



Comune
di
Monteverchia



Vaccinazioni HPV

Il futuro è nelle nostre mani



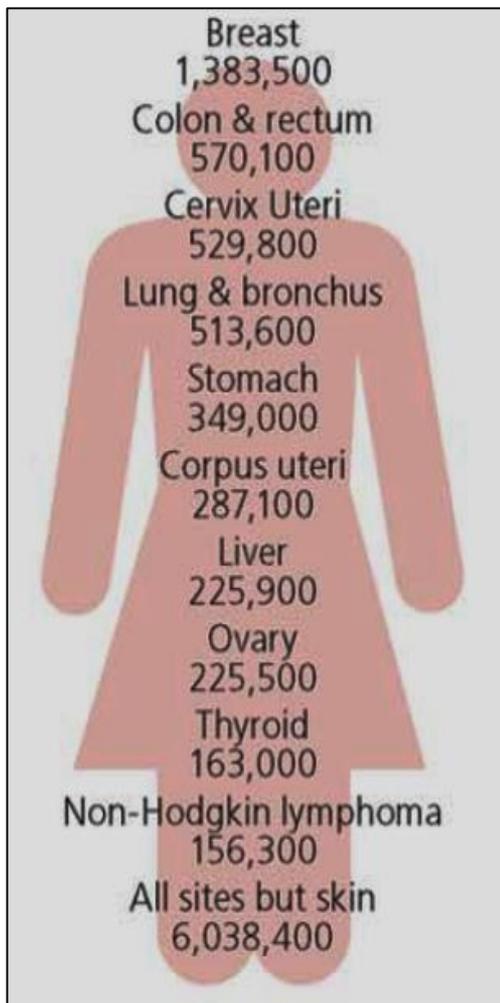
Dr.ssa Maria Luisa Livello

24 OTTOBRE 2017

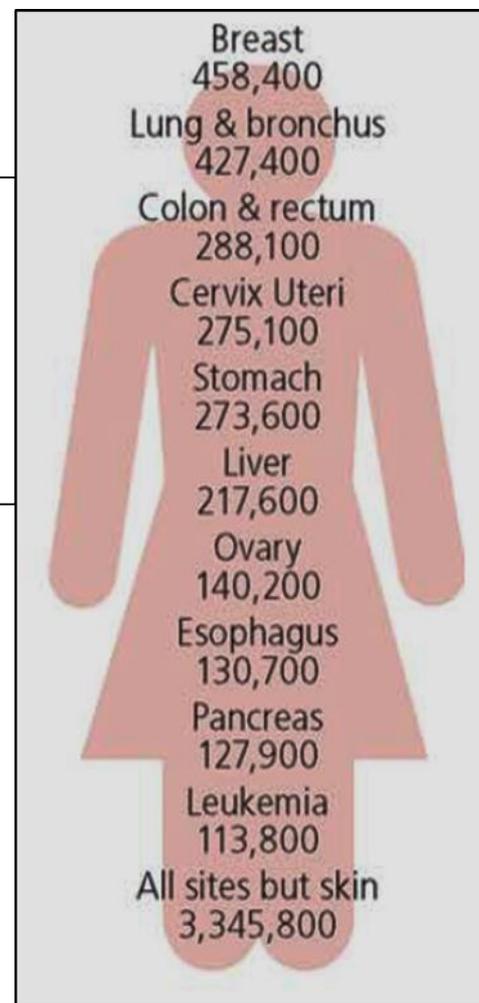
The Global Burden of Cancer in Women - Worldwide

New Cases Annually

Deaths Annually



9% of all new cancer cases
8% of total cancer deaths
85% of deaths occur in
developing countries



Carcinoma cervicale in Italia

- 3500 nuovi casi ogni anno, soprattutto in 2 fasce di età: dai 35 ai 45 anni ed attorno ai 60 anni
- Mortalità circa 1100 casi all'anno
- Incidenza e mortalità mostrano trend in riduzione nel corso del tempo

GLI SCREENING ONCOLOGICI IN LOMBARDIA

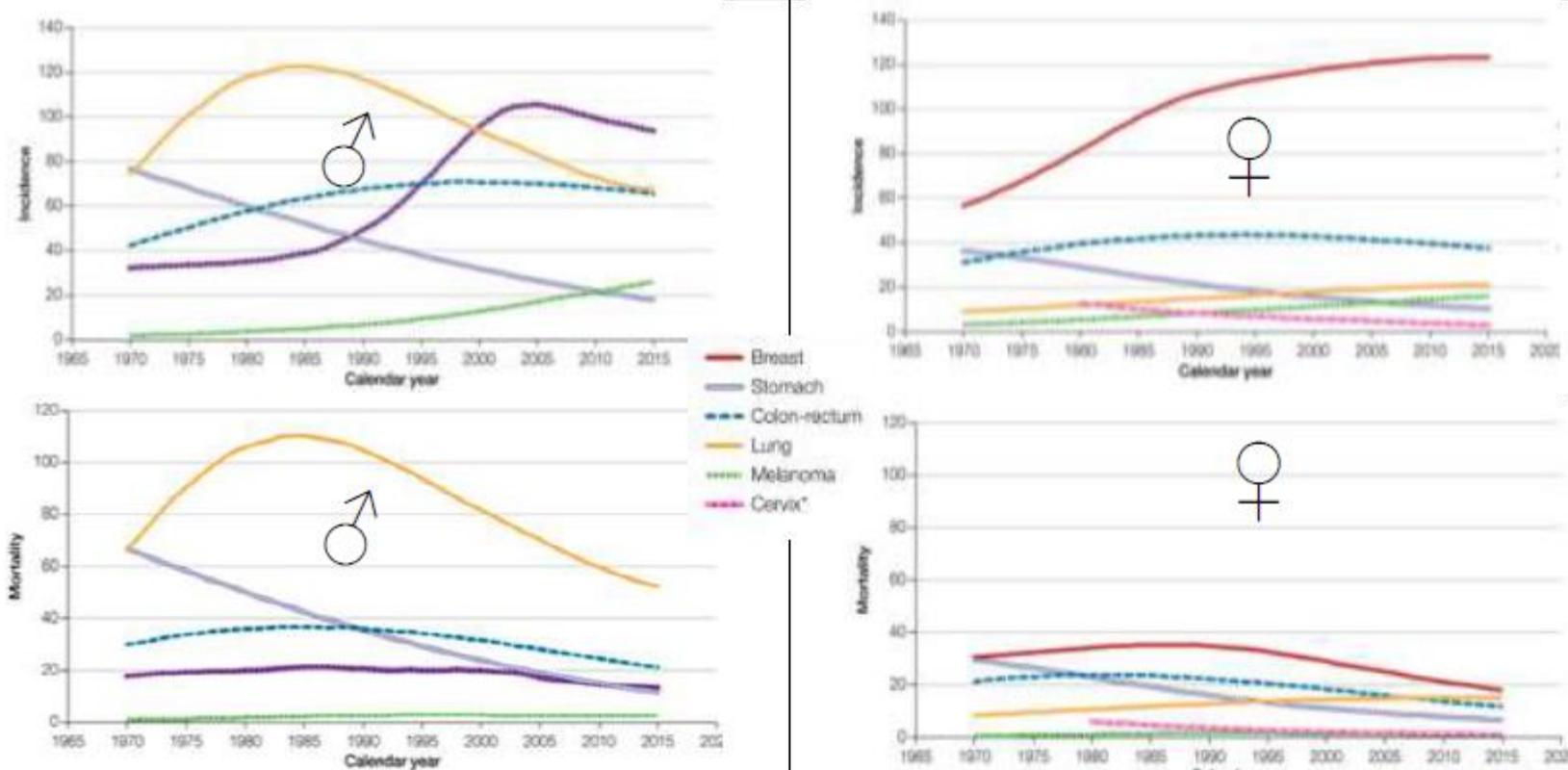
SCREENING ONCOLOGICI
Operatori **Prevenzione**
Cittadini **Comunicazione**
Diagnosi **Precoce** **Performance**
Appropriatezza
Sistema **Sociosanitario** **Lombardo**

Report dati 2015 (Survey 2016) e dati 2016 (Survey 2017 – 1° parte)

LUGLIO 2017



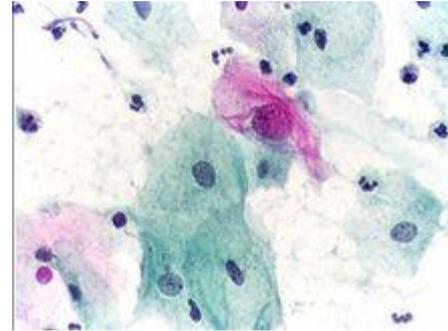
Figura 1 – Lombardia: trend storico tassi di incidenza e mortalità (fonte Gatta 2013²)



Tassi di incidenza e mortalità x100.000 persone 00-99aa standardizzati con la popolazione europea per uomini ♂ e donne ♀

Tabella 1 – Lombardia: volumi e tassi incidenza mortalità prevalenza; stima anno 2015
(fonte: Banca Dati www.tumori.net/)

Valori assoluti			n° nuovi casi	n° decessi	n° casi prevalenti
Cervice	F	0-99	210	94	2.508
Colon-retto	M	0-99	5.238	1.772	37.396
Colon-retto	F	0-99	4.137	1.408	32.970
Mammella femminile	F	0-99	10.067	1.903	134.418
Cervice	F	25-64	134	40	1.718
Colon-retto	M	50-69	1.551	414	9.963
Colon-retto	F	50-69	1.025	275	8.154
Mammella femminile	F	50-69	3.873	505	51.614
Tassi grezzi/anno (per 100.000 abitanti)			tasso incidenza	tasso mortalità	prevalenza proporzione
Cervice	F	0-99	4,03	1,80	48,24
Colon-retto	M	0-99	104,95	35,50	749,33
Colon-retto	F	0-99	79,36	27,00	632,43
Mammella femminile	F	0-99	193,11	36,50	2.578,41
Cervice	F	25-64	4,80	1,44	61,35
Colon-retto	M	50-69	119,95	32,05	770,67
Colon-retto	F	50-69	76,08	20,12	605,29
Mammella femminile	F	50-69	287,54	37,50	3.831,58



Georgios Papanicolaou

([Kymi](#), [13 maggio 1883](#) – [New Jersey](#), [19 febbraio 1962](#))

...screening oncologico più diffuso al mondo, il test di Papanicolau deve il suo successo alla semplicità, alla non invasività ed al basso costo, oltre che alla sufficientemente elevata sensibilità.



Harald zur Hausen (Gelsenkirchen, 11/03/1936) , virologo
1976: prima ipotesi sul papillomavirus come causa del cancro della cervice

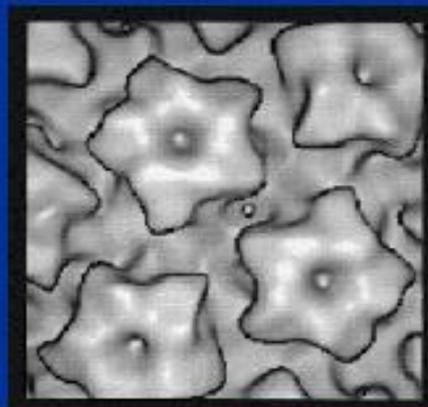
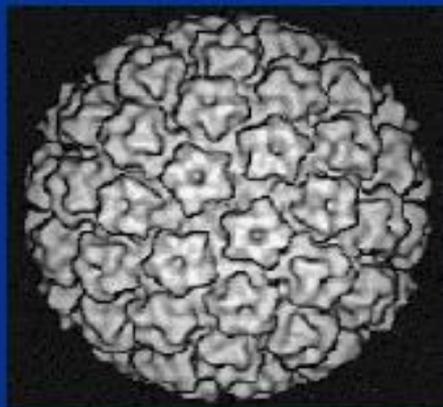
1983-4: con i collaboratori identifica HPV 16 e 18 nei cancri cervicali

