



Università degli Studi di Padova
Dipartimento di salute della donna e del bambino – SDB
U.O.C. Clinica Ginecologica ed Ostetrica
Scuola di Specializzazione in Ginecologia e Ostetricia
Direttore: Prof. Giovanni Battista Nardelli

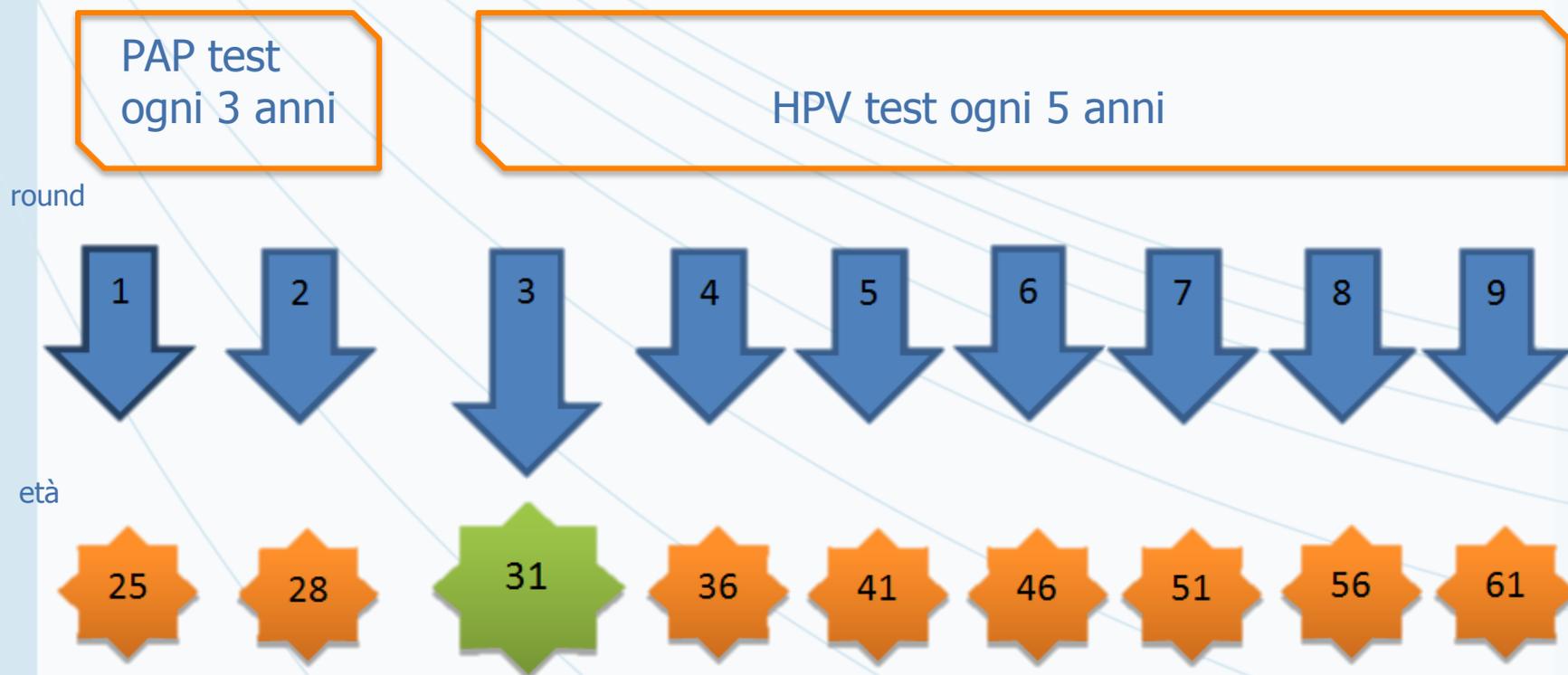


Screening del cancro della cervice uterina in popolazioni speciali

Dott. Loris Marin



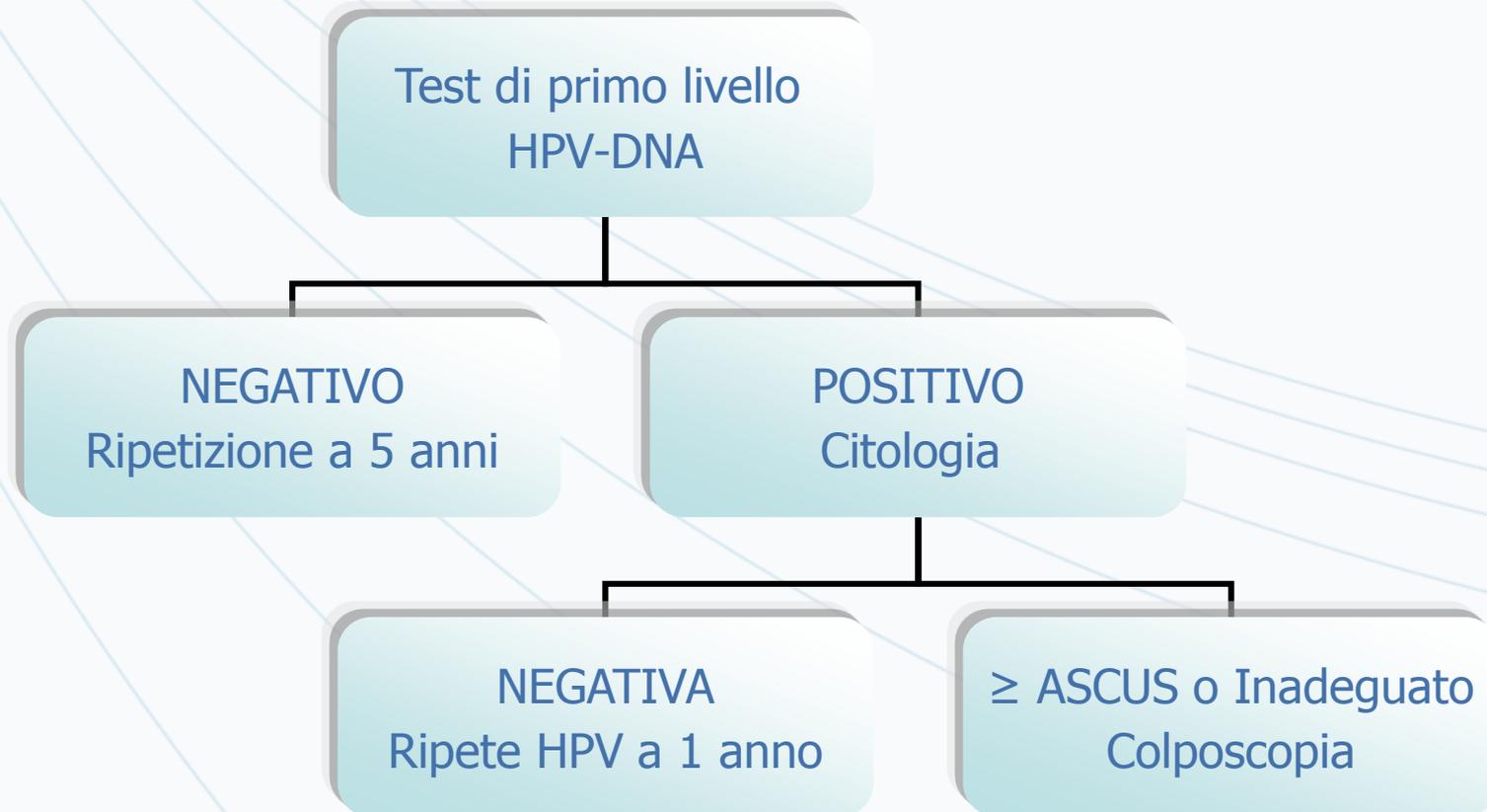
Lo screening citologico con il test HPV nella Regione Veneto nella popolazione generale



