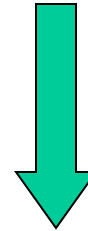


# PREVENZIONE PRIMARIA del carcinoma del collo dell'utero

1. Stile di vita
2. Vaccino anti-HPV

# La Prevenzione Primaria basata sullo stile di vita non è immediata e ancora poco convincente



- Abitudini sessuali
  - Età precoce inizio dei rapporti
  - Numero alto di partners
  - Rapporti non protetti
- Contraccezione orale prolungata
- Dieta povera di vitamine
- Fumo

Astinenza

Circoncisione

Condom (protezione  
incompleta 70%)

Vit A (dieta)

Fumo (evitare)

Pillola < 5 anni



**VACCINO**

Background

# Tipi di vaccini per HPV e malattia HPV correlata

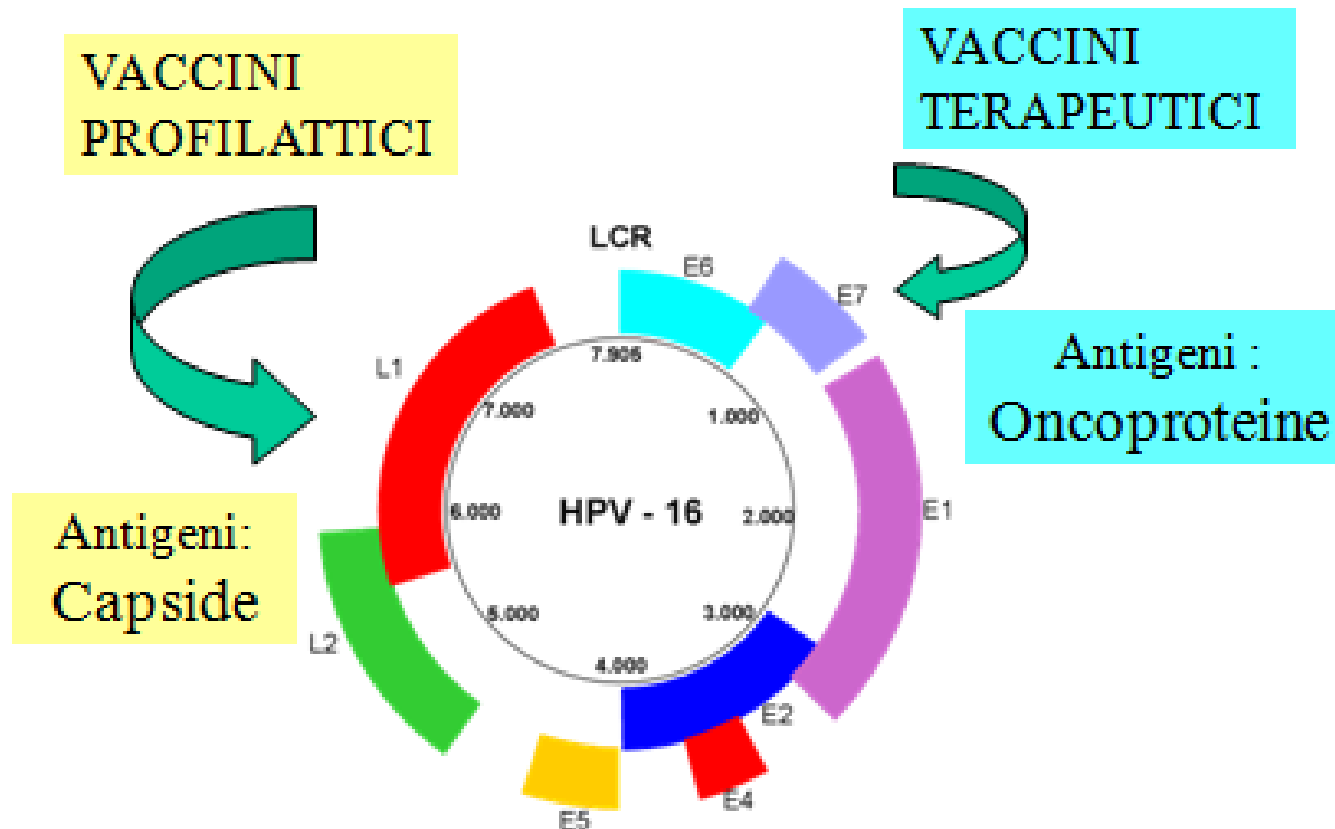
VACCINI  
PROFILATTICI

VACCINI  
TERAPEUTICI

Diffusione clinica

Ricerca

# Meccanismo d'azione dei vaccini



VACCINI  
PROFILATTICI



Capside



Anticorpi anti HPV



Bloccare l'entrata del virus  
nella cellula

VACCINI  
TERAPEUTICI



Oncoproteine



T cells citotossiche  
specifiche



Eliminare la cellula  
infetta/malata

# Meccanismo del vaccino profilattico

## **Antigeni virali \***

prodotti in laboratorio molto simili agli antigeni del capsid originale del virus (VLP)