Ciò ha reso possibile lo sviluppo di un vaccino, introdotto nel 2006

2008: per questi studi riceve il premio Nobel per la Fisiologia/Medicina

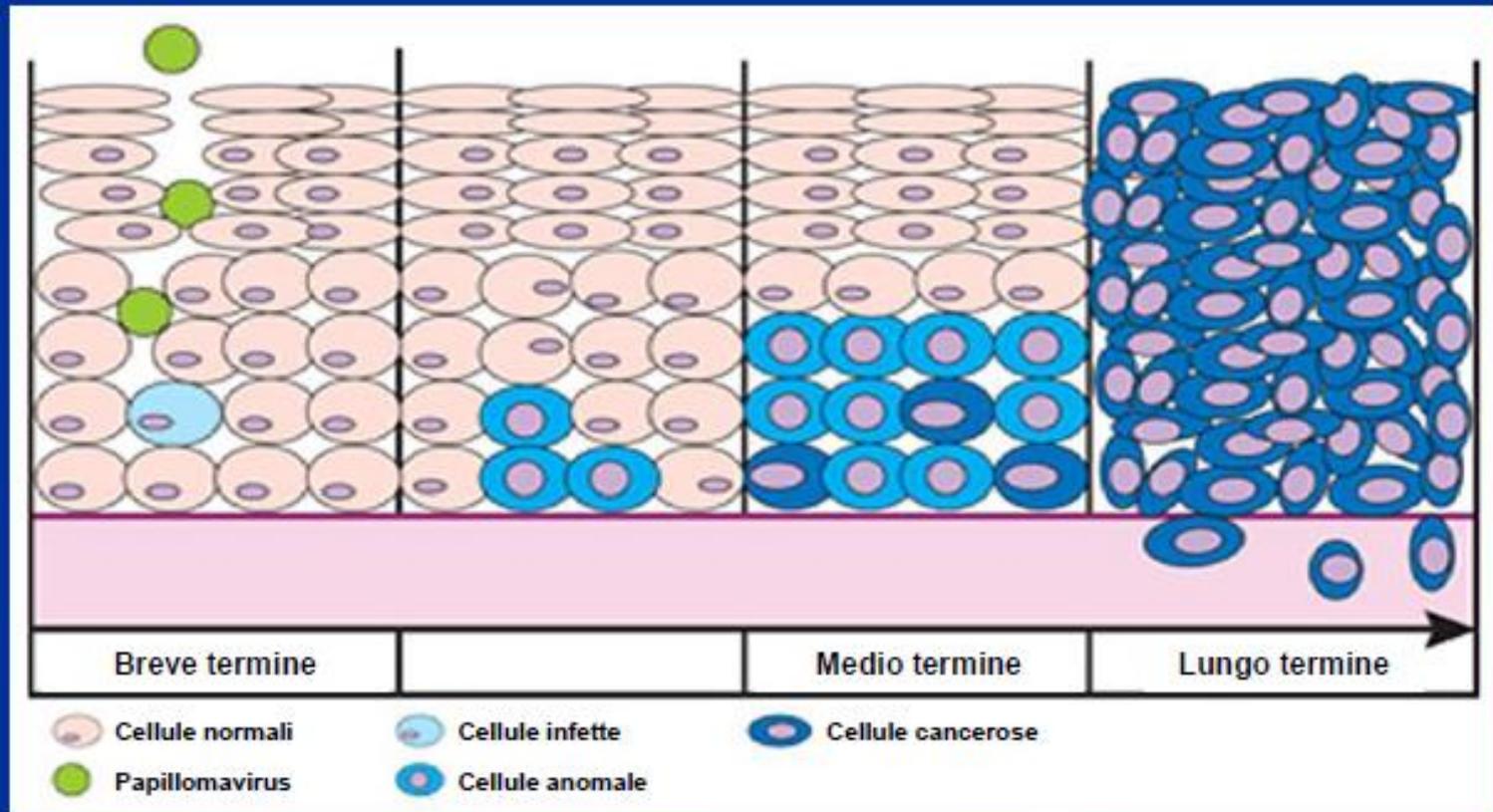
Cos'è il papillomavirus?

- È un virus di cui si conoscono oltre 200 genotipi differenti, di cui 120 infettano l'uomo
- È rivestito da una capsula esterna denominata capside
- Genoma circolare a doppia elica di DNA



Come agisce il virus HPV

Sviluppo del cancro nel tessuto cervicale



Classificazione degli HPV

Classificazione epidemiologica	Tipo	Malattie associate
Alto rischio oncogeno	16, 18 , 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82, 26*, 53*, 66*.	Condilomi piani Malattia di Bowen Displasia e carcinoma cervicale Carcinoma di pene, vulva, vagina, ano, cancri testa e collo
Basso rischio oncogeno	6, 11 , 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, CP6108.	Verruche plantari, vulgari Condilomi acuminati Papillomatosi respiratoria

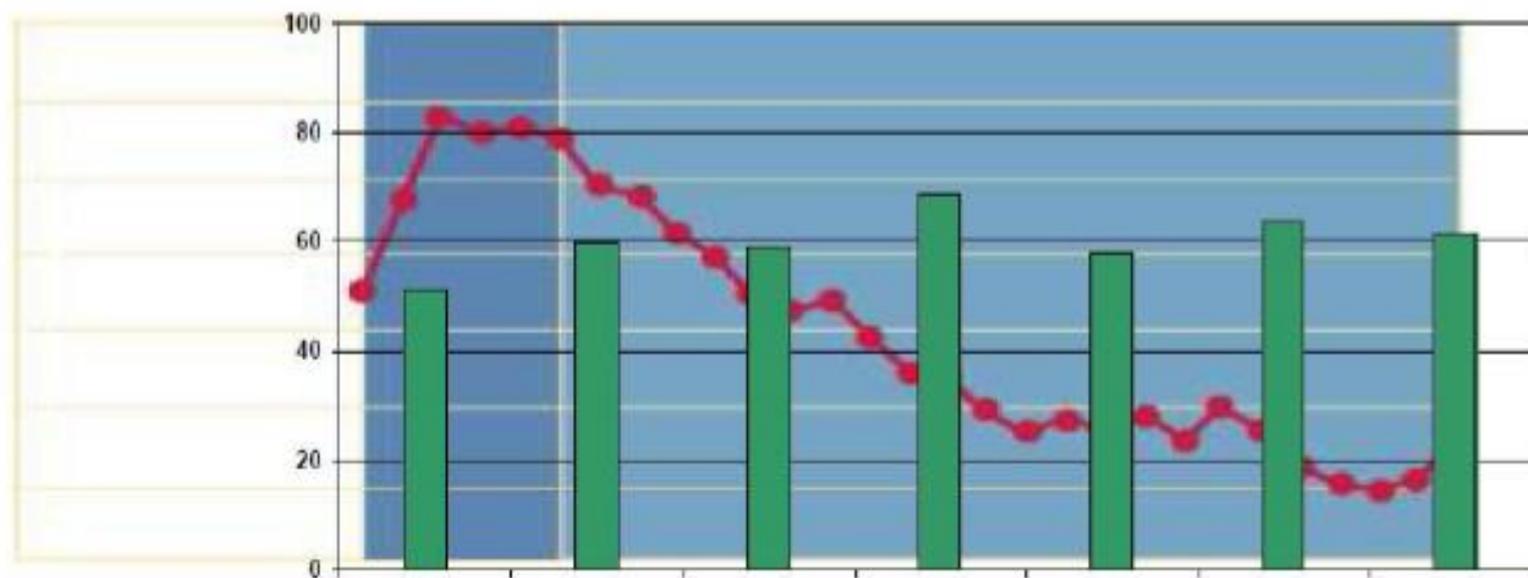
* Tipi definiti a “probabile alto rischio”

L'entità del problema

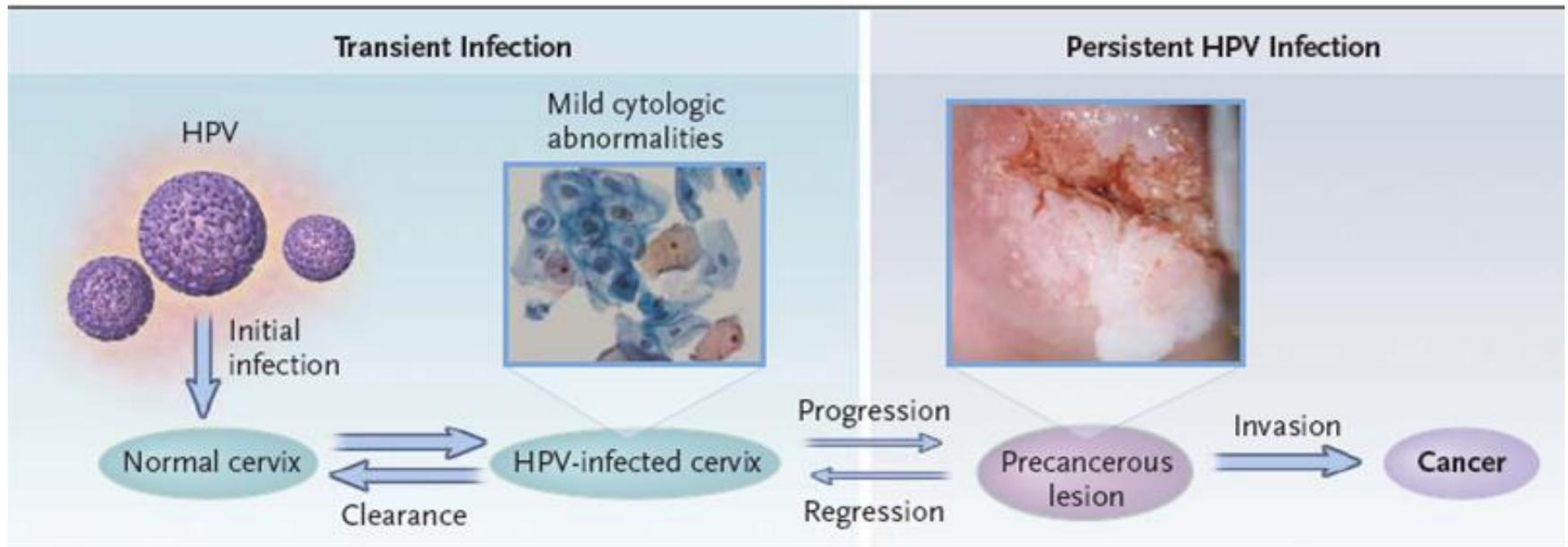
- E' la più comune delle infezioni a trasmissione sessuale e la trasmissione può avvenire anche tramite semplice contatto cutaneo nell'area genitale, non è necessario il rapporto penetrativo completo.
- Il **70-80%** dei soggetti sessualmente attivi si infetta nel corso della vita con un virus HPV , il 50 % con un virus di tipo oncogeno
- La maggior parte degli individui infetti non sa di esserlo e involontariamente diffonde il virus
- **L'80% circa delle infezioni sono transitorie, asintomatiche e guariscono spontaneamente (entro 1-2 anni).**
- I tipi ad alto rischio possono rimanere silenti per anni, causando il tumore anche a distanza di decenni dal contagio.

Prevalenza dell'infezione da virus HPV nella popolazione maschile e femminile, nel corso della vita