Lo screening citologico con il test HPV nella Regione Veneto: il protocollo regionale, 2015



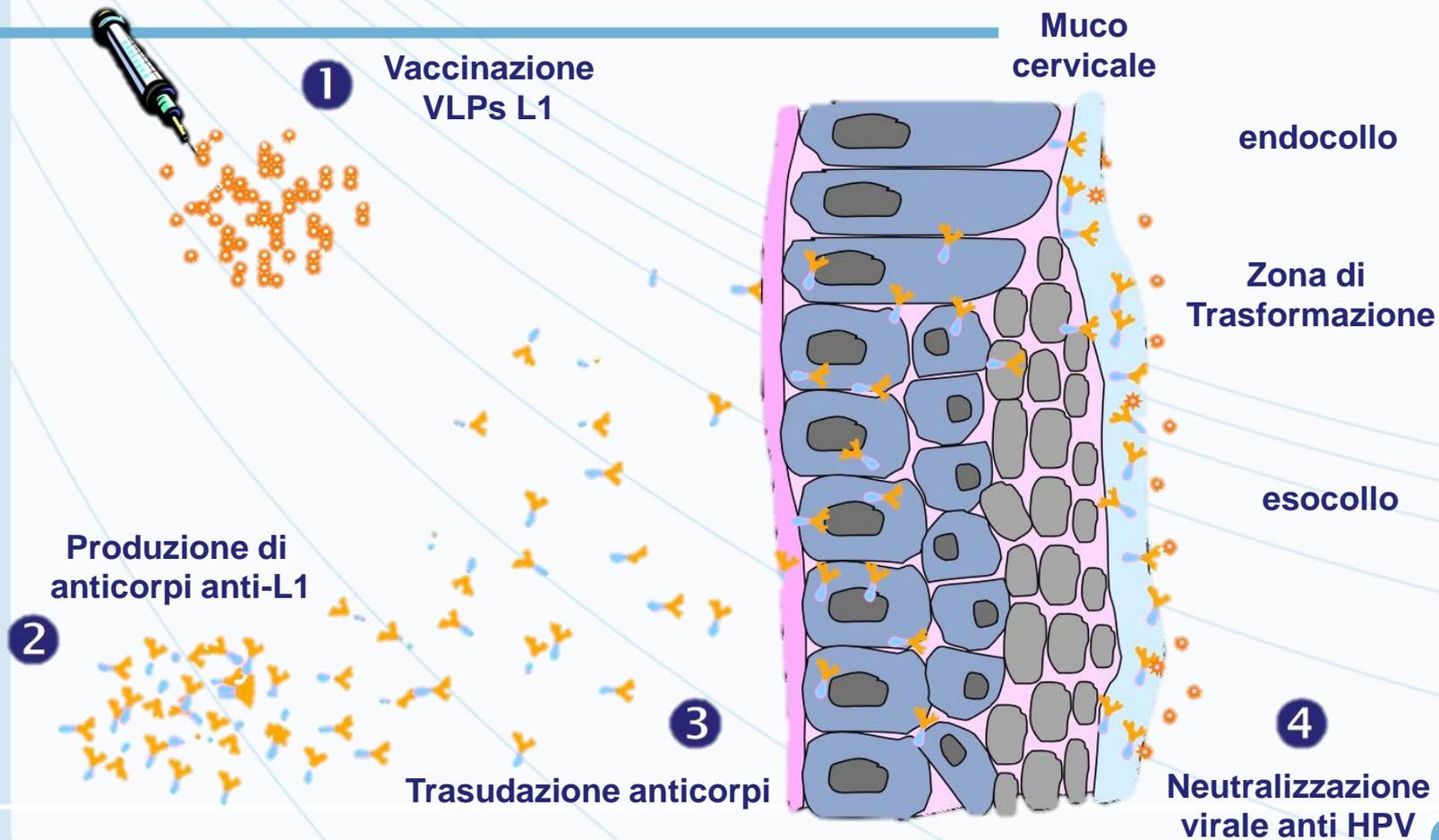
Protocollo di screening con test HPV (a partire dai 30 anni di età)



Lo screening citologico con il test HPV nella Regione Veneto: il protocollo regionale, 2015



Probabile meccanismo di protezione del vaccino HPV



Vaccini a confronto

GARDASIL®

Ogni dose da 0.5 mL contiene:

- 20 mcg HPV **6** L1 VLP
- 40 mcg HPV **11** L1 VLP
- 40 mcg HPV **16** L1 VLP
- 20 mcg HPV **18** L1 VLP

Può verificarsi una cross-reattività perché tipi di HPV filogeneticamente correlati condividono epitopi di cross-neutralizzazione.