Iniezione sottocutanea



Stimolazione della **risposta immunitaria del soggetto**

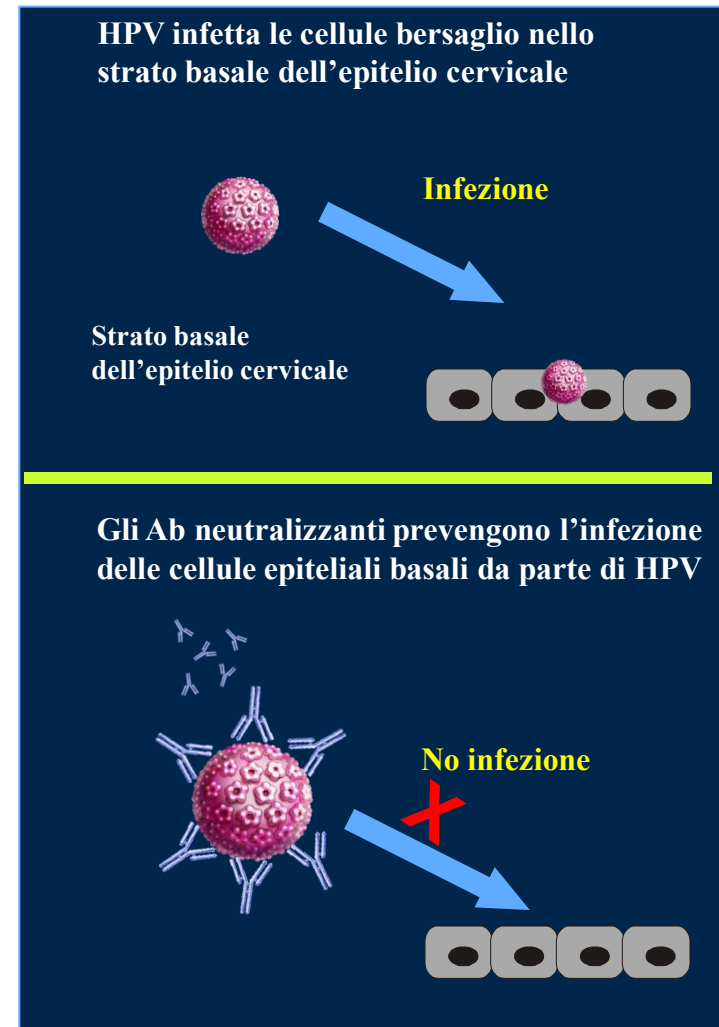
*\* NB. Non contengono DNA oncogeno virale*



# Vaccino HPV: ruolo degli Ab neutralizzanti

- La vaccinazione previene l'infezione mediante l'induzione alla produzione di **anticorpi neutralizzanti**
- Gli anticorpi neutralizzanti sono nel **muco cervicale**, si legano a siti presenti sul capside virale e prevengono l'infezione della cellula ospite

*Il principale meccanismo di protezione della vaccinazione nei confronti dell'infezione è rappresentato dagli Ab neutralizzanti*  
WHO 2007



