

Università degli Studi di Palermo
Cattedra di Ginecologia, Ostetricia e Fisiopatologia della Riproduzione
Umana
Direttore Prof. Antonino Perino

PAPILLOMA VIRUS: ECCO IL VACCINO PER LUI

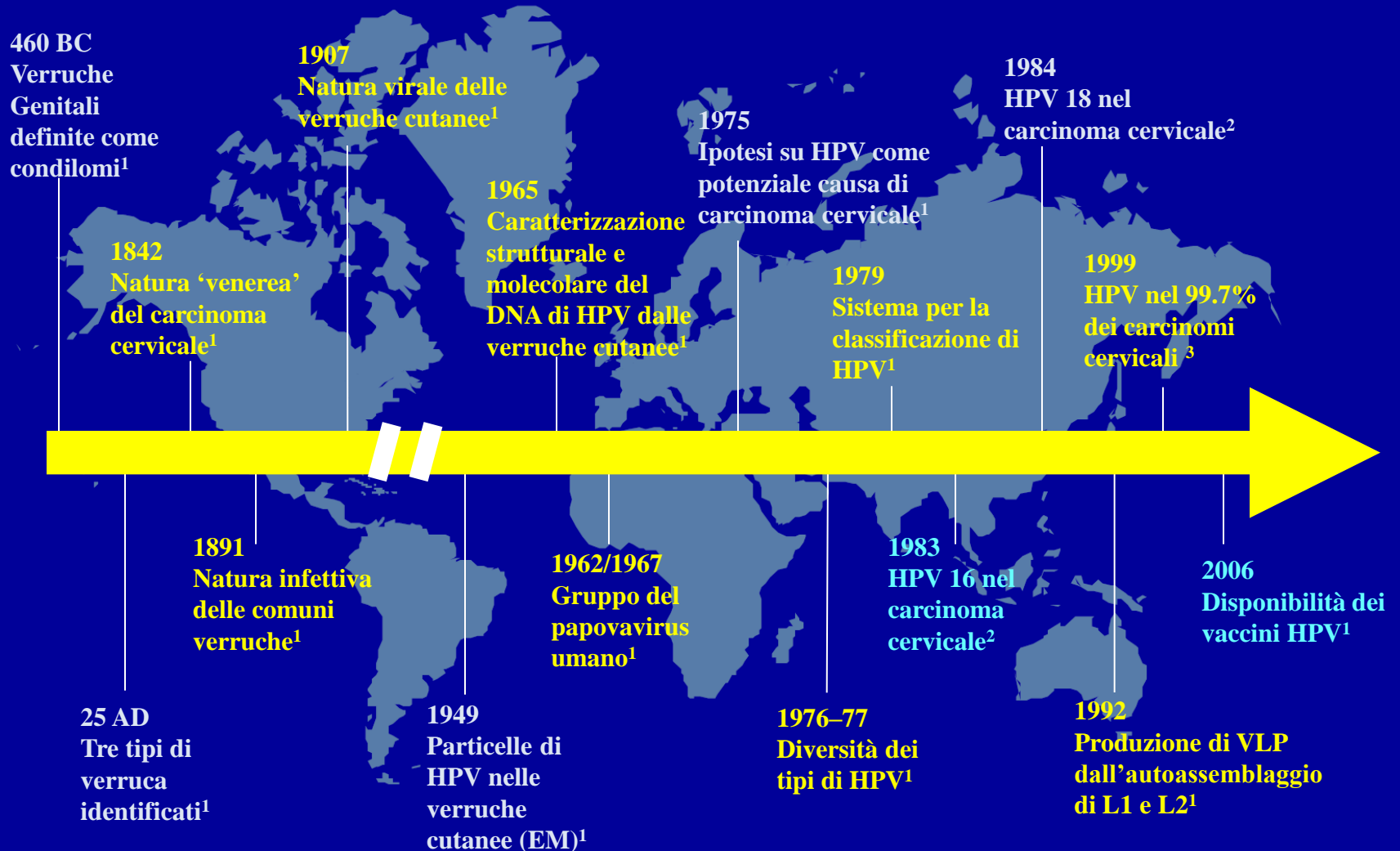


PATOLOGIE EMERGENTI E RIEMERGENTI

Globalizzazione e Salute: l'importanza della Vaccinazione

Martedì, 24 Gennaio 2012
CAMERA DEI DEPUTATI
Palazzo Marini - Sala delle Colonne

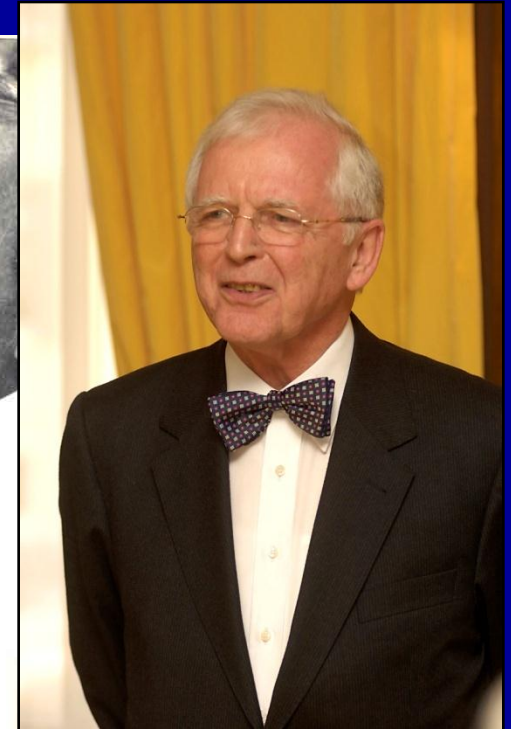
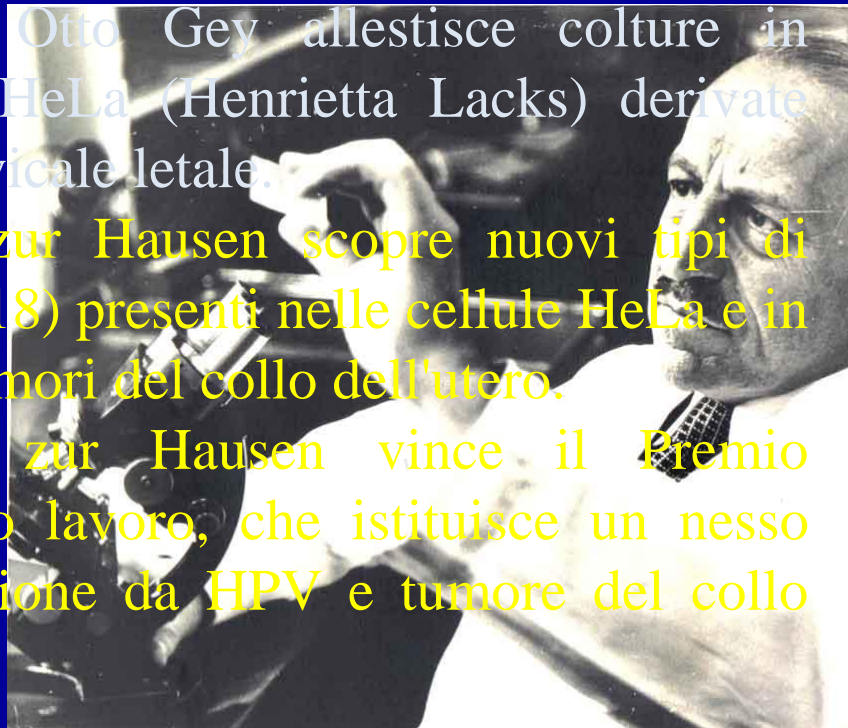
Pietre miliari nella ricerca sull'HPV



1. Syrjänen and Syrjänen. Papillomavirus infections in human pathology. Wiley & Sons, Chichester; 2000. p.1-10; 2. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: From basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002;2:342-350. 3. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-19.

