

# ΗΡV ΚΑΙ ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ 2024



**Γιώργος Καπαρός**

Αναπλ. Καθηγητής Μικροβιολογίας ΕΚΠΑ  
Υπεύθυνος Τμήματος Μοριακής Διάγνωσης Λοιμογόνων Παραγόντων  
Εργαστήριο Βιοπαθολογίας  
Αρεταίειο Νοσοκομείο

# ΚΛΙΝΙΚΟ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ

Ιανουάριος

Γυναίκα 31 ετών προσέρχεται στα εξωτερικά ιατρεία Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου. Τις τελευταίες δύο εβδομάδες παρατηρεί σταγόνες αίματος καθημερινά στο εσώρουχό της και αναφέρει ότι αισθάνεται «έναν κόμπο στην περιοχή της μήτρας» καθώς και πόνο κατά τη σεξουαλική επαφή.

## Ιστορικό

- Απόφοιτος Δημοτικού.
- Μητέρα 5 παιδιών (1 εξ'αυτών επιληπτικό).
- Τελευταίος τοκετός το Σεπτέμβριο.
- Έναρξη σεξουαλικής ζωής: 15 ετών.
- Ένας ερωτικός σύντροφος από την ηλικία των 15 ετών.

Ιστορικό Λανθάνουσας σύφιλης

Το Δεκέμβριο γονοκοκκική λοίμωξη για την οποία έλαβε θεραπεία.

# ΚΛΙΝΙΚΟ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ

Κλινική εικόνα τραχήλου  
Όγκος μεγέθους 1cm,  
ευρισκόμενος στην «ώρα 4»  
σε σχέση με το στόμιο  
του τραχήλου.



Χρώμα «μελιτζανί» με ιδιάζουσα στιλπνότητα.  
Λαμβάνονται:

- α) ιστολογικά τεμάχιο για βιοψία,
- β) ιστολογικά τεμάχιο για κυτταροκαλλιέργεια.

Η ιστολογική τεκμηριώνει διηθητικό αδenoκαρκίνωμα.

Η γυναίκα καταλήγει τον ΟΚΤΩΒΡΙΟ  
με πολλές μεταστάσεις (κύστη – πνεύμονες - αιδοίο).

- Τα κύτταρα που ελήφθησαν για κυτταροκαλλιέργεια έδειξαν αξιοσημείωτη ταχύτητα πολλαπλασιασμού (1 γενιά / 24h).
  - Ταξίδεψαν σε όλα τα εργαστήρια του κόσμου
  - 50.000 τόνοι κυττάρων έχουν παραχθεί μέχρι σήμερα
  - Αναφέρονται σε 60.000 επιστημονικά άρθρα
- 
- Ταξίδεψαν στο διάστημα σε Αμερικανικό και Ρωσικό δορυφόρο
  - Εκτέθηκαν σε ραδιενέργεια σε δοκιμές έκρηξης ατομικής βόμβας



# Έχουν συμβάλει:

- στην παρασκευή του εμβολίου Polio vaccine
- στην παρασκευή της tamoxifen
- στη γονιδιακή χαρτογράφηση
- στη τεχνητή γονιμοποίηση
- στη μελέτη των λευχαιμιών
- στη μελέτη της νόσου Parkinson
- στη μελέτη της πέψης της λακτόζης
- στη μελέτη του ιού HIV

Εχουμε γυρίσει 70 χρόνια πίσω  
Βρισκόμαστε στις Η.Π.Α  
Στη Βαλτιμόρη  
Νοσοκομείο John Hopkins



Διευθυντής Εργαστηρίου Κυτταροκαλλιιεργειών: George Gey.



Η βοηθός του εργαστηρίου που παρέλαβε τον ιστό για  
κυτταροκαλλιέργεια είναι η Mary Kubicek



Στο δοκιμαστικό σωληνάριο με το  
θρεπτικό ζωμό στον οποίο  
τοποθέτησε τομές του ιστού έγραψε  
τα αρχικά της ασθενούς

*HeLa*

- October 1951
- Henrietta Lacks dies at J.H.hospital
- Metastatic tumors in multiple organs  
(Kidneys – bladder – ovaries – uterus)
- “someone had filled her with pearls”



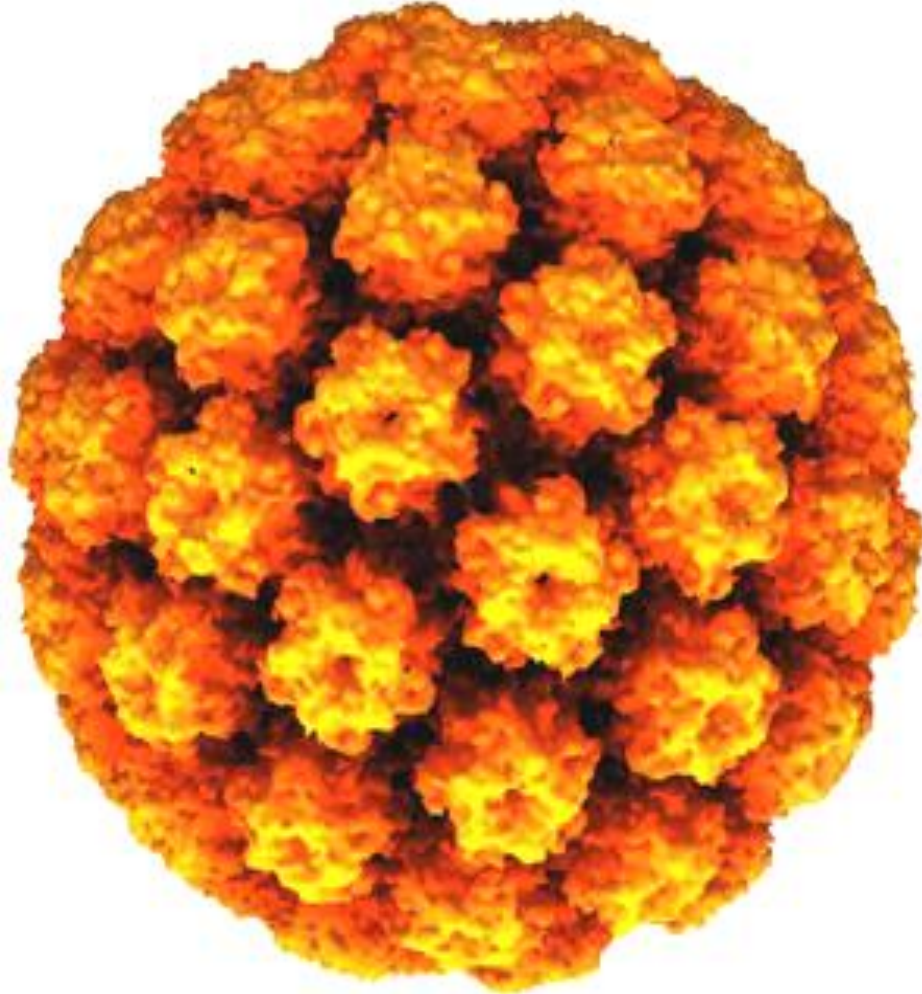
# 1984

Ο Harald zur Hausen αναλύει δείγμα της βιοψίας που παραχωρεί το Νοσοκομείο John Hopkins και ανακαλύπτει ότι τα κύτταρα HeLa είναι κύτταρα τραχήλου στο DNA των οποίων υπάρχουν ενσωματωμένα πολλαπλά αντίγραφα γονιδιώματος του HPV18.

Το χαρακτηριστικό των αθανάτων κυττάρων που πλέον από πολλούς θεωρούνται νέο είδος είναι ότι υπερπαράγουν το ένζυμο «τελομεράση» γεγονός που τα κάνει να ξεπερνούν το Hayflick Limit



# ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΗΡV



1. Κυκλικό dsDNA
2. Μέγεθος → 8kb
3. Εικοσαεδρικό καψίδιο 72 καψομεριδίων (L1 πρωτεΐνη) και άγνωστος αριθμός πρωτεΐνης L2 που γεμίζει τα κενά
4. Χωρίς φάκελλο
5. Μέγεθος 55nm.