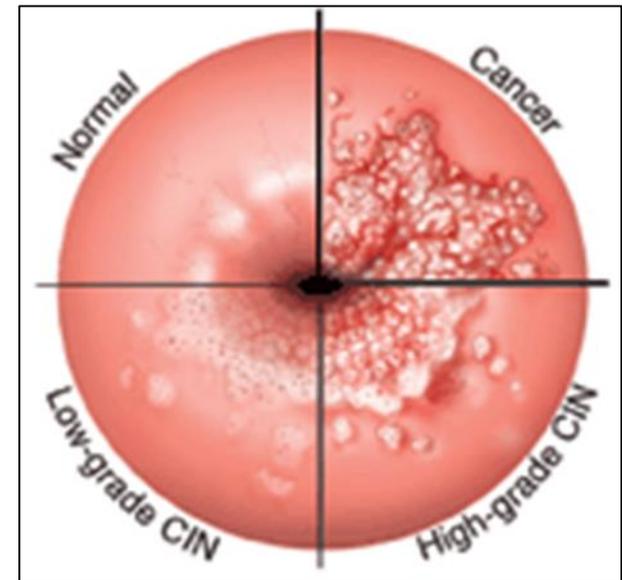
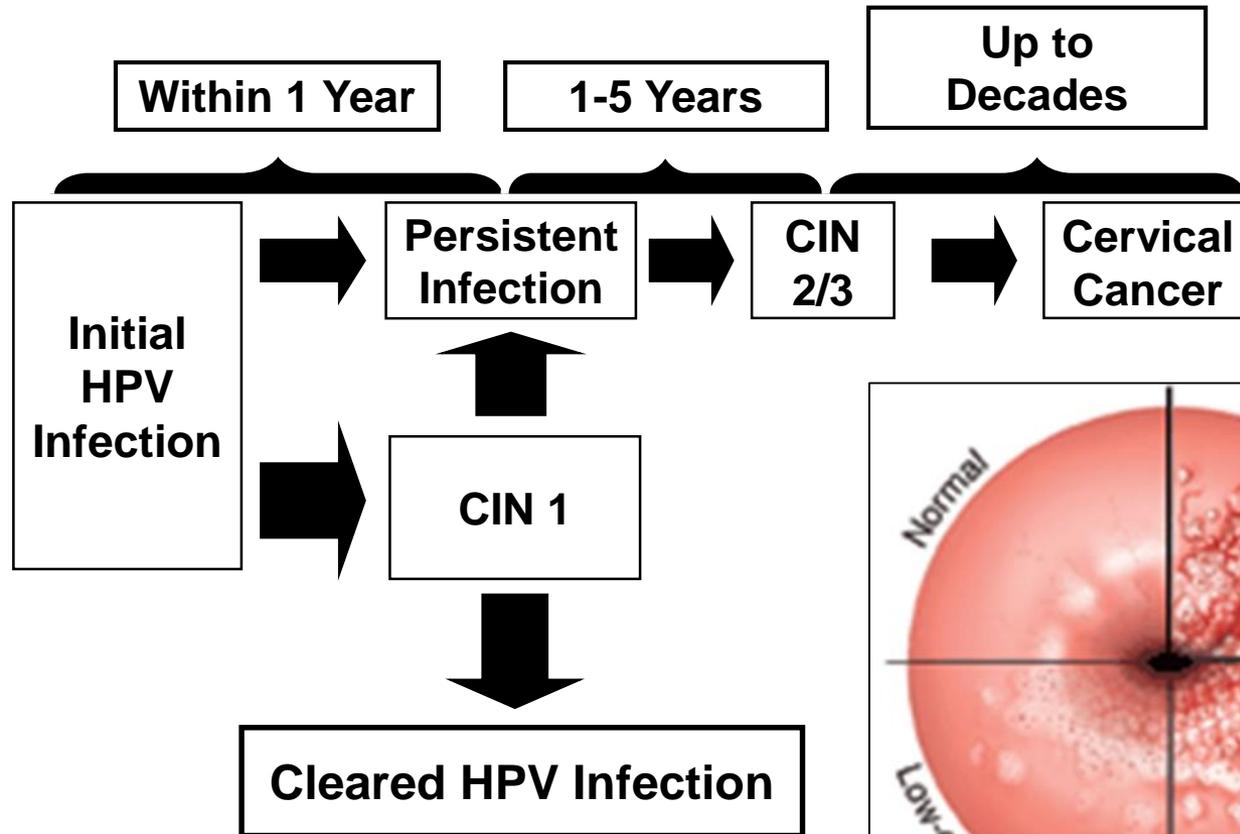
- Mentre nella donna la prevalenza del virus è alta nei primi anni dopo l'inizio dell'attività sessuale, per poi scendere (**linea rossa**),
- nell'uomo rimane elevata nel corso di tutta la vita (**istogrammi verdi**)



Storia naturale del tumore della cervice



Storia naturale dell'infezione HPV e tumore della cervice



Cancro della cervice

Storia Naturale



HPV e cancro del collo dell'utero

■ IARC 1999

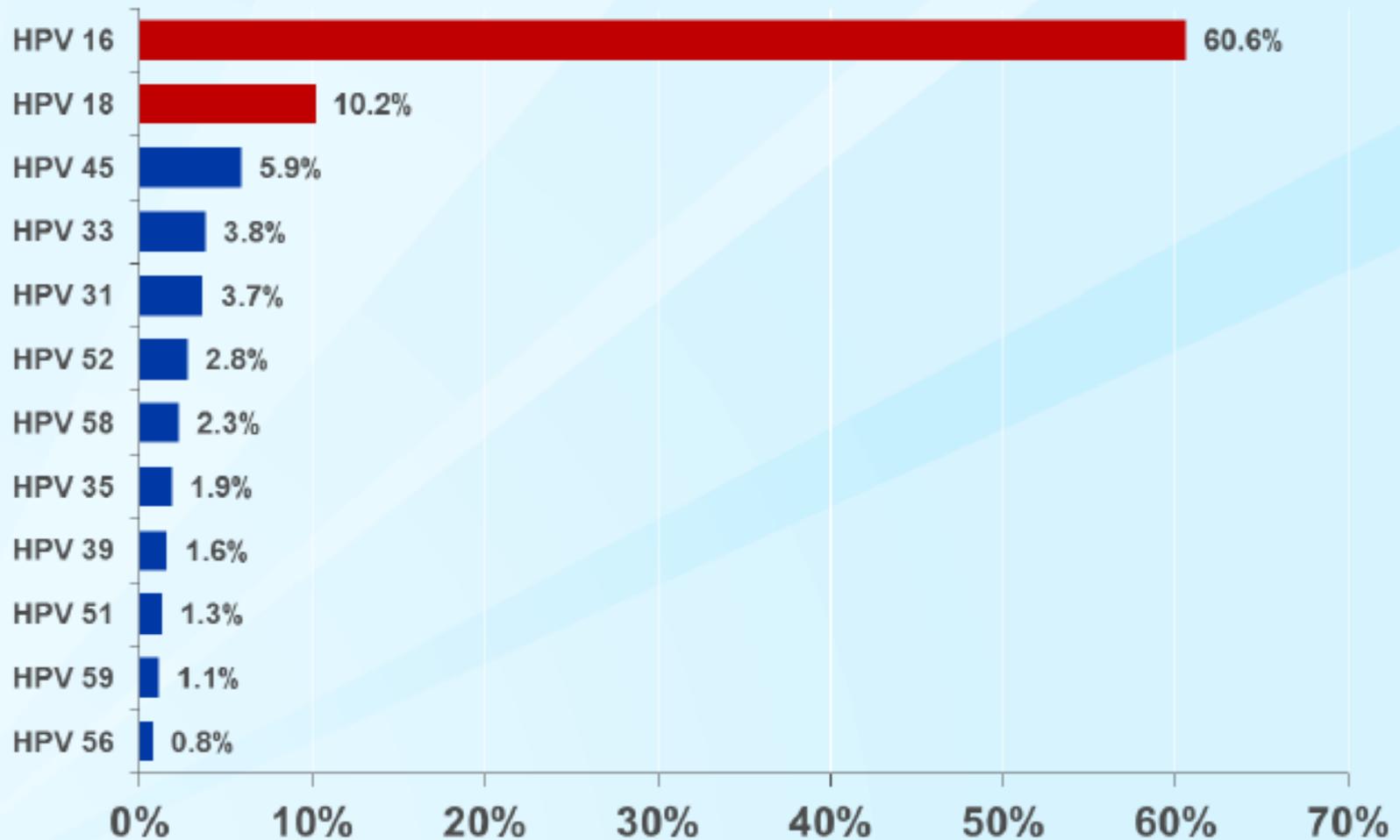
La prevalenza di HPV-DNA in più di 1000 biopsie di cancro del collo dell'utero è stata del **99,7%**.

Walboomers JMM. J Pathol 1999

■ In una meta-analisi di 10,058 biopsie di carcinoma della cervice (da 38 paesi), i tipi di HPV identificati più di frequente sono stati, nell'ordine, HPV **16, 18**, 45, 31, 33 e 58.

Clifford GM. Br J Cancer 2003

Percentage of cervical cancers attributed to high risk HPV types, worldwide



Estimated percentages of cancers attributed to HPV in the U.S.

Cancer	HPV attributable % (95% CI)	HPV 16/18 attributable % (95% CI)	HPV 31/33/45/52/58 attributable % (95% CI)
Cervical	91 (88-92)	66 (63-69)	15 (12-17)
Vaginal	75 (63-84)	55 (43-67)	18 (11-30)
Vulvar	69 (62-75)	49 (41-56)	14 (10-20)
Penile	63 (52-73)	48 (37-59)	9 (4-17)
Anal			
Male	89 (77-95)	79 (66-88)	4 (1-13)
Female	92 (85-96)	80 (70-87)	11 (6-19)
Oropharyngeal			
Male	72 (68-76)	63 (59-68)	4 (3-7)
Female	63 (55-71)	51 (43-59)	9 (6-15)

Tumori Maligni attribuibili ad infezione da HPV

Paesi sviluppati - 2002

	Att. ad HPV %	Totale	Att. ad HPV	% di tutti i K
Cervice	100	83400	83400	1.7
Pene	40	5200	2100	0.0
Vulva, vagina	40	18300	7300	0.1
Ano	90	14500	13100	0.3
Bocca	3	91200	2700	0.1
Oro-faringe	12	24400	2900	0.1
TUTTE LE SEDI		237000	111500	2.2

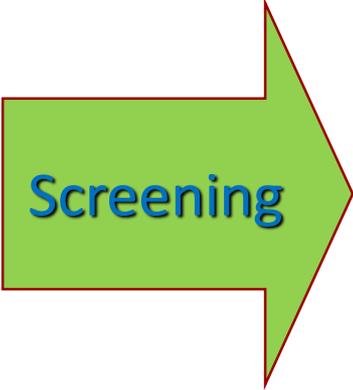
..e in Italia?

- In Italia, si stima che ogni anno l'HPV sia responsabile di circa **6.500 nuovi casi di tumori** in entrambi i sessi, circa **12.000 lesioni anogenitali di alto grado nella donna** e circa **80.000 casi di condilomi genitali**.
- Ad esclusione del cancro della cervice uterina, per il quale esiste lo screening, per gli altri tumori non si dispone di un test per la diagnosi precoce e quindi la mortalità è molto elevata in entrambi i sessi.

Papillomavirus e tumore del collo dell'utero i cofattori

- Attività sessuale
- Fumo
- Contraccettivi orali
- Virus: HSV
- Immunodepressione

Strategie preventive



Screening

PREVENZIONE SECONDARIA

Con la **diagnosi precoce** si può accertare la presenza delle lesioni e prevenirne l'ulteriore evoluzione



Vaccino

PREVENZIONE PRIMARIA

Con la **vaccinazione** si previene l'infezione e le relative conseguenze a breve e a lungo termine (condilomi, lesioni, tumore....)

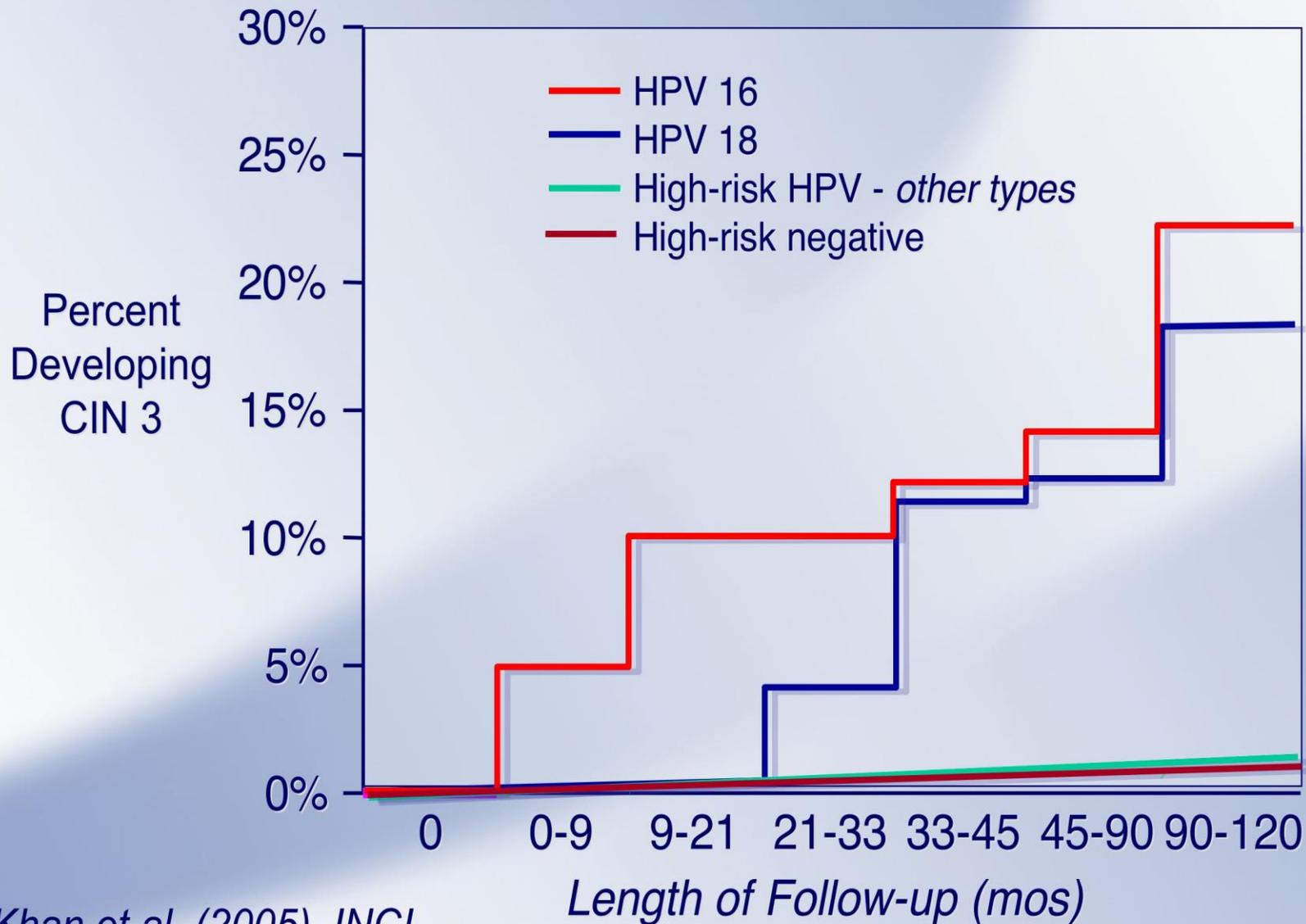
Prevenzione secondaria: la diagnosi precoce

