

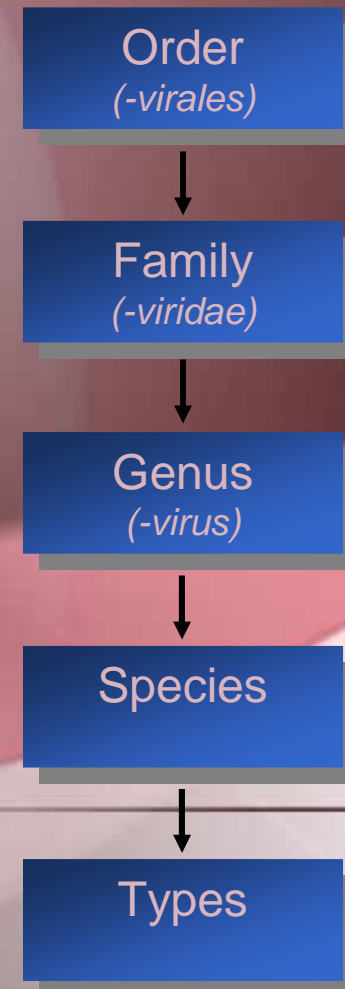
Epidemiologia e storia naturale dell'infezione genitale da HPV

QuickTime™ e un
decompressore
sono necessari per visualizzare quest'immagine.

R.C. Coppola

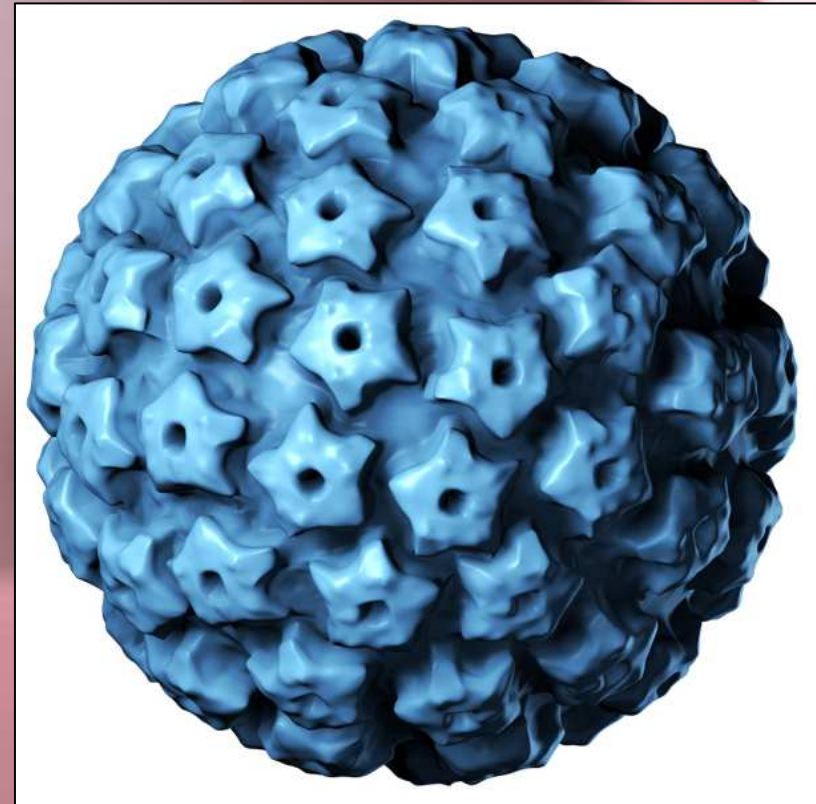
HPV classification – Classification overview

- ✓ Viral classification follows standard classification nomenclature
- ✓ Papillomaviruses form their own distinct **family** of viruses¹
- ✓ Papillomaviruses are identified by the abbreviation PV and one or two letters indicating the host species¹. For example:
 - **HPV** denotes human papillomavirus
 - CRPV denotes cottontail rabbit papillomavirus



HPV classification – Genera

- The next level of classification below family is *genus*
- At present, **16** genera exist which include all known human and animal papillomaviruses¹
- The clinically most important genus is referred to as the *alpha-papillomaviruses*¹
- The alpha-papillomaviruses contain all HPV types associated with *mucosal and genital lesions*¹

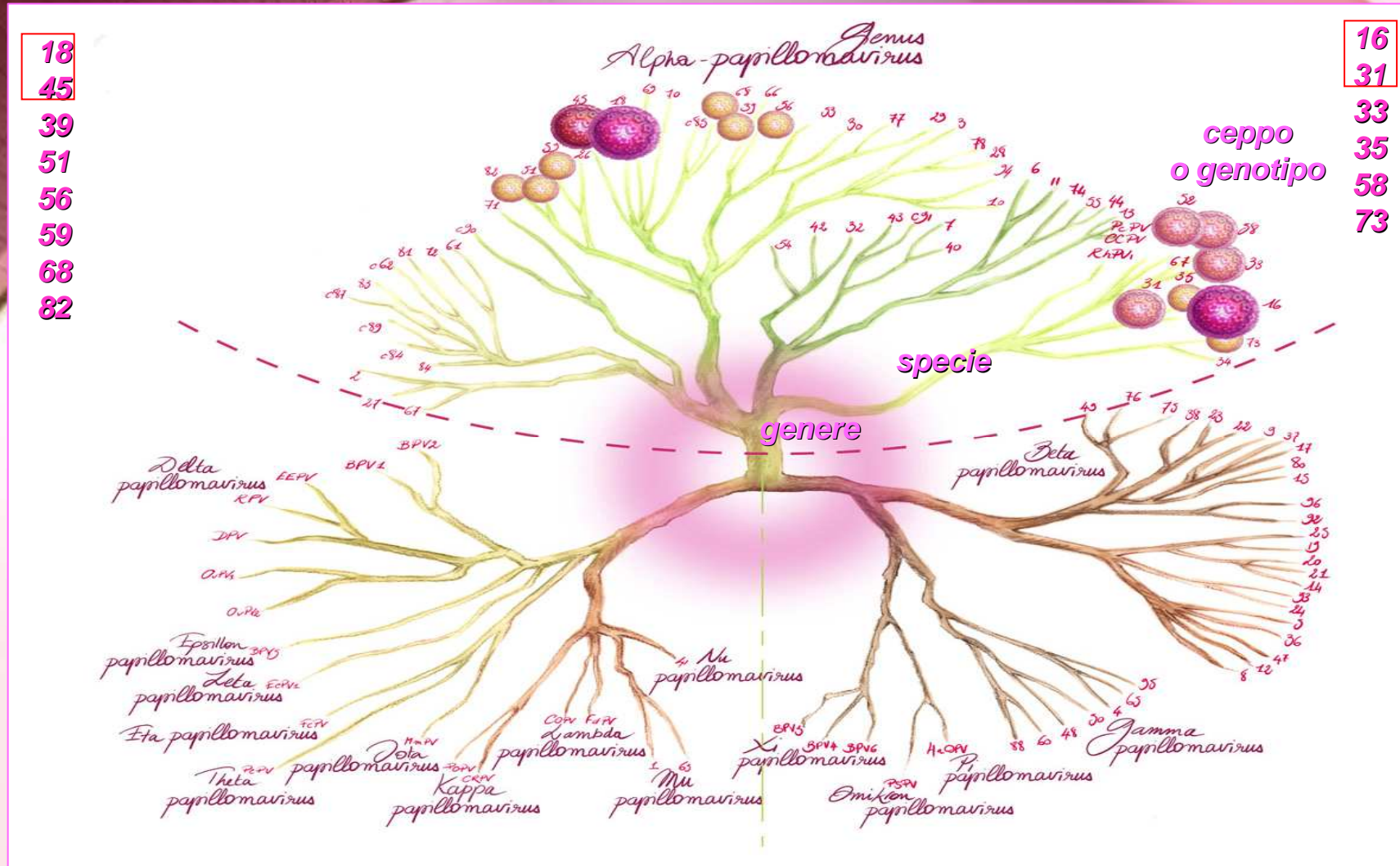


HPV: Genotipi

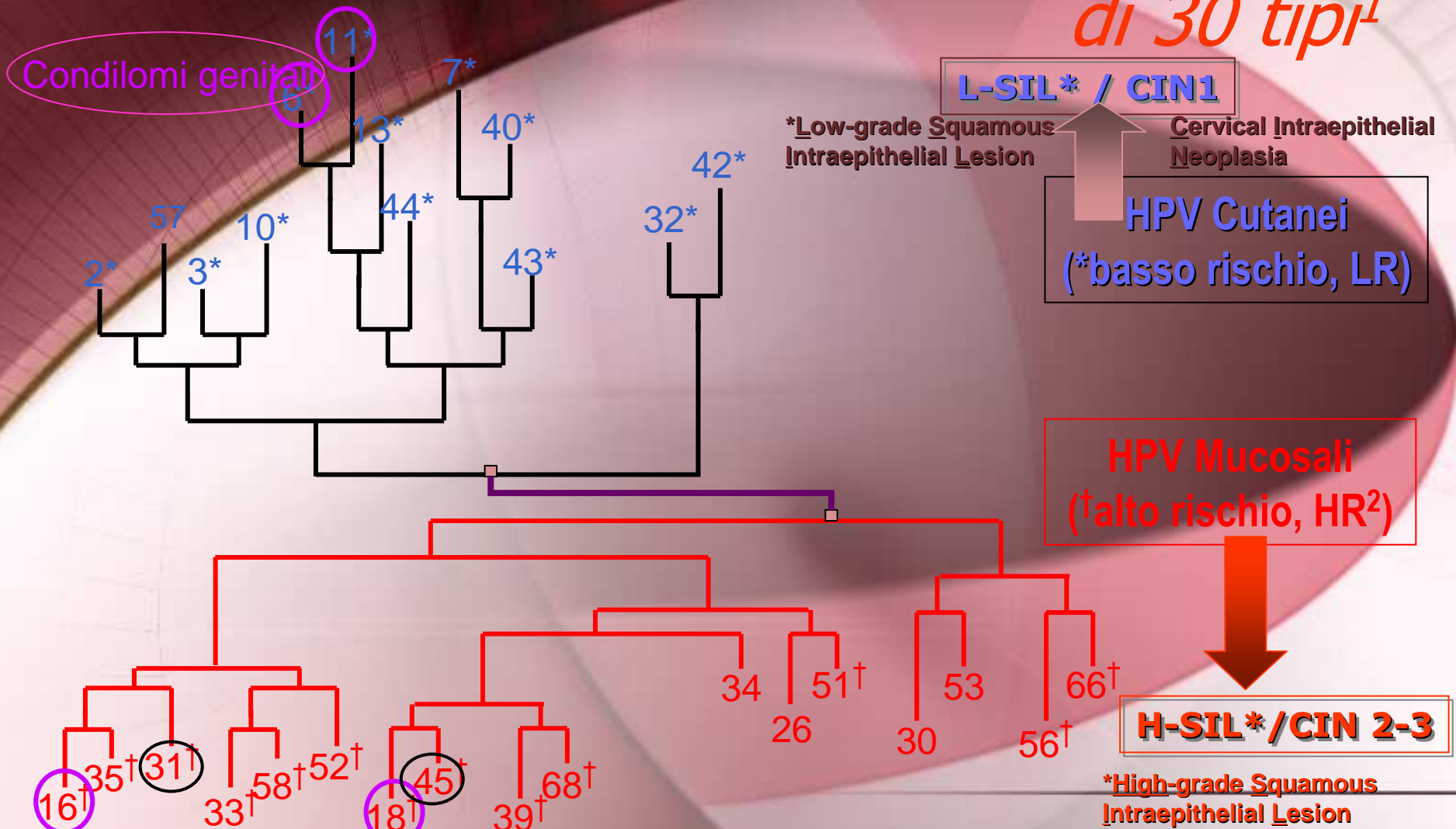
Albero filogenetico

Omologia sul gene L1:

Rami principali < 60% Rami intermedi 60–70% Rami terminali 71–89%



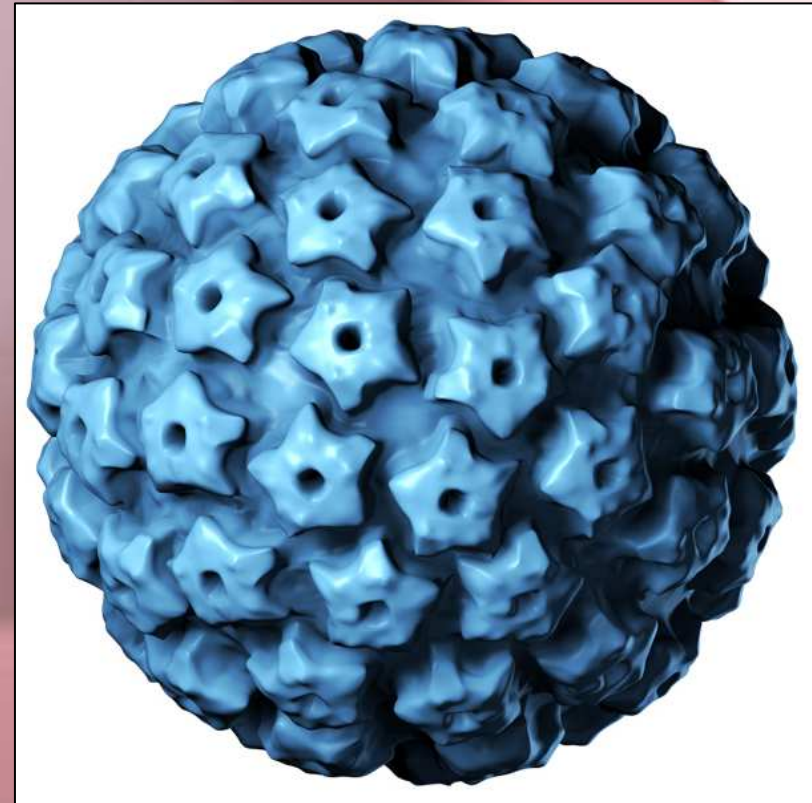
Classificazione HPV – Albero filogenetico di 30 tipi¹



1. Adapted from Wieland U and Pfister H. Papillomaviruses in human pathology: Epidemiology, pathogenesis and oncogenic role. In: Gross, Barrasso Eds. Human papilloma virus infection: A clinical atlas. Ullstein Mosby; 1997. p1-18. 2. Lui J et al (Eds): IDEAL 2003, LNCS 2690. p540-544, 2003. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2003.

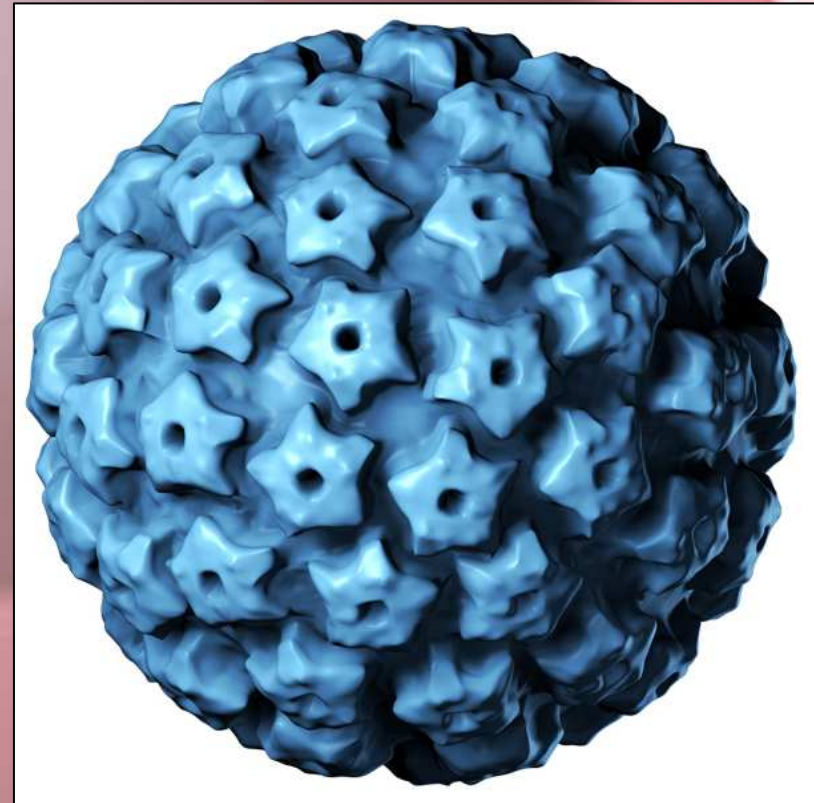
HPV classification – Species

- Species represents the next level of classification below genus
- A virus can be considered a species if it has biologically distinct properties¹
- The term species is not likely to be used by the community of HPV researchers¹
- Based on their genome sequences, all HPV types of the alpha-papillomaviruses form **15 species**¹
- 12 of 15 types associated with cervical carcinogenesis ('High risk') are in **2 species** (HPV-species **7** and HPV-species **9**)¹



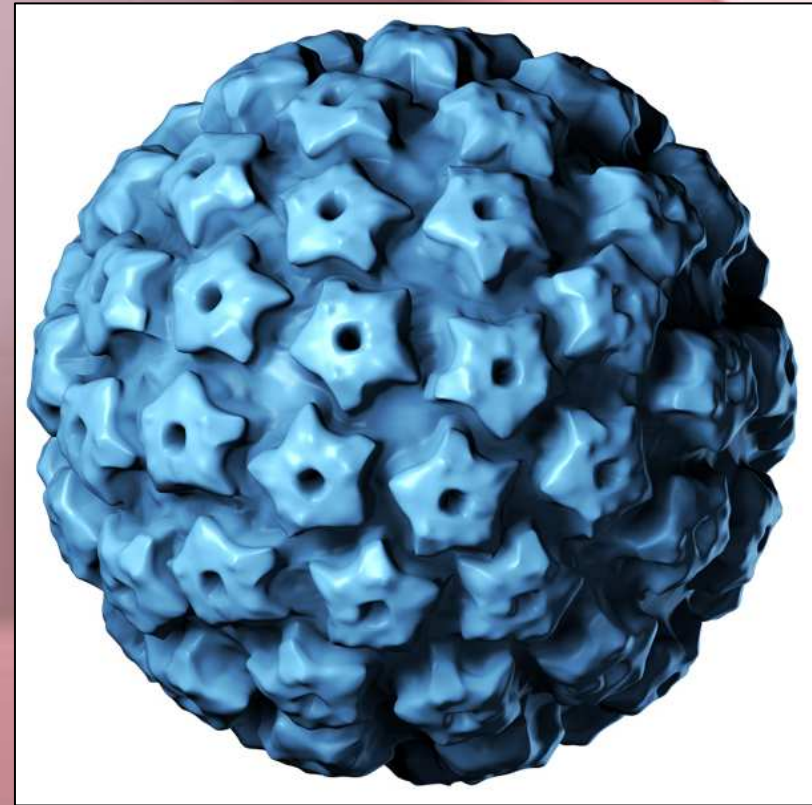
HPV classification – Types

- Types represent the level of viral classification below species
- Types are identified by number in the historic sequence of their description, e.g. HPV 1, HPV 2, etc¹
- An HPV genome is considered to represent a new HPV type when its L1 gene sequences differ by more than 10% from those of any known HPV type¹
- More than 200 different HPV types are known to exist¹
- Approximately **40** types are known to infect the anogenital tract²



HPV classification – Concluding comments

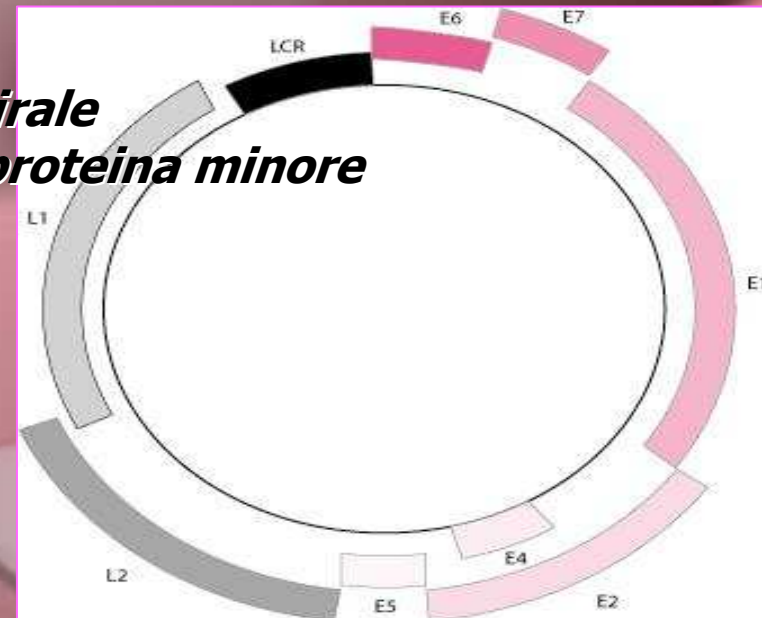
- ✓ Papillomaviruses follow standard viral classification
- ✓ **Papillomaviruses** form their own distinct family of viruses¹
- ✓ The **alpha-papillomaviruses** are clinically the most important genus within the papillomavirus family¹
- ✓ Within the alpha-papillomaviruses there are **15** different **species**¹
- ✓ HPV-species 7 and HPV-species 9 contain the papillomavirus **types** associated with cervical carcinogenesis¹
- ✓ Within each species are papillomavirus types, of which more than **200 HPV types** exist¹



HPV: Genoma

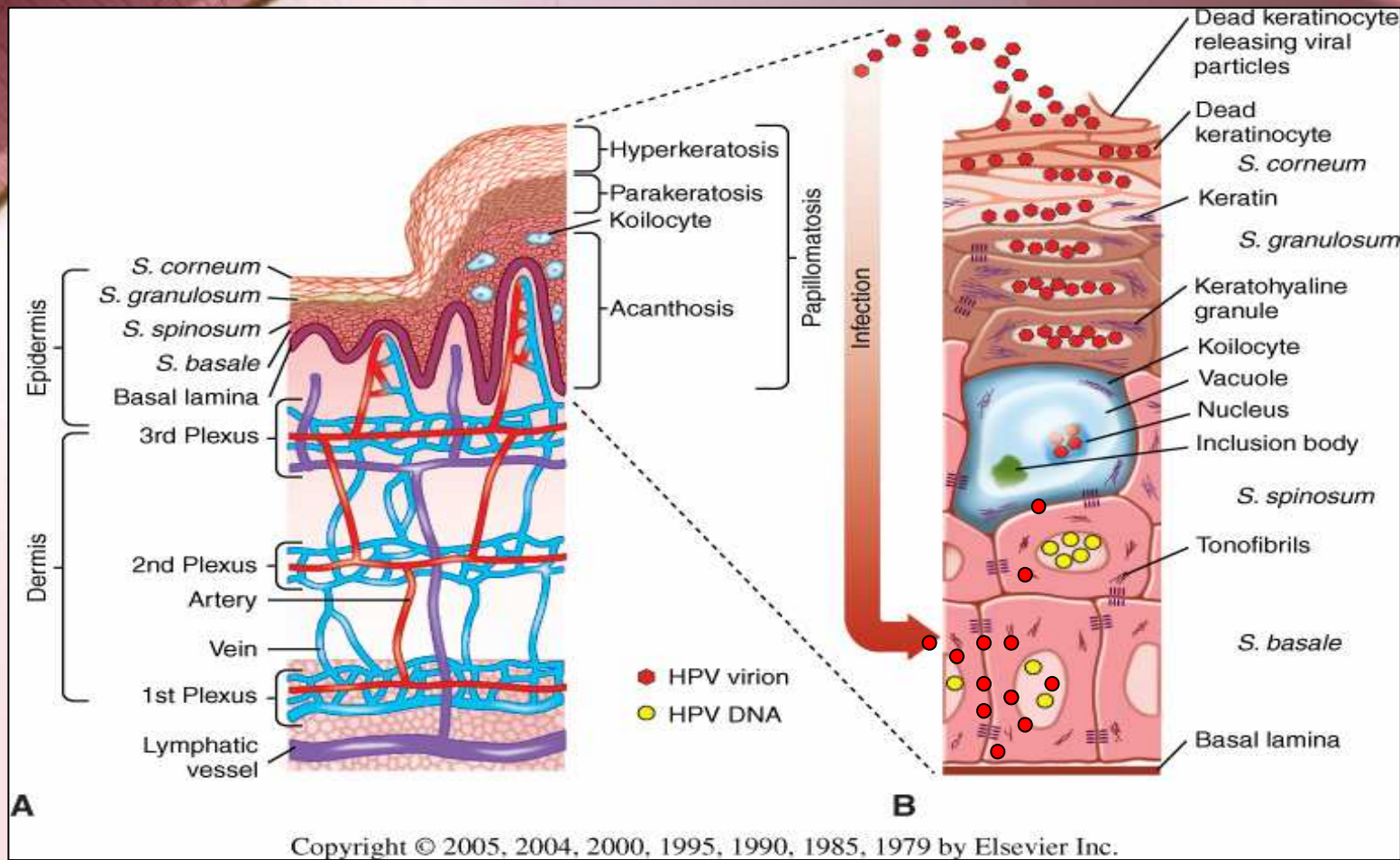
Il genoma dell'HPV è una molecola singola di DNA circolare a doppio filamento: 3 Regioni