Roden RB, *Virology* 2000; 270:254–7.

Il vaccino quadrivalente offre cross-protezione contro infezioni da HPV **31/33/35/39/45/51/52/56/58/59**, prevalentemente per HPV **31/45**. L'effetto è più pronunciato per gli HPV 31/45, con il 45% di protezione (95% CI 18-63) . Gli intervalli di confidenza delle stime di efficacia sono ampi, questo non permette quindi di valutare con precisione l'entità della cross-protezione.

Brown D; The Future II Study Group. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.2007



GARDASIL9®

Ogni dose da 0.5 mL contiene:

- 30 mcg HPV **6** L1 VLP
- 40 mcg HPV **11** L1 VLP
- 60 mcg HPV **16** L1 VLP
- 40 mcg HPV **18** L1 VLP
- 20 mcg HPV **31** L1 VLP
- 20 mcg HPV **33** L1 VLP
- 20 mcg HPV **45** L1 VLP
- 20 mcg HPV **52** L1 VLP
- 20 mcg HPV **58** L1 VLP

popolazioni speciali

donne HIV positive

- L'infezione da HPV è più spesso persistente nelle donne HIV
- Nelle donne HIV vengono rilevati livelli più alti di HPV
- Infezioni con ceppi multipli di HPV sono più comuni
- Il tasso di incidenza del cancro della cervice uterina è ancora maggiore di 9 volte nelle donne HIV

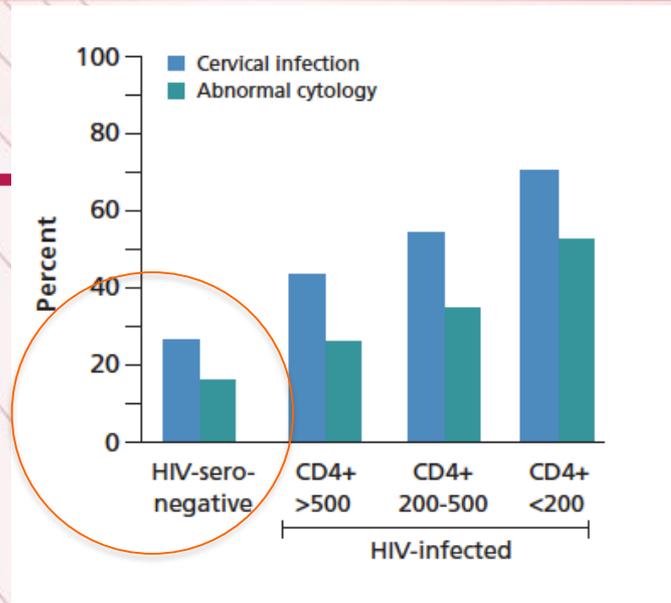
Sun XW, *NEJM*, 1997.

Jamieson DJ, *AJOG*, 2012.

Mbulaiteye SM, *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2003.



Prevalenza di infezione da HPV nella popolazione femminile con infezione da HIV e correlazione con alterazioni citologiche



La frequenza di alterazioni citologiche e di infezione aumenta al diminuire dei valori di CD4.

Palefsyi, Topics in HIV 2007

Incidenza di tipi di tumori AIDS-defining e Non-AIDS-defining tra Persone HIV

Cancer	ASD and HOPSt (HIV-Infected Population)				SEER# (General Population)			
	Standardized Incidence Rate§ per 100 000 Person-Years			Linear Trend P Value	Standardized Incidence Rate§ per 100 000 Person-Years			Linear Trend P Value
	1992-1995	1996-1999	2000-2003		1992-1995	1996-1999	2000-2003	
Kaposi sarcoma**	2628.5	848.8	356.3	<0.001	14.7	5.4	3.3	<0.001
Non-Hodgkin lymphoma**	1011.8	494.1	212.2	<0.001	17.0	14.3	12.8	<0.001
Cervical**	149.9	194.6	134.5	0.63	15.5	14.2	11.4	<0.001
Anal	19.0	48.3	78.2	<0.001	1.0	1.2	1.3	0.02

Patel P, et al. Ann Intern Med. 2008;148:728-736.