# ΟΙ ΙΟΙ ΗΡΝ ΔΙΑΙΡΟΥΝΤΑΙ ΣΕ ΔΥΟ ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ :

Α)ΔΕΡΜΑΤΙΚΟΙ: ΠΡΟΣΒΑΛΛΟΥΝ ΤΗΝ ΕΠΙΔΕΡΜΙΔΑ ΤΩΝ ΠΟΔΙΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΧΕΡΙΩΝ.

Β)ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΙΚΟΙ : ΠΡΟΣΒΑΛΛΟΥΝ ΤΟ ΕΠΙΘΗΛΙΟ ΤΩΝ ΓΕΝΝΗΤΙΚΩΝ ΠΕΡΙΟΧΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΔΥΟ ΦΥΛΩΝ (ΑΙΔΟΙΟ, ΚΟΛΠΟ, ΤΡΑΧΗΛΟ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ, ΟΥΡΗΘΡΑ, ΒΑΛΛΑΝΟ, ΠΡΩΚΤΟ) ΟΠΩΣ ΕΠΙΣΗΣ ΚΑΙ ΤΟΝ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΟ ΤΗΣ ΣΤΟΜΑΤΙΚΗΣ ΚΟΙΛΟΤΗΤΑΣ, ΤΟΥ ΦΑΡΥΓΓΑ, ΤΟΥ ΛΑΡΥΓΓΑ ΚΑΙ ΤΟΥ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ.

ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΠΡΟΚΑΛΕΣΟΥΝ ΠΡΟΚΑΡΚΙΝΙΚΕΣ  
ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΟΙ ΟΠΟΙΕΣ ΥΠΟ ΠΡΟΫΠΟΘΕΣΕΙΣ  
ΟΔΗΓΟΥΝ ΣΕ ΚΑΚΟΗΘΗ ΕΞΑΛΛΑΓΗ

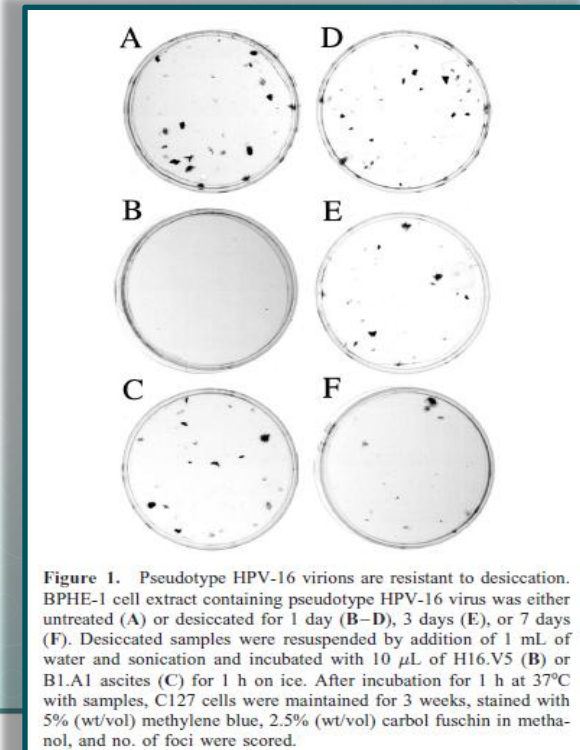
# WARTS(cutaneous)



# Τρόποι Μετάδοσης HPV

Είναι η σεξουαλική επαφή είναι ο μοναδικός τρόπος μετάδοσης?

- ❑ Εκτιμάται ότι είναι ο **πιο συχνά σεξουαλικά μεταδιδόμενος ιός**<sup>1</sup>
  - ✓ Σεξουαλική μετάδοση του ιού καλά τεκμηριωμένη και θεωρείται ως ο κύριος τρόπος μετάδοσης
- ❑ **Ωστόσο δεν είναι ο μόνος μετάδοσης**<sup>1</sup>
  - ✓ Ανίχνευση ιού σε μη σεξουαλικά ενεργά άτομα<sup>1,11</sup>
    - Ανίχνευση HPV λοίμωξης στο 51.1% μη σεξουαλικά ενεργών γυναικών<sup>1</sup>
    - Ανίχνευση HPV στο 28.6% (8/28) μη σεξουαλικά ενεργών παιδιών (Ελλάδα)<sup>11</sup>
- ❑ **Χαρακτηριστικά του ιού:**
  - ✓ Πολύ δύσκολο να αδρανοποιηθεί, όπως όλοι οι ιοί που δεν περιβάλλονται από μεμβρανώδη φάκελο<sup>1</sup>
  - ✓ Η κάψα του HPV είναι εξαιρετικά ανθεκτική, ενώ η κεράτινη στοιβάδα της επιδερμίδας μπορεί να παρέχει επιπλέον προστασία στον ιό<sup>1</sup>
  - ✓ Ανθεκτικότητα σε ευρέως χρησιμοποιούμενα αντισηπτικά:
    - glutaraldehyde (GTA), ortho-phthalaldehyde (OPA), αλκοολούχα αντισηπτικά.<sup>1</sup>
  - ✓ Ανθεκτικότητα στην ξήρανση
    - Διατήρηση 100%, 50%, & 30% μολυσματικότητας μετά από 1, 3, & 7 μέρες παραμονής του σε επιφάνειες αντικειμένων (type 16)<sup>3</sup>
    - Θερμική αδρανοποίηση του γονιδιώματος → 100° C για 1h<sup>2</sup>



1) Ryndock EJ1, Meyers C., Expert Rev Anti Infect Ther. 2014, 2) Bonnez et al., J Clin Microbiol. 1994, 3) Roden et al., J Infect Dis. 1997, 4) Sánchez-Torices et al. \_ Acta Otorrinolaringol Esp. 2016 5) Galay C.I, Miranda et al., Sex Transm Infect. 2016, 6) Casalegno et al., PLoS One. 2012 7) Yanyun et al., Infect Agents Assoc. Cancers Epidemiology and Molecular Biology. 2017, 8) Sylvia et al., PNAS 2017 9) Sawchuk et al., J Am Acad Dermatol. 1989 10) Bergbrant et al. \_ Acta Derm Venereol. 1994, 11) Bacopoulou et al., J Pediatr Adolesc Gynecol. 2016, 12) Frazer IH1, Viral Immunol. 2018, 13) Pickard et al. , Sex Transm Dis. 2012

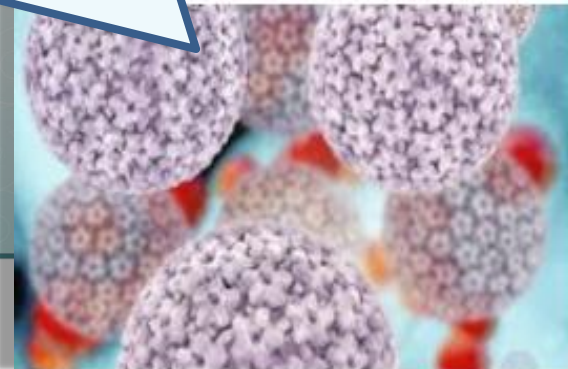
# Τρόποι Μετάδοσης HPV

Είναι η σεξουαλική επαφή είναι ο μοναδικός τρόπος μετάδοσης?