- ⌘ ***Regione Regolatoria a Monte: (URR) o LCR = Long Control Region***
 - ⌘ ***replicazione DNA***
- ⌘ ***Regione Codificante Precoce***
 - ⌘ ***Geni replicazione virale: E1 – E2 – E4 – E5***
 - ⌘ ***Geni coinvolti nell'oncogenesi: E6 – E7 (si legano a pRB inibitore della trascrizione genica)***
- ⌘ ***Regione Codificante Tardiva***
 - ⌘ ***Proteine strutturali del capside virale***
 - ⌘ ***L1 proteina maggiore ed L2 proteina minore***



HPV: patogenesi

Ciclo di replicazione: intimamente connesso al processo di differenziazione dei cheratinociti dell'epitelio di rivestimento della cervice uterina



HPV: Elusione della risposta immunitaria dell'ospite

⌘ *Il Virus non è citolitico (Gonçalves: 2004 – Stanley 2005)*

- ⌘ *Non lisa le cellule dell'ospite per liberare i virioni***
- ⌘ *Infetta i cheratinociti: cellule con morte programmata (apoptosis)***
- ⌘ *Riduzione di efficacia vs attivazione del Sistema Immune***

⌘ *Non provoca infiammazione (Stanley 2005)*

- ⌘ *No “danger signal” che attiva la risposta immune***

⌘ *Elude il riconoscimento degli Ag capsidici da parte delle cell. di Langerhans (Schiller: 2003)*

- ⌘ *altera il normale processo di presentazione dell'Ag (APC cell. Presentanti Ag)***
- ⌘ *altera il processo di attivazione dei linfociti T***
- ⌘ *risposta cellulo-mediata difettosa***
- ⌘ *evita l'attacco dei linfociti T comunque attivati***

⌘ *Inibisce gli Interferoni tipo I (alpha e beta) (Schiller: 2003)*

- ⌘ *alta tendenza all'integrazione genomica***
- ⌘ *Infezione persistente***
- ⌘ *progressione maligna (genotipi HR)***

HPV: Risposta immune

- ✓ *L'esposizione naturale ad HPV produce una scarsa risposta immunologica di tipo anticorpale e cellulo-mediata:*
 - ⌘ *HPV non produce viremia*
 - ⌘ *HPV resta localizzato a livello epiteliale e mucosale*
 - ⌘ *HPV oncogeni stimolano fattori cell. che eludono la risposta immune*

- ✓ *Sieroconversione solo nel 40-50 %*

- ✓ *Basso livello di protezione dell'infezione naturale*

- ✓ *Possibili reinfezioni o nuove infezioni*
 - ⌘ *Infezioni pregresse da HPV oncogeni non necessariamente inducono immunità verso infezioni successive*

HPV: Storia naturale dell'infezione

HPV: The virus

- **Prima dell'attività sessuale la % di donne infettate da HPV è molto bassa**

Bambine

- **La maggioranza delle donne è esposta ad una delle varianti di HPV più a rischio**
- **HPV si diffonde con il contatto degli organi genitali la diffusione non è prevenuta dall'uso del profilattico**
- **Molte infezioni sono asintomatiche e si risolvono spontaneamente alcune cronicizzano**

Ragazze

- **Infezione cronica**
- **Primo stadio di progressione dall'infezione alla displasia**
- **Negli anni passaggio dalla displasia al possibile sviluppo di lesioni cancerose**

Donne

Modalità di infezione da HPV

- ⌘ L'infezione genitale da HPV è la **più comune delle infezioni a trasmissione sessuale.**
- ⌘ La trasmissione può avvenire anche tramite **contatto cutaneo nell'area genitale.** Il rapporto sessuale non è necessario al fine del contagio.
- ⌘ Il profilattico riduce il rischio ma **non protegge completamente dall'infezione.**

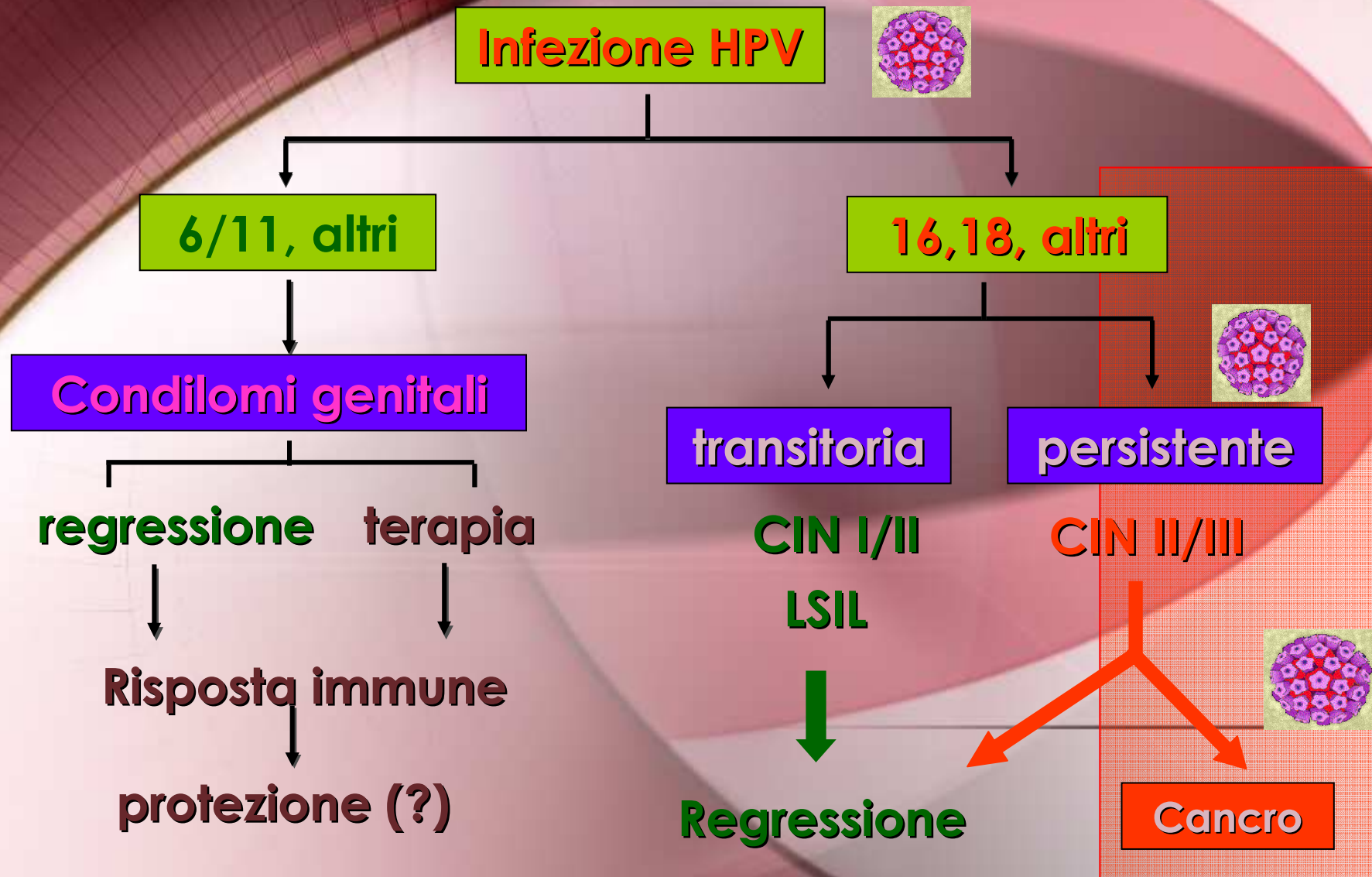
Un'infezione molto diffusa

- ⌘ Fino al **70-80%** dei soggetti sessualmente attivi si infetta nel corso della vita con un virus HPV.
- ⌘ Il rischio comincia col primo contatto sessuale e può perdurare per tutta la vita. La **prevalenza è più alta nelle donne < 25 anni.**
- ⌘ L'**80-90%** delle infezioni guarisce spontaneamente, mentre un'**infezione persistente è la condizione necessaria per l'evoluzione a carcinoma.**

Terminologia citologica e istologica

Termini citologici (Pap test)	Termini istologici (biopsia)	
Sistema Bethesda	Classificazione CIN	Classificazione WHO
Normale	Normale	Normale
ASC-US cellule squamose atipiche di significato indeterminato	Risposte infiammatorie/riparative	Risposte infiammatorie/riparative
LSIL lesioni intraepiteliali squamose di basso grado	CIN1	Displasia lieve
HSIL lesioni intraepiteliali squamose di alto grado	CIN2	Displasia moderata
	CIN3	Displasia grave; carcinoma <i>in situ</i>
Carcinoma cervicale invasivo	Carcinoma cervicale invasivo	Carcinoma cervicale invasivo

Storia naturale dell'HPV e del cancro della cervice

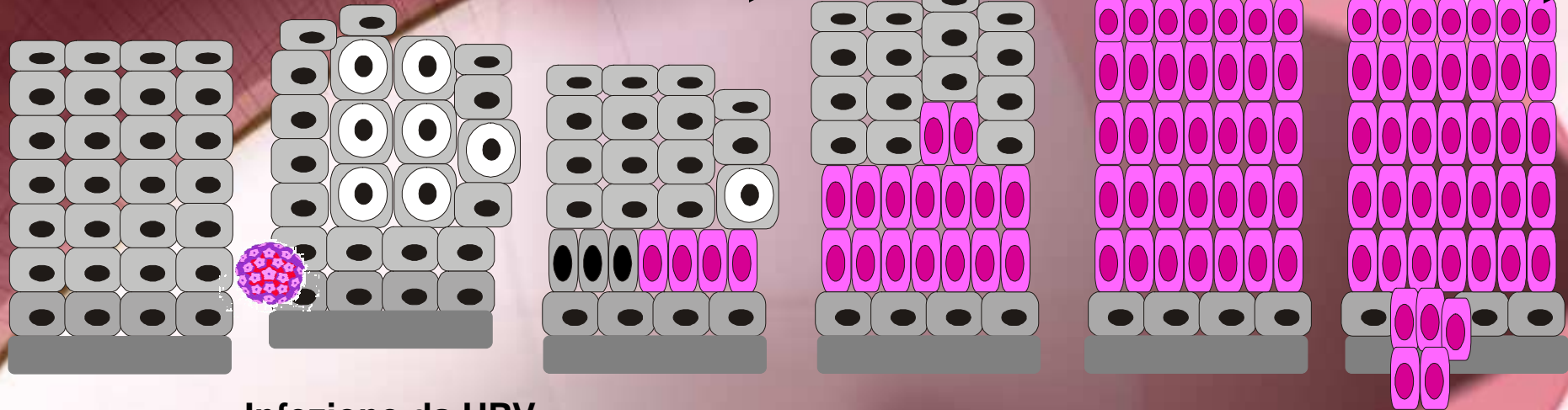


Progressione della malattia

Tempo

Mesi

Anni



Epitelio normale

Infezione da HPV;
coilocitosi

CIN I

CIN II

CIN III

Carcinoma invasivo

Lesioni squamose intra-epiteliali di basso grado (LSIL)

Lesioni di alto grado (HSIL)

Progressione 10-20 anni

CIN I 57%

CIN II 43%

CIN III 32%

Approx. likelihood of regression

Burd EM. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16: 1-17.