# Vaccini profilattici attuali basati su Virus Like Protein -L1 di HPV 16-18

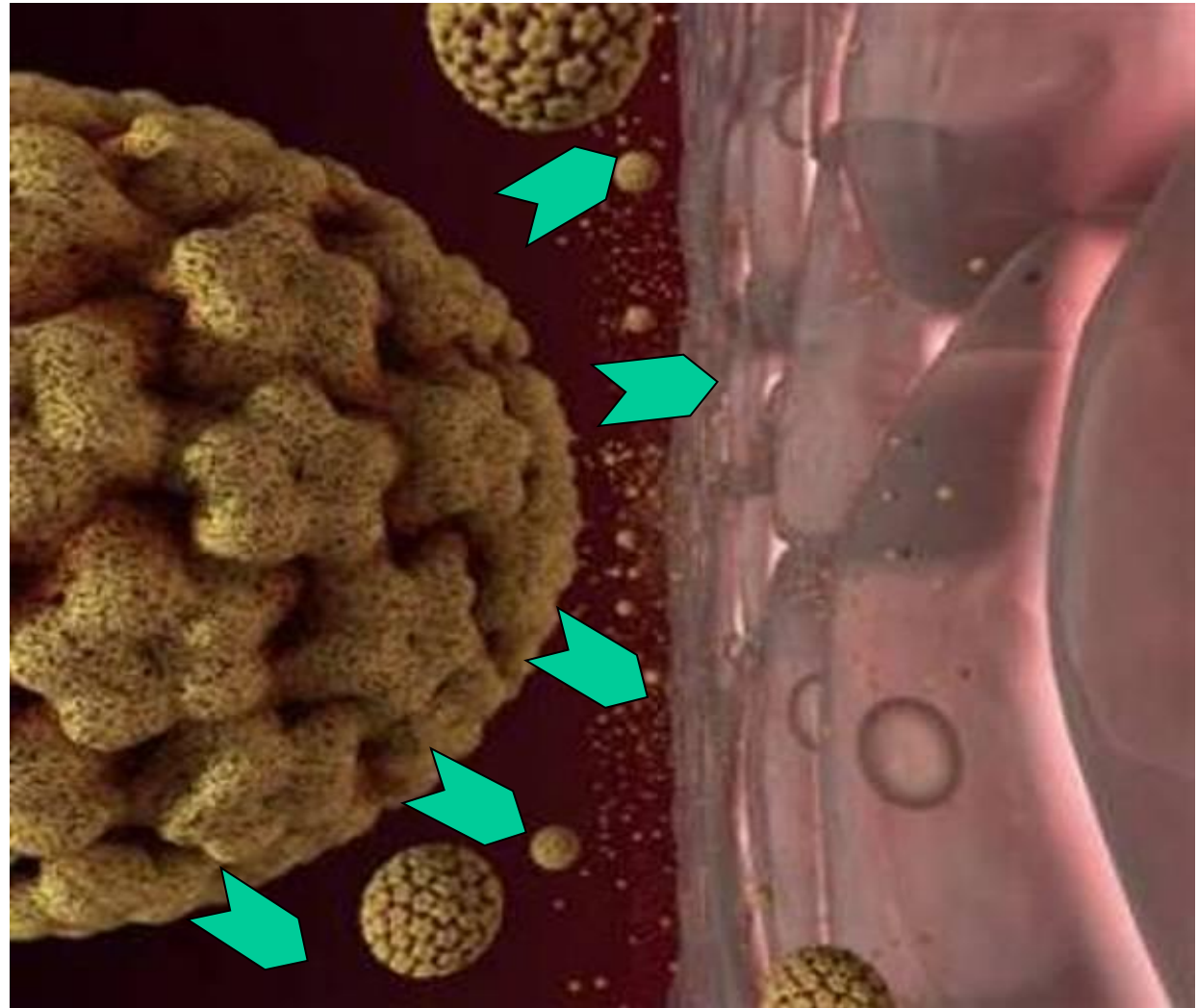
**Inducono Anticorpi  
neutralizzanti**

**A) anti L1 per il  
capside di 16-18**

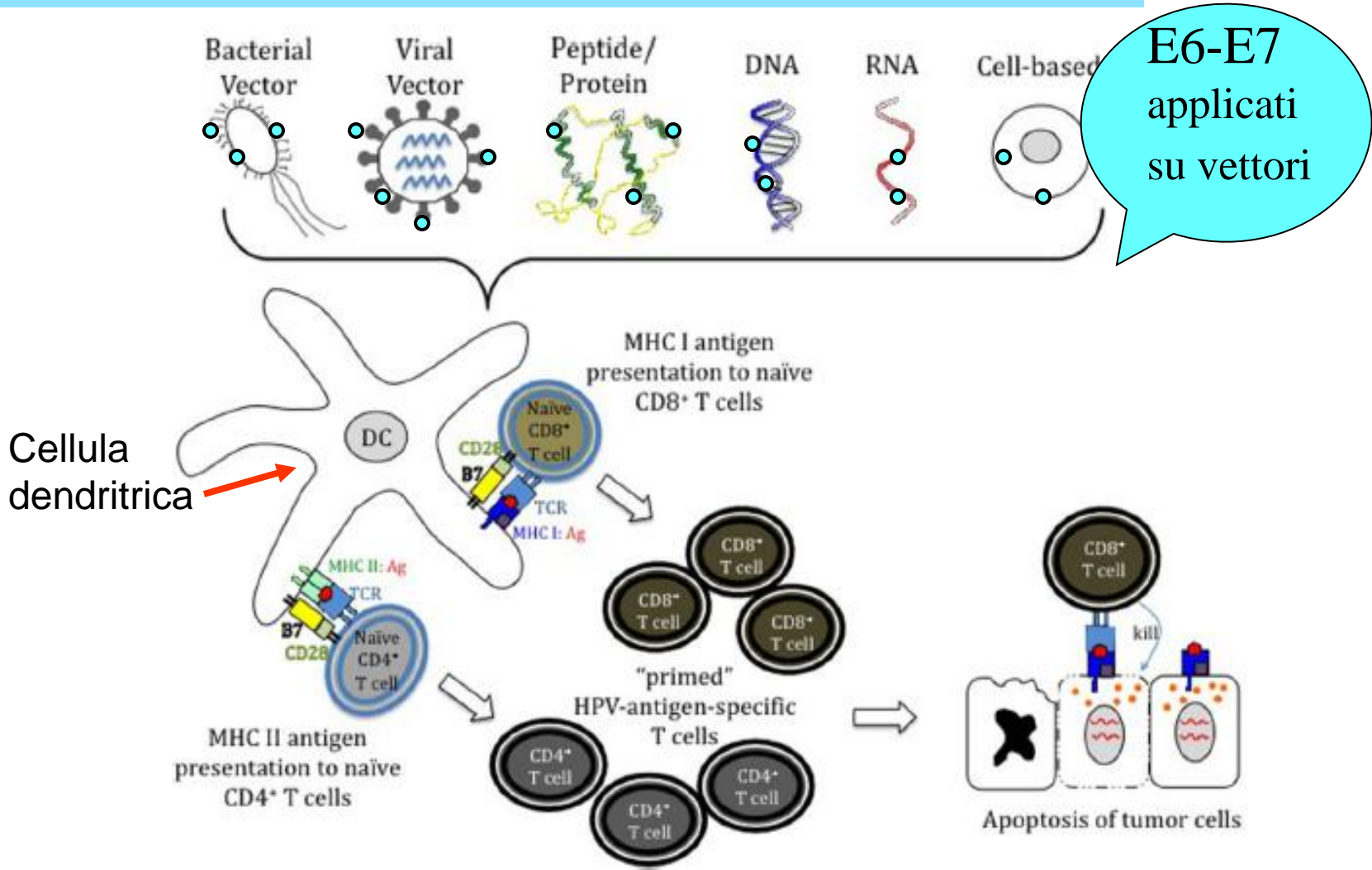
**(Bivalente)**

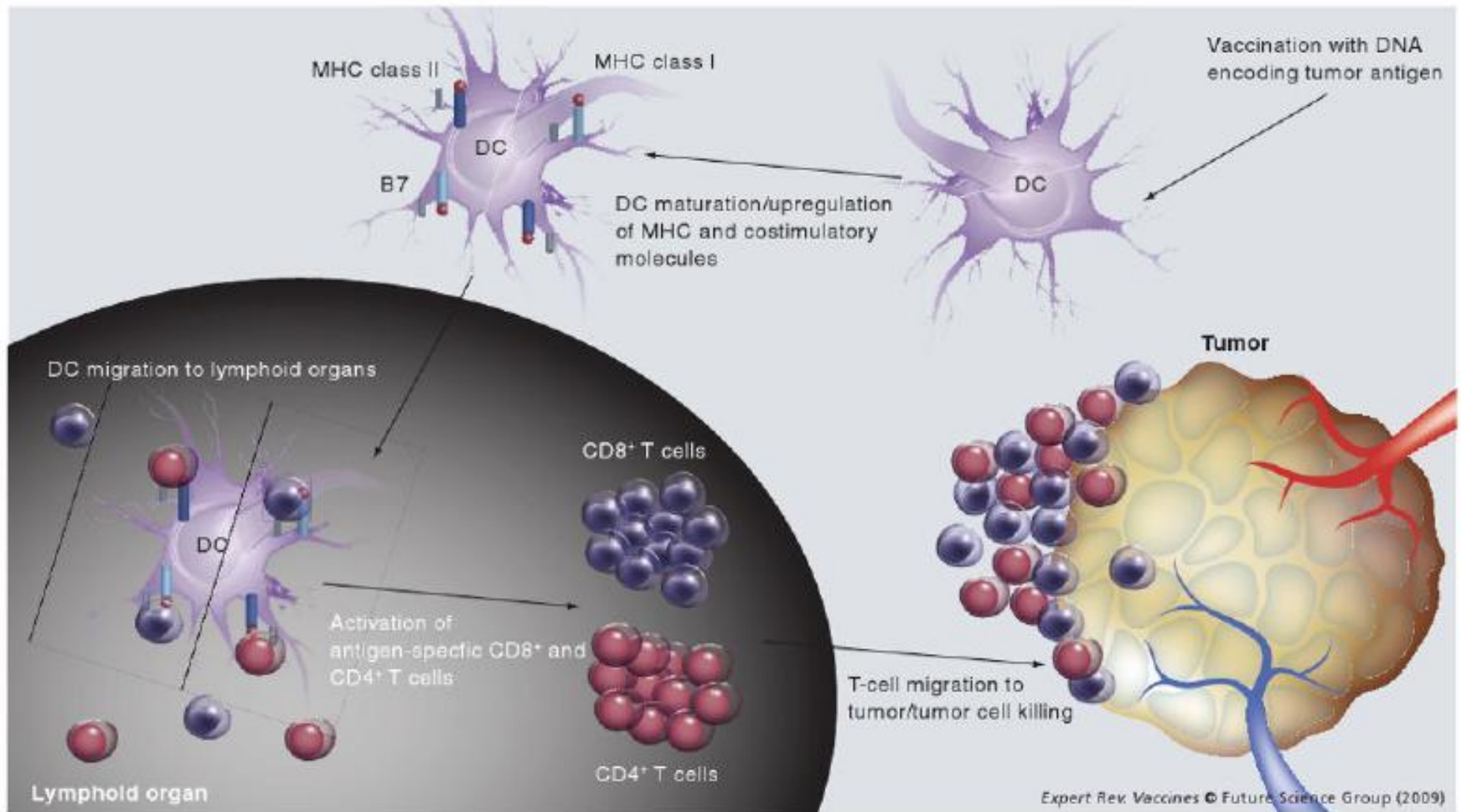
**B) anti L1 per  
capside 16-18-6-11**