## Πιθανοί τρόποι μετάδοσης:

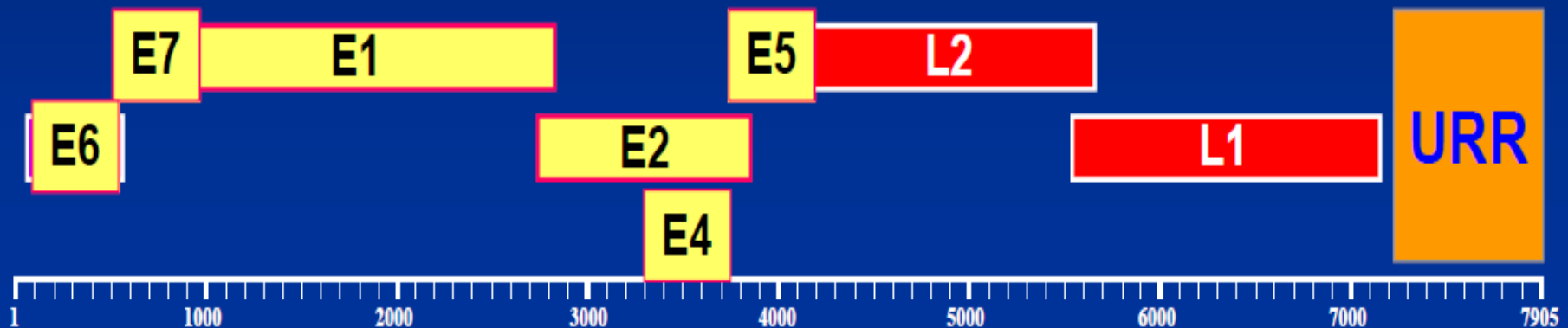
- ❑ Ως ένα **εξαιρετικά σταθερός και ανθεκτικός ιός** μπορεί να μεταδοθεί:
  - ✓ Μέσω επαφής βλεννογόνων, δερματικής επαφής & επαφής δέρματος – βλεννογόνου<sup>7,8</sup>:
    - Κάθετη Μετάδοση στην εγκυμοσύνη<sup>1,4,7,12</sup>, αυτό-ενοφθαλμισμός<sup>1,8</sup>, χέρια<sup>1</sup>, στοματική επαφή<sup>13</sup>, oral-genital /anal sex<sup>1,7,13</sup>
  - ✓ Μέσω αντικειμένων και επιφανειών:
    - Στελέχη του ιού και κυτταρικά υπολείμματα μπορούν να βρίσκονται σε επιφάνειες αντικειμένων και να είναι μεταδοτικοί.<sup>1,3,7</sup>
  - ✓ Μέσω ιατρικών πράξεων:
    - Διακολπικός υπέρηχος (κεφαλή)<sup>1,5,6</sup>, Επιφάνειες γυναικολογικών ιατρείων<sup>5</sup>, εξάχνωση κονδυλωμάτων με CO<sub>2</sub><sup>9,10</sup> & Ηλεκτοκαυτηριασμός<sup>10</sup>

1





# HPV genome



URR

- Motifs for viral and cellular promoters and enhancers

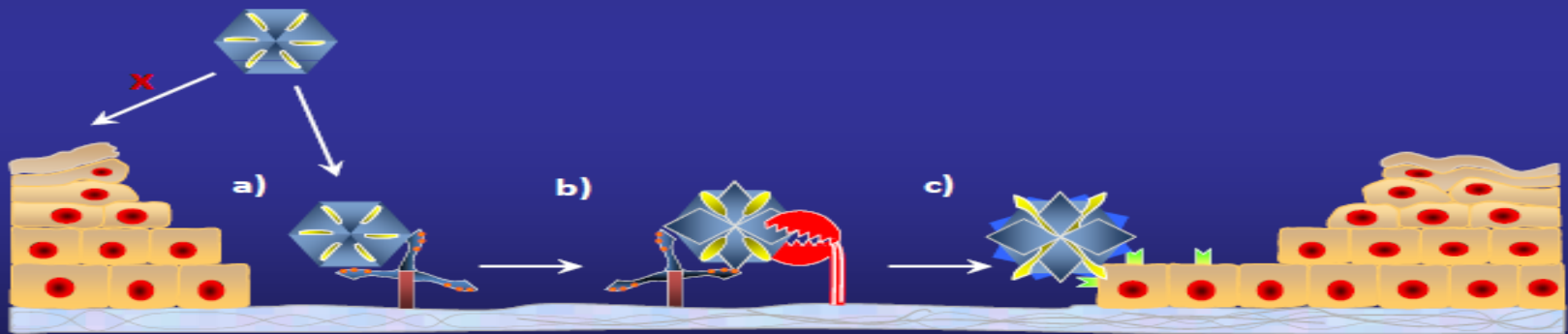
Early (E) Region - Viral transcription and replication

Late (L) Region - Viral capsid proteins



# Μόλυνση των επιθηλιακών κυττάρων από τον Ιό

## Attachment of the virus to the BM and transfer to the epithelial cells



From Schiller JT, et al. Gynecol Oncol. 2010.

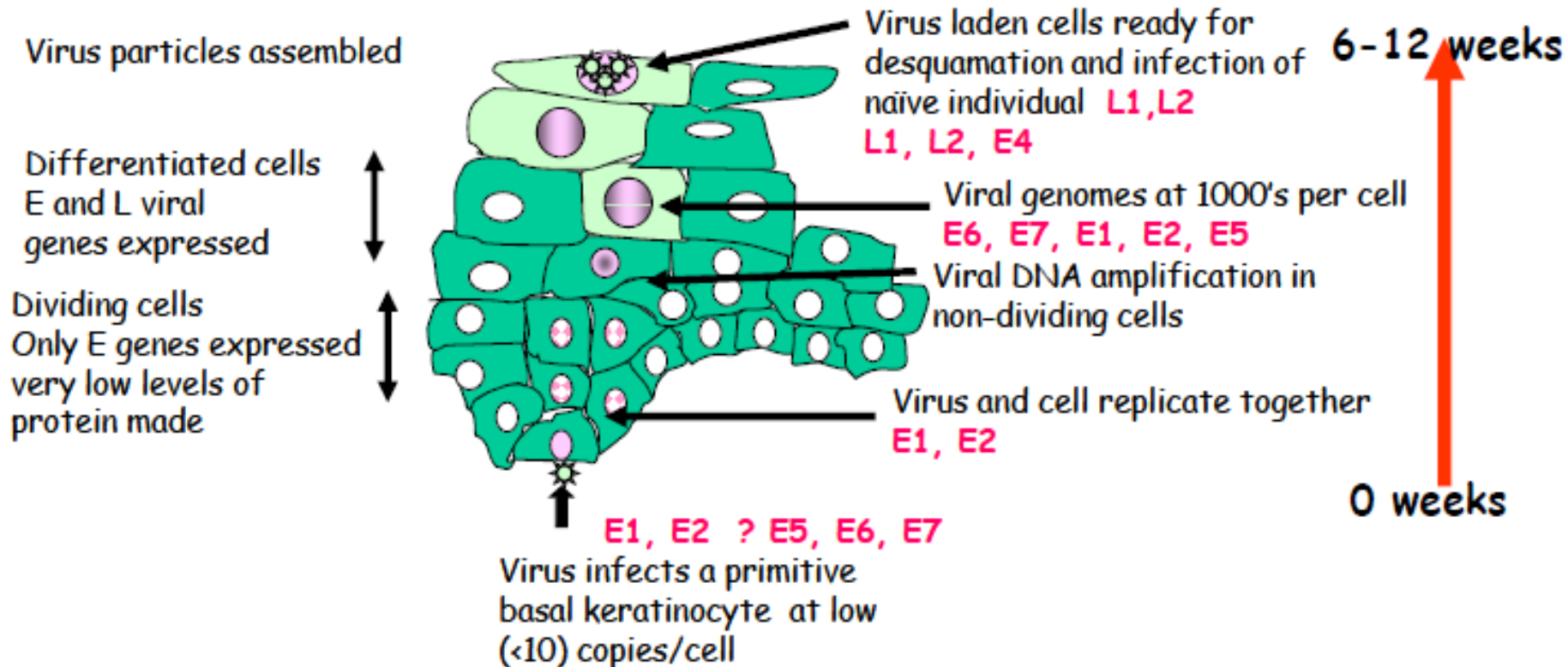
- a) Virion binds to HSPGs on the BM
- b) Conformational change exposing a site on L2 susceptible to proprotein convertase cleavage
- c) After L2 cleavage, L2 neutralizing epitope exposure + previously unexposed region of L1 binds to a secondary unidentified receptor of the epithelial cells.