Ostor AG. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12(2): 186-192.

Solomon D et al. *JAMA* 2002; 287: 2114-9.

L'HPV è la causa necessaria per il carcinoma della cervice uterina

“Il ruolo causale delle infezioni da papillomavirus umano nel CCU è stato documentato oltre ogni ragionevole dubbio”.

“L'HPV è stato isolato nel 99,7% dei casi di carcinoma della cervice uterina nel mondo”.”

“L'associazione è stata dimostrata praticamente in tutti i casi di cervicocarcinoma nel mondo”

Bosch FX *et al. J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 796–802.

Wallboomers JM *et al. J Pathol* 1999; 189: 12–9., Bosch FX *et al. J Clin Pathol* 2002; 55: 244–65
<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>

HPV e carcinoma della cervice uterina

RR

> 500

100

50

20

10

1

0.1

0.6

0.1

HPV 18 e adenocarcinoma cervicale nelle Filippine

HPV 16 e cancro cervicale in Costa Rica

HPV e cancro cervicale a Bangkok

Virus dell'Epatite B e cancro del fegato a Taiwan

Virus dell'Epatite B e cancro del fegato in Grecia

Virus dell'Epatite C e cancro del fegato in Italia

Fumo di sigaretta e tumore al polmone

VALORE DI RIFERIMENTO

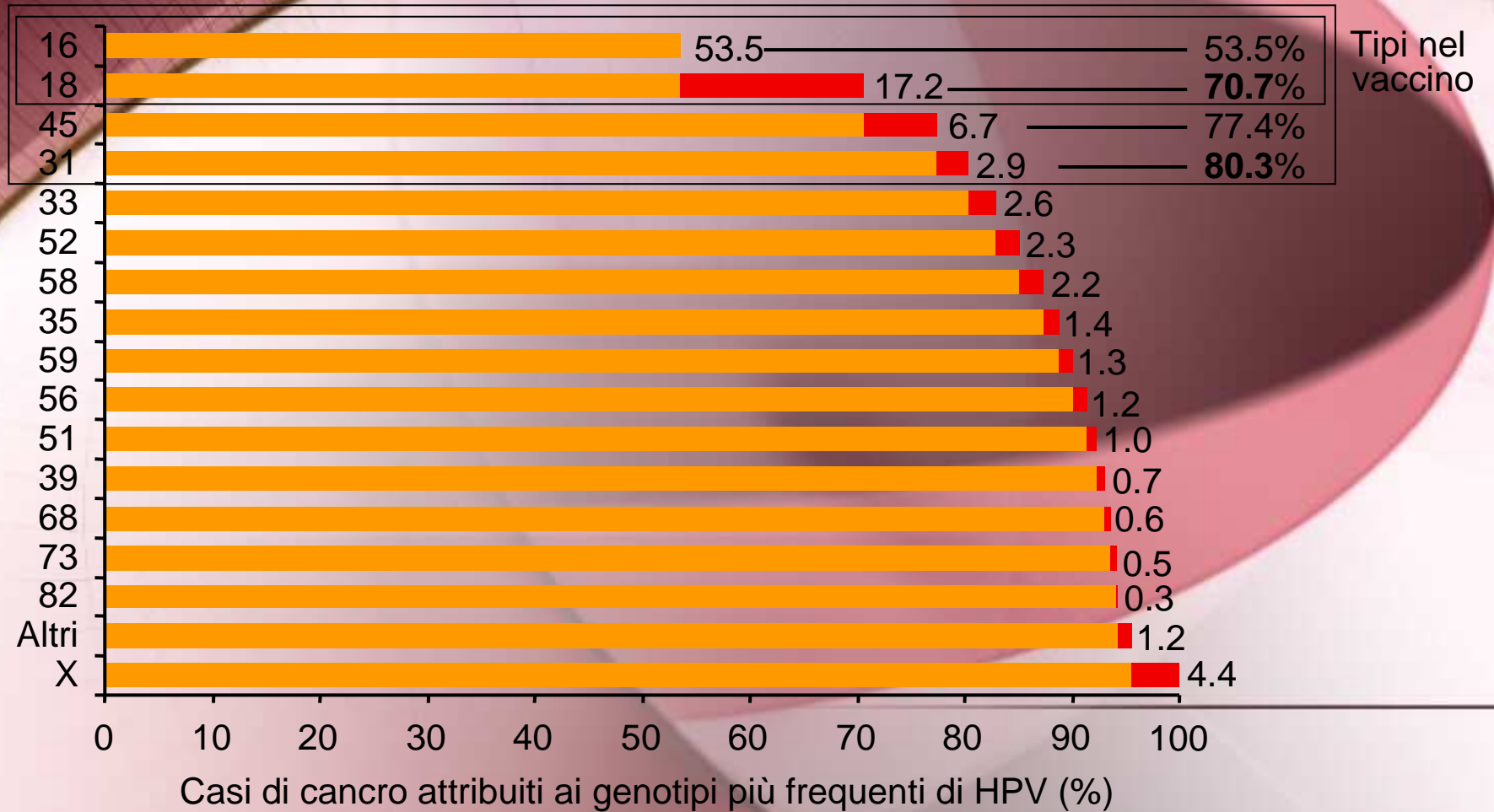
Smettere di fumare (< 50 anni) e tumore al polmone

**Vaccinazione anti-HBV nell'adulto e cancro del fegato in
Korea**

**Vaccinazione anti-HBV dei nuovi nati e cancro del fegato
a Taiwan**

Tipi di HPV identificati nei tumori della cervice uterina

Genotipo HPV



Epidemiologia in Europa

- ✧ In Europa, **ogni anno** 500.000 donne hanno il risultato di un Pap-test anormale
- ✧ 60.000 sviluppano un cancro della cervice uterina
- ✧ 30.000 muoiono di cancro della cervice uterina
- ✧ Nei paesi industrializzati è la seconda forma tumorale più diffusa tra le donne al di sotto dei 50 anni

Il carcinoma della cervice uterina in Italia

☞ ***In Italia***, il cervicocarcinoma presenta un'*incidenza* di circa 3000 - 3500 nuovi casi l'anno, al quinto posto come causa di tumore nella donna dopo colon, mammella, polmone, utero

☞ **Tasso di incidenza** : 10-11/100.000 donne.

☞ **Mortalità**: 1000 - 1200 decessi l'anno

☞ Tasso di mortalità: 4/100.000 donne

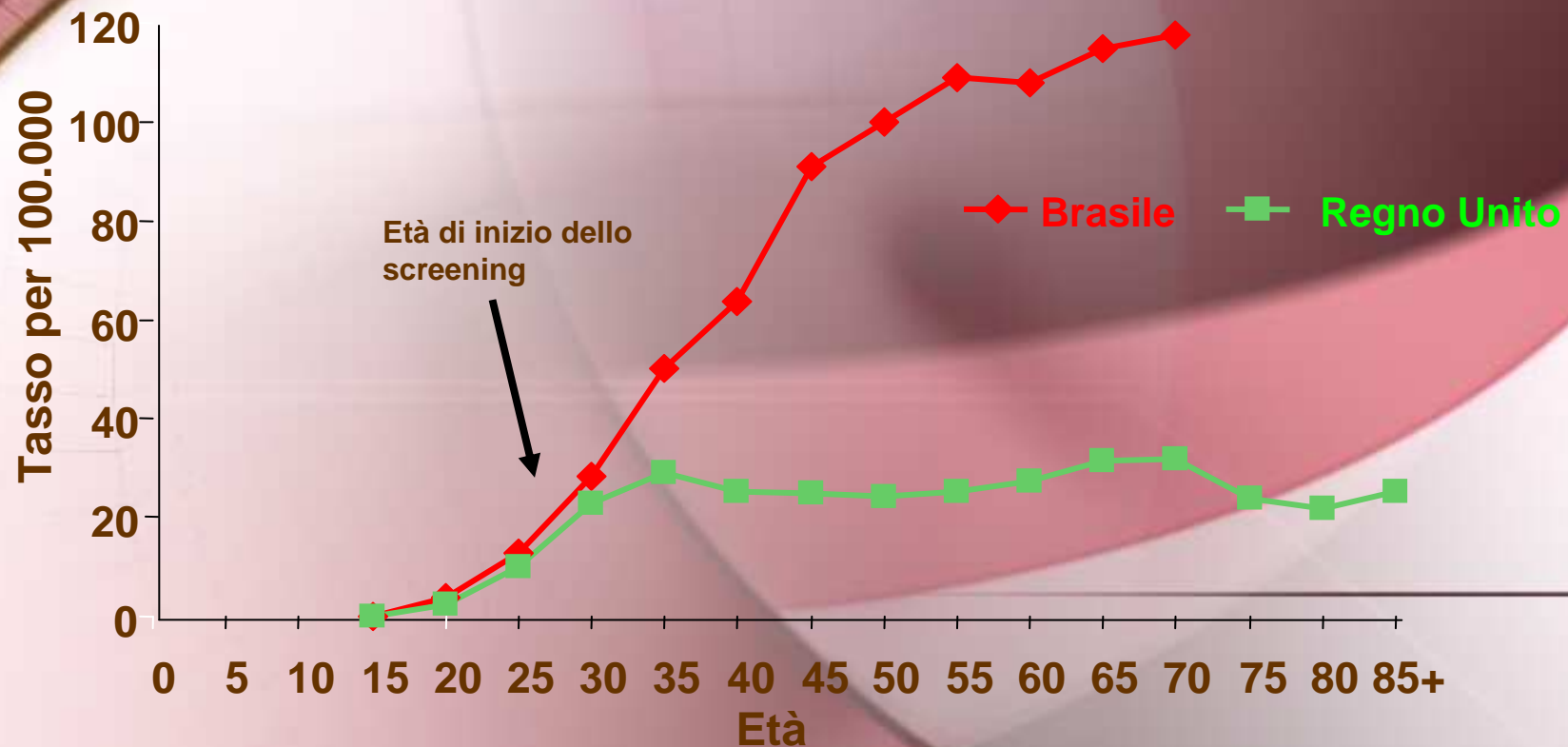
☞ La *sopravvivenza* media a 5 anni dalla diagnosi è in leggero aumento in Italia: da 60% per i casi diagnosticati nel 1983-85 a 67% per i casi del 1992- 94.

L' incremento del ricorso al Pap-test come esame di screening ha permesso, negli ultimi anni, una diminuzione della incidenza e mortalità da carcinoma del collo dell'utero (Ronco 2005).