**(Quadrivalente)**



# Meccanismo d'azione del vaccino terapeutico





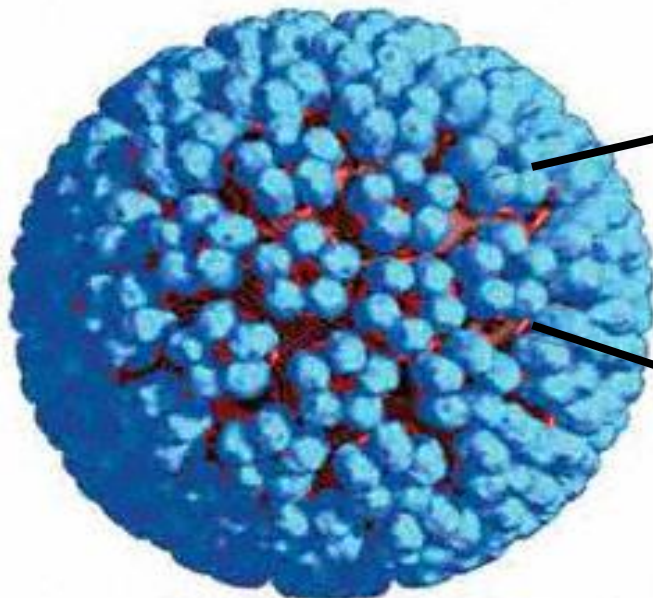
**Figure 1. Role of dendritic cells in cancer immunotherapy**

# VACCINI PROFILATTICI

I vaccini si basano sulla produzione in laboratorio di una proteina simile a quella virale (**Virus Like Protein**)

**L1**

### THREE-DIMENSIONAL MODEL OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS



**L1** proteina maggiore del capsid

Acido nucleico virale (DNA)