Η πορεία του ιού από τη μόλυνση του κερατινοκυττάρου στη  
βασική στοιβάδα (basal layer) έως την απελευθέρωση του  
στην επιπολής κερατινοστοιβάδα (cornified layer)

## It takes two to tango HPV - keratinocyte



Margaret Stanley  
University of Cambridge  
Department of Pathology



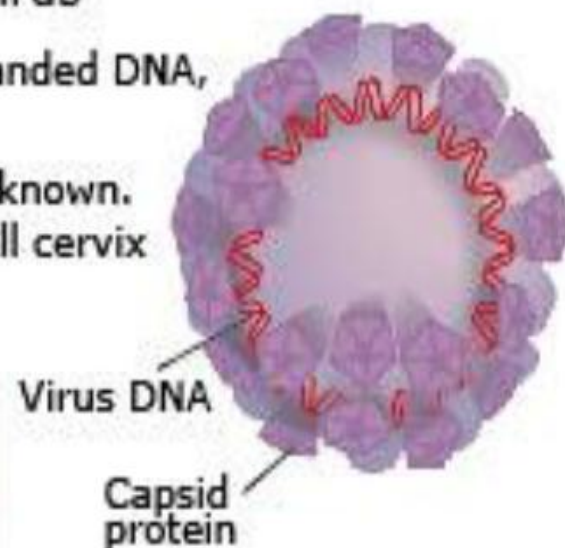
No viraemia, no cytolysis or death, long infectious cycle



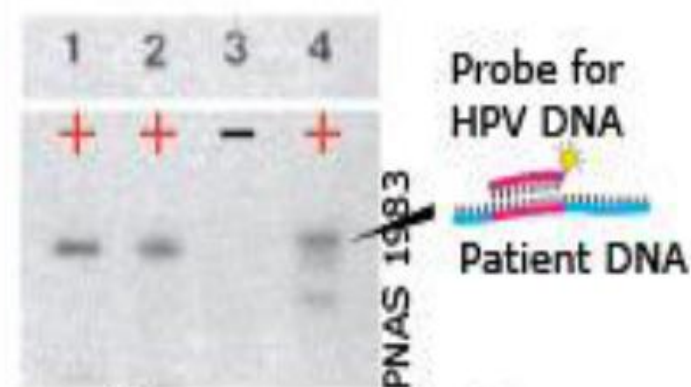
# HPV – human papilloma virus

HPV has a circular, double stranded DNA, protected by capsid proteins.

More than 100 HPV-types are known. HPV16 and 18 cause 70% of all cervix cancers.