- La diagnosi precoce si esegue attraverso il **PAP TEST (test di screening)**
- Questo test, che viene proposto a partire dai 25 anni di età, permette di verificare la presenza o meno di una lesione al collo dell'utero
- Questo test può accertare la presenza dell'infezione identificando le alterazioni cellulari causate dal virus

Revisione critica (Ostor 1993)

Tipo di lesione	N° casi	Regressione spontanea	Persistenza	Progressione a CIN 3	Progressione a Ca invasivo
CIN 1	4504	57%	32%	11%	1%
CIN 2	2247	43%	35%	22%	5%
CIN 3	767	32%	56%	----	> 12%

Development of CIN 3 on Follow-up



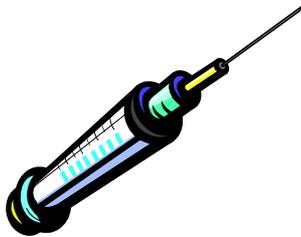
Khan et al. (2005) JNCI

Terapia CIN

- CIN1:
monitoraggio citologico o colpo-citologico
- CIN2-3:
 - trattamento distruttivo (DTC, laser-vaporizzazione)
 - trattamento escissionale (LEEP, cono-laser, cono chirurgico)

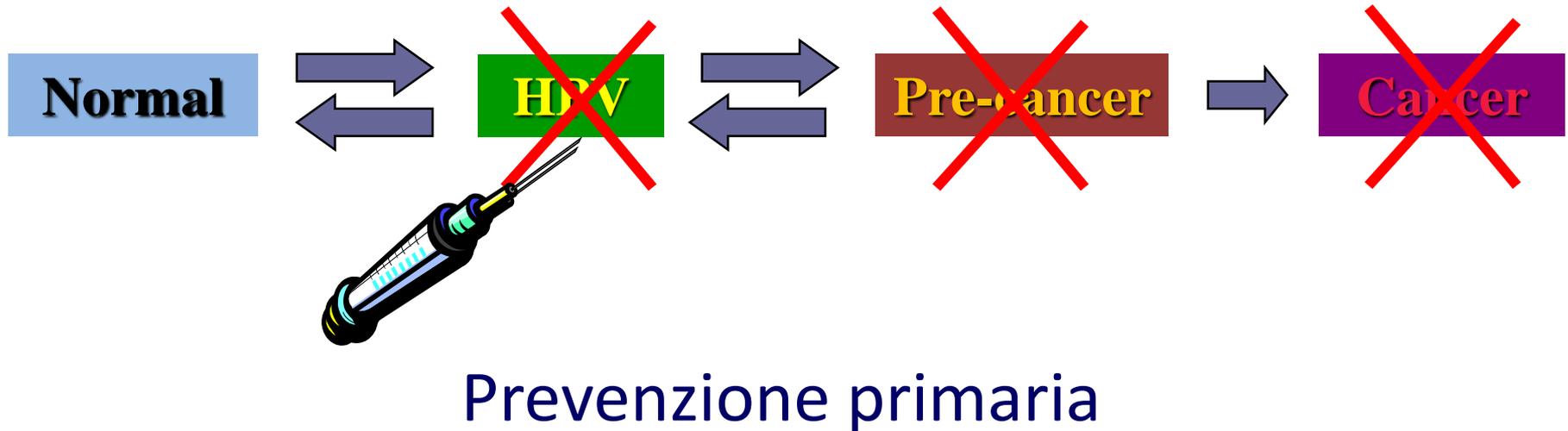
Prevenzione primaria: la vaccinazione

Da un punto di vista epidemiologico, **la vaccinazione** rappresenta un intervento di prevenzione primaria che mira non solo alla protezione del singolo individuo ma anche al controllo e, dove possibile, all'eradicazione dell'infezione dalla popolazione.



VACCINO contro HPV

Lo scopo del vaccino HPV è
prevenire l'infezione da HPV per
prevenire il **carcinoma della cervice**



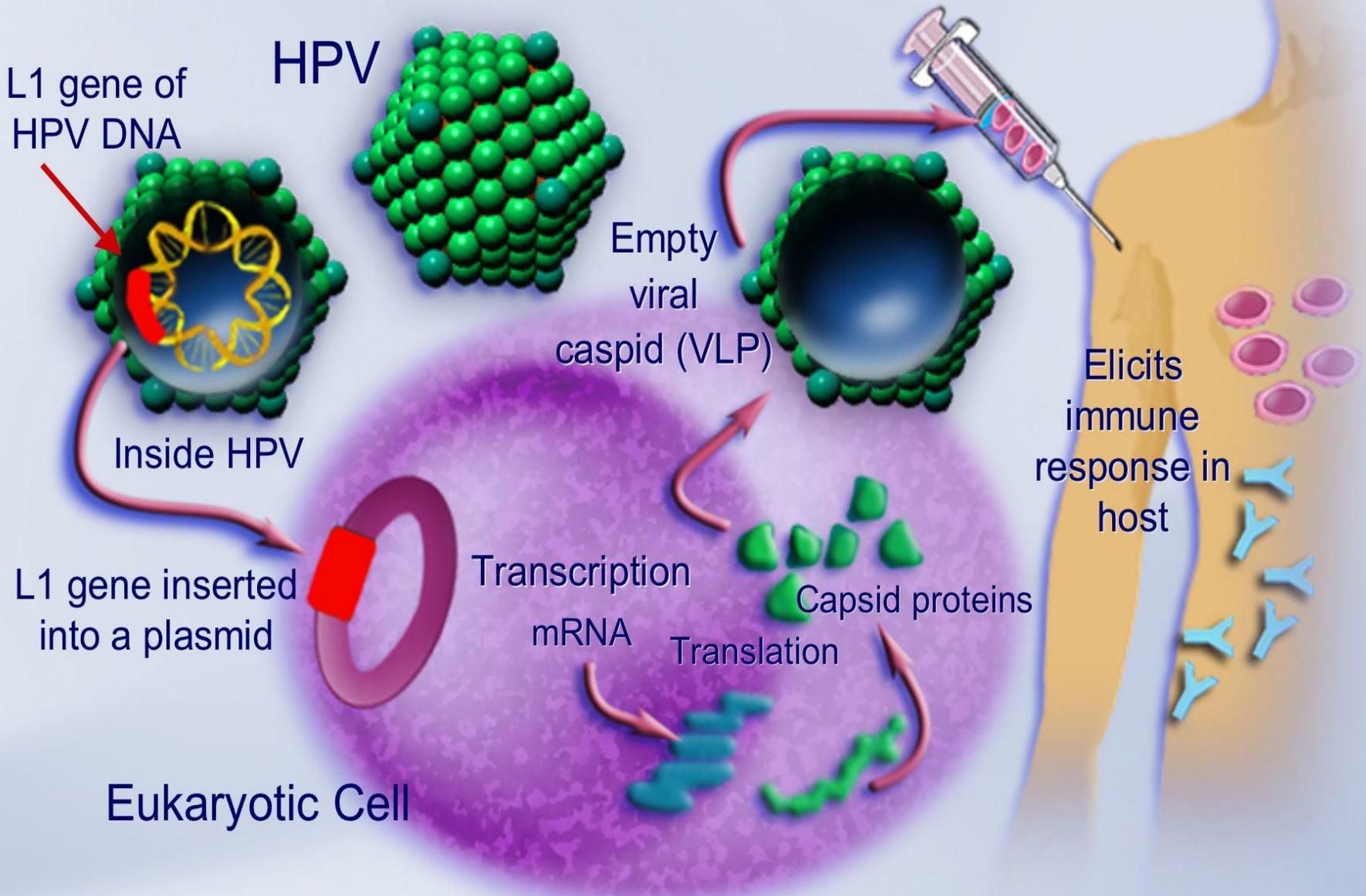
**Researchers developed in parallel the HPV vaccine at Georgetown University Medical Center, in Rochester, USA
University of Queensland in Australia & U.S. National Cancer Institute.**

Ian Frazer and Jian Zhou

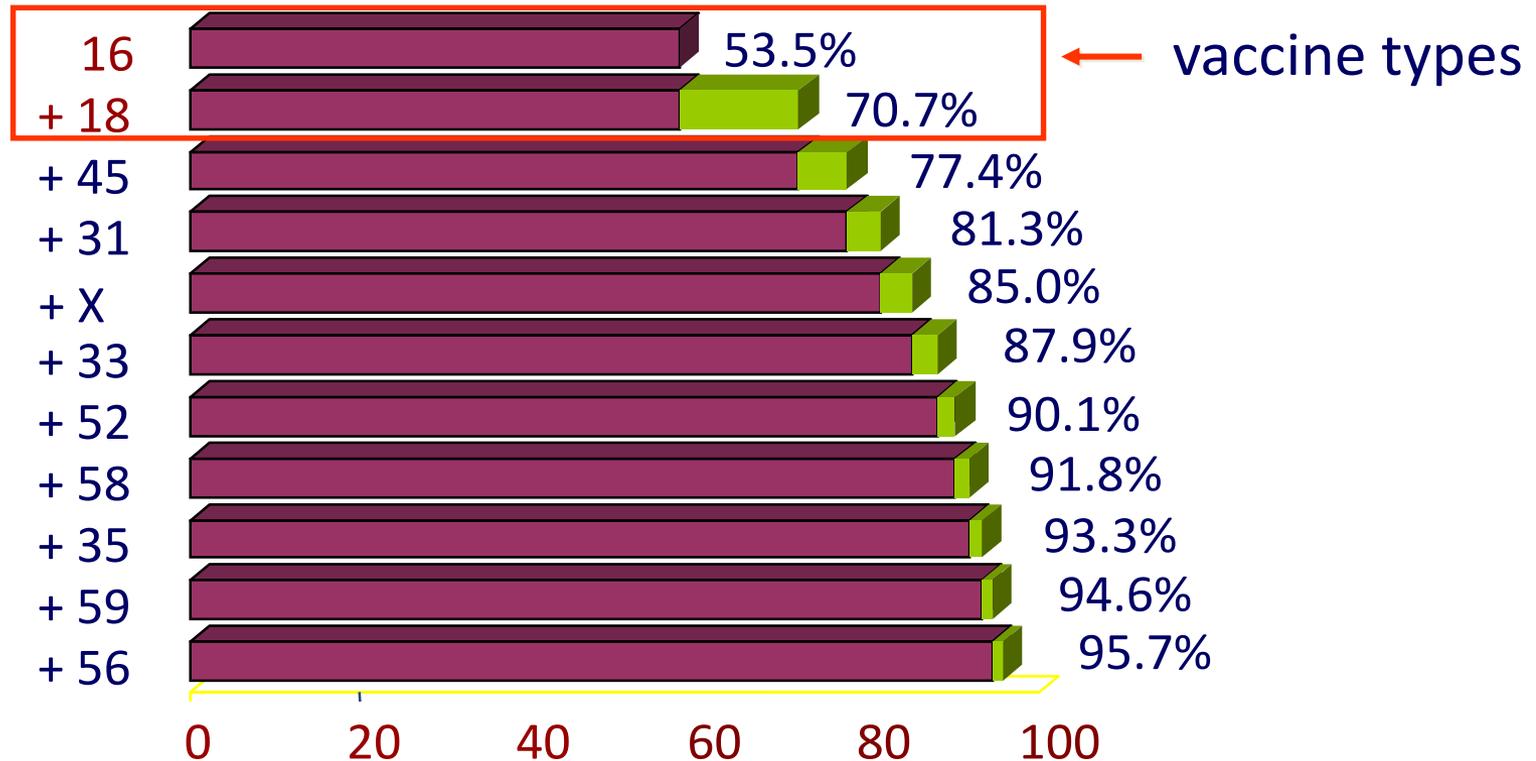
University of Queensland

have been accorded priority under U.S. patent law for the invention of the HPV vaccine's basis, **the VLPs.**