Papillomavirus (HPV) - Storia

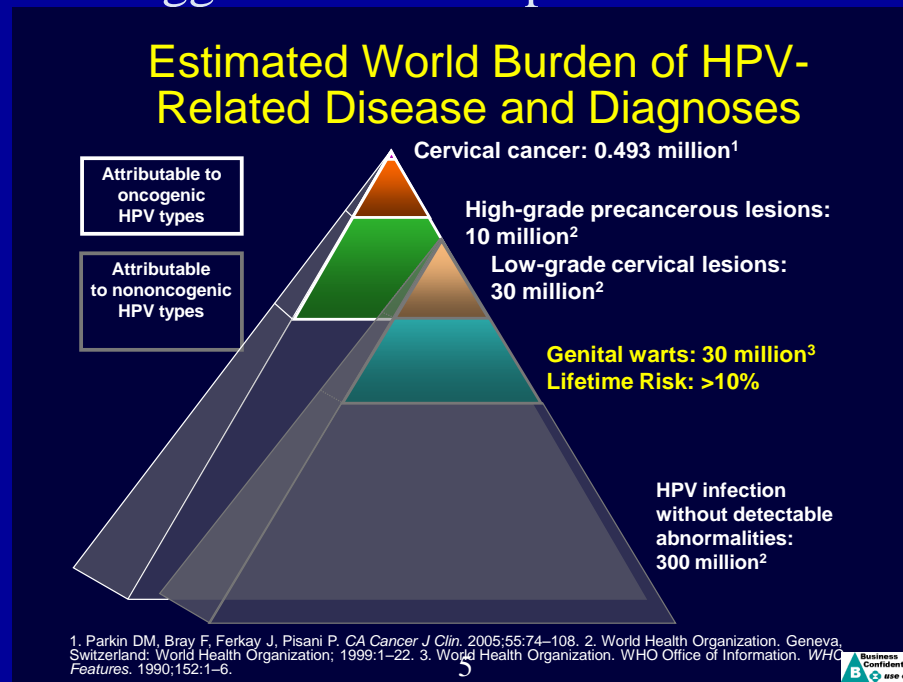
- 1842: Rigoni-Stern riporta che le prostitute hanno maggiore incidenza di cancro cervicale rispetto alle suore.
- 1928: Papanicolaou Georgious sviluppa il "Pap test" tecnica per il rilevamento microscopico di tumori e lesioni pre-tumorali del collo dell'utero.
- 1951: George Otto Gey allestisce colture in vitro di cellule HeLa (Henrietta Lacks) derivate da un cancro cervicale letale.
- 1983: Harald zur Hausen scopre nuovi tipi di HPV (i tipi 16 e 18) presenti nelle cellule HeLa e in altre cellule di tumori del collo dell'utero.
- 2008: Harald zur Hausen vince il Premio Nobel per il suo lavoro, che istituisce un nesso causale tra infezione da HPV e tumore del collo dell'utero.



Harald zur Hausen

Infezione da HPV

- ✓ La più diffusa Malattia Sessualmente Trasmessa (MST) al mondo
- ✓ Il 75% della popolazione sessualmente attiva è infettata almeno una volta nella vita
- ✓ L'infezione da HPV colpisce in modo uguale gli uomini e le donne, ma quest'ultime hanno un maggiore rischio di presentare sintomi



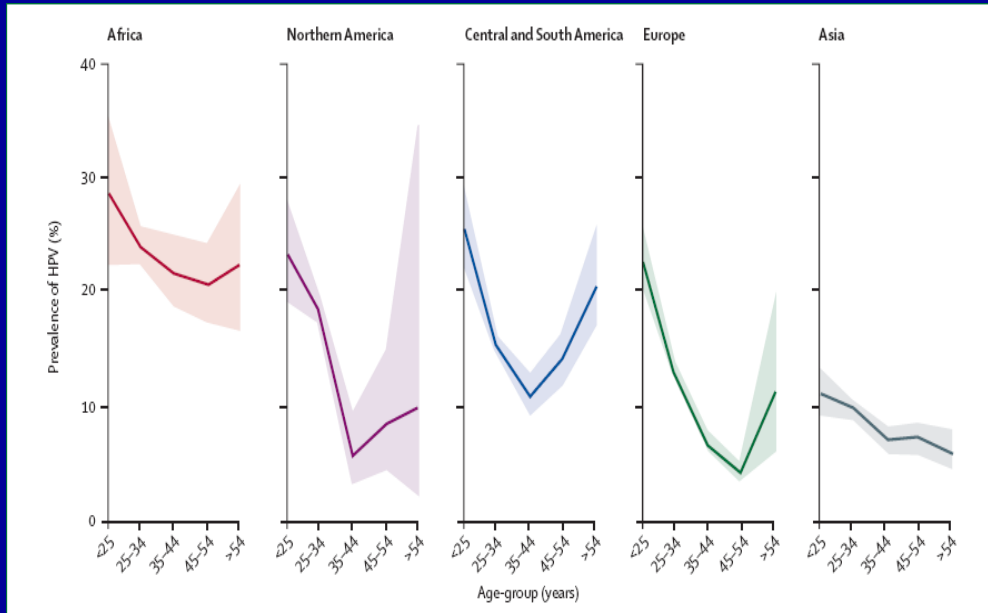
Prevalenza globale dell'infezione genitale da HPV in donne con citologia normale: meta – analisi.



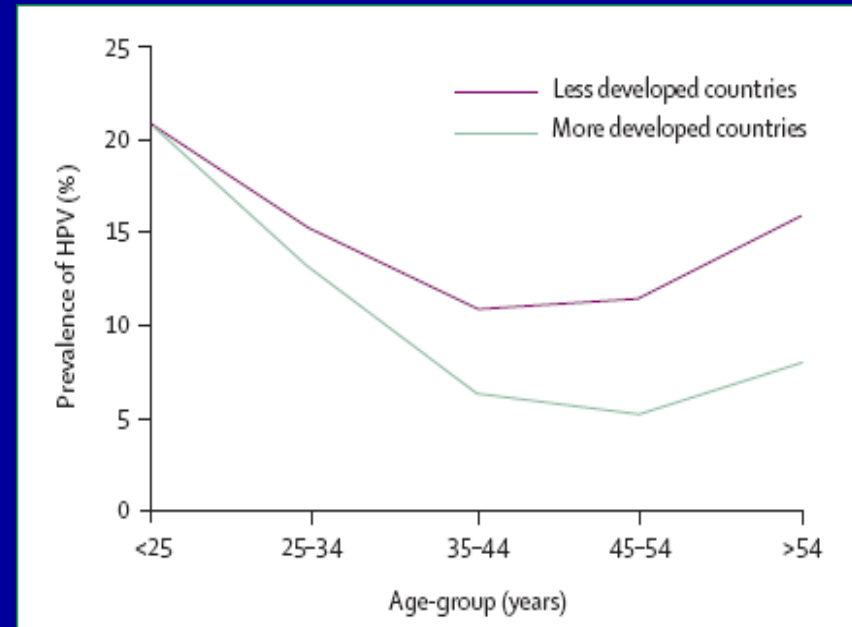
Silvia de Sanjosé, Mireia Diaz, Xavier Castellsagué, Gary Clifford, Laia Bruni, Nubia Muñoz, F Xavier Bosch