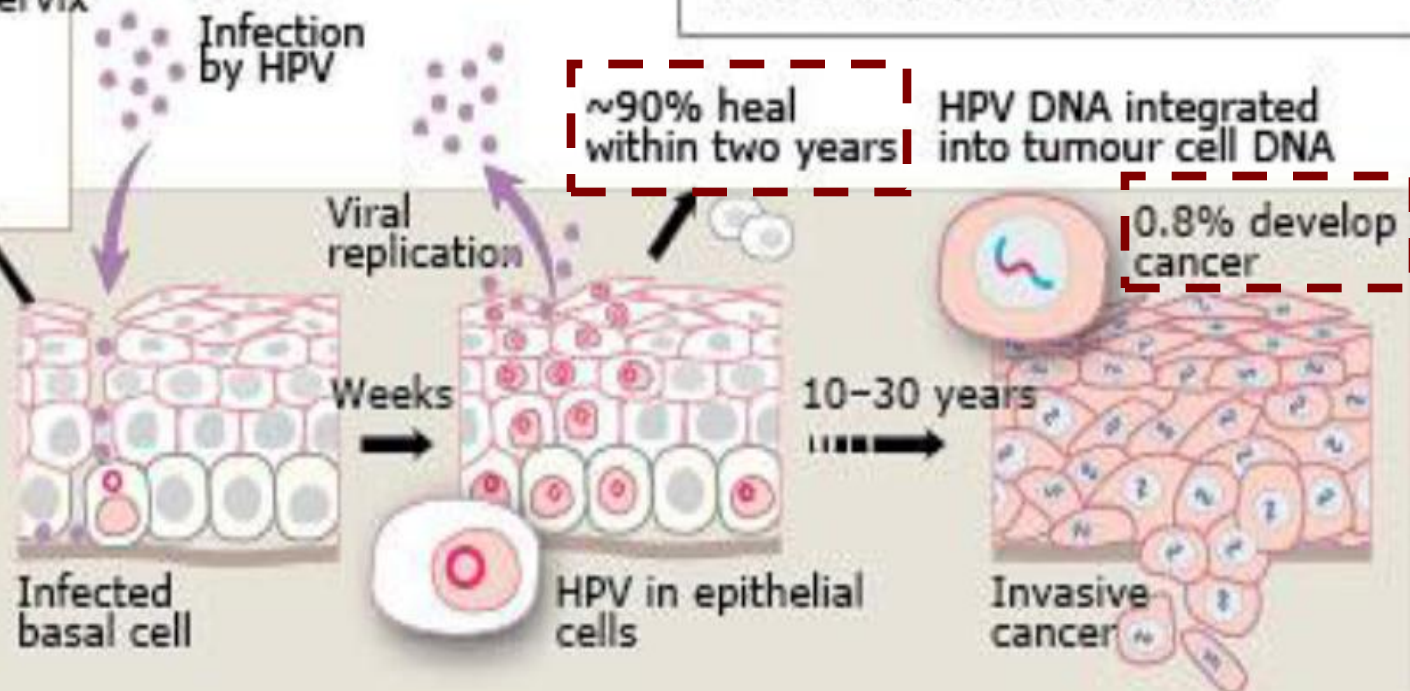


## Discovery of HPV DNA in cancer cells

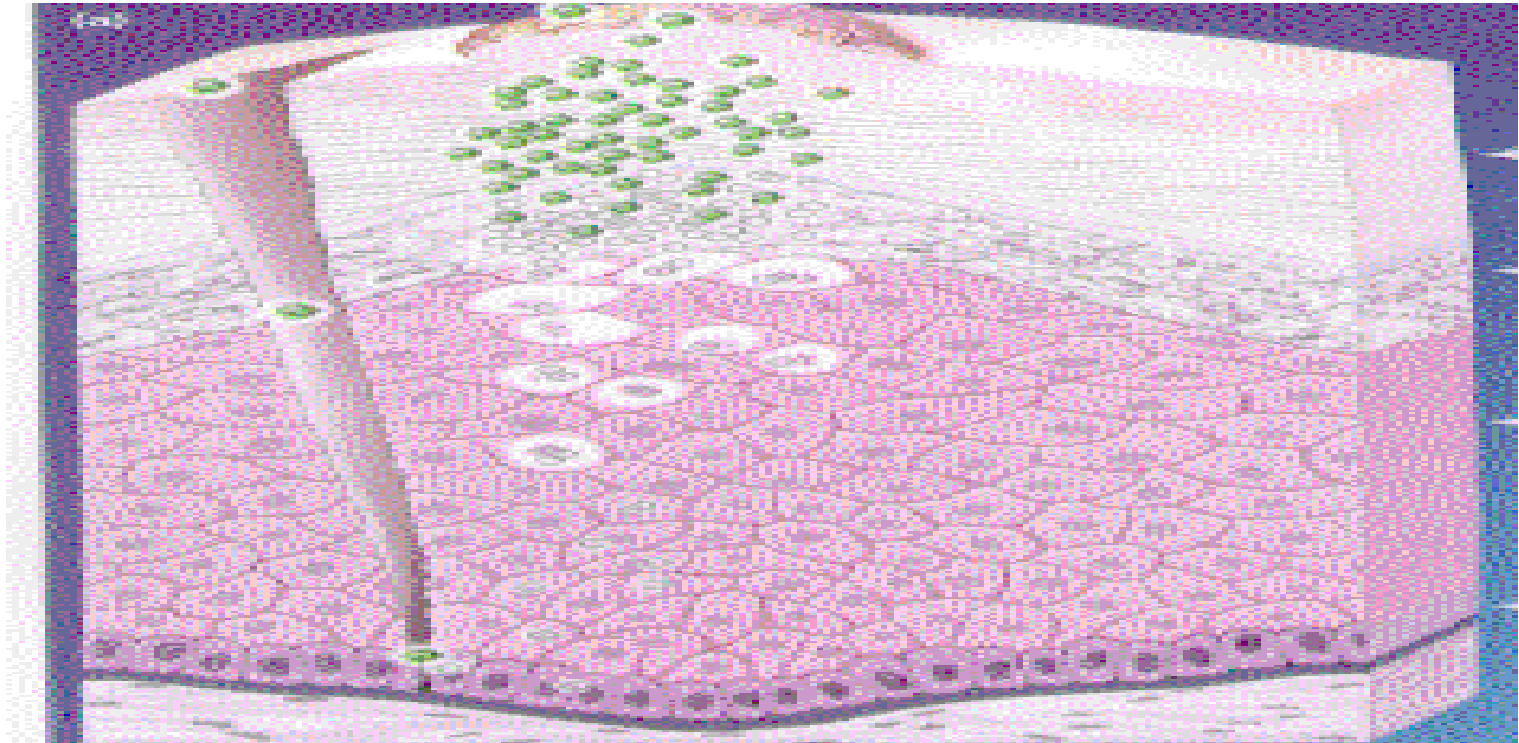


Harald zur Hausen found HPV DNA in patient DNA (+).

**Infection by HPV**  
HPV infects epithelial cells in the cervical mucosa. HPV DNA integrates into the cellular genome when causing cancer.

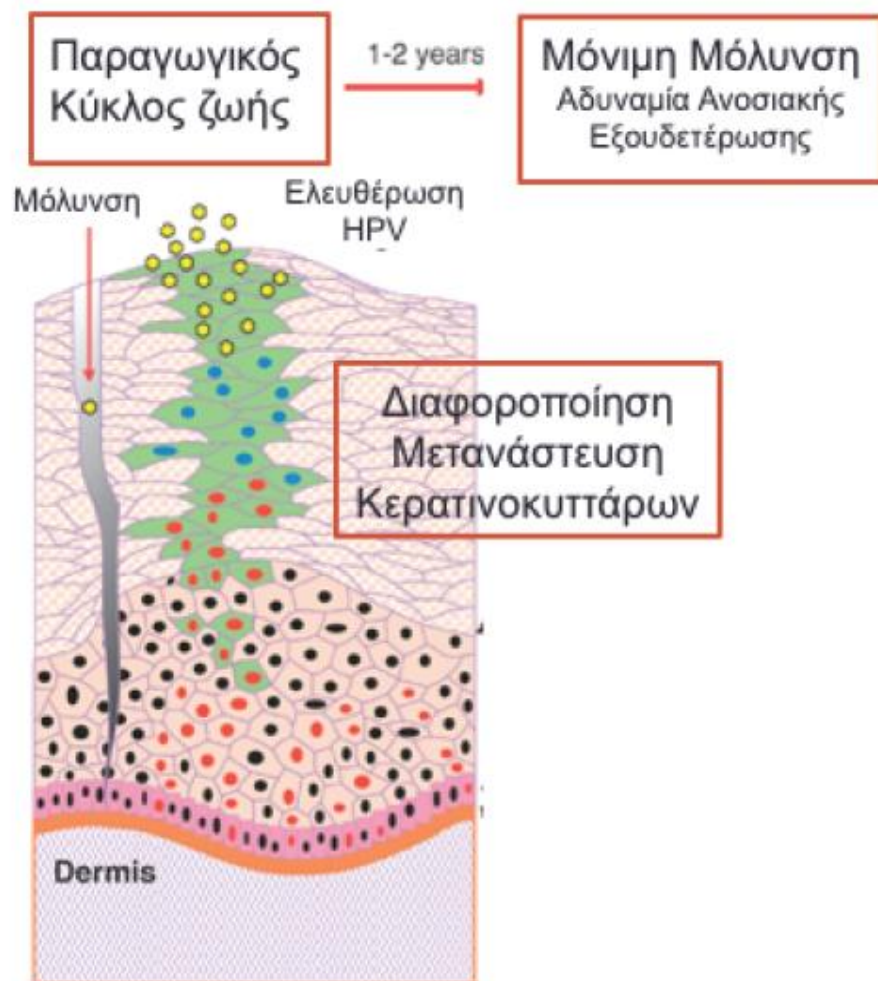


**Πως διατηρείται η HPV λοίμωξη για χρονικό διάστημα π.χ. 8 μηνών όταν ο μέσος όρος του χρόνου που απαιτείται από ένα «μολυσμένο» βασικό κερατινοκύτταρο για να ανέλθει στην επιπολής κερατινοστοιβάδα και να οδηγηθεί σε απόπτωση δεν υπερβαίνει τους 3 – 4 μήνες?**



Virus infects { TA (Transit amplifying cells)? Παροδική λοίμωξη ?  
ή / και  
stem cells { 1 TA Εμμένουσα λοίμωξη ?  
1 SC

# Αρχικοί Μηχανισμοί Διαφυγής του HPV από τους Μηχανισμούς της Έμφυτης Άμυνας



## Χαμηλή Δραστηριότητα

- Χαμηλή Έκκριση Πρωτεϊνών
- Μη είσοδος στο αίμα
- Μη λύση Κυττάρων
- Αναστολή απόπτωσης

## Περιορισμένη Σύνθεση Αντιγόνων ΜΗ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΣΤΗΜΙΚΗΣ ΑΝΟΣΟΑΠΟΚΡΙΣΗΣ

## Αρνητική Ρύθμιση

Σε σηματοδοτικά μονοπάτια  
Σε παράγοντες Μεταγραφής



## Life Style of HPV

“Εκμεταλλεύσου τις καταστάσεις, αλλά πέραν απαραίτητος... μην προκαλείς”

### ΑΚΡΩΣ ΕΠΙΤΥΧΗΣ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ

Very low levels of protein, no viraemia  
No cell death, no inflammation

HPV E6 and E7 genes down-regulate interferon response  
HPV 16 down regulates TLR9 responses

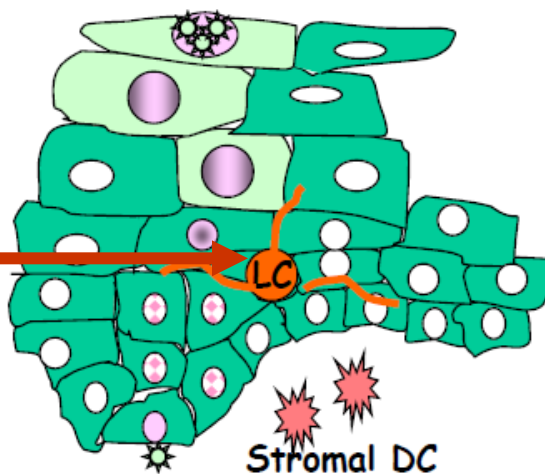
HPV E5 down regulates MHC I response

αύξηση πολλαπλασιασμού του ιού

Μη Αναγνώριση του  
ιού

Μη Παρουσίαση ιικών αντιγόνων στα CD8+

Λιγότερα αριθμητικά  
στην ζώνη  
μεαπτώσεως  
(Transformation  
zone Tz)



*In the absence of inflammation*

- Keratinocytes do not release pro-inflammatory cytokines
- No activation of LC and/or stromal dendritic cells
- No stimulus for DC activation, migration, antigen processing and presentation

Ο HPV ξεγελά τους μηχανισμούς φυσικής ανοσίας και καθυστερεί ή παρεμποδίζει την ενεργοποίηση των μηχανισμών της επίκτητης ανοσίας.