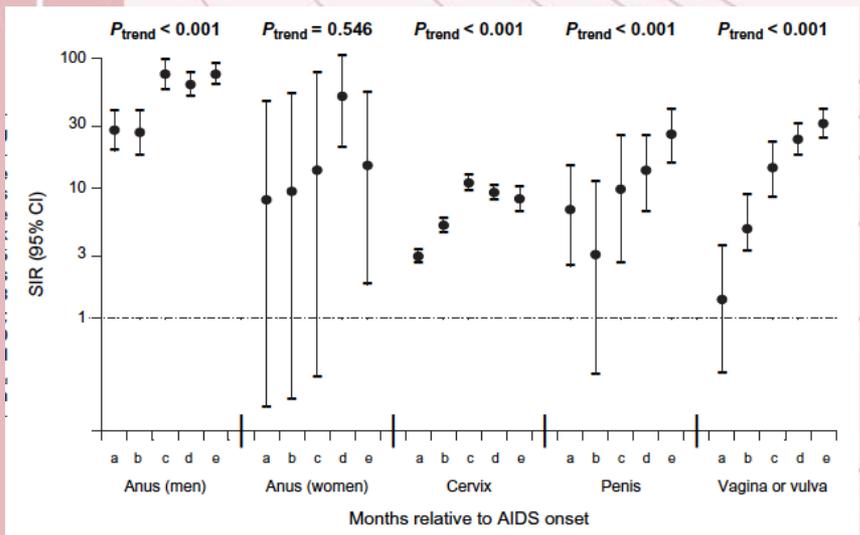


Risk of Human Papillomavirus–Associated Cancers Among Persons With AIDS

Anil K. Chaturvedi, Margaret M. Madeleine, Robert J. Biggar, Eric A. Engels



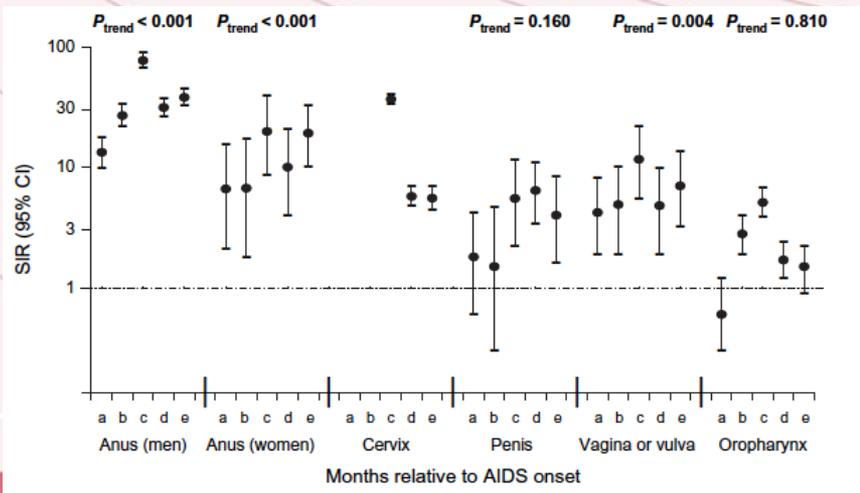
Dati su 499.230 persone con AIDS da gennaio 1980 a dicembre 2004, legati con registro tumori in 15 regioni US



Risk of in situ HPV-associated cancers

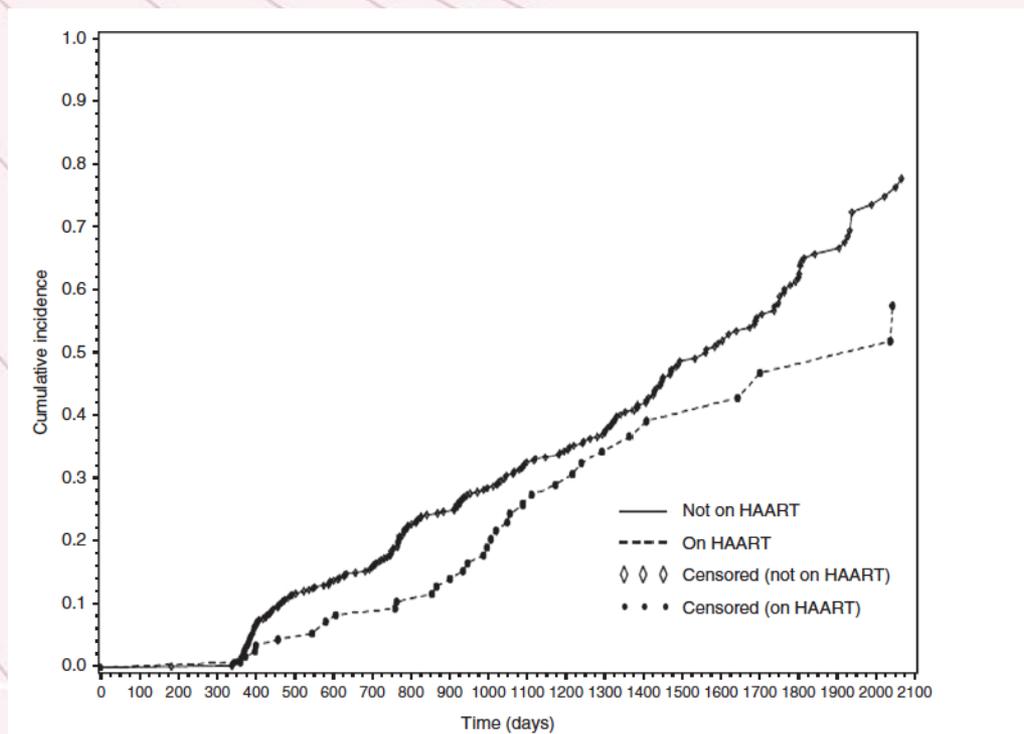
- a = 60 – 25 mesi prima della diagnosi di AIDS;
- b = 24 – 7 mesi prima
- c = 6- 3 mesi dopo AIDS;
- d = 4 – 27 mesi dopo AIDS;
- e = 28 – 60 mesi dopo AIDS.

Risk of invasive HPV-associated cancers



Ruolo della cART nella storia naturale delle lesioni cervicali HPV-relate

Donne in cART: rischio ridotto del 38% di sviluppare nuovi eventi di anomalie citologiche nel follow up rispetto alle donne non in cART(CI 0.42-0.91, P=0.01)