Effetti dei programmi di screening

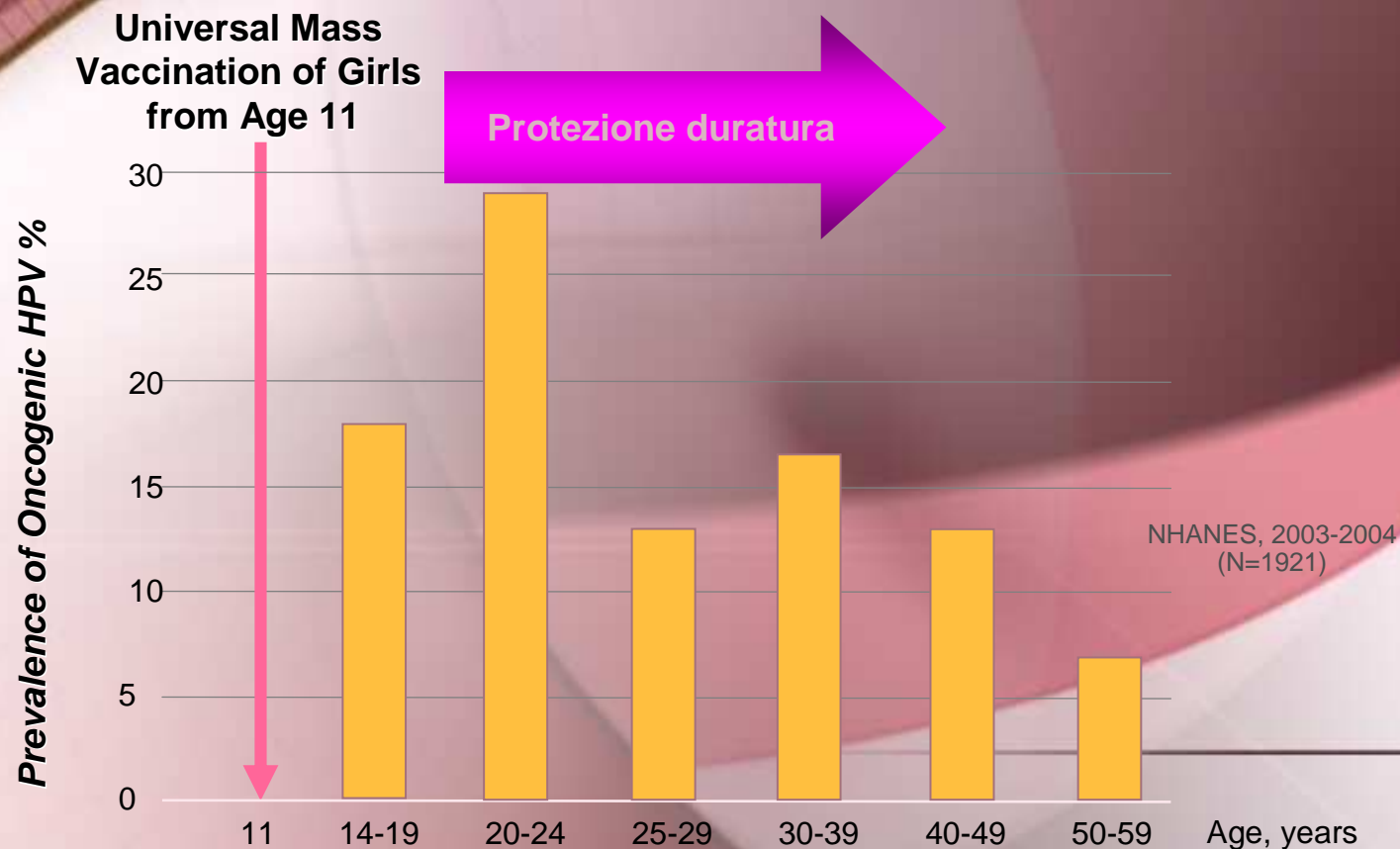
Tassi di incidenza specifici per età del CCU in Brasile e Regno Unito

- I programmi di screening ben implementati riducono la mortalità fino all'80%
- il 20% circa dei casi sfugge alla diagnosi, nonostante la disponibilità di un programma di screening avanzato



Iincidenza di HPV oncogeni in relazione all'età

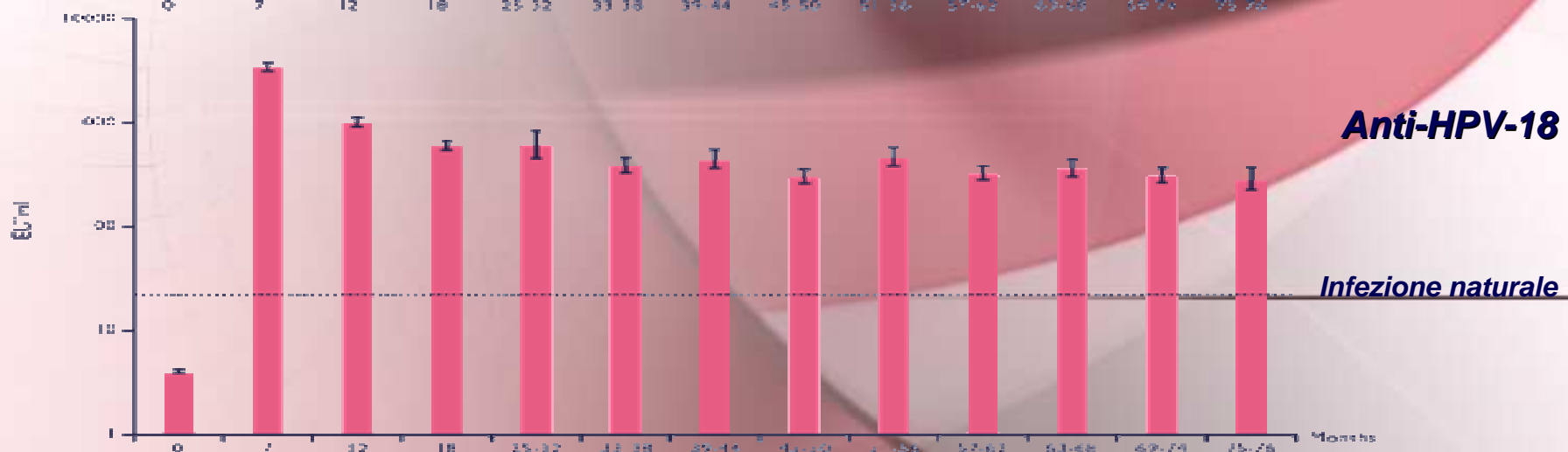
- ⌘ **L'incidenza di infezioni da HPV oncogeni è maggiore nelle donne giovani**
- ⌘ **Il rischio di infezione/reinfezione rimane per tutta la vita**



V. Dalstein *et al.*, *Int J Cancer* 106, 396 (2003), A. N. Burchell, R. L. Winer, S. de Sanjose, E. L. Franco, *Vaccine* 24 Suppl 3, S52 (2006), H. Trottier, E. L. Franco, *Vaccine* 24 Suppl 1, S1 (2006), J. W. Sellors *et al.*, *CMAJ* 168, 421 (2003), Dunne E *et al.* *JAMA* 2007;297:813-19

6.4 anni : Risposta Immune elevata e sostenuta contro HPV-16 e 18

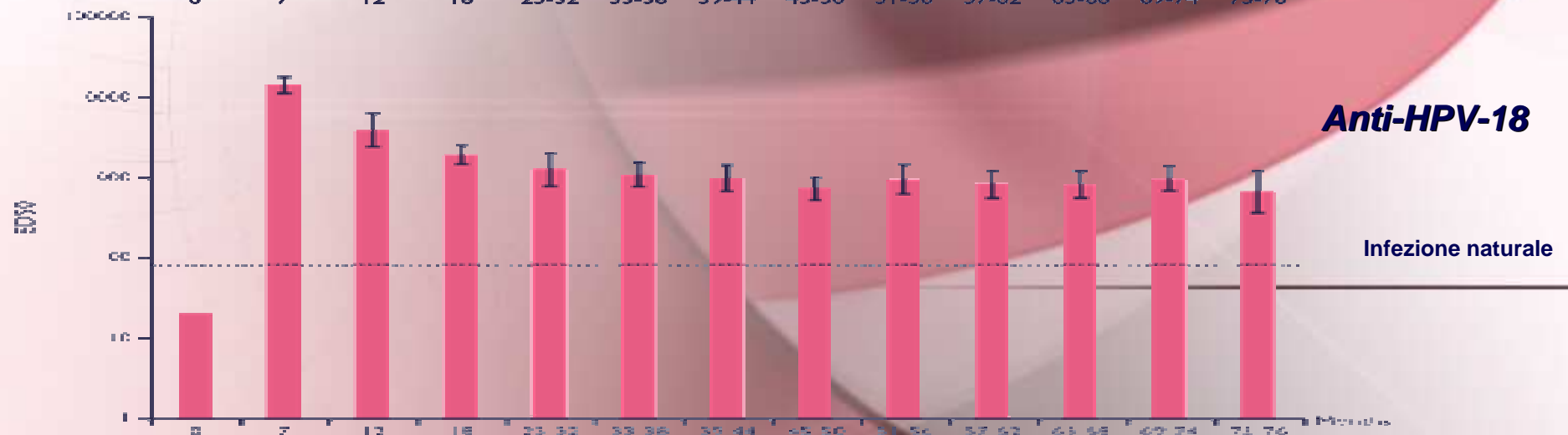
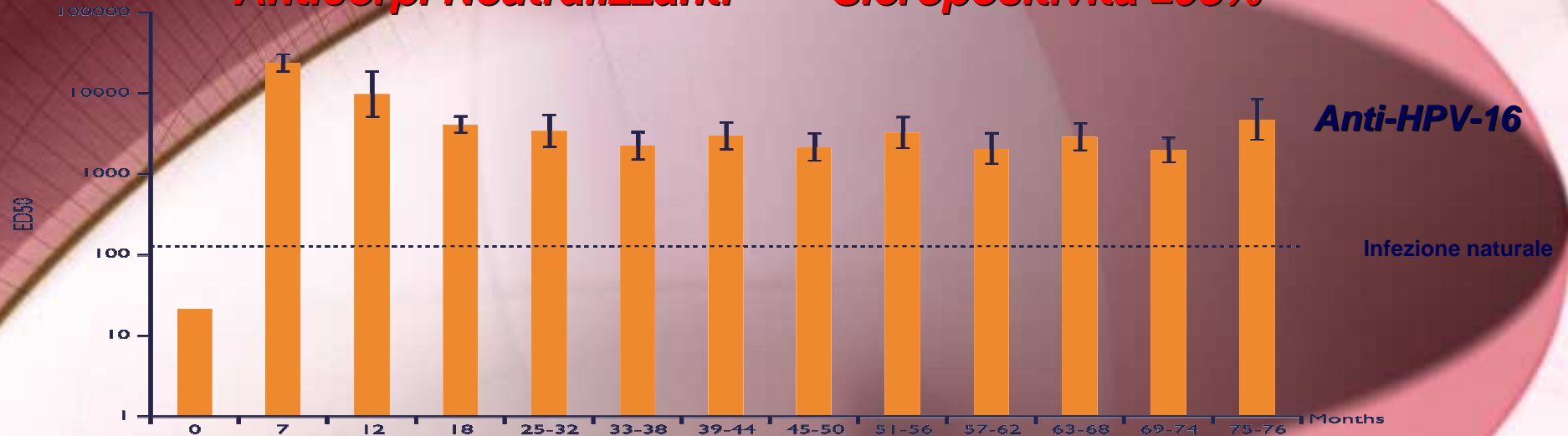
≥98% delle donne sieropositive per HPV-16/18 a 6.4 anni



a 6.4 anni: Risposta Immune elevata e persistente contro HPV-16 e 18

Anticorpi Neutralizzanti

Sieropositività $\geq 98\%$



Studi GSK 001 e 007: Persistenza della protezione fino a 6.4 anni

6.4 anni: Protezione mantenuta vs infezioni da HPV-16/18 incidenti, persistenti e CIN

Endpoints HPV-16/18	<i>Cervarix</i> ^T M	Controlli	Efficacia Vaccinale	
	n	n	%	95% CI
Infezioni incidenti	4	70	95	87.4-98.7
Persistenza a 6 mesi	0	34	100	90.0 - 100
Persistenza a 12 mesi	0	20	100	81.8 - 100
CIN1+	0	15	100	73.4 - 100
CIN2+	0	9	100	51.3 - 100

Analisi combinata dello studio iniziale di efficacia e dello studio di follow-up esteso

ATP analisi per endpoints virologici; M analisi per endpoint citologici

n = numero di soggetti reportanti almeno un evento in ogni gruppo

Studi GSK 001 e 007: Persistenza della protezione fino a 6.4 anni

Confermata protezione del 100% anno dopo anno vs CIN1+ da HPV 16/18

	associata a HPV-16/18 CIN1+	<i>Cervarix</i> TM	Control li	Efficacia Vaccinale	
		n	n	%	95% CI
Studio di efficacia iniziale	27 mesi ¹	0	6	100	NA
		0	8	100	42.4 - 100
Analisi combinata dello studio di efficacia iniziale e studio di follow-up protratto	4.5 anni ²	0	11	100	61.5 - 100
	5.5 anni ³	0	15	100	73.4 - 100
	6.4 anni				

1. Harper et al. Lancet. 2004; 364: 1757.

2. Harper et al. Lancet. 2006; 367: 1247-55

3. Presentation Gall S. AACR. Los Angeles, April 14-18, 2007. abstract 4900

Persistenza della protezione fino a 6.4 anni

Confermata protezione del 100% anno dopo anno vs CIN2+ da HPV 16/18

	<i>associata a HPV -16/18 CIN2+</i>	<i>Cervarix™</i>	<i>Controlli</i>	<i>Efficacia Vaccinale</i>	
		n	n	%	95% CI
Studio di efficacia iniziale	27 mesi¹	0	3	100	NA
Analisi combinata dello studio di efficacia iniziale e studio di follow-up esteso	4.5 anni²	0	5	100	-7.7 - 100
	5.5 anni³	0	7	100	32.7 - 100
	6.4 anni	0	9	100	51.3 - 100