HPV L1 Virus-Like-Particle (VLP) Vaccine Synthesis



HPV types in Cervical Cancer



Proportion of cancers associated with HPV types

HPV 16/18 vaccine could prevent > 70% of cervical cancers

Cancri cervicali in Italia

Frequenza dei & genotipi più rappresentati in
268 cancro cervicali

Genotype	N . of pts.
HPV16	170
HPV18	30
HPV31	33
HPV33	10
HPV45	16

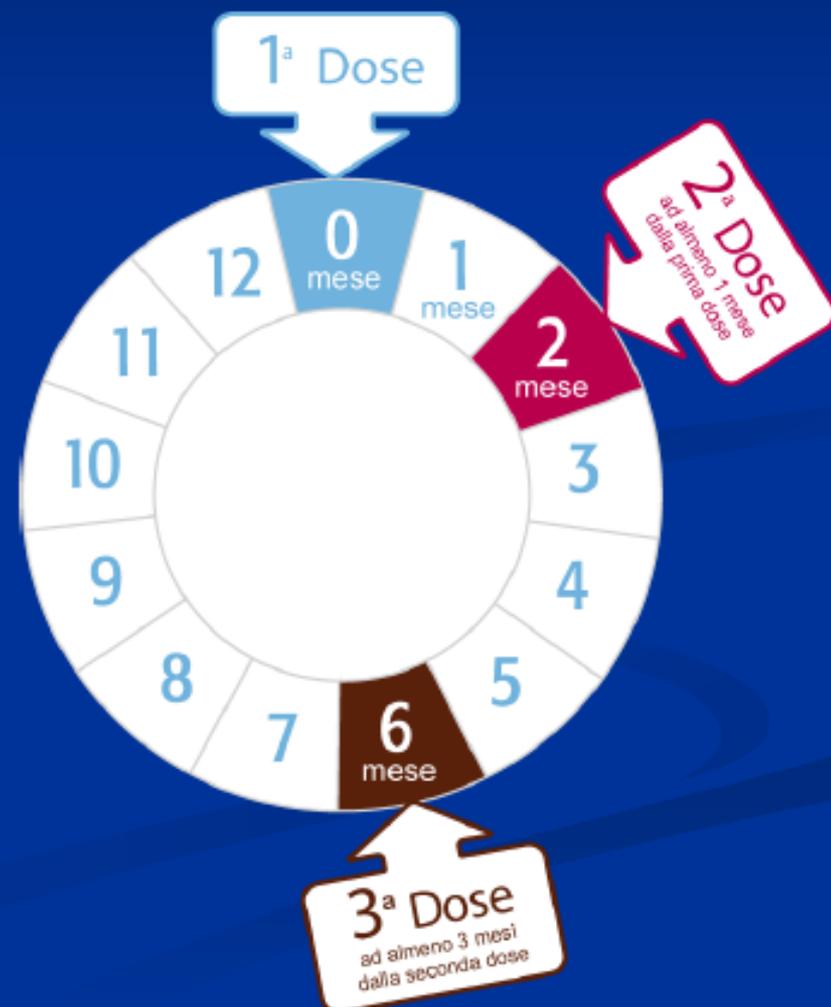
50 pazienti (19.9%) presentavano più di un tipo di HPV

Cancro cervicali in Italia

Genotype	Milano (%)	North (%)	Central (%)	South (%)	Total (%)
16-18	43 (22.7) (79.6)	52 (27.5) (70.2)	49 (25.9) (79.0)	45 (23.8) (73.8)	189 (100) (75.3)
Others	11 (17.7) (20.3)	22 (35.4) (29.8)	13 (21.0) (21.0)	16 (25.0) (26.2)	62 (100) (24.7)
Total	54 (21.5) (100)	74 (29.5) (100)	62 (24.7) (100)	61 (24.3) (100)	251 (100) (100)

In cosa consiste la vaccinazione?

La vaccinazione
consiste
in **3 iniezioni**, che
devono
essere effettuate
nel corso di un anno.



VACCINI contro HPV



GARDASIL

Vaccino contro HPV 6,11,16,18

CERVARIX

Vaccin HPV 16 and 18



HPV Vaccines

TABLE 1. Selected characteristics of quadrivalent human papillomavirus vaccine (HPV4) and bivalent human papillomavirus vaccine (HPV2)*

Characteristic	HPV4	HPV2
Manufacturer	Merck & Co, Inc.	GlaxoSmithKline
Vaccine composition (L1 protein)	20 µg HPV 6 40 µg HPV 11 40 µg HPV 16 20 µg HPV 18	20 µg HPV 16 20 µg HPV 18
Manufacturing	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (bread yeast), expressing L1	<i>Trichoplusia ni</i> insect cell line infected with L1 encoding recombinant baculovirus
Adjuvant	AMHS. 225 µg amorphous aluminum hydroxyphosphate sulfate	AS04. 500 µg aluminum hydroxide 50 µg 3-O-desacyl-4' monophosphoryl lipid A
Preservatives	None	None
Other content	Sodium chloride, L-histidine, polysorbate 80, sodium borate, and water for injection	Sodium chloride and sodium dihydrogen phosphate dehydrate, and water for injection
Temperature storage	Store refrigerated at 36°–46°F (2°–8°C). Do not freeze.	Store refrigerated at 36°–46°F (2°–8°C). Do not freeze.
Volume per dose	0.5 mL	0.5 mL
Administration	Intramuscular	Intramuscular
Schedule/Intervals	3 doses Second and third doses 1 to 2 months and 6 months after first dose	3 doses Second and third doses 1 to 2 months and 6 months after first dose

* Both vaccines are composed of virus-like particles (VLPs) prepared from recombinant L1 capsid protein of human papillomavirus (HPV); the vaccines are not live vaccines.

VACCINI contro HPV

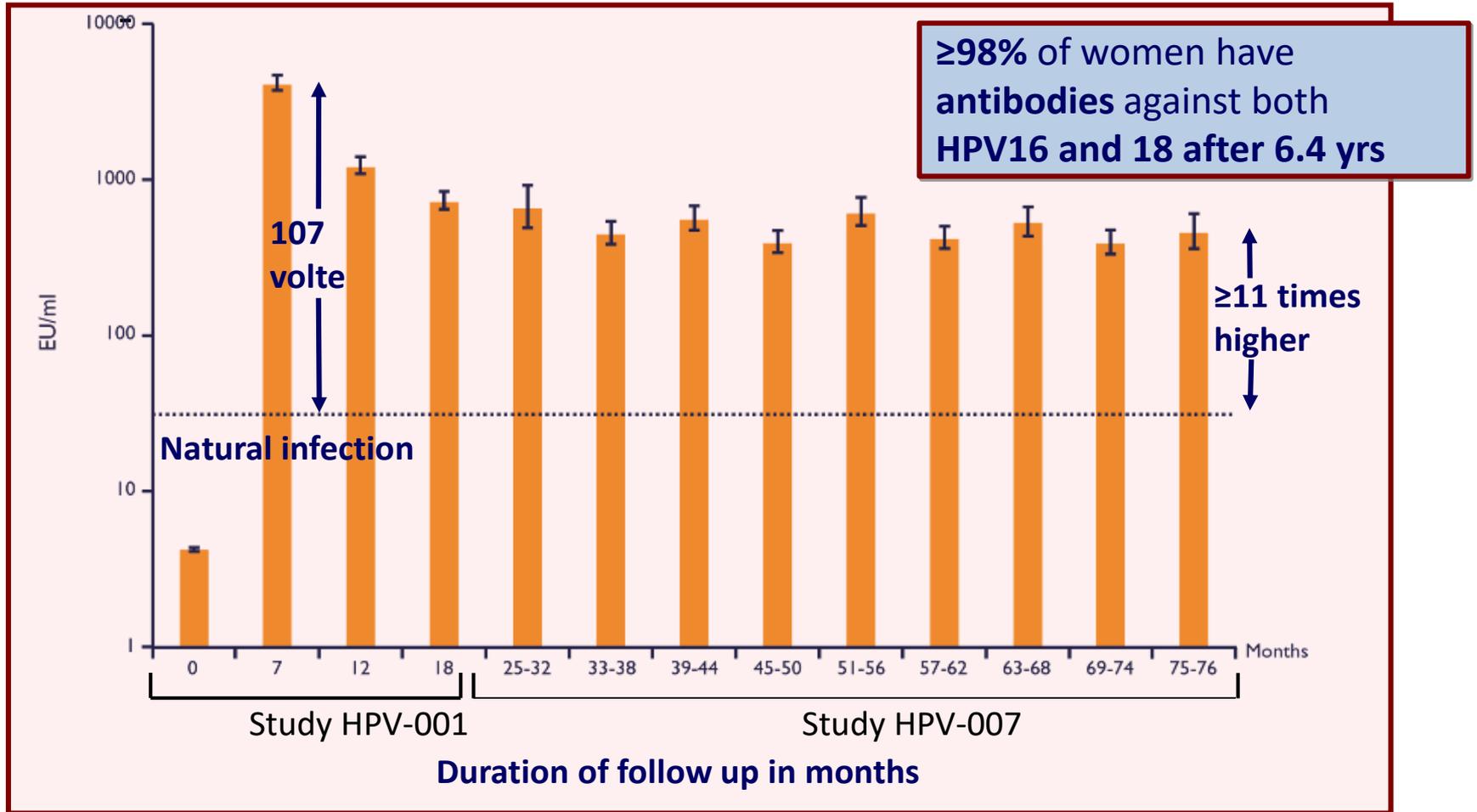
- **Contengono solo VLP, proteine del capside virale senza DNA virale**
- **Prodotti con tecnica DNA ricombinante in cellule di lievito**
- **Producono anticorpi neutralizzanti**
- **Non infettivi nè oncogeni**

VACCINI contro HPV

- **Altamente immunogeni**
- **Sieroconversione del 99,5% entro un mese dopo la 3^a dose**
- **Durata della protezione >7 anni**

2HPV Vaccine

HPV 16



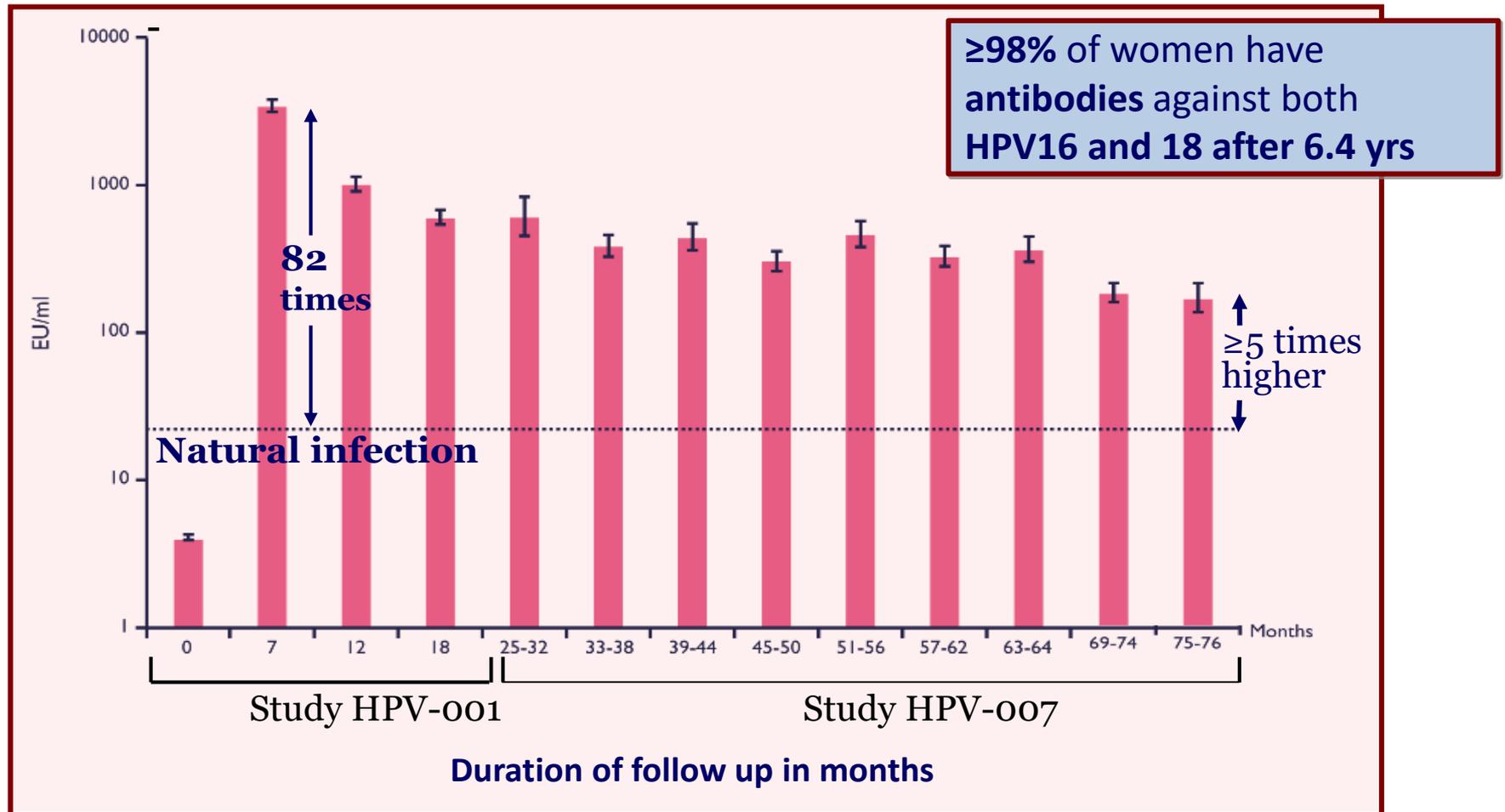
Harper DM, et al on behalf of the HPV Vaccine Study Group. Lancet 2004; 364: 1757-65.