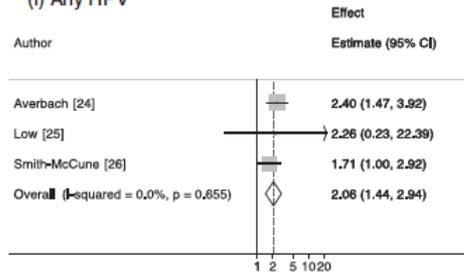


Adler, AIDS 2012

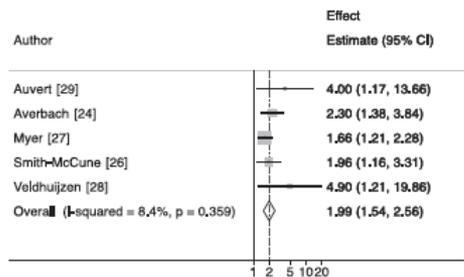


Rischio di acquisizione di HIV in base allo stato di infezione da HPV

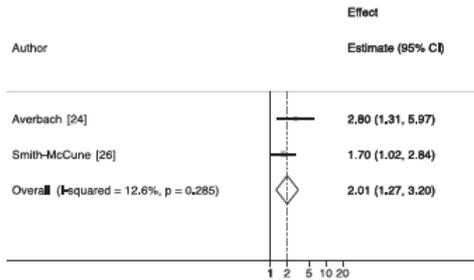
(i) Any HPV



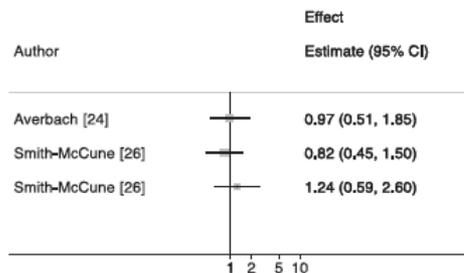
(ii) High-risk HPV



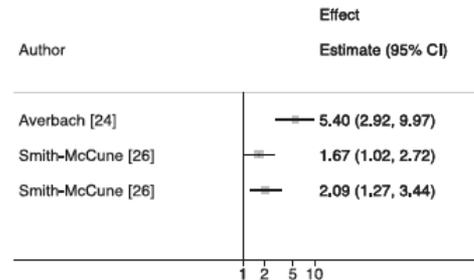
(iii) Low-risk HPV



(iv) Persistent HPV



(v) Nonpersistent HPV



Il rischio di acquisire HIV è 2 volte maggiore nelle donne con infezione da HPV di qualsiasi genotipo. Un effetto simile si osserva per i genotipi ad alto rischio e a basso rischio

Meta-analisi del rischio acquisizione in conne con infezione di HIV (i) qualsiasi ceppo, (ii) ceppi ad alto rischio, (iii) ceppi a basso rischio, (iv) infezione persistente, (v) infezione non-persistente

Linee guida Screening del cancro della cervice uterina

	Donne HIV -	Donne HIV +
ETA' DI INIZIO	21 aa a meno di altri fattori di rischio	Inizio dell'attività sessuale
FREQUENZA		
Età 21-29 anni	PAP test ogni 3 anni	Annualmente
Età ≥ 30 anni	PAP test ogni 3 anni <u>O</u> PAP + HPV ogni 5 anni	Annualmente
ETA' DI FINE	65 anni	???? Mai ????
POST ISTERECTOMIA	Interrompere se indicazione benigna e no storia di CIN 2+ per 20 anni, altrimenti screening per altri 20 anni	???? Lo stesso ????
VACCINO HPV	Nessuna modifica	Nessuna modifica

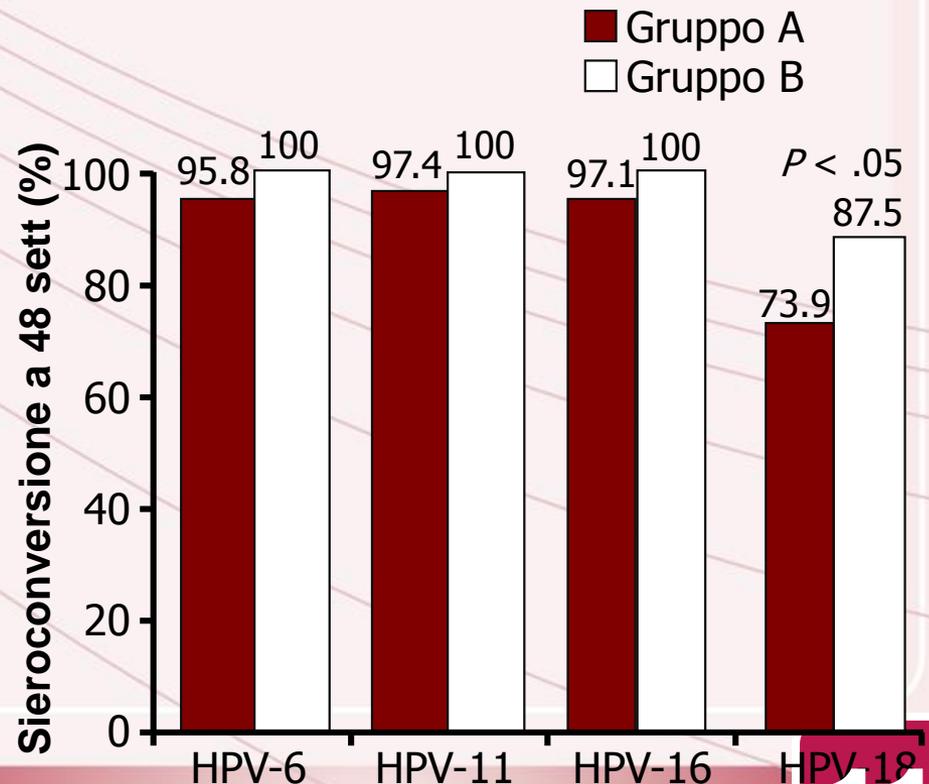
Moyer VA, *Ann Intern Med*, 2012.
 CDC Guidelines for Prevention and Treatment of
 Opportunistic Infections in HIV-infected adults and
 adolescents, *MMWR*, 2009.



Immunogenicità del vaccino HPV nelle donne HIV+ 16-23 anni

- Studio open-label, a 48-settimane fase II trial in donne HIV+, età 16-23 anni (n = 99)
- Gruppo A: donne HIV **ART naive** o no ART oltre 6 mesi
- Gruppo B: **in ART** da più di 6 mesi, con carica virale < 400 c/mL
- **Gruppo di controllo:** donne HIV- di età 16-23 yrs (n = 267)
- Tutte le donne hanno ricevuto vacino HPV quadrivalente al giorno 1, 8° settimana, 24° settimana, poi controllo per altre 24 settimane.
- Nessun evento avverso grave correlato alla vaccinazione

- Alti livelli di sieroconversione alla 48° settimana dal vaccino in entrambi i gruppi