1. Harper et al. Lancet. 2004; 364: 1757.

2. Harper et al. Lancet 2006; 367: 1247-55

3. Presentation Gall S, AACR, Los Angeles, April 14-18, 2007, abstract 4900

osservazione addizionale di protezione allargata

6.4 anni: Protezione mantenuta verso le anomalie citologiche e CIN da qualsiasi tipo di HPV

Analisi combinata dello studio iniziale di efficacia e dello studio di follow-up esteso

Prevalenza stimata di HPV-16/18	Endpoint	<i>Cervarix^T</i> N=505	Controlli N=497	Efficacia Vaccinale	
		n	n	%	95 % CI
20–30 % ¹	≥ASCUS	118	162	35	17.6-49.5
25–30 % ¹	≥LSIL	62	93	39	15.6-56.8
25–30 % ¹	CIN1+	20	38	50	12.5-72.6
50 %²	CIN2+	5	17	72	20.6-91.9

Indipendente dall'HPV DNA

Solo esame cervicale; Descrittivo, metodo Conditional Exact

ITT analisi

N = numero di soggetti inclusi in 1. Clifford et al. *Cancer Epi Biom. Prev* 2005; 14(5) 2. Muñoz et al. *N Engl J Med* 2003

a 6.4 anni protezione crociata mantenuta verso le infezioni incidenti dai tipi HPV- 45 e 31

Analisi combinata dello studio iniziale di efficacia e dello studio di follow-up esteso

Tipi HPV	<i>Cervarix^T</i> _M	Controlli	Efficacia Vaccinale	
	n	n	%	95 % CI
HPV-45	5	21	78	39.3-93.4
HPV-31	13	30	60	20.5-80.7

**HPV-16, 18, 45 e 31:
Responsabili di ~80% dei carcinomi squamosi
di >80% degli adenocarcinomi**

Cagliari

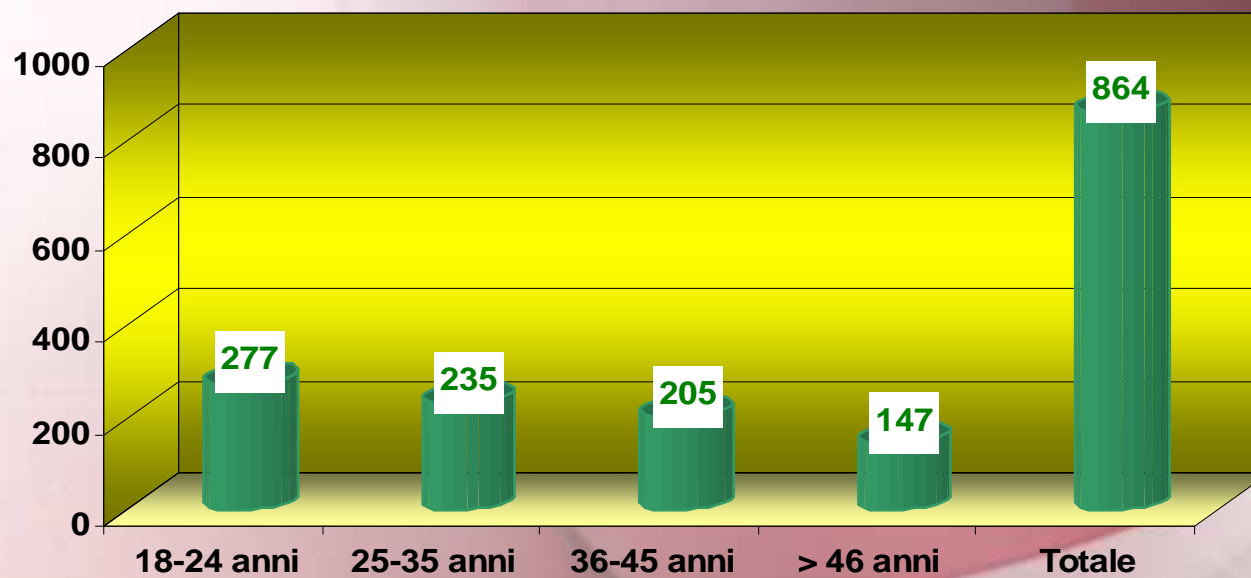
"Epidemiologia delle Infezioni da HPV e identificazione dei genotipi più frequentemente implicati nei tumori della cervice uterina"

Donne arruolate
864

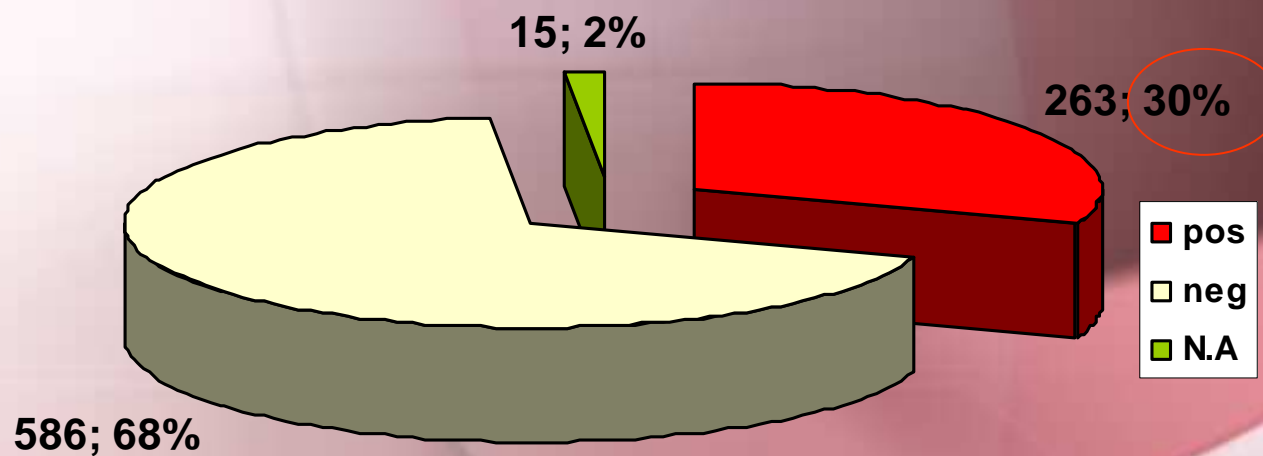
**Servizio Materno
Infantile
età ≤ 25 anni
246 campioni**

**Servizio
Prevenzione Oncologica
età ≥ 25 anni
612 campioni**

Composizione del campione per fasce di età

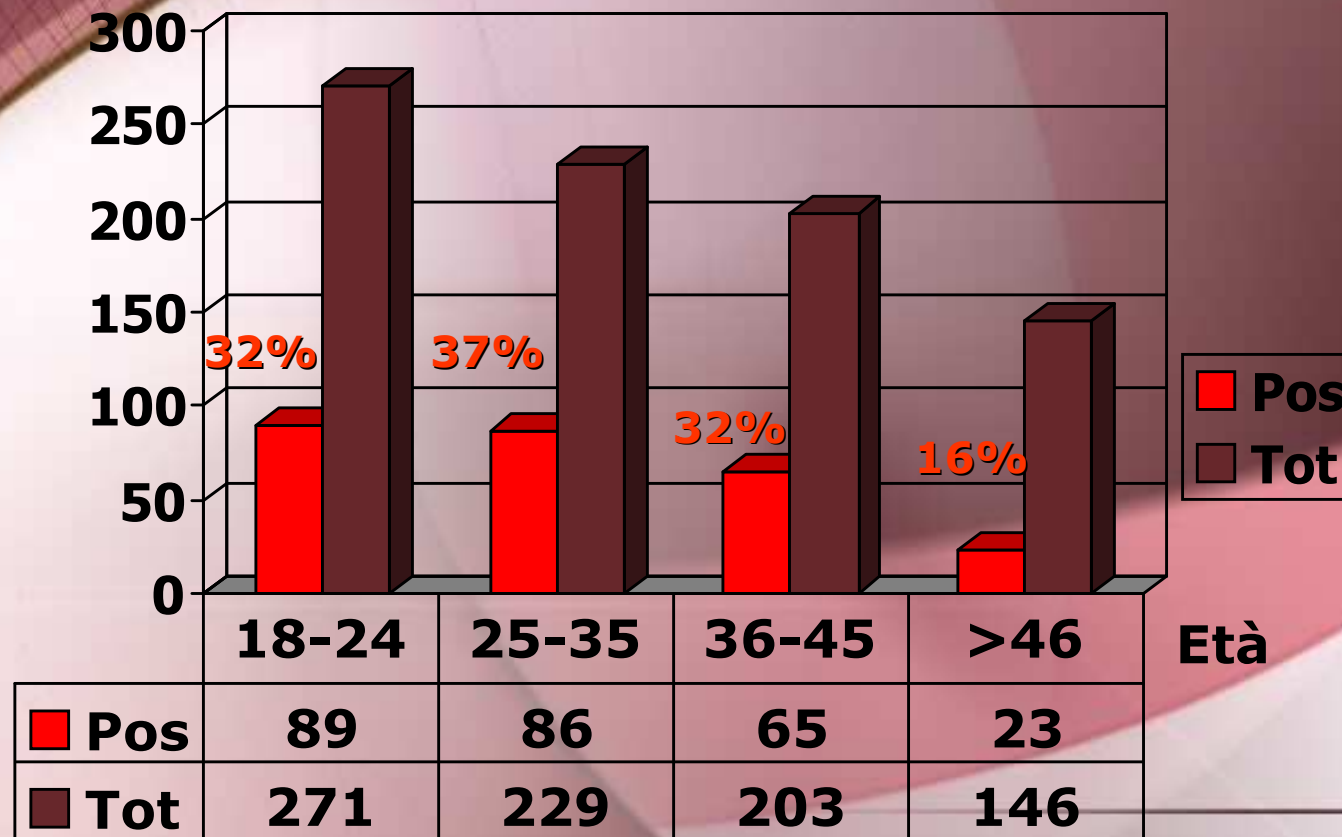


Frequenza HPV nei 864 campioni esaminati

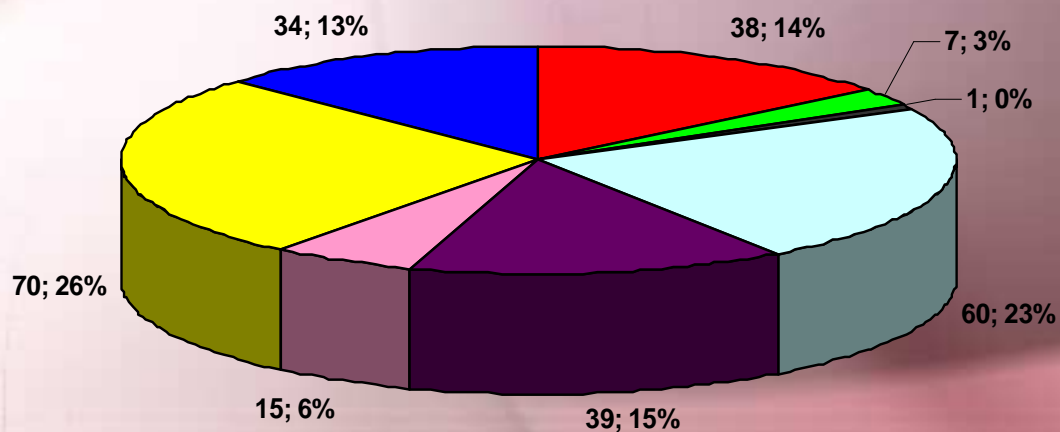


I 15 campioni N.A. vengono eliminati dai successivi calcoli

Prevalenza HPV-DNA per fasce di età tra 864 donne esaminate



Distribuzione dei genotipi tra i 264 campioni HPV-DNA positivi



■ 16 ■ 18 ■ 16 e 18 ■ 16+altri ■ 18+altri ■ C senza 16 e 18 ■ altri ■ N.T.