# 1)ΚΑΛΟΗΘΗΣ ΕΞΕΡΓΑΣΙΑ

ΤΟ ΙΪΚΟ DNA ΔΙΑΤΗΡΕΙΤΑΙ ΣΤΟΝ ΠΥΡΗΝΑ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΕ ΕΠΙΣΩΜΑΤΙΚΗ ΜΟΡΦΗ. ΟΙ ΚΑΛΟΗΘΕΙΣ ΤΥΠΟΙ ΠΡΟΚΑΛΟΥΝ ΣΤΟ ΠΛΑΚΩΔΕΣ ΕΠΙΘΗΛΙΟ ΣΥΝΗΘΩΣ:

1. ΑΠΛΑ ΘΗΛΩΜΑΤΑ.
2. ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΑ ΕΠΙΠΕΔΑ (FLAT) ΚΟΝΔΥΛΩΜΑΤΑ.
3. ΕΞΩΦΥΤΙΚΑ ΟΞΥΤΕΝΗ ΚΟΝΔΥΛΩΜΑΤΑ.

# GENITAL WARTS(PENIS)



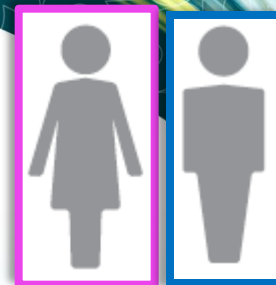
# GENITAL WARTS(ANUS)





## Γεννητικά Κονδυλώματα

Είναι τα γεννητικά κονδυλώματα καλοήθους πάθησης?



- **ΌΧΙ και τόσο για τον ασθενή!**
- Η επιδημιολογική επιβάρυνση των γεννητικών κονδυλωμάτων είναι σημαντική
  - **~760.000 νέα περιστατικά / έτος** σε άνδρες και γυναίκες (Ευρώπη)
    - **360.800** άνδρες & **399.150** γυναίκες
  - Το άμεσο ετήσιο κόστος υπολογίζεται σε **~26 εκ. €** (Γαλλία)
- **Σημαντική επίδραση στη ζωή του ασθενούς**

### Βλάβες

- Εμφανίζονται νωρίς: αιχμή στον επιπολασμό σε ηλικία 20 – 24 ετών
- Είναι πολύ μολυσματικές: 70 % πιθανότητα μετάδοσης μετά σεξουαλική επαφή με μολυσμένο σύντροφο
- Διάστημα μεταξύ μόλυνσης και βλάβης : 3 - 6 μήνες\*



### Δύσκολη θεραπεία

- Μακρά, συχνά επίπονη (χημική, φυσική, χειρουργική...)
- Υποτροπή στο 30 % των περιστατικών



### Ποιότητας ζωής

Πολλές συνέπειες στη

- Σεξουαλική ζωή,
- Συναισθηματική κατάσταση,
- Ψυχολογία



1. Courtesy Dr M. Veluire, Monsonog J. et al. Gynecol Obstet Fertil 2007;35:107-113  
2. Doffoel-Hantz V et al. Mt pédiatrie 2010;13(1):33-42(latency possible for several years)  
3. Hartwig S. et al. Vaccine. 2015

# Global Incidence of Anogenital Warts



An estimated 90% of genital wart cases are caused by HPV types 6 and 11.<sup>1</sup>

## Global (data from 2001-2012)<sup>2,a</sup>

- Overall annual incidence of new cases combining males and females: **118 to 205 per 100,000** people.
- Overall prevalence: from **0.05% to 0.18%** of the population.
- Reporting of genital warts is inconsistent, and data are lacking in Africa, Latin America, and Southern Asia.

## Europe<sup>3</sup>

- Estimated annual number of new genital wart cases: **376,608 to 427,720 in men vs 379,330 to 510,492 in women (2015).**

## United States

- Before HPV vaccines were introduced, an estimated **340,000 to 360,000** new cases occurred each year.<sup>4,b</sup>
- Overall adjusted prevalence of AGWs in 2016: highest in **MSW 6.3% (95% CI: 5.3, 7.4)**, followed by **MSM 4.6% (95% CI: 4.2, 5.1)** and **women 1.8% (95% CI: 1.5, 2.1)**.<sup>5,c</sup>

AGW, anogenital wart; CDC, Centre for Disease Control and Prevention; HPV, human papillomavirus; MSM, men who have sex with men; MSW, men who have sex with women; STD, sexually transmitted disease; US, United States; vs, versus.

<sup>a</sup>A comprehensive literature search was performed on the worldwide incidence and prevalence of AGWs between 2001 and 2012; reports based on retrospective administrative databases or medical chart reviews, or prospectively collected physician reports.

<sup>b</sup>CDC estimated that there were 43 million HPV infections in 2018. <sup>c</sup>Included 650,000 persons from 27 STD clinics in US from 2010 to 2016; adjusted for jurisdiction.

1. Yanofsky VR et al. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2012;5(6):25-36. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22768354/> 2. Patel H et al. *BMC Infect Dis*. 2013 Jan 25;13:39. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23347441/> 3. Hartwig S et al. *Infect Agent Cancer*. 2017;12:19. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28400857/> 4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Genital HPV Infection-Fact Sheet. Last Updated: April 12, 2022. <https://www.cdc.gov/std/hpv/stdfact-hpv.htm>. Accessed June 11, 2024. 5. Mann LM et al. *J Infect Dis*. 2019;219(9):1389-1397. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30500908/>

# Recurrent Respiratory Papillomatosis



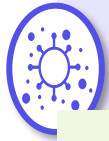
## Clinical Features<sup>1</sup>

- Characterized by **growth of recurrent papillomas in the respiratory tract, most commonly in the larynx.**



## Forms<sup>1</sup>

- **Juvenile-onset**, vertical transmission from HPV-infected mother to her neonate
- **Adult-onset**, speculated to be sexually acquired



## Predominant HPV Types<sup>1</sup>

- RRP is caused by **HPV types 6 and 11.**

## Incidence

- **Global estimated incidence of juvenile-onset form:** 3 per 1 million person/year<sup>2,3,a</sup>
  - **Estimated prevalence** of both forms: 3 to 7 per 100,000 children or adults
- Assessments of incidence are imprecise; however, the CDC provides estimates for RRP incidence in the United States:<sup>1</sup>
  - **Juvenile-onset incidence:** 2 or fewer cases per 100,000 children under 18 years of age
  - **Adult-onset incidence:** 2 to 3 cases per 100,000 adults

CDC, C  
aPubM

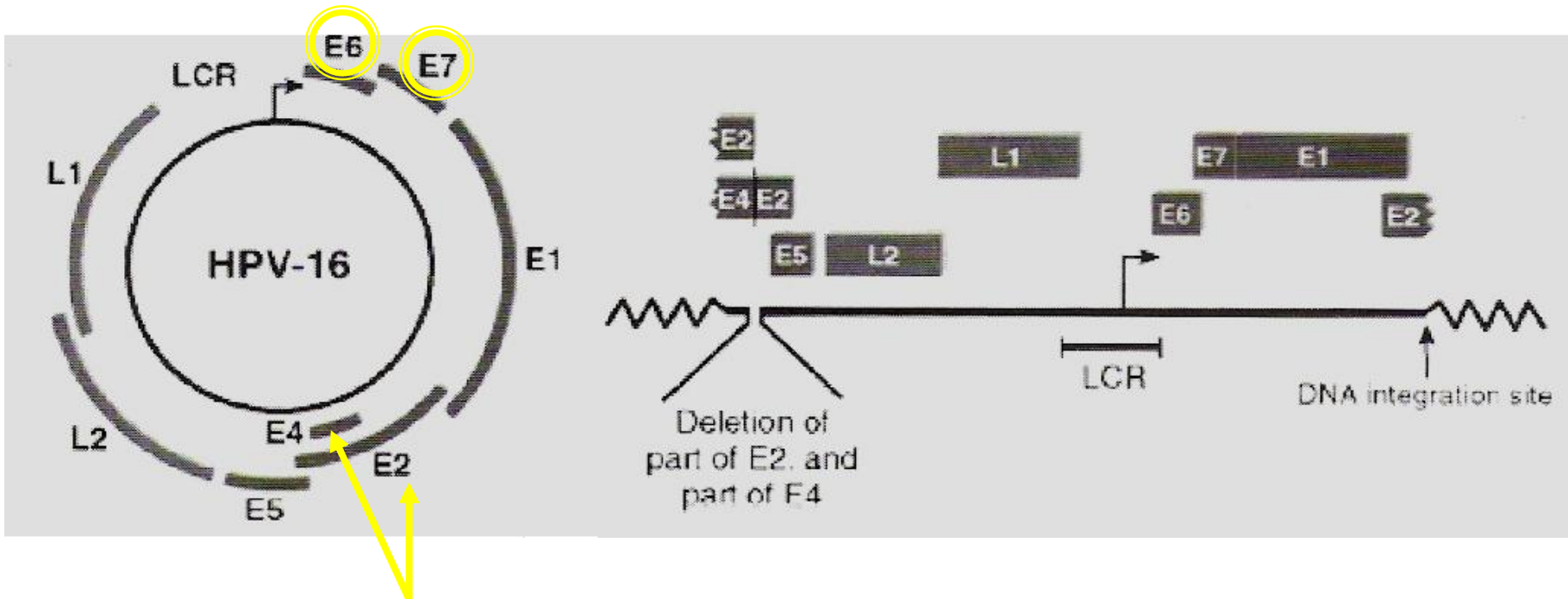
1. National Institute on Deafness and Other Communication Disorders. Recurrent respiratory papillomatosis or laryngeal papillomatosis. National Institutes of Health Publication No. 10-4307. September 2017. Last Updated: November 28, 2017. <https://www.nidcd.nih.gov/health/recurrent-respiratory-papillomatosis> Accessed June 11, 2024. 2. Wang Z et al. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12(6):1357-1362. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27217191/>  
3. Gillison ML et al. *Vaccine.* 2012;30 Suppl 5:F34-F54. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23199965/>