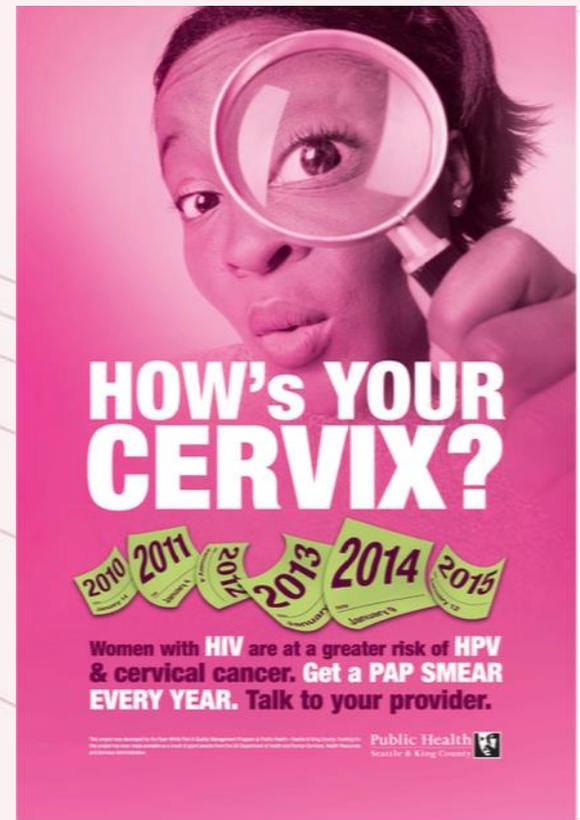
Vaccinazione per HPV nelle persone con infezione da HIV



La vaccinazione anti-HPV nei pazienti HIV-positivi ha un eccellente profilo di sicurezza [AI] ed è in grado di indurre una risposta anticorpale simile a quella ottenuta nei pazienti HIV-negativi [AI]. Non sono ancora disponibili studi clinici sull'efficacia di questa vaccinazione nel prevenire le neoplasie HPV-associate in soggetti con HIV/AIDS, tuttavia la vaccinazione quadrivalente risulta attrattiva e da valutarsi visto il profilo, gli studi e le implicazioni epidemiologiche precedentemente prospettate [BIII].

Strategie per aumentare l'adesione allo screening

- Istruzione della donna con HIV sull'importanza del PAP test
 - singolarmente
 - tramite materiale di salute pubblica multilingua
- Chiedere su preoccupazioni specifiche e normalizzare la paura e l'imbarazzo
- Offrire la possibilità di un incontro/visita con un medico di sesso femminile se la paziente è a disagio con il medico di sesso maschile, se possibile
- Avvisi e scadenze sistematiche
- Integrazione dei medici con il ginecologo



Per il futuro

- Qual è il ruolo dell'HPV test nelle donne con HIV? Possibilità di aumentare l'intervallo di screening
- Valutare i dati di efficacia del vaccino HPV in donne con HIV
- Nuovi vaccini HPV
- Vaccino nonavalente, prevista copertura di dell'85% delle infezioni di HPV (attualmente 70% con vaccino quadrivalente)
- Test HPV più specifici (metilazione di DNA)
- Linee guida per citologia anale in donne HIV+ con CIN3

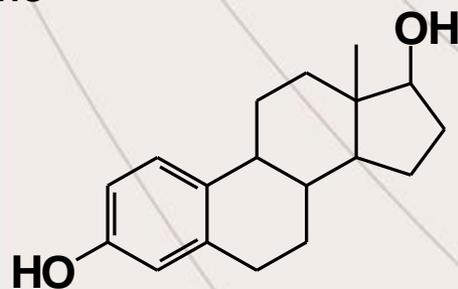
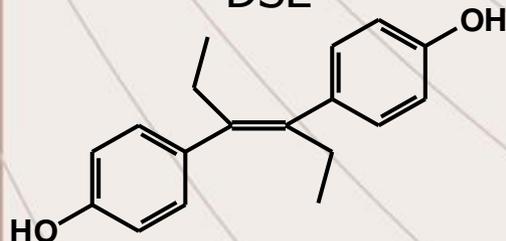


popolazioni speciali

donne esposte al dietilstilbestrolo

dietilstilbestrolo

DSE



17β-estradiolo

- Sintetizzato nel 1938 da EC Dodds.

-Approvato per l'uso farmaceutico nel 1941 dalla FDA (primo estrogeno somministrabile per via orale).

-Dal 1941 al 1972 utilizzato inizialmente nella soppressione della lattazione, nel controllo delle emorragie durante la gravidanza (1-150 mg/g), nella prevenzione degli aborti, del parto prematuro e per altre condizioni ostetriche.

- Nel 1973 ritenuto conclusivamente un cancerogeno umano. Per alcuni anni utilizzato come contraccettivo post-coitale. (Incluso nel gruppo 1 dalla IARC).



Effetti del dietilstilbestrolo

Donne che hanno ricevuto DES in gravidanza (Le madri)

CA mammella – rischio leggermente aumentato (relative risk [RR] 1.27, 95% CI 1.07-1.52), in altre parole il rischio di avere un CA mammella durante la vita aumenta da 1:8 (circa il 12%), ad 1:6 (circa il 17%)

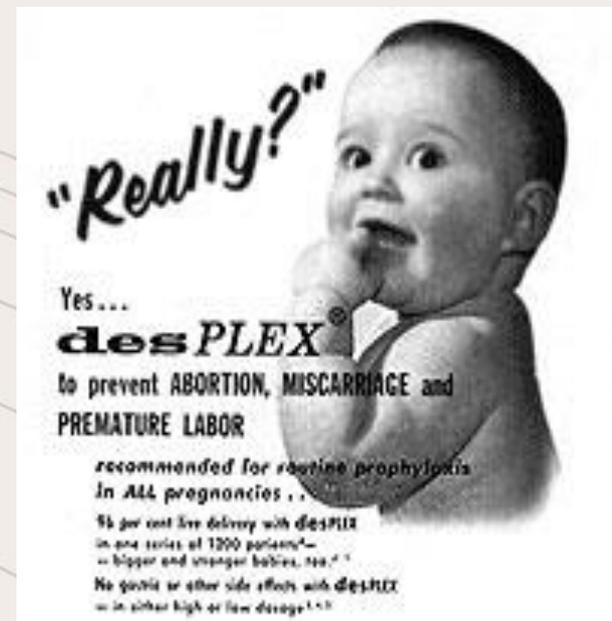
Altri tumori – Non c'è un aumentato rischio di CA ovarico o endometriale o di altri tumori

Donne che hanno ricevuto DES in utero (Le figlie)

L'esposizione in utero a DES è stato associato a numerosi rischi:

- Carcinoma Cervicale a cellule chiare (CCA)
- Anomalie congenite e modifiche epiteliali del tratto riproduttivo
- Subfertilità e outcomes gravidici avversi
- Menopausa precoce
- Ca mammella
- CIN

Hatch E, *UpToDate*, 2015.