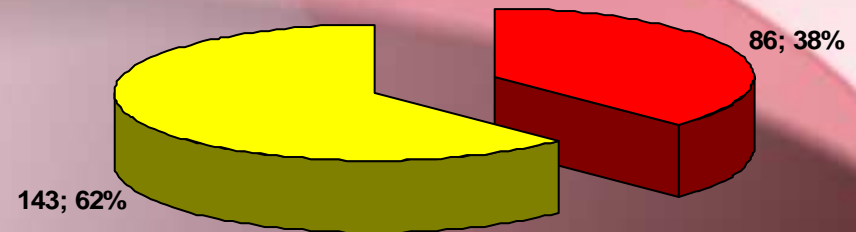
55%

% 16e/o 18
+/-altri

Età 25-35 anni

235 donne

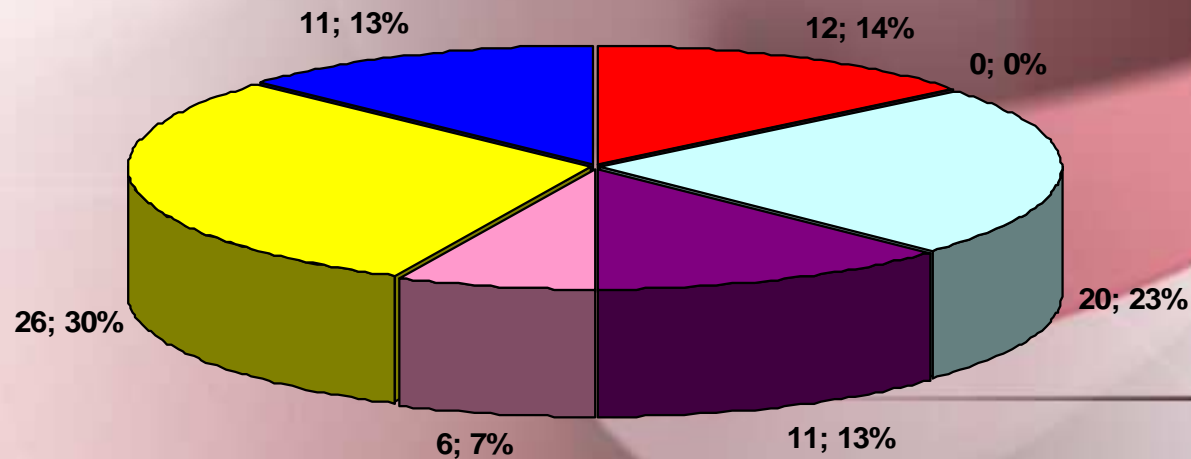
Frequenza di positività per HPV-DNA



* 6 campione NA

■ pos ■ neg

Frequenza dei genotipi HPV tra gli 86 campioni positivi



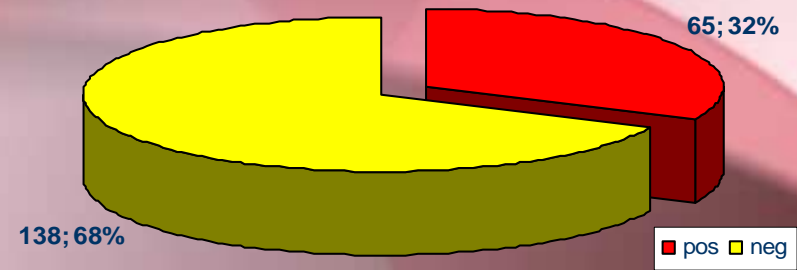
50%

■ 16 ■ 18 ■ 16+altri ■ 18+altri ■ C senza 16 e 18 ■ altri ■ N.T.

Età 36-45 anni

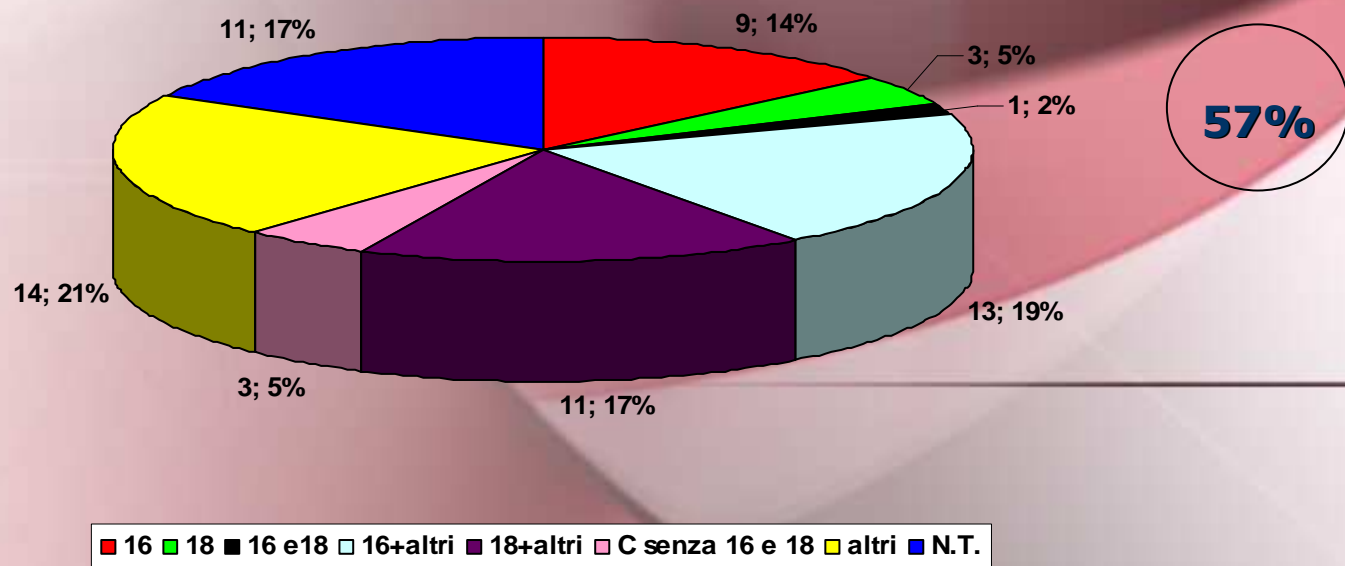
205 donne

Frequenza della positività per HPV *



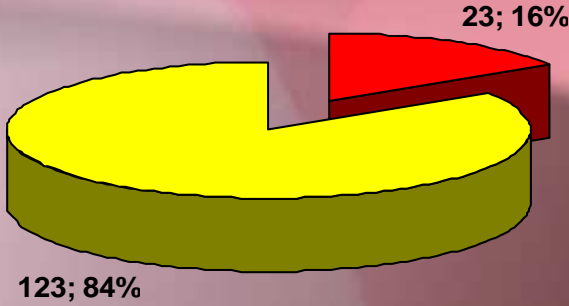
* 2 campione NA

Frequenza dei genotipi HPV tra gli 65 campioni positivi



Età >46 anni
147 donne

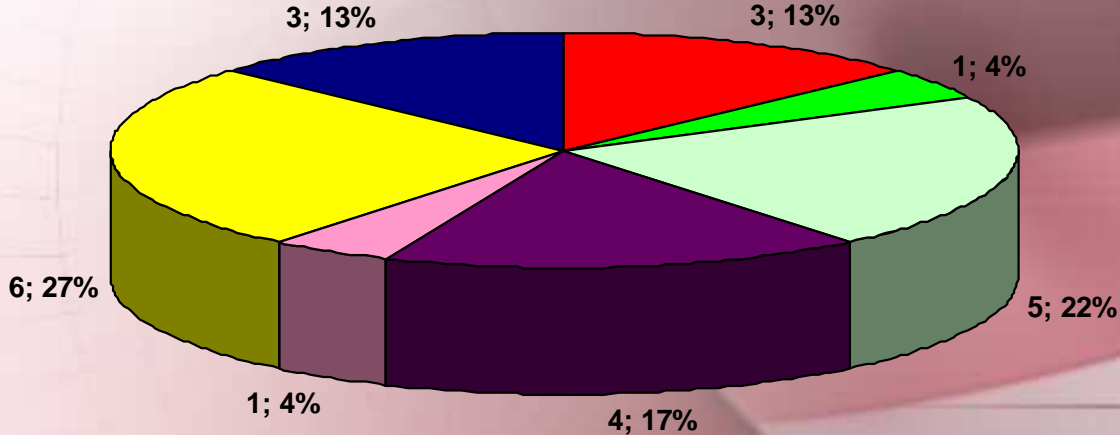
Frequenza di positività per HPV *



* 1 campione NA

pos neg

Frequenza dei genotipi HPV tra i 23 campioni positivi



56%

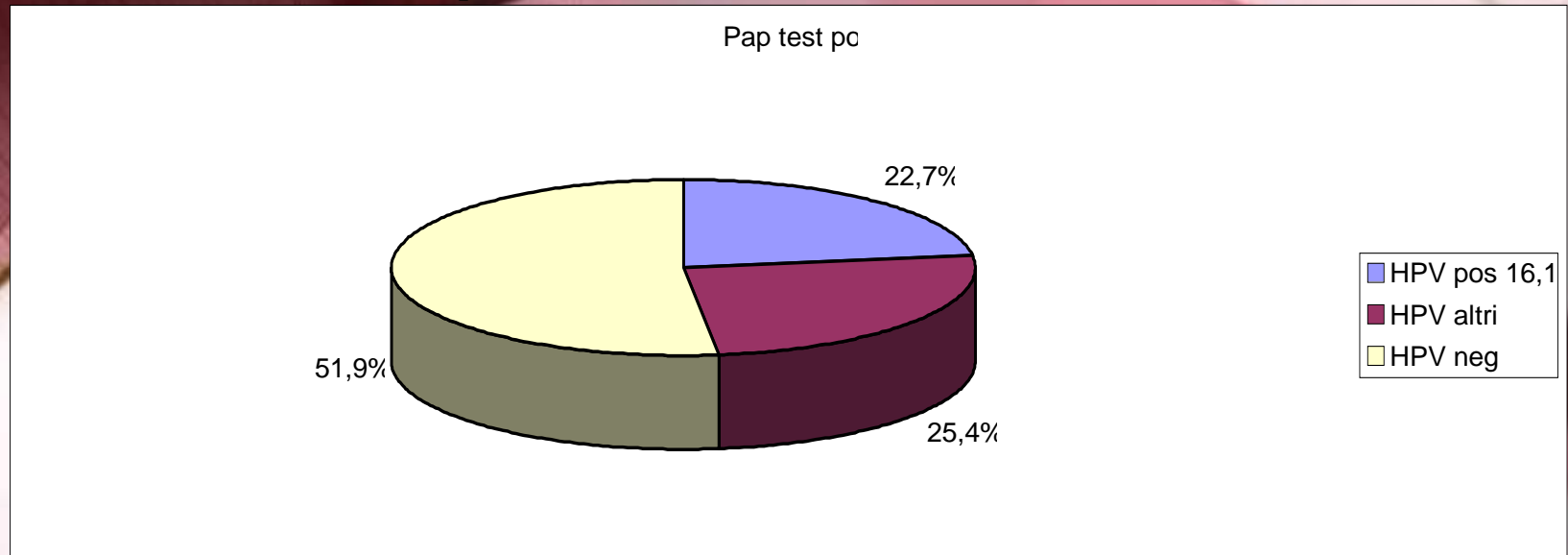
16 18 16+altri 18+altri C senza 16 e 18 altri N.T.