# 2) HPV ενσωμάτωση στο κυτταρικό γονιδίωμα

## «Το μοναδικό μοντέλο καρκινογένεσης ?»

2. ΜΠΛΟΚΑΡΟΥΝ ΤΑ ΜΟΝΟΠΑΤΙΑ ΣΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗΣ ΜΕΣΩ IFN-α - IFN-β

3. ΟΙ ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ E6,E7 ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΟΥΝ ΚΑΙ ΑΔΡΑΝΟΠΟΙΟΥΝ ΤΙΣ ΟΓΚΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΕΣ ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ p53 prb ΤΟΥ ΚΥΤΤΑΡΟΥ ΞΕΝΙΣΤΗ → ΑΝΕΞΕΛΕΓΚΤΗ ΠΡΟΩΘΗΣΗ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΠΟΛΛΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟΥ ΚΑΙ ΠΙΘΑΝΗ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΚΛΩΝΩΝ ΚΑΡΚΙΝΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ.



1. E2, E4 → ΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ ΓΟΝΙΔΙΑ ΤΩΝ E6, E7. ΑΠΩΛΕΙΑ ΕΛΕΓΧΟΥ → ΑΝΕΞΕΛΕΓΚΤΗ ΜΕΤΑΓΡΑΦΗ ΓΟΝΙΔΙΩΝ E6,E7 ΚΑΙ ΥΠΕΡΠΑΡΑΓΩΓΗ ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΩΝ ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ.

**ΜΕΘΥΛΙΩΣΗ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ E2 ΣΕ HPV16 ΠΟΥ ΑΝΕΥΡΙΣΚΕΤΑΙ ΜΟΝΟ ΣΕ ΕΠΙΣΩΜΑΤΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΣΕ ΔΙΗΘΗΤΙΚΟΥΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥΣ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ**

# Εργασίες Σταθμοί

## 1. J. Pathology 1999

Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, et.al.

Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide.

Υπό την εποπτεία της IARC (International Agency for Research on Cancer).

Αναλύονται κατεψυγμένες βιοψίες 1000 γυναικών από 22 χώρες με ιστολογικά τεκμηριωμένο διηθητικό καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, για ανίχνευση HPV – DNA.

Η ανάλυση γίνεται σε ένα μόνο εργαστήριο με αυστηρό control.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ:** HPV-DNA ανιχνεύεται στο 99,7% των καρκίνων.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ:** HPV → Ο απαραίτητος αιτιολογικός παράγων για τη δημιουργία καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.

# Εργασίες Σταθμοί

Br. J. Cancer 2003

Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Munoz N, Franceschi S.  
Human papillomavirus types in invasive cervical cancer  
worldwide: a meta analysis.

Τυποποίηση των ιών HPV που  
ανευρίσκονται σε 10.000 καρκίνους του  
τραχήλου της μήτρας.



## ΣΥΧΝΟΤΕΡΟΙ ΗΡΝ ΤΥΠΟΙ ΣΕ ΚΑΡΚΙΝΟΥΣ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ

|                           |      |
|---------------------------|------|
| 16                        | 55 % |
| 18                        | 15 % |
| 45, 31, 33                | 11 % |
| 52, 58, 35                | 9%   |
| 39, 51, 56,<br>59, 68, 66 | 10 % |

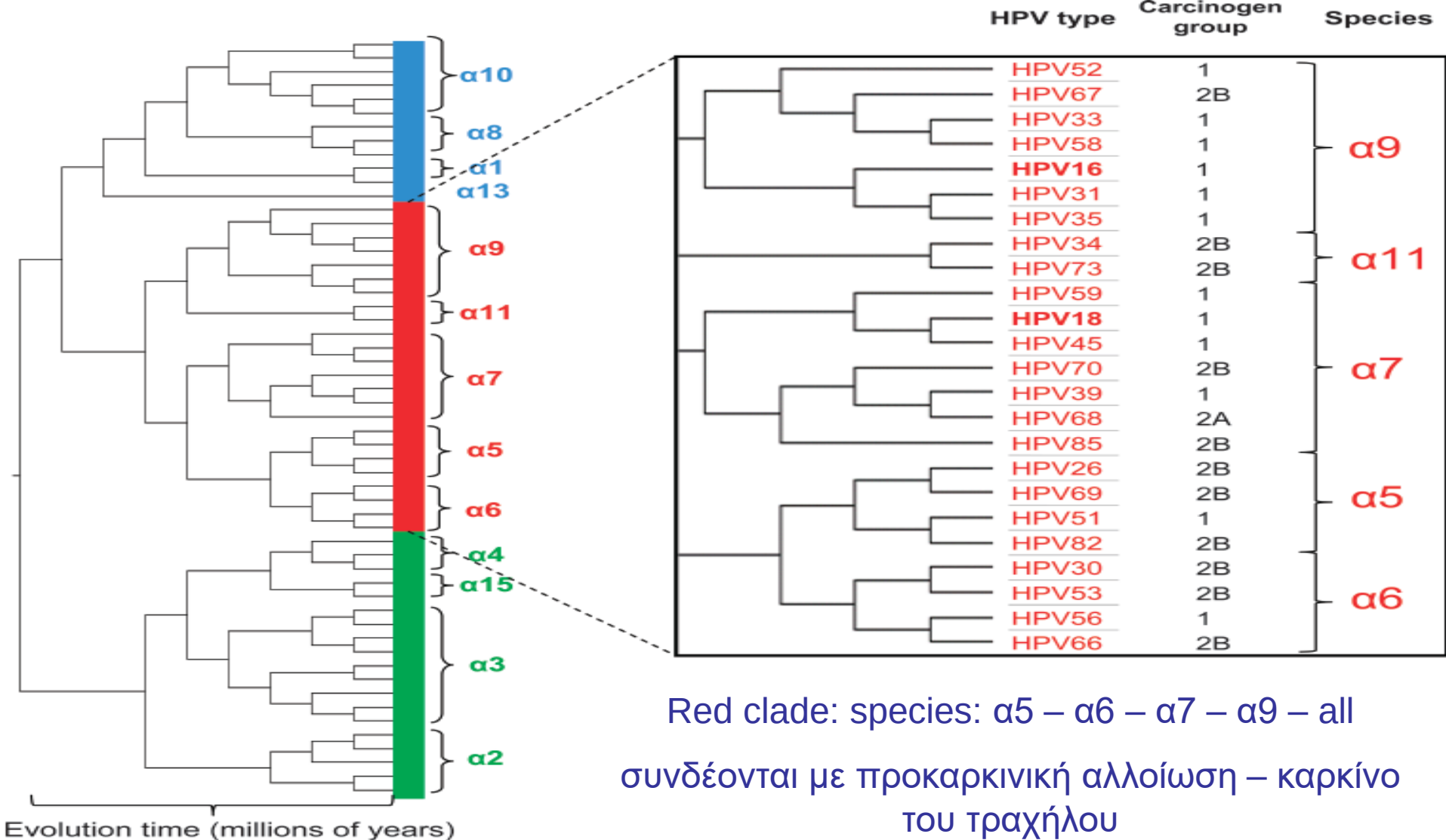
70 %

Ίδια συχνότητα τα τελευταία 80 χρόνια  
παγκοσμίως για τους 16, 18, 45, 31

# ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΤΥΠΩΝ HPV ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟ ΟΓΚΟΓΕΝΕΤΙΚΟ ΤΟΥΣ ΔΥΝΑΜΙΚΟ