Lancet Infect Dis 2007; 7: 453–59

Age-specific HPV prevalence among women with normal cytology, by world region

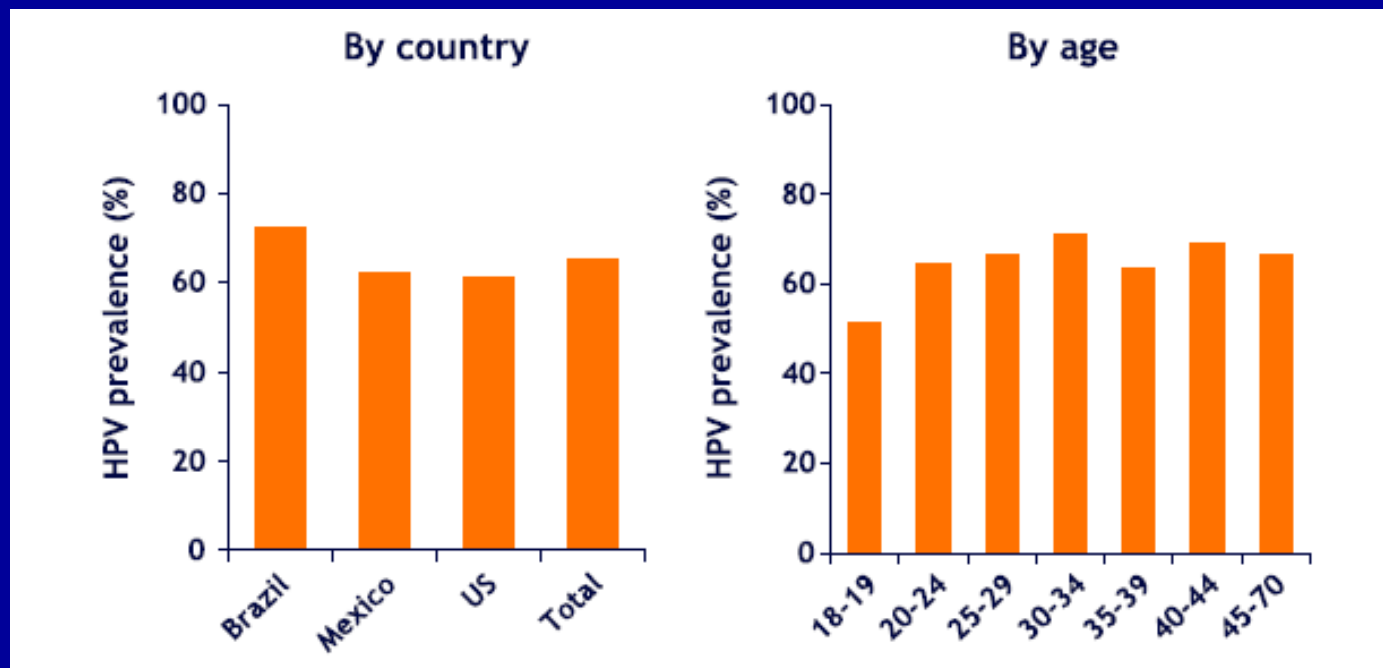


World estimates of the age-specific HPV prevalence by country specific development status



Shaded areas represent 95% CIs.

Prevalenza dell'infezione genitale da HPV nell'uomo



Joel M. Palefsky , Journal of Adolescent Health, 2010

Fattori di rischio per le donne



✓ Comportamento sessuale

- a) Giovane età al primo rapporto sessuale.
- b) Maggior rischio all'aumentare del numero di partner maschili.
- c) Anamnesi positiva per altre MST

✓ Il rischio aumenta per le donne il cui partner sessuale ha avuto più partner sessuali.

✓ Stato Immunitario: maggiore probabilita' di infezione da HPV in donne immunocompromesse

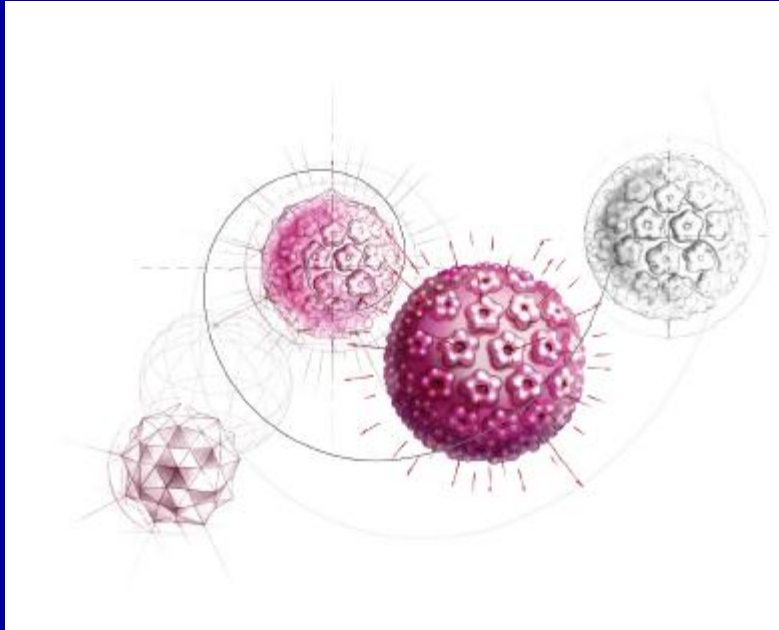
✓ Fumo

Joel M. Palefsky , Journal of Adolescent Health, 2010

Fattori di rischio per i maschi

- ✓ Elevato numero di partner sessuali
- ✓ Rapporti sessuali non protetti
- ✓ Maggior rischio in soggetti omosessuali specie se immunocompromessi
- ✓ Altre MST
- ✓ Fumo





Sono stati identificati più di 200 ceppi di HPV

100 di questi sono caratteristici negli esseri umani

40 genotipi di HPV infettano il tratto anogenitale

18 sono ceppi oncogenici

L'HPV 16 e 18 sono i più diffusi HPV ad alto rischio responsabili del 70% dei tumori cervicali

✓ Genotipi ad alto rischio (HR – HPV):

HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 63, 66, 68, 73, 82.

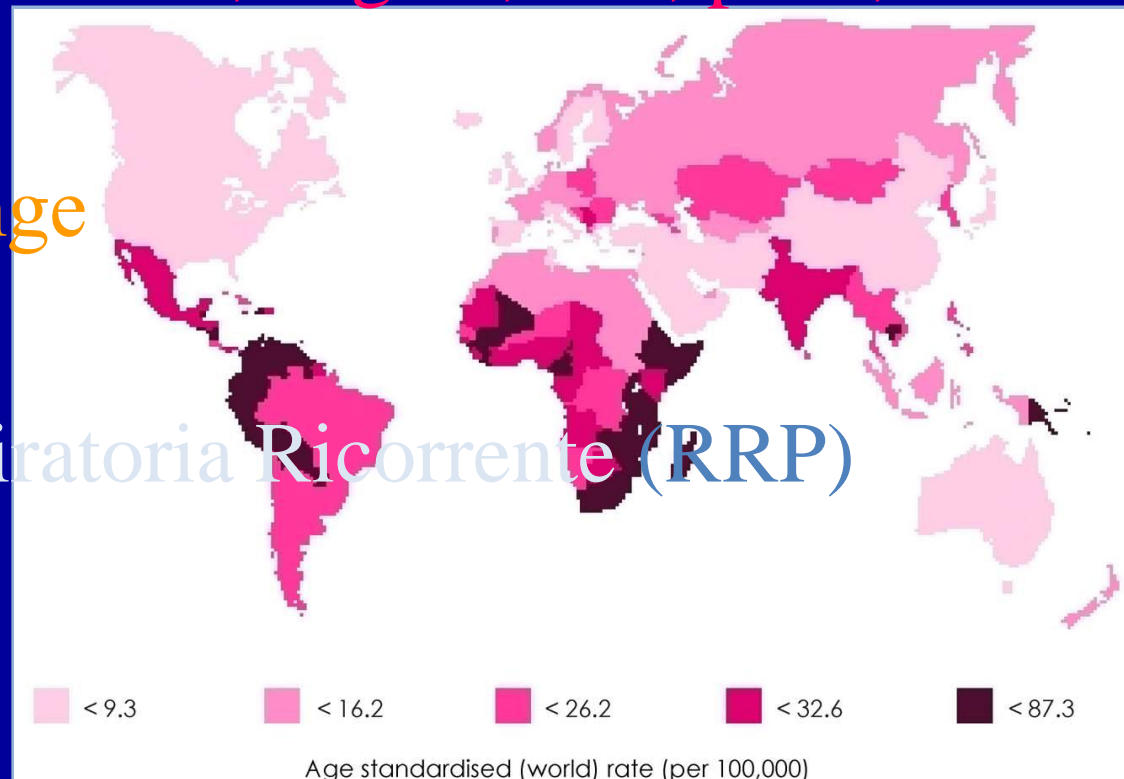
✓ Genotipi a basso rischio (LR – HPV)

HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81.