© Physicians' Research Network, Inc. All rights reserved.

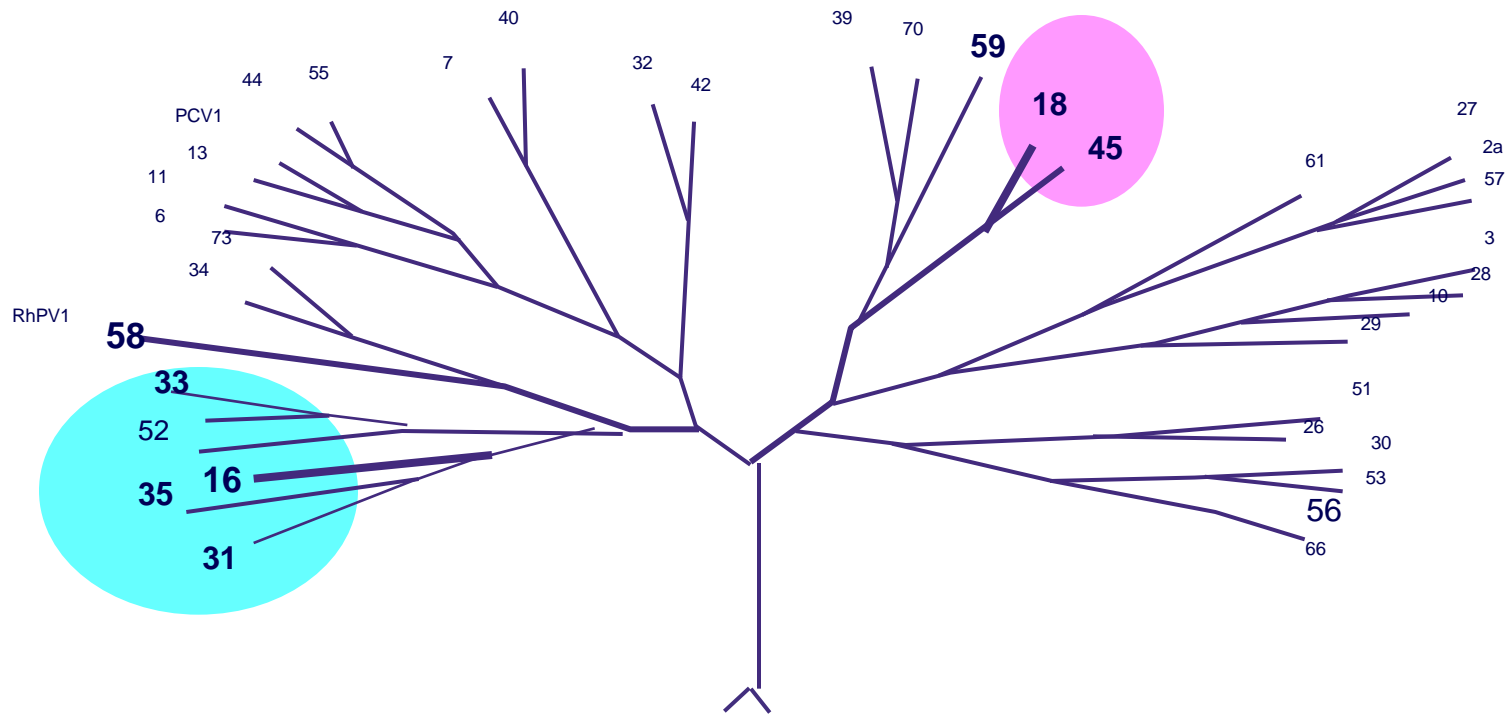
Published in The PRN Notebook, Volume 6, Number 3, September 2001 and

The PRN Notebook Online at [WWW.prn.org](http://WWW.prn.org)

Three-dimensional model of HPV Created by Louis E. Henderson, PhD,

Frederick Cancer Research Center.