Harper DM, et al on behalf of the HPV Vaccine Study Group. Lancet 2006; 367: 1247-55.

Harper DM, et al. Gynecol Oncol 2008;109:158-159;S11-7.

2HPV Vaccine

HPV 18



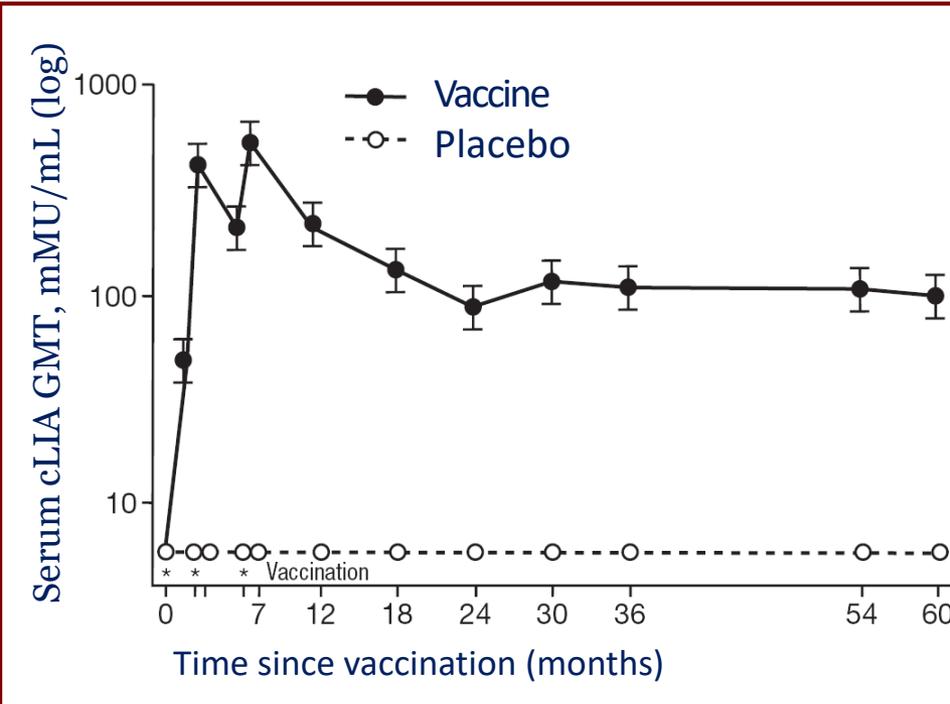
Harper DM, et al on behalf of the HPV Vaccine Study Group. Lancet 2004; 364: 1757-65.

Harper DM, et al on behalf of the HPV Vaccine Study Group. Lancet 2006; 367: 1247-55.

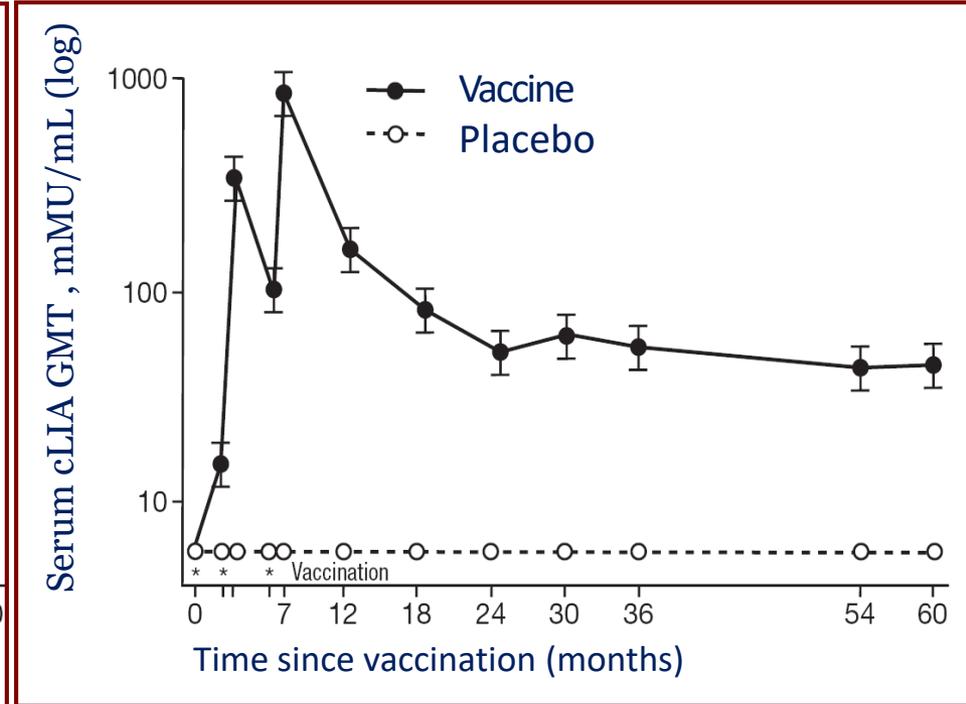
Harper DM, et al. Gynecol Oncol 2008;109:158-159;S11-7.

4HPV Vaccine

Anti-HPV 16 antibodies titers



Anti-HPV 18 antibodies titers

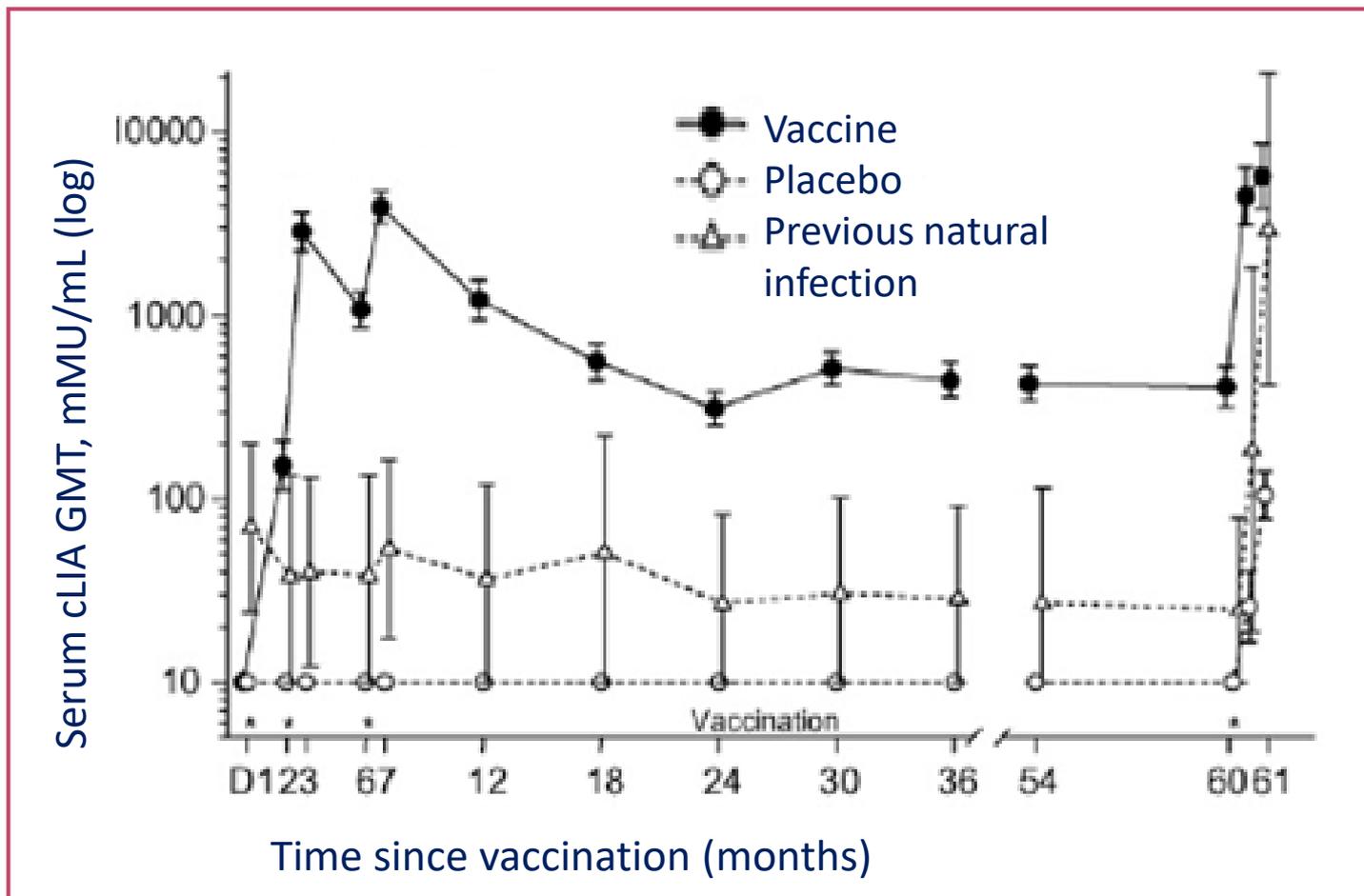


Study 007

Gardasil, Product monograph, Merck Frosst Canada LTD; 28 Marzo 2008.

4HPV Vaccine

Anti-HPV 16 response



Gardasil, Product monograph, Merck Frosst Canada LTD; 28 Marzo 2008.

Olsson, et al. Vaccine 2007;25:4931-39.