MALATTIE HPV-ASSOCIATE

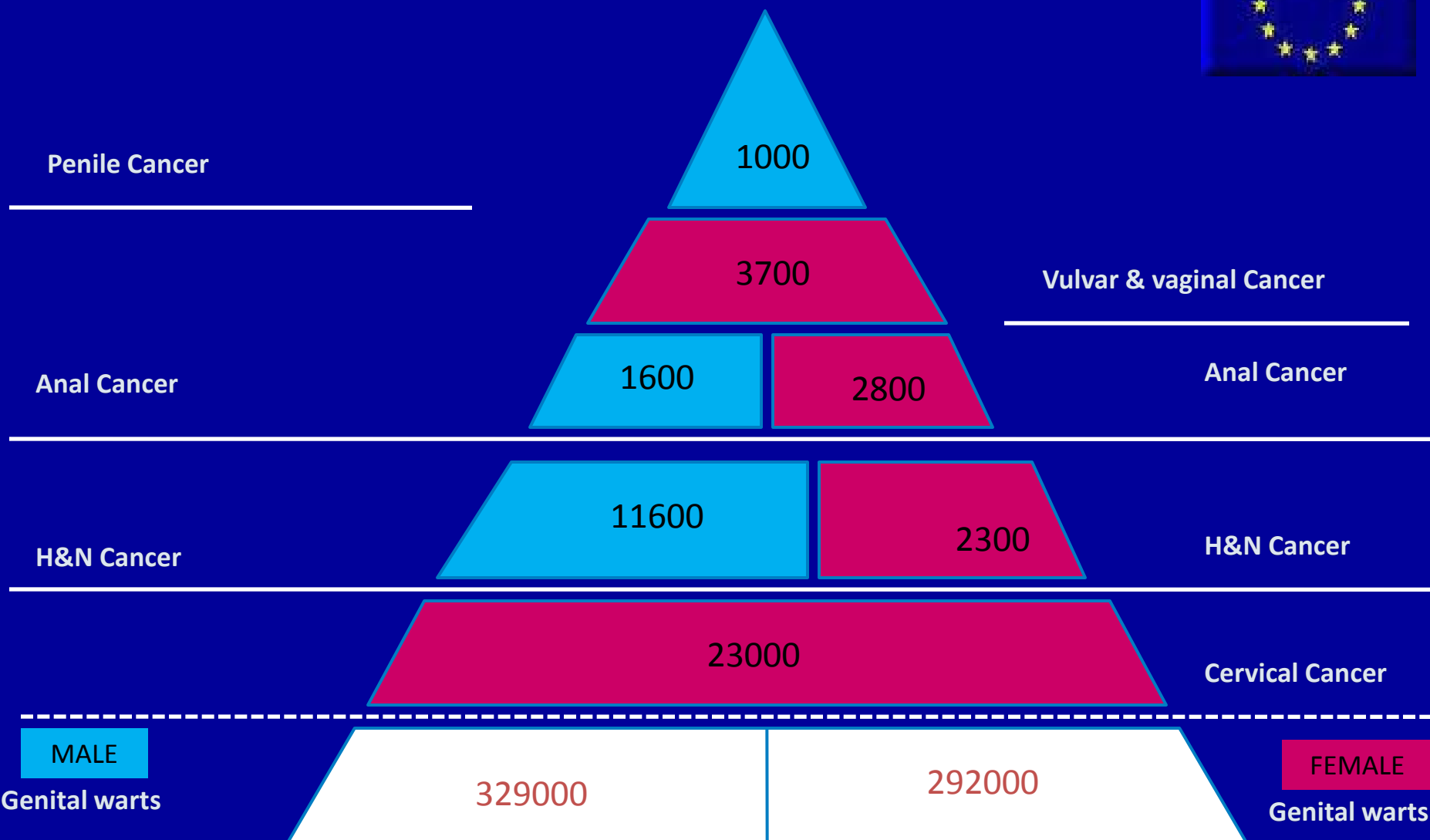
**l'HPV causa il 12% di tutti i tumori nelle donne,
20-25% nei Paesi in via di sviluppo:**

- Cancro cervicale ed i suoi precursori.
- Altri cancri genitali: vulva, vagina, ano, pene, ed i loro precursori
- Cancri dell'orofaringe
- Condilomi genitali
- Papillomatosi Respiratoria Ricorrente (RRP)



Patologie HPV correlate negli uomini e nelle donne in Europa

Globocan 2008



Stima dei casi di cervicocarcinoma nel Mondo

Globocan
2006

Incidenza:

| | |
|--------------------------|---------|
| Paesi industrializzati | 89.100 |
| Paesi in via di sviluppo | 439.900 |

| | |
|-------|---------|
| Mondo | 529.000 |
|-------|---------|

| | |
|--------|---------|
| Morti: | 275.500 |
|--------|---------|



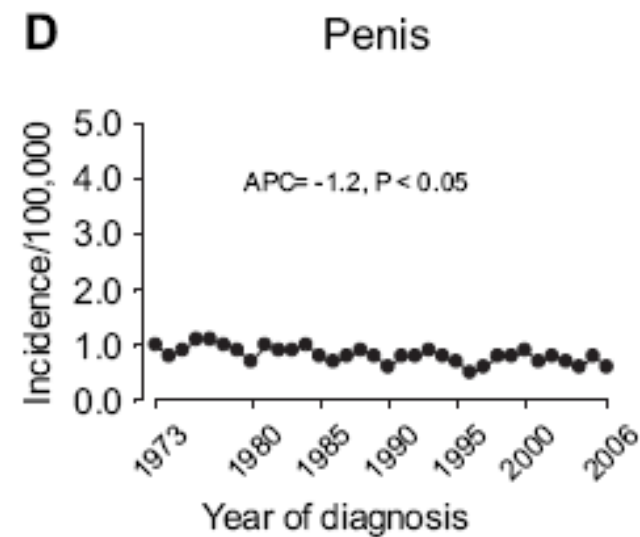
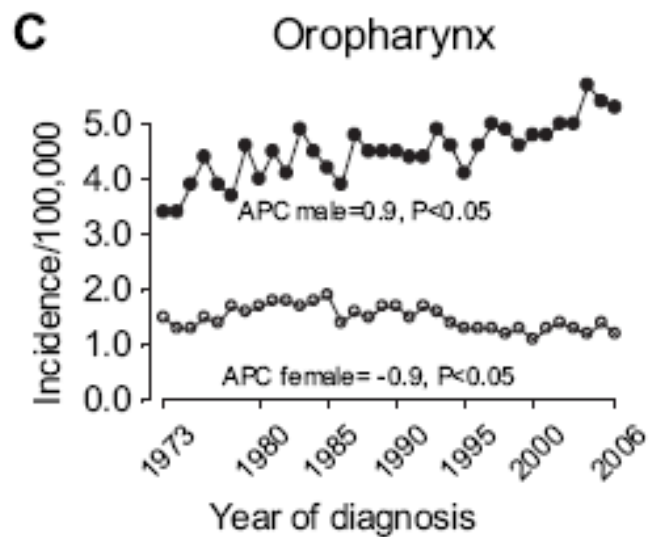
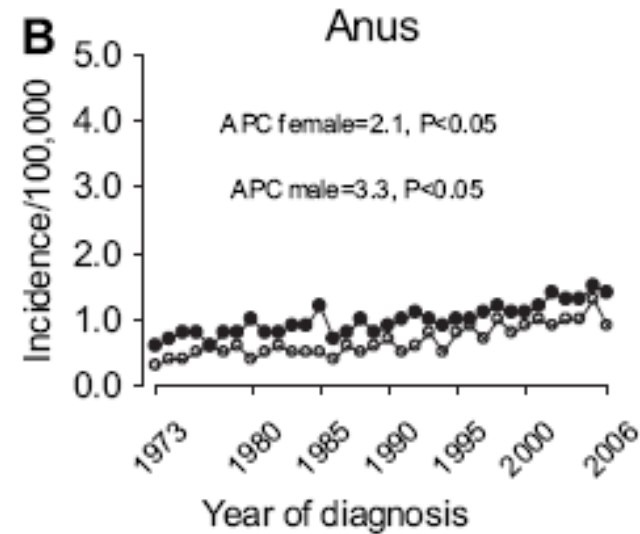
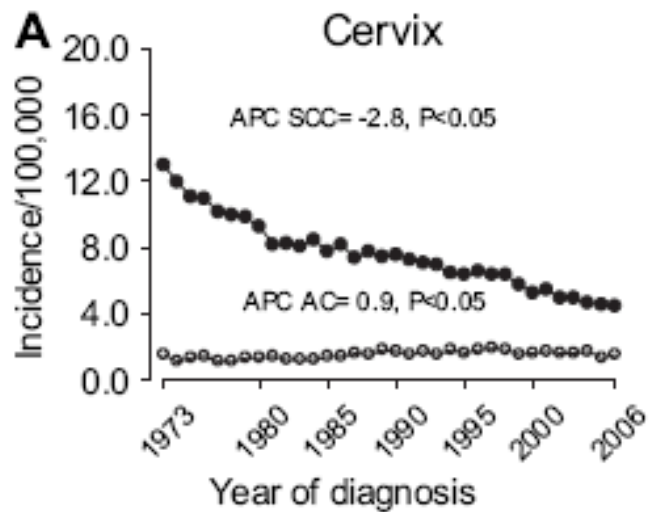
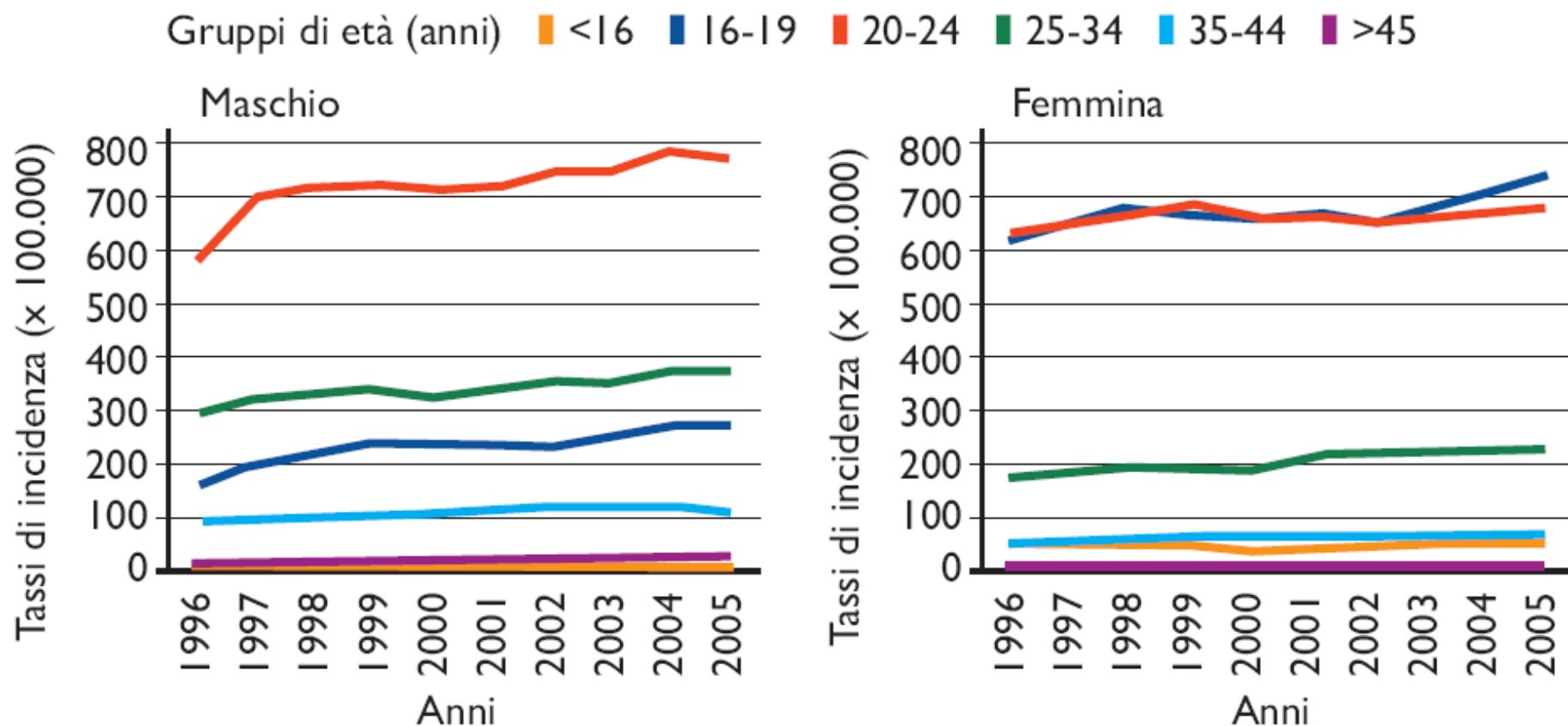