Correlazione tra risultati per Pap-test ed HPV-DNA

n. Campioni tot: 490

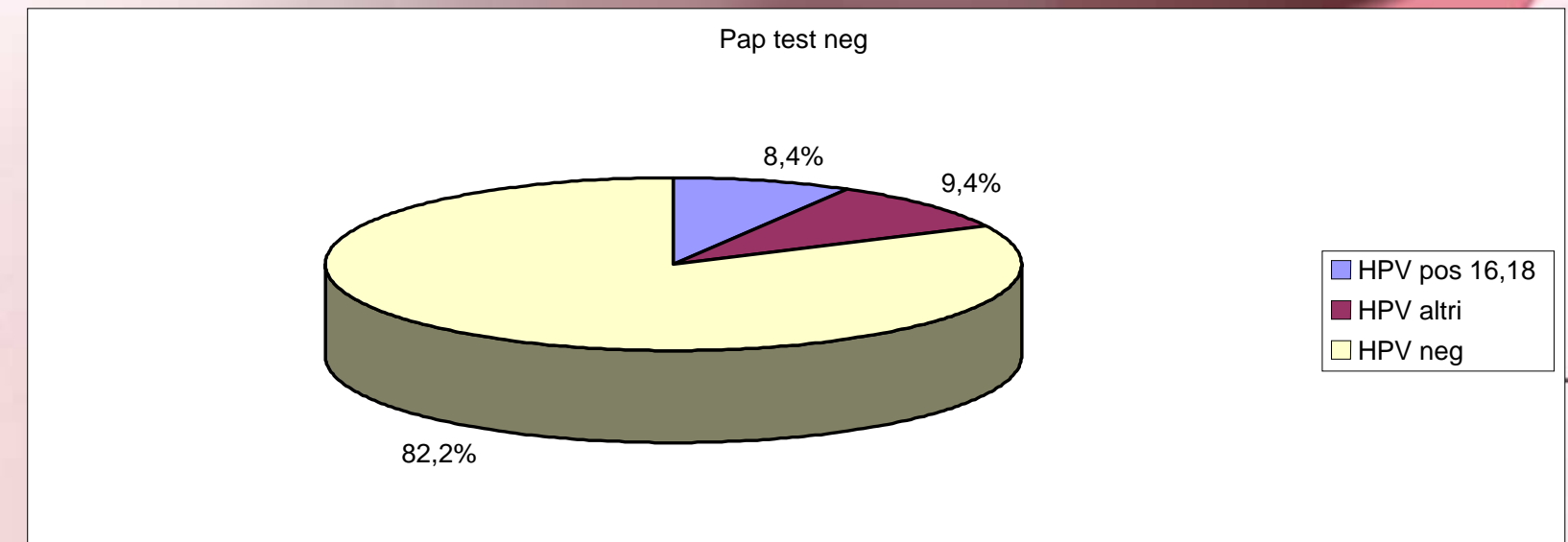
Pap-test + 181

HPV-DNA+ 87

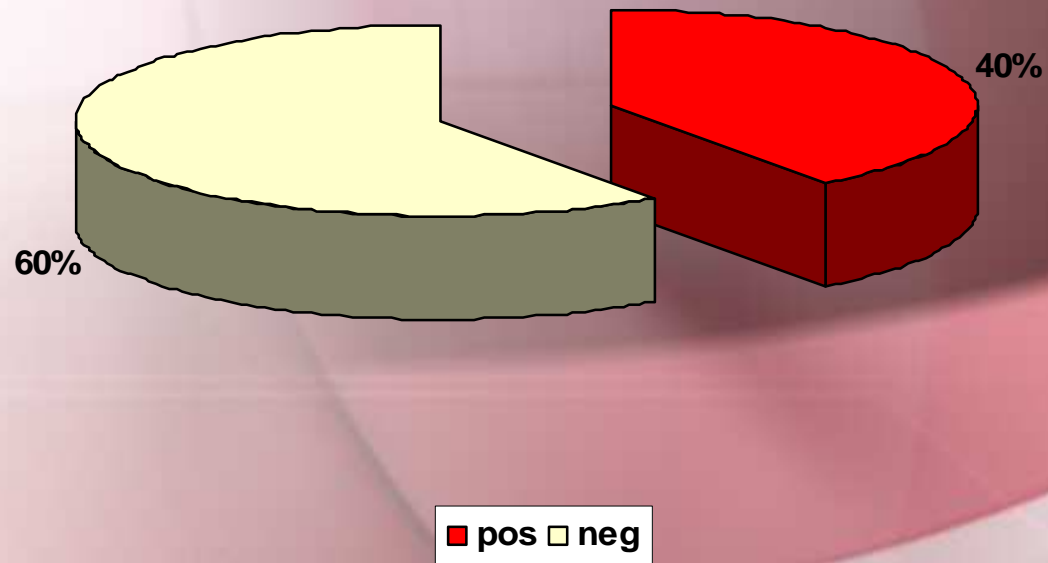


Pap-test - 309

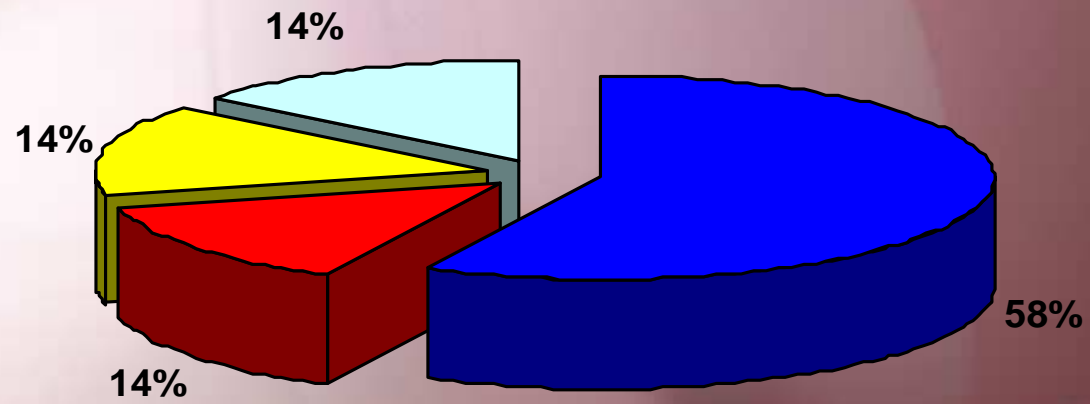
HPV-DNA+ 55



Campione di 263 donne: risultato dell'HPV-DNA

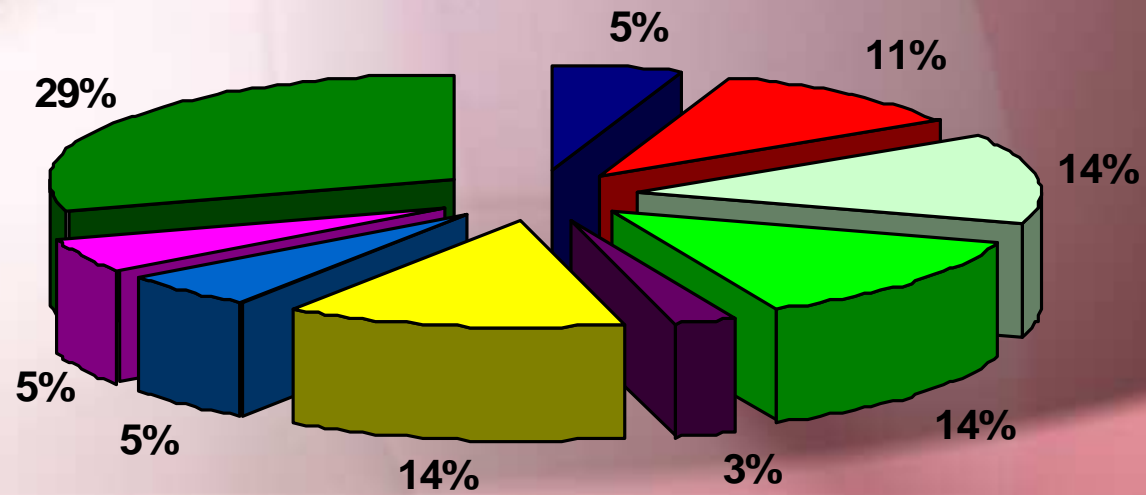


Distribuzione genotipi HPV nella classe di età <=24 anni



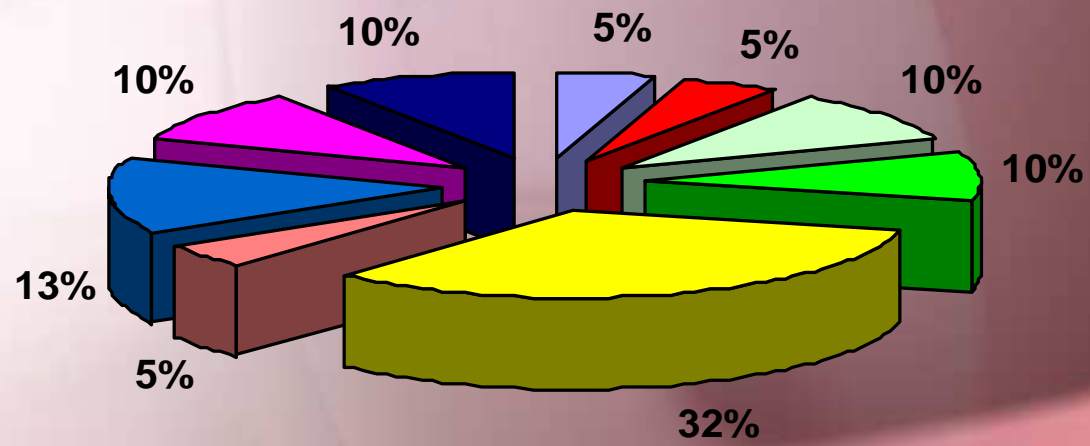
■ 6 ■ 16 et al ■ 31 et al ■ 51

Distribuzione genotipi HPV nella classe di età 25-35



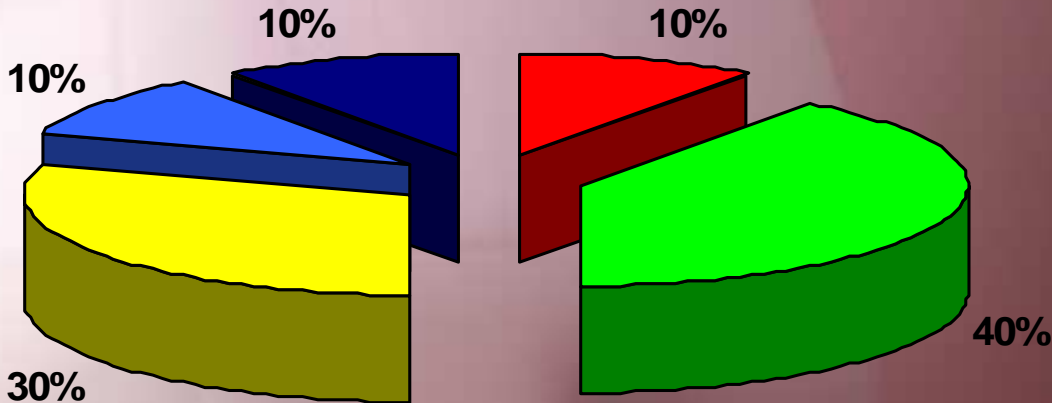
■ 6 ■ 16 ■ 16 et al ■ 18 ■ 18 et al ■ 31 et al ■ 45 et al ■ 51 ■ 53e/o 66

Distribuzione genotipi HPV nella classe di età 36-45



■ 6 ■ 16 ■ 16 et al ■ 18 ■ 31 et al ■ 45 ■ 45 et al ■ 51 ■ 53

Distribuzione genotipi HPV nella classe di età >=46



■ 16 et al ■ 18 ■ 31 et al ■ 45 et al ■ 53

A quale età il primo rapporto sessuale?

L'11,5% dichiara di avere avuto il primo rapporto sessuale ad una età \leq ai 15 anni

Partecipanti allo studio di Cagliari:

❖ Servizio di prevenzione Oncologica ASL n° 8

*Graziella Contu
Alberto Orani
Mario Porcu
Fedela Corda
Valeria Caredda
Rossana Deplano
Andreana Raffatellu
Irene Casu
Gina Lai
Gabriella Pillosu
Liliana Cardia
Carmela Atzori*

▪ Servizio Materno infantile ASL n° 8

*Annamaria Onano
Silvana Sanna
Margherita Porcu
Antonella Boi
Maria Rosaria Lai*

❖ Facoltà di Medicina e Farmacia

*Giambattista Melis
Marco Palomba
Sergio Iaconi
Angela Ingianni
Stefania Montixi
Anna Paola Mazzoleni
Luigi Minerba
Francesca Montis
Emanuela Porcedda*

Partecipanti all'U.O. di Cagliari:

❖ Servizio Materno infantile ASL n° 8

Annamaria Onano

Silvana Sanna

Margherita Porcu

Antonella Boi

Maria Rosaria Lai

❖ Facoltà di Medicina e Farmacia

Giambattista Melis

Marco Palomba

Sergio Iaconi

Angela Ingianni

Stefania Montixi

Anna Paola Mazzoleni

Luigi Minerba

Francesca Montis

Emanuela Porcedda