GARDASIL 9

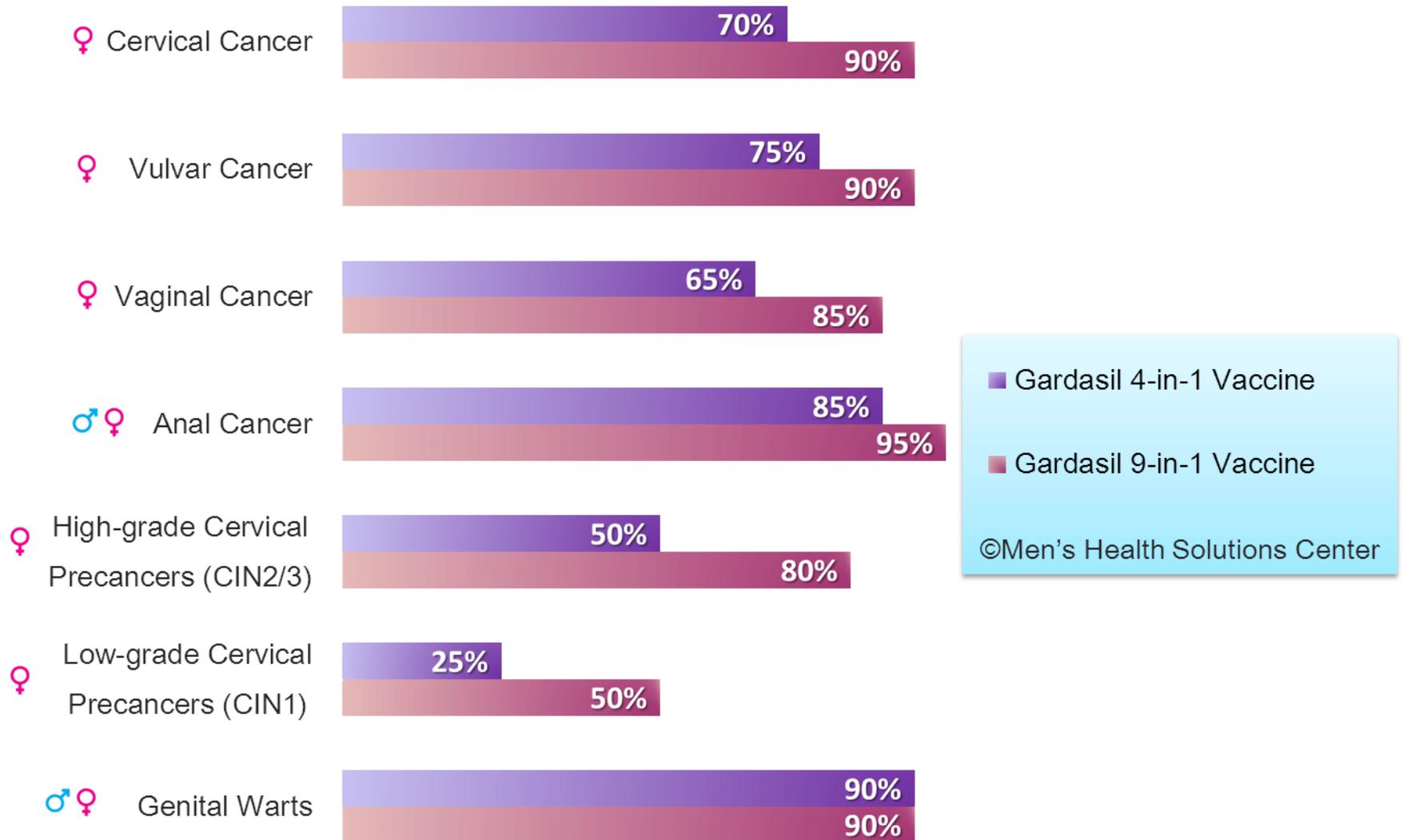


Protegge contro nove tipi di papillomavirus, due tipi di Hpv a basso rischio oncogeno (6 e 11), sette ad alto rischio oncogeno (16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58).

GARDASIL 9

- potenziale di prevenzione del 90% per il cancro del collo dell'utero, del 75-85% per le lesioni precancerose,
- dell'85-90% per il cancro della vulva,
- dell'80-85% per il cancro della vagina, del 90-95% per il cancro dell'ano e del 90% dei condilomi genitali.
- efficace nel prevenire il 97,4% delle lesioni di alto grado della cervice uterina, della vagina, della vulva e dell'ano e dei cancri cervicale, vaginale e vulvare causati dai 5 ulteriori tipi oncogeni di HPV (31, 33, 45, 52, 58).

HPV 9-in-1 Vaccine offers broader disease coverage



Valutazione dei vaccini

Per valutare un vaccino devono essere considerati tre fattori:

- Immunogenicità
- Efficacia
- Sicurezza

Efficacia Clinica

Il cancro cervicale è prevenibile mediante l'identificazione e il trattamento delle lesioni precancerose (CIN)

Non sarebbe stato accettabile quindi valutare l'efficacia dei vaccini considerando la comparsa di carcinoma cervicale

OMS quindi raccomanda l'uso di CIN2, CIN3 e AIS come surrogati clinici per valutare l'efficacia dei vaccini

Trial FUTURE III

Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24–45 years: a randomised, double-blind trial

Nubia Muñoz, Ricardo Manalastas Jr, Purnee Pitisuttithum, Damrong Tresukosol, Joseph Monsonogo, Kevin Ault, Christine Clavel, Joaquin Luna, Evan Myers, Sara Hood, Oliver Bautista, Janine Bryan, Frank J Taddeo, Mark T Esser, Scott Vuocolo, Richard M Haupt, Eliav Barr, Alfred Saah

- Placebo-controlled, double-blind, randomized Phase III clinical study (Protocol 019, FUTURE III).
- 3,817 women 24-45 years who were enrolled and vaccinated without pre-screening for the presence of HPV infection.
- Primary efficacy analysis population per protocol (85% of sample).
- Supportive analysis.
- ITT or Full Analysis Set population NRT (naive to the relevant type).

FUTURE III ITT results

	Vaccine (n=1910)			Placebo (n=1907)			Efficacy (95% CI)	p value
	n	Cases	Rate	n	Cases	Rate		
Intention-to-treat population‡								
HPV 6/11/16/18-related (all women)	1886	108	2.7	1883	154	3.9	30.9% (11.1 to 46.5)	..
Women aged 24-34 years	937	71	3.7	944	94	4.9	23.7% (-4.9 to 44.7)	..
Women aged 35-45 years	949	37	1.8	939	60	3.0	40.7% (9.2 to 61.7)	..
HPV 16/18-related (all women)	1886	90	2.2	1883	115	2.9	22.6% (-2.9 to 41.9)	..
Women aged 24-34 years	937	57	2.9	944	70	3.6	17.7% (-18.4 to 43.0)	..
Women aged 35-45 years	949	33	1.6	939	45	2.2	28.9% (-13.9 to 56.1)	..
HPV 6/11-related (all women)	1886	24	0.6	1883	45	1.1	47.1% (11.4 to 69.2)	..
Women aged 24-34 years	937	17	0.8	944	28	1.4	38.4% (-16.5 to 68.4)	..
Women aged 35-45 years	949	7	0.3	939	17	0.8	60.1% (-1.3 to 86.0)	..

Efficacy for disease or persistent infection related to HPV 6/11/16/18: 30.9%

Efficacy for disease or persistent infection related to HPV 16/18 : 22.6%

Gardasil[®] Efficacy in women aged 16-26 years after definitive therapy

Endpoint	Gardasil [®] (N=587)	Placebo (N=763)	Efficacy (%)	95% CI
	Cases	Cases		
CIN 1 or worse due to any HPV type	31	66	47	(17-66)

Endpoint	Gardasil [®] (N=222)	Placebo (N=306)	Efficacy (%)	95% CI
	Cases	Cases		
VaIN1-3, VIN1-3, GW related to HPV 6/11/16/18	7	40	79	(53-92)

Average follow-up post-therapy: 1.5-1.9 years, Women aged 16-26 years, from protocol 013 and protocol 015

Gardasil[®] remains efficacious in women who have undergone definitive surgical therapy and have thereafter developed CIN 1 or worse or external genital lesions and have had recurrence

Study Design: Protocol 020

- Randomized (1:1), double-blind, placebo-controlled
- 3 doses of GARDASIL[®] or placebo at 0, 2, and 6 months
- 36 month follow-up for each subject
- Enrolled subjects:
 - Heterosexual men (HM)
 - 16-23 year old
 - 3463
 - Men having sex with men (MSM)
 - 16-26 year old
 - 602

Objectives

PRIMARY

- Safety
- Efficacy: Combined incidence of HPV 6/11/16/18-related lesions
 - Main study: HM + MSM
 - External genital warts
 - Penile/perianal/perineal intraepithelial neoplasia (PIN)
 - Penile, perianal, or perineal cancer
 - Sub-study: MSM
 - Anal intraepithelial neoplasia (AIN)
 - Anal Cancer
- Immunogenicity
Geometric mean titers, seroconversion

SECONDARY

- Efficacy:
 - Incidence of persistent HPV 6/11/16/18 infection
 - Incidence of HPV 6/11/16/18 DNA detection at one or more visits

Methods – Specimen Collection

- Swabs: For HPV DNA testing
 - Penile
 - Scrotal
 - Perineal/perianal
 - Intra-anal (MSM only)
- Pap smear: For cytology
 - Intra-anal (MSM only)
- Biopsies: For histology and HPV DNA testing
 - External genital
 - Intra-anal (MSM only)

Efficacy Against HPV 6/11/16/18 Related External Genital Lesions (EGL)

Per-protocol population

Severity	qVaccine (n = 1,397)		Placebo (n = 1,408)		% Efficacy	95% CI
	Cases	Inc. per 100 PY	Cases	Inc. per 100 PY		
Condyloma	3	0.11	28	1.0	89.4	65.5, 97.9
PIN 1	0	0.0	2	0.07	100	-431.1, 100
PIN 2/3	0	0.0	1	0.04	100	-3788.2, 100
Penile/perineal/ perianal cancer	0	0.0	0	0.0	--	--
All PIN lesions	0	0.0	3	0.11	100	-141.2, 100

EGLs include external genital warts, penile/perianal/perineal intraepithelial neoplasia (PIN), penile, perianal, or perineal cancer; case counting began after month 7.

Efficacia



- Vaccino quadrivalente: 97-100% prevenzione CIN 2 e sup. in HPV naive e 44% in popolazione generale – 100% prevenzione Vin 2 o 3 e VaIN 2 o 3
- Vaccino 9-valente: 97% nella popolazione naive
- Vaccino bivalente: 93% nella popolazione naive, 53 % generale

Efficacia



Vaccino quadrivalente:

- 78% prevenzione AIN in naive e 50% in popolazione generale
- 90% prevenzione condilomi in naive e 66% in generale

Efficacy

- **Protective up to 7 years and probably beyond**
- **No booster dose required**
- **10 % cervical cancer not prevented by 3 vaccines**
- **10% genital warts not prevented by Gardasil**
- **None of them prevent from STD nor treat existing HPV infection or cervical cancer**
- **Offer 100% protection against CIN and genital warts caused by strains in vaccine**
- **With few or no side effects**
- **Effective when given prophylactically**
- **Immune defence is type specific**

Sicurezza

Essendo strumento di prevenzione, bisogna essere sicuri, più che con qualsiasi altro farmaco, che il vaccino **non causi danni**

Tutti i possibili **eventi avversi** sono quindi segnalati, durante gli studi e anche dopo la commercializzazione dei vaccini

Tipologia di eventi avversi

MOLTO COMUNI ($\geq 1/10$):

- Reazione locale (gonfiore, arrossamento, dolore)
- Cefalea

COMUNI (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$):

- Febbre
- Nausea
- Dolore alle estremità

NON COMUNI (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$):

- Orticaria

Safety

- Extensive clinical trial and safety surveillance documented all 3 vaccines to be safe
- Side effects :
 - 1) Local – pain , redness , induration , swelling at injection site (20-90%)
 - 2) Non serious – syncope , dizziness , nausea , vomiting , headache , fever (10-13%)
 - 3) Serious – Stroke , VTE , seizures , anaphylactic reaction – Very rare
 - 4) Fainting spells most common
- CDC recommends all patients to be seated or lying down during vaccination and to be monitored for 15 minutes post vaccination
- VAERS – vaccine adverse event reporting system

Controindicazioni alla vaccinazione

- Pregressa reazione allergica importante ai principi attivi o ad uno degli eccipienti.
- Malattie febbrili gravi in fase acuta
- Non va eseguita in gravidanza, ma può essere eseguita in donne che allattano.

Cost effectiveness

- Cost is high compared to other vaccines
- Effect is not immediate
- Takes decades to see the decline
- Public sector spending on health is low
- Mainly used at personal level and not at population level
- Secondary prevention will remain the main mode in reducing the prevalence of cervical cancer

IL VACCINO HPV IN ITALIA

- La vaccinazione è offerta gratuitamente e attivamente alle **bambine nel 12° anno di vita (11 anni compiuti) in tutte le Regioni italiane dal 2007-2008**. Alcune Regioni hanno esteso l'offerta attiva della vaccinazione a ragazze di altre fasce di età.
- Le Regioni Emilia-Romagna e Friuli Venezia Giulia offrono il vaccino anche agli individui, maschi e femmine, HIV positivi.
- Alcune regioni, inoltre, hanno recentemente esteso la vaccinazione **HPV ai maschi** nel dodicesimo anno di vita
- La schedula vaccinale prevede la somministrazione di **due dosi a 0 e 6 mesi (per soggetti fino a 13 o 14 anni)**.

..E PER I MASCHI

- la vaccinazione anti-Hpv è stata estesa ai maschi adolescenti dal nuovo [Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2017-2019](#), incluso nei Livelli essenziali di assistenza
- In Italia attualmente in nove Regioni (Trentino, Liguria, Friuli Venezia Giulia, Veneto, Molise, Puglia, Calabria, Sicilia e Sardegna) viene effettuata la vaccinazione universale contro l'HPV, vaccinando anche il maschio.