Figura 5. Tassi di incidenza ($\times 100.000$) di nuovi casi di condilomi per sesso e classi di età nel periodo 1996-2005



Fonte: HPA, 2006 [5].








Tabella 4. Distribuzione delle diagnosi di IST (Sistema di Sorveglianza Sentinella delle IST, 1991-2007)

| | N. | % |
|--|---------------|--------------|
| Condilomi genitali | 16.791 | 33,0 |
| Infezioni NG_NC | 12.861 | 25,3 |
| Uretrite o cervicite da <i>Chlamydia trachomatis</i> | 3.841 | 7,5 |
| Herpes genitale | 3.279 | 6,4 |
| Gonorrea | 3.257 | 6,4 |
| Sifilide primaria o secondaria | 2.429 | 4,8 |
| Cervico-vaginite da <i>Trichomonas vaginalis</i> | 361 | 0,7 |
| Altre* | 8.077 | 15,9 |
| Totale | 50.896 | 100,0 |

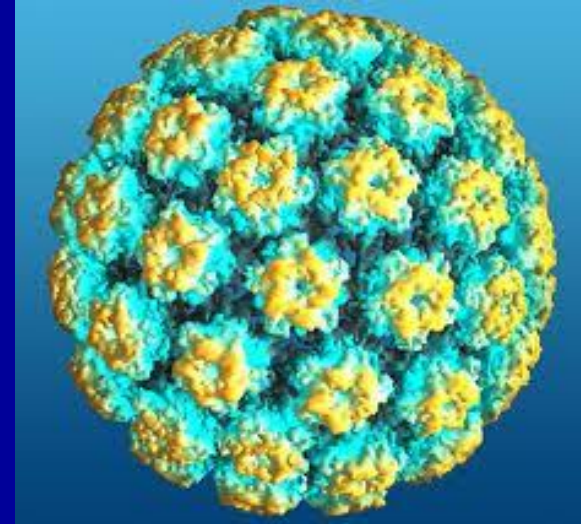
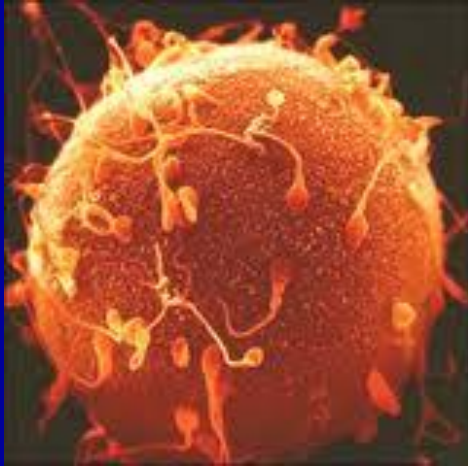
* Linfogramuloma venereo, pediculosi pube, mollusco contagioso, ulcera molle, malattia infiammatoria pelvica.

Fonte: Suligoi, 2010 [6].

Numero di nuovi casi di patologia, percentuali attribuibili all'infezione da HPV e costi sanitari totali delle 7 maggiori patologie HPV correlate (esclusa la patologia cervicale)

| Variable | Incidence new case in 2003 (n) | HPV -6/11 or -16/18 attributable fraction (%) | Total lifetime cost of new cases occurring in 2003 (million \$) |
|--|--------------------------------|---|---|
| JORRP  | 1,500 | 100 | 82.2 |
| Anogenital warts  | 500,000 | 90 | 171 |
| Anal cancer  | 4,000 | 82.8 | 92 |
| Penile cancer  | 1,145 | 25.2 | 4.4 |
| Vaginal cancer  | 1,077 | 32 | 7.1 |
| Vulvar cancer  | 4,000 | 32 | 23.1 |
| Mouth and oropharyngeal cancer  | 17,500 | 6.6 | 38.1 |
| All conditions | | | 418 |

HPV e Riproduzione umana



HPV e Liquido Seminale

Human papillomavirus found in sperm head of young adult males affects the progressive motility

Carlo Foresta, M.D.,^a Andrea Garolla, M.D.,^a Daniela Zuccarello, M.D.,^a Damiano Pizzol, M.S.,^a Afra Moretti, B.Sc.,^a Luisa Barzon, M.D.,^b and Giorgio Palù, M.D.^b

Fertility and Sterility® Vol. 93, No. 3, February 2010

Clinical and prognostic significance of human papillomavirus DNA in the sperm or exfoliated cells of infertile patients and subjects with risk factors

Carlo Foresta, M.D.,^a Damiano Pizzol, M.S.,^a Afra Moretti, B.Sc.,^a Luisa Barzon, M.D.,^b Giorgio Palù, M.D.,^b and Andrea Garolla, M.D.^a

Fertility and Sterility® Vol. 94, No. 5, October 2010

ORIGINAL ARTICLE

Human papilloma virus in the sperm cryobank: an emerging problem?