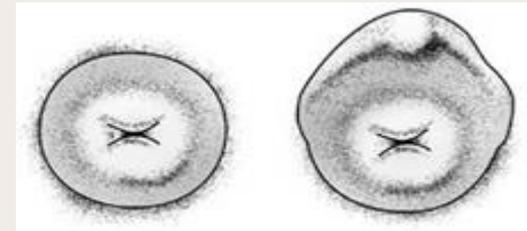


Alterazioni anatomiche causate dall'esposizione al dietilstilbestrolo

Alterazione anatomiche del collo dell'utero (ipoplasia, cappuccio, polipi) vengono visualizzati in circa il 20% delle donne esposte.

Adenomiomi cervicale e vaginale. Prevalenza del 91% in donne esposte a DES in utero rispetto al 4% delle donne non esposte

Il rischio di HSIL è aumentato di circa 2 volte nelle donne esposte a DES in utero (a 55 aa rischio cumulativo di CIN 6,9% vs 3,4% ; HR 2.28, 95% CI 1.59-3.27). Questo aumentato rischio può esser dovuto ad un **aumento delle dimensioni della zona cervicale di trasformazione** con una conseguente maggior suscettibilità a infezioni da HPV



Una cervice normale, e una con un "cappuccio" (destra)

HooverRN, *N Engl J Med.* 2011



Raccomandazioni Screening del cancro della cervice uterina

	Donne DES -	Donne DES+
ETA' DI INIZIO	21 aa a meno di altri fattori di rischio	-----
FREQUENZA		
Età 30-70 anni	PAP test ogni 3 anni <u>o</u> PAP + HPV ogni 5 anni	Annualmente
Età ≥ 70 anni	No a meno di altri fattori di rischio	Pap test ogni 3 anni
ETA' DI FINE	65 anni	???? Mai ????
POST ISTERECTOMIA	Interrompere se indicazione benigna e no storia di CIN 2+ per 20 anni, altrimenti screening per 20 anni	Citologia su cupola
VACCINO HPV	Nessuna modifica	Nessuna modifica

Hatch E, *UpToDate*, 2015.



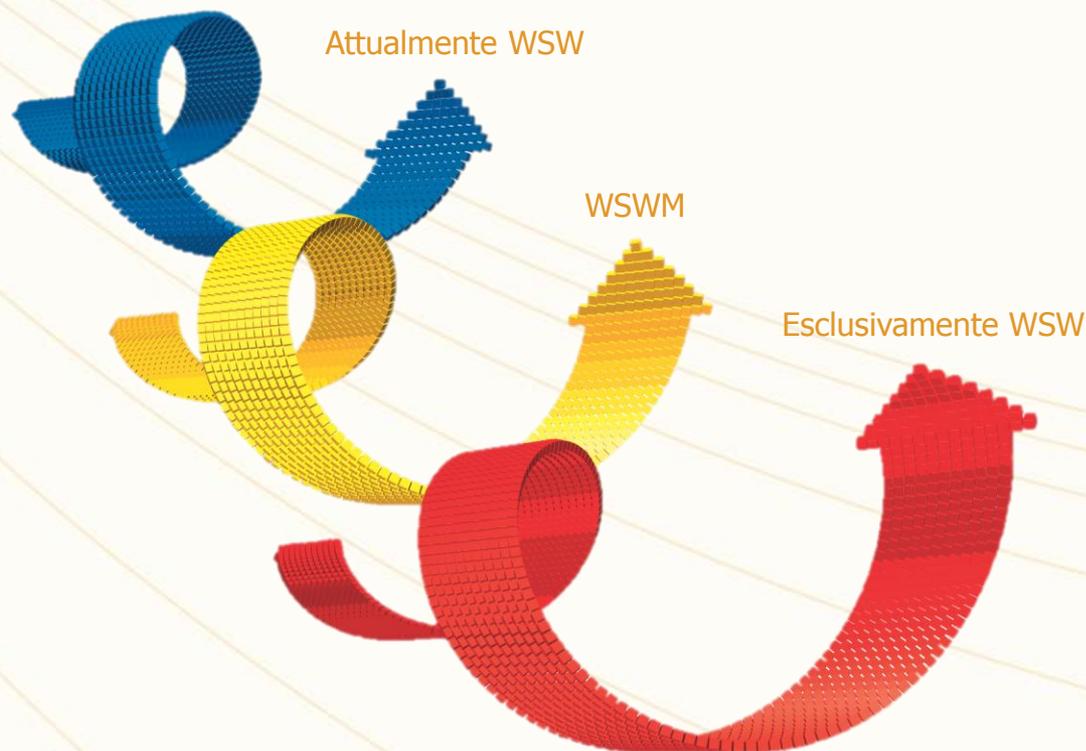
popolazioni speciali

donne che hanno rapporti sessuali con altre donne

WSW sono un gruppo con variazioni nell'identità sessuale, nei comportamenti sessuali, nelle pratiche sessuali e nei comportamenti a rischio

wsw: women who have sex with women

wswm: women who have sex with both women and men



Le WSW sono a maggior rischio?

HPV DNA è stato rilevato tramite PCR dalla cervice, vagine e vulva nel 13-30% di WSW

Tra le donne WSW che hanno riportato di non aver mai avuto un partner maschile, il 26% aveva anticorpi contro HPV-16 e il 42% aveva anticorpi contro HPV-6

HSIL e LSIL sono state rilevate in PAP test in donne WSW che hanno riferito di non aver mai avuto rapporti sessuali con uomini

WSW sono a rischio di acquisire HPV dalle loro partners femminili e dai partner maschili attuali o precedenti, e sono a rischio di cancro della cervice uterina



- infezioni con HPV ad alto rischio possono essere trasmesse da donna a donna con trasmissione skin-to-skin o skin-to-mucosa.
- Le misure preventive, "safer sex", sono quelle che includono: l'evitare il contatto delle mucose con il sangue o le secrezioni vaginali della partner, l'utilizzo di "dental dam" (barriera in lattice) durante il sesso orale e il lavaggio con acqua calda e sapone dei sex toys tra un uso e l'altro (o di coprire il sex toy con un nuovo preservativo).