La prevenzione in Lombardia

- Pap test e vaccinazione – erogazione organizzata e spontanea
- 7/10 ragazze di dodici anni sono vaccinate con 2 dosi di vaccino.
- Ogni tre anni 8 donne su 10 eseguono un PAP test sia all'interno sia all'esterno dello offerta di screening organizzata.
- Il percorso di prevenzione della cervice uterina è in fase di revisione e prevederà la messa a sistema dello screening su tutto il territorio regionale e **l'introduzione del HPV DNA test come test di screening per la popolazione dai 34 ai 64 anni (la popolazione 25-33 manterrà invece il PAP test come test di screening).**

Tabella 18 – Regione Lombardia: vaccinazione HPV

HPV (ciclo completo)	1998	1999	2000	2001	2002	2003*	2004*
Lombardia	65,6	70,4	74,9	77,5	79,1	68,5	67,4
Italia	70,3	70,73	71,48	72,16	70,04	64,59	56,26
*dati non definitivi							

In sinergia con l’offerta vaccinale alle undicenni, in ragione dell’utilità sociale del programma, con D.G.R. XIII/10804/2009 - allegato 5, Regione Lombardia ha stabilito che “a partire dall’1 gennaio 2010, le strutture sanitarie accreditate e a contratto per prestazioni di specialistica ambulatoriale, potranno effettuare detta vaccinazione, con oneri a carico della richiedente, nei confronti di persone di sesso femminile dai 13 aa e sino ai limiti di età previsti dalla registrazione EMA (European Medicines Agency)”.

L'esperienza del Veneto

- ...Bene anche la valutazione per il temuto papilloma virus, causa del tumore della cervice dell'utero: a fine 2016, per le ragazze nate tra il 1996 ed il 2004 (200.323 ragazze), risultano una copertura pari al 79,8% per la prima dose e del 76,1% per il ciclo completo.
- Molto rilevante è infine l'adesione alla vaccinazione papilloma virus dei maschi, che ha visto il primo gruppo chiamato attivamente (nati nel 2004) raggiungere una copertura del 62,7% per la prima dose ed un completamento del ciclo vaccinale già del 53,5%.

L'esperienza del Veneto

- ...Lo screening con il test HPV verrà offerto alle donne fra 30 e 64 anni...
- ...la precisione del test HPV consentirà di diminuire da 14 a 9 gli episodi di screening nella vita di una donna, di allungare i tempi tra un esame e l'altro da 3 a 5 anni avendo una sicurezza maggiore, di diminuire da 13.000 a circa 8.000 l'anno la necessità di eseguire una colposcopia...
- ...in Veneto è attiva dal 2008 la campagna vaccinale anti Papilloma per tutte le ragazze dodicenni, che ha raggiunto una copertura dell'80%, e che dal 2014 l'offerta è stata estesa anche ai dodicenni maschi a partire dalla coorte nata nel 2004.

Committee Opinion No. 704 Summary: Human Papillomavirus Vaccination

Obstetrics & Gynecology: [June 2017 - Volume 129 - Issue 6 - p 1155–1156](#)

doi: 10.1097/AOG.0000000000002111

College Publications

- Despite the benefits of HPV vaccines, **only 41.9% of girls in the recommended age group, and only 28.1% of males in the recommended age group** have received all recommended doses.
- Compared with many other countries, HPV vaccination rates in the United States are unacceptably low.
- **The U.S. Food and Drug Administration has approved three vaccines** that are effective at preventing HPV infection. These vaccines cover 2, 4, or 9 HPV serotypes, respectively. **Safety data for all three HPV vaccines are reassuring.**
- **The HPV vaccines are recommended for girls and boys aged 11–12 years and can be given to females and males up to age 26 years.**

HPV-DNA test

Ricerca nelle cellule epiteliali cervicali attraverso metodiche citogenetiche del DNA virale.

Possibile identificazione dei ceppi ad alto rischio ed a basso rischio.

Possibile valutazione semiquantitativa della carica virale tipo-specifica

HPV-DNA test: applicazioni cliniche

- Screening nelle donne >30 anni in associazione al pap-test.
- Triage dei pap-test ASCUS
- Triage dei pap-test L-SIL nelle donne >35aa
- Follow-up post-trattamento delle lesioni CIN

Il Programma di Screening per la Prevenzione del carcinoma del collo dell'utero

- Il Piano Nazionale di Prevenzione 2014-2018 prevede che entro il 2018 tutti i programmi di screening italiani passino dal Pap test al test HPV come test primario per le donne dai 30-35 anni, in modo progressivo e programmato.
- Le donne in fascia di età compresa **fra 25 e 29-34 anni** continuano ad essere invitate a fare il **Pap test ogni 3 anni**.
- Le donne in fascia di età compresa **fra 30-35 e 64 anni** sono invitate a fare il **test HPV ogni 5 anni**.

Perché il test HPV viene fatto ogni 5 anni

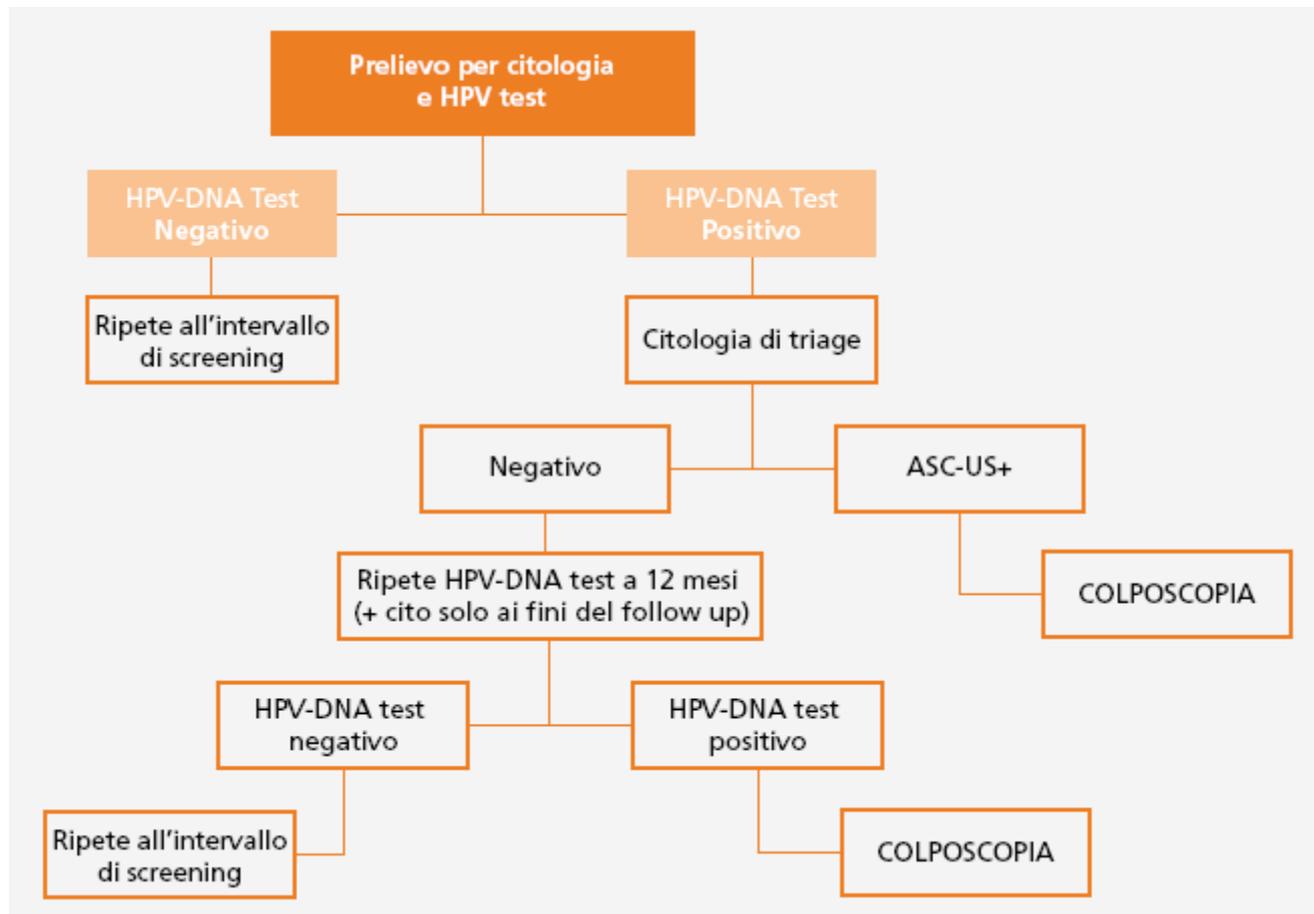
Il test HPV identifica con molto anticipo lo stato di rischio di una donna di avere una lesione rispetto a quanto avveniva con il Pap test e quindi è possibile fare il test meno frequentemente, cioè allungare i tempi tra un test HPV e il successivo. L'allungamento dell'intervallo di screening non è dovuto quindi a motivi di risparmio o tagli alla sanità di cui tanto si sente parlare in questo periodo, ma è dovuto al fatto che il test HPV è un test più protettivo, sensibile e sicuro rispetto al precedente. In Olanda l'intervallo di screening con test HPV è addirittura di sette anni. Per questo per la donna passare dai tre anni ai cinque anni di intervallo tra i test non comporta una minore sicurezza rispetto a fare un Pap test ogni tre anni.

Costo dello screening HPV e Pap-test: 6 euro per determinazione

Costo dello screening (trattamento incluso)		
	HPV (costo Kit 6€)	Citologico
Costo primo round	46.31 €	38.41 €
Costo round successivi	40.66 €	
Costo totale dello screening (34-64 anni)	290.27 € (intervalli 5aa)	422.55 € (intervalli 3aa)

Tabella 25 – screening cervice uterina HPV-DNA – esiti citologici delle donne positive al HPV test

	N esito citologico delle positive al test HPVdna	% esito citologico delle positive al test HPVdna
Cellule tumorali maligne	0	0%
HSIL	1	1%
LSIL	54	33%
ASC-H	3	2%
ASC-US	15	9%
Cellule ghiandolari atipiche (AGC)	5	3%
Negativo per lesioni intraepiteliali	76	46%
Insoddisfacente	12	7%
Tot	166	



PREVENTIVE STRATEGY

Removal of CIN3 to prevent cancer

- Screening for 40 years (around 10 tests)
- Controls of false negative screening results (97% of all the positive cervical cytologies)
- Treatment of many CIN3 to prevent few carcinomas (ratio 1/10)
- Possible side effects on future pregnancies
- Errors of the sistem (false negatives, not adeguate follow-up)
- Increased risk of carcinoma even after treatment (2.5/3.0)
- Psicological impact

PREVENTIVE STRATEGY

Today we have a choice

Considering that screening and vaccination have the same impact in the prevention of cervical cancer

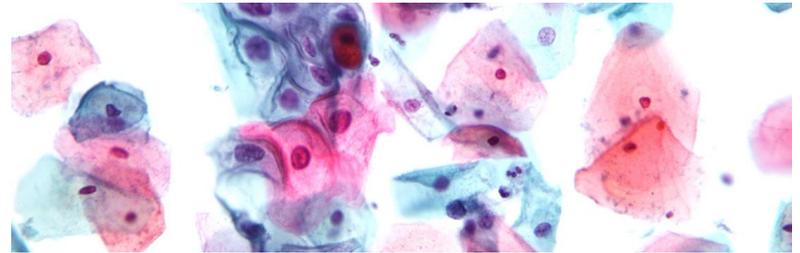
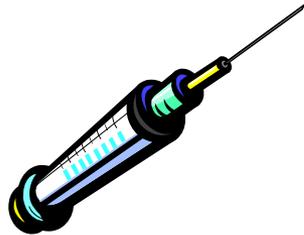
- Screening for 40 years (around 10 tests)
- Controls of false negative screening results (97% of all the positive cervical citologies)
- Treatment of many CIN3 to prevent few carcinomas (ratio 1/10)
- Possible side effects on future pregnancies
- Errors of the sistem (false negatives, not adeguate follow-up)
- Increased risk of carcinoma even after treatment (2.5/3.0)
- Psychological impact

VS

3 injections in six months

Strategie preventive

Il vaccino non sostituirà lo screening ma agirà in sinergia



...il vaccino sarà la base su cui costruire un programma di screening efficace contro il cancro

CONCLUSIONI

- ***La prevenzione secondaria ha ancora il ruolo principale***
- ***Investire nella prevenzione del cancro cervicale***
 - ✓ ***Salva vite***
 - ✓ ***Migliora la qualità di vita delle donne e***
 - ✓ ***Fa risparmiare soldi al paese***

GRAZIE



Created by Elena Redaelli