C. Foresta, A. Ferlin, A. Bertoldo, C. Patassini, D. Zuccarello and A. Garolla

2010 European Academy of Andrology • *International Journal of Andrology* **33**, 1–5

Prevalence of cervical human papillomavirus in women undergoing in vitro fertilization and association with outcome

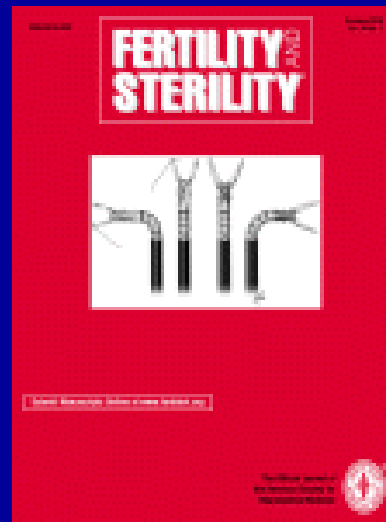
- The human papillomavirus (HPV) is the most common viral sexually transmitted disease affecting reproductive-aged women.
- **STDs are a major cause of infertility. However, possible links between HPV infection and infertility have not been systematically investigated.**



S.D.Spandorfer et al Fert Ster Vol 86, Issue 3, Pages 765-767 Sept. 2006

Human Papillomavirus Infection in Couples Undergoing In-vitro Fertilization Procedures: Impact on Reproductive Outcomes

A. Perino, L. Giovannelli, R. Schillaci, G. Ruvo, F. P. Fiorentino, P. Alimondi, E. Cefalù, P. Ammatuna



Fertility and Sterility (Fertil Steril. 2011;95:1845-8)

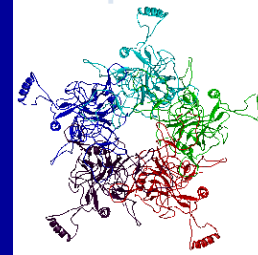
THE HUMAN PAPILLOMAVIRUS VACCINES

- Due vaccini profilattici contro il Papilloma Virus Umano (HPV) sono stati rilasciati in Europe:
- Gardasil (Emea AIC Sept 2006) : **6,11,16,18**
- Cervarix (Emea AIC Sept 2007) : **16, 18**

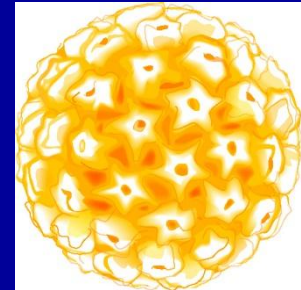
L1 protein



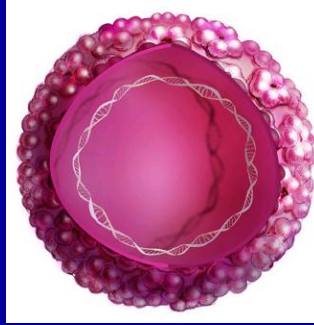
L1 capsomere



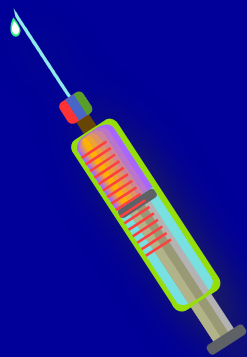
VLP



- Entrambi i vaccini sono costituiti da una particella simil virale L1 (L1 VLP) e non sono infettivi
- Entrambi i vaccini hanno un ottimo profilo di sicurezza

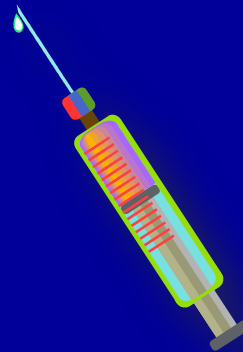


I vaccini contro l'HPV sono somministrati in 3 dosi e in 6 mesi. Le teorie immunutarie e i dati sperimentali suggeriscono una prima dose iniziale (prime), seguita da una seconda dose di incremento (boost) e una terza dose per una protezione a lungo termine (higher, longer term titers)



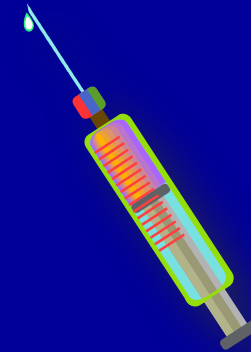
Prime

Schedule: baseline



Boost

2 months



Higher, longer term titers

6 months

THE HUMAN PAPILLOMAVIRUS VACCINE



- **Entrambi i vaccini proteggono contro gli HPV ad alto rischio 16 e 18, responsabili del 73% dei tumori della cervice uterina in Europa**
- **Solo il qHPV vaccine protegge anche contro gli HPV 6 e 11 responsabili del 90% dei condilomi ano-genitali.**

I RISULTATI DEI TRIALS

EFFICACIA (per-protocol analysis: naïve-population)

| Vaccine/Endpoint/HPV type | Vaccine | | Control | | Vaccine efficacy | |
|--|---------|-------|---------|-------|------------------|--------------|
| | No. | Cases | No. | Cases | % | (CI*) |
| Bivalent vaccine (HPV2)[†] | | | | | | (96.1% CI) |
| CIN2/3 or AIS [§] | | | | | | |
| HPV 16 and/or 18 | 7,344 | 4 | 7,312 | 56 | 92.9 | (79.9–98.3) |
| HPV 16 | 6,303 | 2 | 6,165 | 46 | 95.7 | (82.9–99.6) |
| HPV 18 | 6,794 | 2 | 6,746 | 15 | 86.7 | (39.7–98.7) |
| Quadrivalent vaccine (HPV4)[¶] | | | | | | (95% CI) |
| CIN2/3 or AIS ^{**} | | | | | | |
| HPV 6, 11, 16, and/or 18 | 7,864 | 2 | 7,865 | 110 | 98.2 | (93.3–99.8) |
| HPV 16 | 6,647 | 2 | 6,455 | 81 | 97.6 | (91.1–99.7) |
| HPV 18 | 7,382 | 0 | 7,316 | 29 | 100.0 | (86.6–100.0) |
| VIN2/3 or ValN2/3 ^{**} | | | | | | |
| HPV 6, 11, 16, and/or 18 | 7,900 | 0 | 7,902 | 23 | 100.0 | (82.6–100.0) |
| HPV 16 | 6,654 | 0 | 6,467 | 17 | 100.0 | (76.5–100.0) |
| HPV 18 | 7,414 | 0 | 7,343 | 2 | 100.0 | (<0–100.0) |
| Genital warts ^{††} | | | | | | |
| HPV 6 and/or 11 | 6,932 | 2 | 6,856 | 189 | 99.0 | (96.2–99.9) |

Efficacy of Quadrivalent HPV Vaccine against HPV Infection and Disease in Males

Anna R. Giuliano et al.



The New England Journal of Medicine. february 3, 2011 vol. 364 no. 5

Efficacy of Quadrivalent Vaccine Efficacy against External Genital Lesions in the Per-Protocol Population.

| Variable | Quadrivalent HPV Vaccine | | | | Placebo | | | | Observed Efficacy | |
|--------------------------------------|--------------------------|----------------------------|-------------------|--|-----------------|----------------------------|-------------------|--|----------------------|----------|
| | No. of Subjects | Cases of EGL <i>no.</i> | Person-Yr at Risk | Rate <i>no./100 person-yr at risk</i> | No. of Subjects | Cases of EGL <i>no.</i> | Person-Yr at Risk | Rate <i>no./100 person-yr at risk</i> | % (95% CI) | P Value† |
| HPV type | | | | | | | | | | |
| Any type‡ | 1275 | 6 | 3172.9 | 0.20 | 1270 | 36 | 3081.1 | 1.20 | 83.8 (61.2 to 94.4) | <0.001 |
| Type 6, 11, 16, or 18§ | 1397 | 3 | 2830.9 | 0.11 | 1408 | 31 | 2812.2 | 1.10 | 90.4 (69.2 to 98.1) | |
| Type 6 | 1245 | 3 | 2562.3 | 0.12 | 1244 | 19 | 2553.8 | 0.74 | 84.3 (46.5 to 97.0) | |
| Type 11 | 1245 | 1 | 2563.7 | 0.04 | 1244 | 11 | 2552.6 | 0.43 | 90.9 (37.7 to 99.8) | |
| Type 16 | 1295 | 0 | 2644.0 | 0.00 | 1271 | 2 | 2586.2 | 0.08 | 100 (–420.8 to 100) | |
| Type 18 | 1335 | 0 | 2723.3 | 0.00 | 1354 | 1 | 2726.6 | 0.04 | 100 (–380.46 to 100) | |
| Sexual orientation | | | | | | | | | | |
| Heterosexual males | 1200 | 2 | 2594.1 | 0.08 | 1198 | 26 | 2563.3 | 1.01 | 92.4 (69.6 to 99.1) | |
| Males who had sex with male partners | 197 | 1 | 236.8 | 0.42 | 210 | 5 | 248.9 | 2.01 | 79.0 (–87.9 to 99.6) | |
| Lesion type | | | | | | | | | | |
| Condyloma acuminatum | 1397 | 3 | 2830.9 | 0.11 | 1408 | 28 | 2813.9 | 1.00 | 89.4 (65.5 to 97.9) | |
| All PIN lesions | 1397 | 0 | 2833.3 | 0.00 | 1408 | 3 | 2824.5 | 0.11 | 100 (–141.2 to 100) | |
| PIN grade 1 | 1397 | 0 | 2833.3 | 0.00 | 1408 | 2 | 2826.0 | 0.07 | 100 (–431.1 to 100) | |
| PIN grade 2 or 3 | 1397 | 0 | 2833.3 | 0.00 | 1408 | 1 | 2824.7 | 0.04 | 100 (–3788.2 to 100) | |
| Penile, perianal, or perineal cancer | 1397 | 0 | 2833.3 | 0.00 | 1408 | 0 | 2826.2 | 0.00 | — | |