# Albero filogenetico dei papillomavirus alpha secondo omologia del gene per L1



I ceppi affini presentano affinità del 71–89%

Ceppi oncogeni strettamente correlati a HPV 16 e 18 :

- **HPV 16** è affine a **HPV 31**
- **HPV 18** è affine a **HPV 45**

# Due Vaccini anti Human Papilloma Virus

- Inducono una risposta anticorpale molto + elevata di quella naturale verso tipi specifici di HPV

- 16-18 ( Cervarix<sup>R</sup>: vaccino bivalente)
- 16-18 (+6-11) ( Gardasil<sup>R</sup>:vaccino quadrivalente)

- Sono prodotti con la tecnologia ricombinante (ac. verso antigeni riprodotti in laboratorio) e differiscono tra loro per l'adiuvante (quello del Cervarix sembra dare più protezione)



# Due vaccini

- Quadrivalente (Gardasil \*Merk) 2006
  - L1 prodotta su cellule *Saccaromices cerevisiae* (lievito del pane)
  - Adjuvante alluminio
  - Stimola risposta Tipo 2 umorale (anticorpi)
  - Persistenza anticorpi ad alti livelli \* ma meno per il 18
- Bivalente (Cervarix\*Glaxo-Smith-Kline) 2009
  - L1 prodotta su cellule di insetto
  - Adjuvante AS04 (alluminio e lipide)
  - Stimola risposta tipo 2 umorale anche tipo 1 (cellulare T)
  - Persistenza maggiore di anticorpi ad alti livelli\*

*\*Non è chiara la correlazione tra alti livelli anticorpali e protezione*

# Somministrazione ed effetti collaterali

- In tre iniezioni i.m.
  - Tempo 0 – 1/2 mesi – 6 mesi
- L'efficacia è massima solo con le tre iniezioni ma dagli enti nazionali ed internazionali è stata approvata la somministrazione di due dosi (riduzione dei costi, efficacia simile, adesione maggiore)
- Effetti collaterali:
  - Dolore nella sede di iniezione
  - Febbre
  - Lipotimia, sincope con scosse
  - Tromboembolia venosa in soggetti a rischio
  - Altri eventi avversi gravi come per altri vaccini
    - Rare reazioni allergiche, asma, s Guillan.Barrè , artrite ecc
    - Segnalate morti concomitanti ma da altre cause (32 casi per Gardasil)

# Controindicazioni

- **Assolute**
  - Febbre alta
  - Allergia dimostrata al vaccino o ai funghi (gardasil) ,polisorbati o all'alluminio ecc-
- **Relative/attenzione**
  - Piastrinopenia
  - Immunodepressione
  - gravidanza

# EFFICACIA

Vaccino	Endpoint	Efficacia nelle diverse popolazioni (%)					
		ATP	PPE	TVC naïve	ITT naïve	ITT	TVC
<b>Quadrivalente</b>							
FUTURE I/II	CIN 2	100			100	54,8	
	CIN 3	96,8			100	45,1	
	AIS	100			100	60	
	VIN2/3; VaIN 2/3+	100			95,4	78,5	
	Genital warts	-			96,4	79,5	
<b>Bivalente</b>							
PATRICIA	CIN 2+		94,9	99			60,7
	CIN 3+		91,7	100			45,7
	AIS		100	100			70
	VIN2/3; VaIN 2/3+**		-	-			-
	Genital warts		-	-			-
CVT	Infezione HPV 16/18	90,9				49	

# EFFICACIA

- In senso oncologico gli attuali vaccini proteggono verso 16-18 responsabili del 70% dei carcinomi squamosi e 80% degli adenocarcinomi del collo dell'utero
- Gardasil copre il 90% delle infezioni genitali floride
- Protezione non assoluta (2 % non ha siero-conversione cioè non risponde)
- Possibile una cross-protezione anche per altri HPV affini (45, 31, 33, 52) ma meno forte (Cervarix)
- Protegge verso le patologie HPV correlate
  - CIN
  - VAIN
  - VIN
  - condilomatosi ano-genitale e laringea (Gardasil)

# Dubbi e incertezze

La reale efficacia si vedrà dopo 20-30 anni dalla vaccinazione

Non si sa cosa possa succedere nel tempo intermedio:

Ad esempio :

- il rimpiazzo di altri sottotipi virali oggi meno a rischio (come successo per altri vaccini)
- fino a quando resterà l'Immunizzazione (9.5 anni fino ad ora)
- Intanto la ricerca prosegue per trovare soluzioni più efficaci e meno costose
- Osservazione di effetti collaterali