Safe sex for WSW



Sex is considered safe when none of your partner's bodily fluids (vaginal secretions, breast milk or blood e.g. menstruation) enter your body.



Ensure your partner's fluids do not enter your vagina, mouth or any cuts you have.

Safe fingering



Wash hands before and after sex.



Use plenty of lube.



Use latex gloves, especially if you have a cut or sore on your hands.

Safe oral sex



Avoid if there are cuts in the mouth, or the receiving partner is menstruating.



Use a dental dam, or condom cut open between the vagina/anus and mouth.

Safe sex toys



Wash sex toys before and after use and between partners.



Use a new condom every time sex toys are shared.



Use sex toys carefully to prevent drawing blood.

Know your rights

You have the right to:



refuse sex



have sex with women



practice safer sex.

percezione, condivisa sia dai sanitari, sia dalle WSW, **che sono a basso o nessun rischio di contrarre il papillomavirus umano (HPV)**

Tassi più bassi di screening rispetto alle donne eterosessuali

Tra WSW con cancro del collo dell'utero, la metà non aveva mai avuto screening del cancro cervicale e il 10 per cento non era stato screenato negli ultimi cinque anni

tassi più elevati di cancro della cervice tra le WSW (2,1 %) e delle WSW (2,2 %) rispetto a donne eterosessuali (1,3 %); **il più alto tasso è correlato con un minor numero di test di screening**

***Le WSW sono a maggior rischio?
Sì, ma non biologico***

Marrazzo JM, Am J Public Health 2001; 91:947.

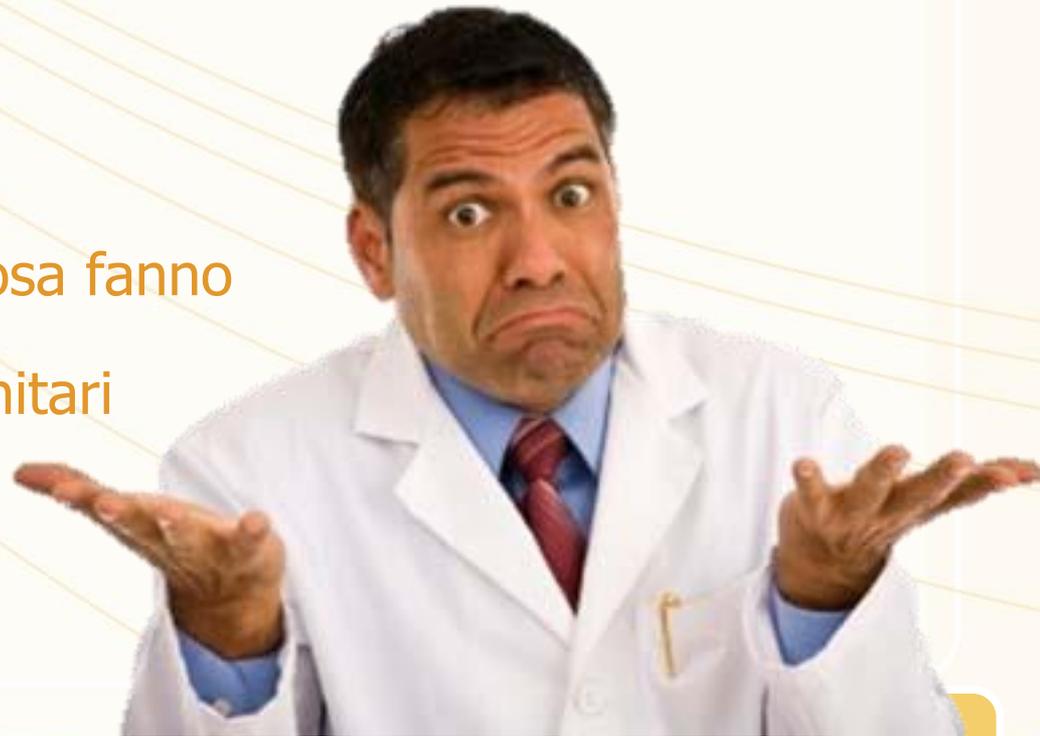
Marrazzo JM, AIDS Patient Care STDS 2000; 14:447.



Problemi di fondo



- Cosa vogliono le donne e cosa fanno
- Reazione degli operatori sanitari



Cosa vogliono le donne e cosa fanno

- 85% ha espresso un interesse a parlare con i loro medici circa i problemi sessuali
- Il 71% ritiene che il loro medico probabilmente respinga le loro preoccupazioni
- Una anamnesi di salute sessuale, seguita da un'opportuna e mirata discussione può migliorare il rapporto medico-paziente



Partners



Practices



**Past History
of STDs**



**Protection
from STDs**



**Pregnancy
Plans**

Screening del cancro della cervice uterina come nella popolazione generale

Come tutte le donne, WSW hanno **bisogno di sottoporsi allo screening** per il cancro del collo dell'utero.

Il rischio di neoplasia cervicale è più alta in WSW che:

- Hanno rapporti sessuali con partner maschili in età precoce
- Hanno avuto rapporti sessuali con più di un partner sessuale maschile
- Sono state infettate con tipi di HPV ad alto rischio oncologico
- Fumano
- Hanno avuto una citologia cervicale anormale in passato



Imbarazzo come barriera

“Ironically, it may require greater intimacy to discuss sex than to engage in it.”

The Hidden Epidemic
Institute of Medicine, 1997



E ora.... Affrontiamo le sfide

DONNE E SALUTE: PERCORSI MULTIDISCIPLINARI INTEGRATI TERRITORIO-OSPEDALE A PADOVA - NOSTRA ESPERIENZA 1980-2015.

Angelina Torrisi¹⁻², Loris Marin¹, Milvia Boselli³, Mariagrazia D'Acquino², Mariella Dell'Antone², Giovanni Battista Nardelli¹