Efficacia del vaccino quadrivalente anti HPV nella prevenzione della neoplasia anale intraepiteliale tra i giovani maschi omosessuali

Joel Palefsky

Department of Medicine, University of California, San Francisco, CA, USA.

La maggior parte dei **cancri anali** sono associati al virus HPV in particolare il **genotipo 16**.

Tuttavia l'incidenza annuale di cancro anale (2 per 100.000) nella popolazione generale, risulta essere significativamente più elevato nei **maschi omosessuali** (40 per 100.000) e raddoppia nei **maschi omosessuali HIV positivi** (80 per 100.000).

Lo screening ed il trattamento della neoplasia anale intraepiteliale (AIN), precursore del cancro anale, non sono ancora standardizzati e pertanto è auspicabile l'attuazione di una campagna di prevenzione anche per tale neoplasia.

Per Protocol Population

| | Quadrivalent HPV vaccine (N=299) | | Placebo (N=299) | | | |
|--|-------------------------------------|-------|--------------------|-------|-----------------|------------------|
| | n | Cases | n | Cases | Efficacy (%) | CI |
| HPV 6/11/16/18 related AIN and anal cancer | 194 | 5 | 208 | 24 | 77.5 | (39.6 to 93.3) |
| <u>By lesion type</u> | | | | | | |
| AIN 1 | 194 | 4 | 208 | 16 | 73.0 | (16.3 to 93.4) |
| Condyloma acuminata | 194 | 0 | 208 | 6 | 100 | (8.2 to 100) |
| Non-acuminate | 194 | 4 | 208 | 11 | 60.4 | (-33.5 to 90.8) |
| AIN 2 or worse | 194 | 3 | 208 | 13 | 74.9 | (8.8 to 95.4) |
| AIN 2 | 194 | 2 | 208 | 9 | 75.8 | (-16.9 to 97.5) |
| AIN 3 | 194 | 2 | 208 | 6 | 63.7 | (-103.0 to 96.4) |
| Anal cancer | 194 | 0 | 208 | 0 | NA | NA |

il vaccino quadrivalente anti HPV si è dimostrato efficace nel prevenire lesioni anali intraepiteliale nei maschi omosessuali negativi ai genotipi verso cui il vaccino è diretto

Dati sulla sicurezza del vaccino anti HPV nell'uomo

Table 5. Clinical Adverse Events during the Study in the Participants in the Analysis Population Who Had Follow-up Data.

| Adverse Event | qHPV Vaccine (N = 288) | Placebo (N = 289) |
|-------------------------|---------------------------|----------------------|
| | <i>number (percent)</i> | |
| None | 87 (30.2) | 85 (29.4) |
| Any | 201 (69.8) | 204 (70.6) |
| At injection site* | 167 (58.0) | 171 (59.2) |
| Systemic† | 112 (38.9) | 125 (43.3) |
| Vaccine-related‡ | 183 (63.5) | 185 (64.0) |
| At injection site | 167 (58.0) | 170 (58.8) |
| Systemic | 52 (18.1) | 54 (18.7) |
| Serious§ | 2 (0.7) | 0 |
| Death | 0 | 0 |
| Serious vaccine-related | 0 | 0 |

Vaccino anti HPV: non più solo per le donne

HPV vaccine recommended for young males

Amber Antonopoulos

November 8, 2011

Filed under [Health & Life](#)

For today's youth, there is a way to prevent the most commonly occurring sexually transmitted disease, directly responsible for many cancers, even long before becoming sexually active.

On Oct. 25, the Center for Disease Control and Prevention's Advisory Committee on Immunization Practices extended their recommendation for the human papillomavirus quadrivalent vaccine to be routinely administered to 11 and 12-year-old boys.

Prior to this announcement, the vaccine was only recommended for females.

"[The ACIP] thought that there was likely to be additional benefit to girls and women by reducing the spread of the virus, but they did think that the burden of disease in males alone was sufficient to recommend the vaccine," said Dr. Anne Schuchat,



Photo Credit: Illustrated by David Hawkins

Rilevanti motivazioni cliniche e di equità sociale sostengono l'estensione dell'indicazione del vaccino HPV alla popolazione maschile

Consensus Conference 2011

**SULLE PATOLOGIE DA PAPILOMAVIRUS
UMANO NEL MASCHIO**



siams
Società Italiana di Andrologia
e Medicina della Sexualità



- **Per motivi di prevenzione ed equità sociale si raccomanda la vaccinazione del maschio 12enne**
- **Si ritiene opportuno che le Regioni attivino un programma di vaccinazione HPV in regime di co-payment anche per i maschi, così come avviene già con il sesso femminile.**
- **Particolare attenzione alla vaccinazione nei soggetti immunodepressi, in particolare nei soggetti trapiantati.**



- **Maggior sensibilizzazione per adeguate coperture vaccinali alle coorti femminili al fine di ridurre la morbilità nel maschio.**
- **L'attuazione di una campagna di sensibilizzazione generale non solo sui condilomi ma su tutte le patologie HPV-correlate attraverso tutti i canali istituzionali.**
- **Un approfondimento della ricerca finalizzata al problema della fertilità.**



THANK YOU



Prevalence of cervical human papillomavirus in women undergoing in vitro fertilization and association with outcome

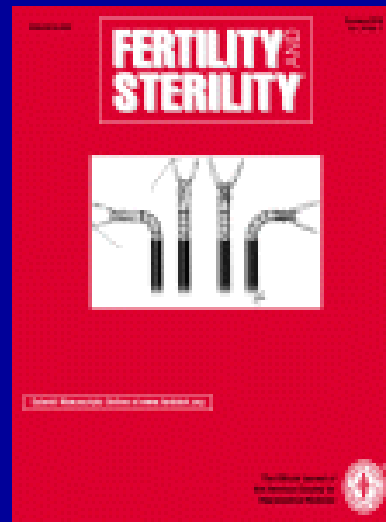
- The human papillomavirus (HPV) is the most common viral sexually transmitted disease affecting reproductive-aged women.
- **STDs are a major cause of infertility. However, possible links between HPV infection and infertility have not been systematically investigated.**



S.D.Spandorfer et al Fert Ster Vol 86, Issue 3, Pages 765-767 Sept. 2006

Human Papillomavirus Infection in Couples Undergoing In-vitro Fertilization Procedures: Impact on Reproductive Outcomes

A. Perino, L. Giovannelli, R. Schillaci, G. Ruvo, F. P. Fiorentino, P. Alimondi, E. Cefalù, P. Ammatuna



Fertility and Sterility (Fertil Steril. 2011;95:1845-8)

Placental infection with human papillomavirus is associated with spontaneous preterm delivery