# Risvolti pratici

- Riduce del 10% i Pap test anormali
- Riduce del 40% gli interventi cervicali
- Rapporto costo-efficacia favorevole solo se si raggiunge una copertura del 70% almeno
- La sua diffusione ha indotto un dibattito su questioni etiche

# **Strategie vaccinali**



# ETA'

- Il vaccino ha il massimo di efficacia nelle donne che non hanno avuto ancora contatto con i virus
- Gratuito nelle bambine di 11-12 anni

# Organizzazione vaccinazione in Italia

- Copertura attuale nelle 12enni realizzata in Italia : 53-63,8% (3 dosi)
- Ogni regione
  - ha scelto il vaccino (bi-quadrivalente)
  - ha decretato età gratuita 12 anni + anche altre età (in alcune realtà)
  - ha scelto le età di acquisto agevolato (in genere fino a 25 anni)

Nuove indicazioni

# Nuove indicazioni proposte per vaccinazione e in studio

- Vaccino in età superiori ai 12 anni
- Vaccino a più ampio spettro
- Vaccino nei maschi
- Vaccino in sottogruppi a rischio
- Vaccino per prevenire altri carcinomi extragenitali-HPV correlati

# 1) ETA' di somministrazione

1) L'efficacia è molto alta solo per le donne che non hanno avuto contatti con HPV per cui viene proposta la somministrazione alle bambine

**di 11-12 anni**

2) Entrambi i vaccini hanno l'approvazione per vaccinare anche le ragazze **13-26 anni (catch-up)**.

3) *GARDASIL in Australia ha l'approvazione fino ai 45 anni*  
*CEVARIX ha dimostrato efficacia fino ai 45 anni*

# Indicazione dell'OMS a vaccinare le donne giovani adulte

## Human papillomavirus vaccines WHO position paper

---

- Vaccination of secondary target populations of older adolescent females or young women only recommended if
  - feasible
  - affordable
  - cost-effective and
  - does not divert resources from vaccinating primary target population
  - does not divert resources effective cervical cancer screening programmes and
  - if a significant proportion of the secondary target population likely to be naïve to vaccine-related HPV types



**Num. Reg. Proposta: GPG/2010/1746**

**13 dicembre 2010**

**LA GIUNTA DELLA REGIONE EMILIA-ROMAGNA**

.....Delibera.....

1. di modificare il Programma regionale, previsto dalla propria deliberazione n. 236/2008, estendendo la possibilità di effettuare la vaccinazione alle donne fino al compimento dei 25 anni, con partecipazione totale alla spesa da parte delle interessate, calcolata sulla base del prezzo di acquisto del vaccino da parte della Regione e di € 14,50 per la prestazione, come da deliberazione del Consiglio regionale n. 77 del 27 settembre 2006 -.....

# Linee guida donne sessualmente attive ( fino a 25anni)

Possono ricevere il vaccino ma informare che

- E' molto meno efficace che nelle “naive” (<50%)
- Potrebbero ricevere protezione per gli HPV non ancora acquisiti
- Precedente CIN : attenti al falso senso di sicurezza , devono fare i controlli ugualmente
- Non è una terapia
- Non è consigliabile in gravidanza



- Non esiste in commercio un test valido per definire se c'è già la presenza di anticorpi verso gli HPV
- L'HPV DNA test
  - definisce solo la positività nel momento in cui si fa il test
  - non dà informazioni sul passato .la sua negatività non significa che non ci sia già stato un contatto
- La maggior parte degli HPV (50% delle infezioni) viene acquisito nei primi 5-10 anni di rapporti sessuali

## 2) Altri vaccini

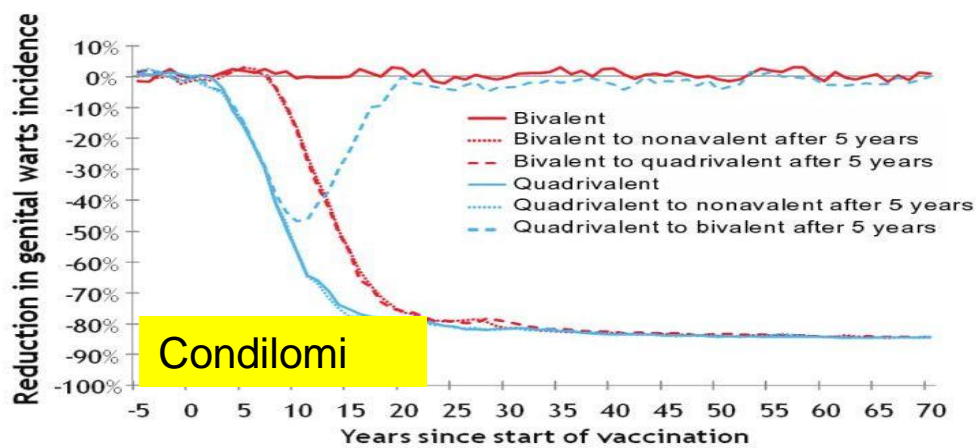
### Vaccino nona-valente approvato di recente da ente americano (FDA)

induce anticorpi verso VLP- L1  
dei seguenti HPV:

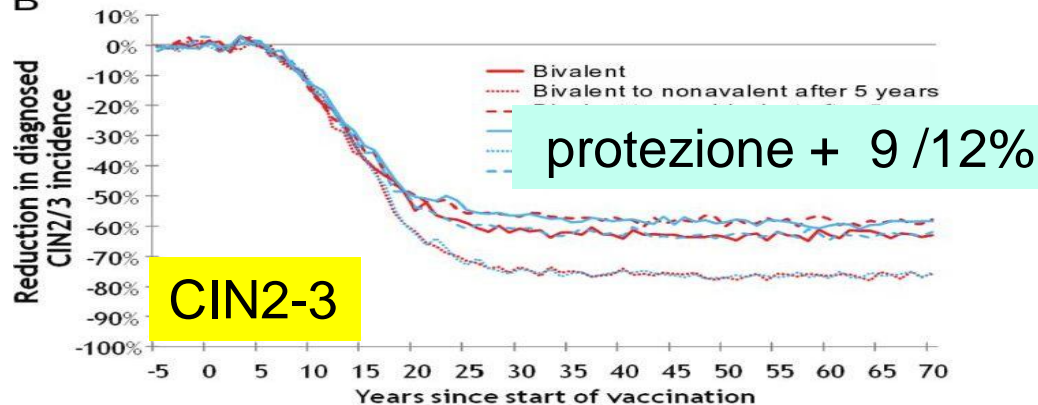
6, 11, 16, 18 +  
31, 33, 45, 52 e 58.

Potrebbe coprire il 90% dei tumori

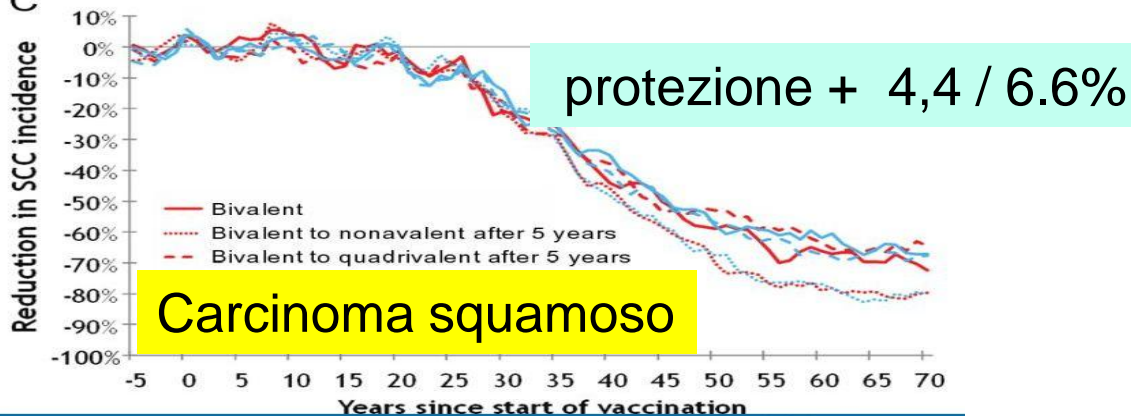
A



B



C



## Bi -Quadrivalemte vs Nonavalente

Il nonavalente ha un potenziale teorico di ridurre nel lungo termine l'incidenza delle lesioni precancerose e il carcinoma squamoso della portio

J Nat Canc Ins 2012

### 3) Vaccino nei maschi

- Costi superiori ai benefici. Non è raccomandata la vaccinazione in USA e altri stati Europei
- GARDASIL ha l'approvazione per la somministrazione nel maschio dai 9-26 anni per la prevenzione dei condilomi floridi ma non è nelle linee guida

## 4) Vaccino per altri carcinomi e per pazienti a rischio. Studi in corso

- HPV causa
  - il 26 % carcinomi del collo
  - Il 63% dei carcinomi dell' orofaringe (tonsille, bocca) : incertezze perché non c'è una lesione precancerosa
  - Ca pene –ano
- Proposta di somministrarlo nei pazienti omosessuali e negli HIV+ per Ca anale

# **SCREENING E VACCINAZIONE:** ipotesi di adattamento delle strategie

- Screening inutile?
- Allungamento dei tempi di screening?
- Modifica della popolazione bersaglio?
- Screening differenziato per le vaccinate?

# Effetti del vaccino?

Due popolazioni  
con rischio diverso

```
graph TD; A[Due popolazioni con rischio diverso] --> B[Donne non vaccinate]; A --> C[Donne vaccinate];
```

Donne non  
vaccinate

Rischio noto

Donne  
vaccinate

Rischio minore

Le donne vaccinate dovranno continuare con lo screening per verificare l'efficacia della vaccinazione. Probabilmente le donne vaccinate eseguiranno test di screening in età maggiore (dai 30 anni?) e con una periodicità maggiore (ogni 10 anni?)