L.M. Gomez, Y. Ma, C. Ho, C.M. McGrath, D.B. Nelson and S. Parry

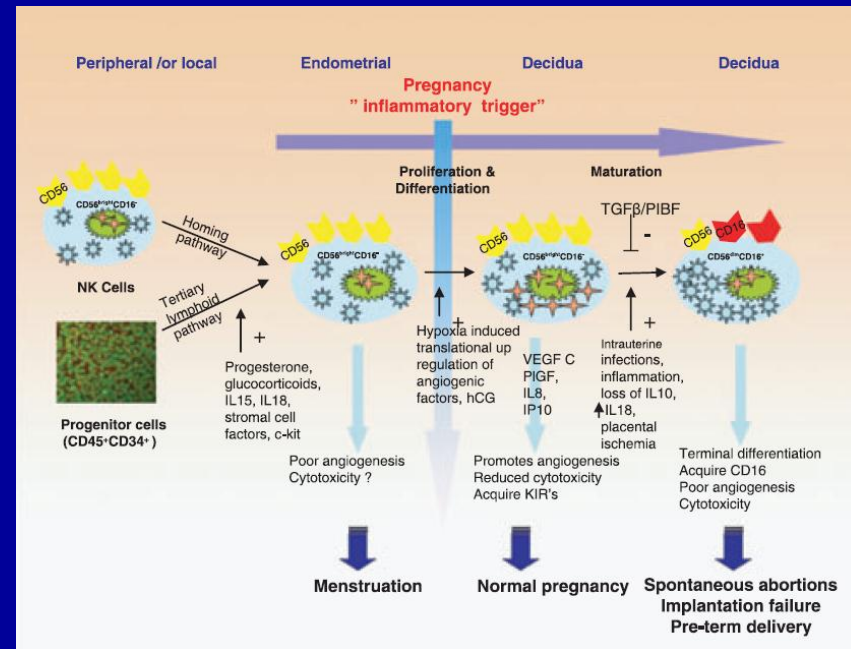


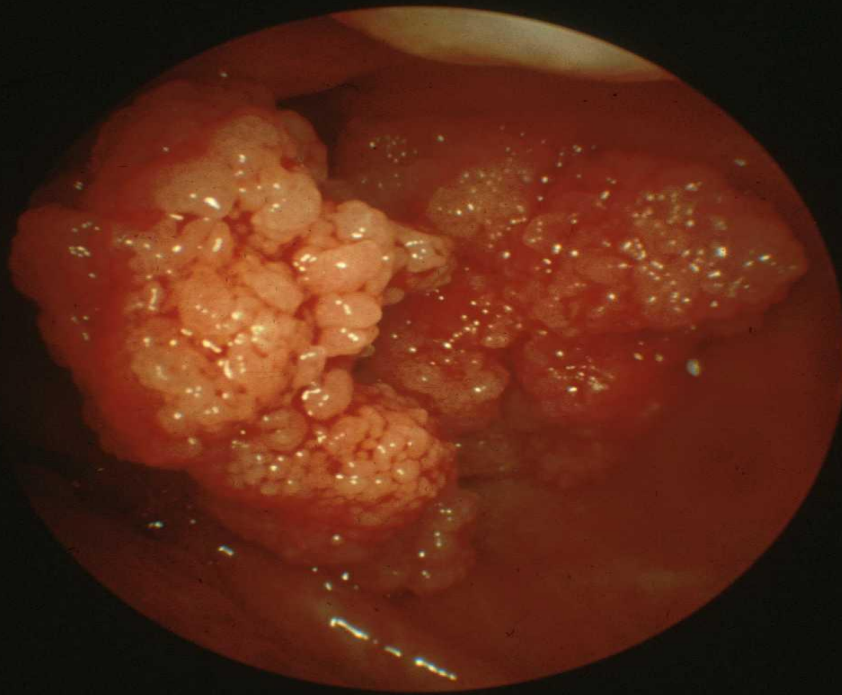
Human Reproduction Vol.23, No.3 pp. 709–
715, 2008

HPV and Human Reproduction

There is no definitive explanation as to why the HPV infection rate may be increased in pregnancy. However, hypotheses include:

- up-regulation of HPV gene expression by increased glucocorticoid and progesterone production
- Decreased suppression of the infection associated with reduction in NK cells in helper T cell type 1 mediated response





**Severe
Laryngeal
Papilloma or
Juvenile-Onset
Recurrent
Respiratory
Papillomatosis
(JORPP)**



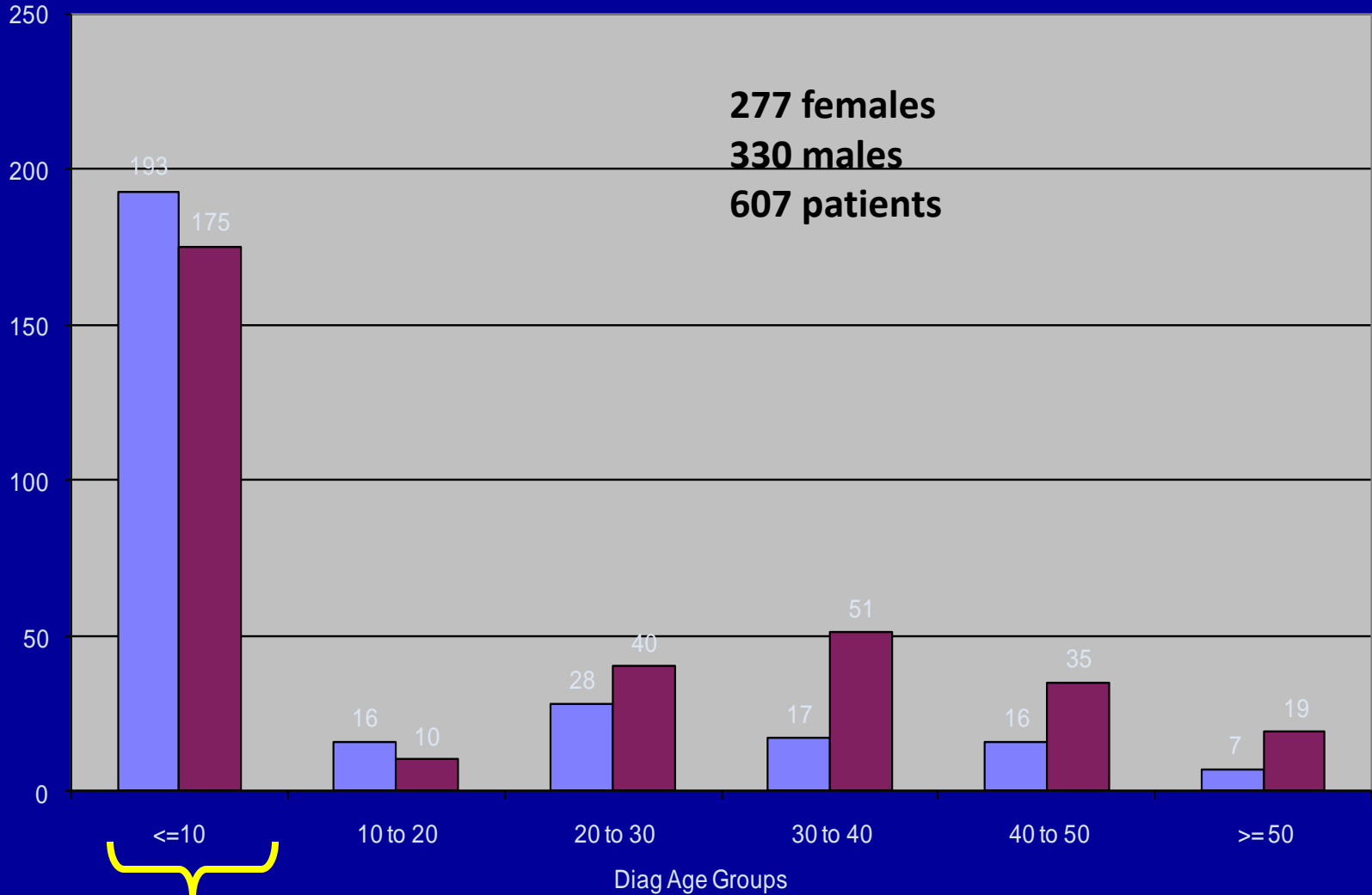


- The so-called “low-risk” HPV types 6 and 11 have a predilection to target the mucosal epithelium of the larynx and surrounding tissues.

What is laryngeal papillomatosis?

- Infection of infants is generally attributed to exposure to genital warts in the birth canal. Yet, only about 1/150 births to mothers with genital HPV ultimately develop symptomatic disease.
- **Laryngeal papillomas will compromise voice quality and can acutely restrict the airway.**
- A tracheotomy may be performed to avoid life-threatening airway obstruction, and has been reported in 14% of juvenile cases.
- **Case reports of respiratory papillomatosis-associated deaths are rare.**

RRP Patients vs. Diagnosis Age



females males

Courtesy of Bill Stern, RRPf

STAGING