2009 IARC Working Group Rule

Ένας τύπος HPV του γένους alpha χαρακτηρίζεται επιδημιολογικά ως καρκινογόνος όταν ο επιπολασμός του σε καρκίνους του τραχήλου είναι υψηλότερος από τον επιπολασμό του τύπου 6 (0,45%)



Group 1 καρκινογόνοι: υψηλού κινδύνου (high risk).  
 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59 ,66,68 **(14 ΤΥΠΟΙ)**

Group 2 καρκινογόνοι: δυσνητικά καρκινογόνοι 67,34,73,70,85,26,69,82,30,53,



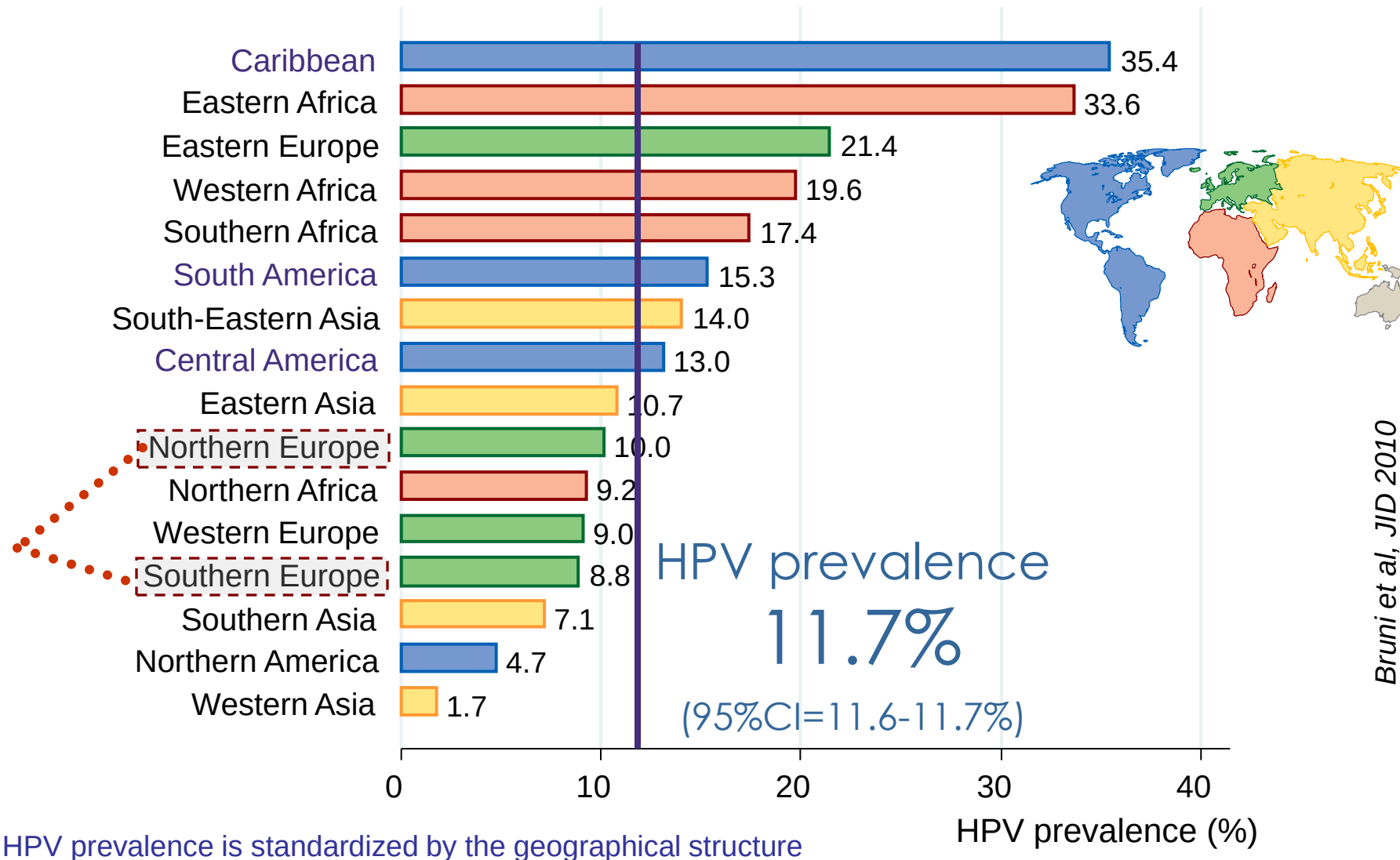
# HPV-Related Cancers

Cervical, Vulvar, Vaginal, Anal, Penile, Head and Neck

HPV, human papillomavirus.

# CERVICAL HPV PREVALENCE IN WOMEN WITH NORMAL CYTOLOGY

## Meta-analysis of 1,016,719 women



# Global Prevalence of HPV in Males



A review<sup>a</sup> (1989-2009) of worldwide genital HPV prevalence in men >18 years of age found that:

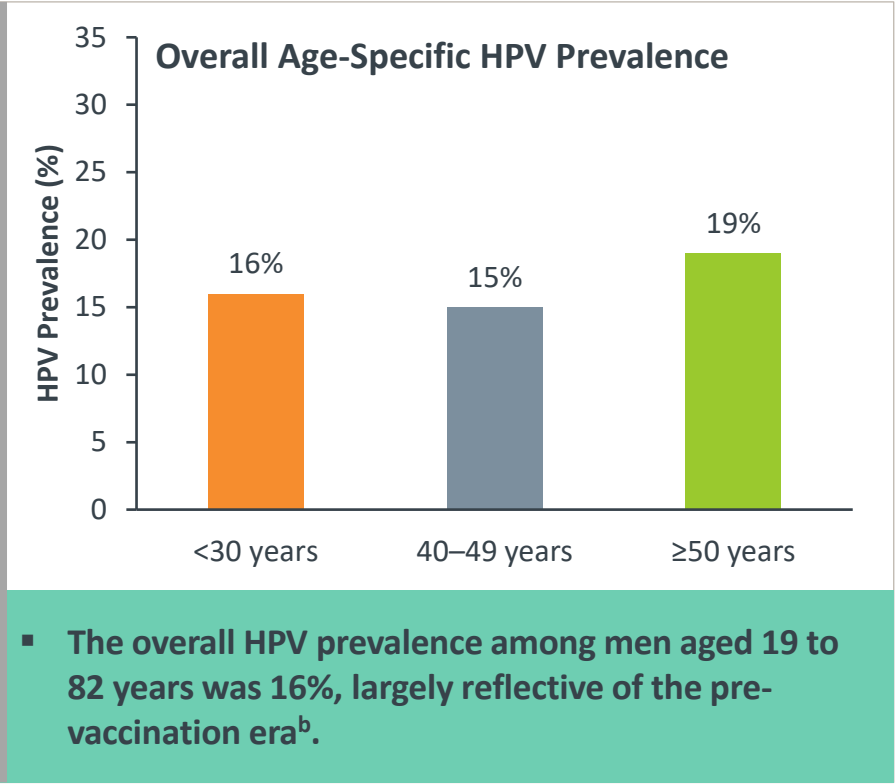
- HPV prevalence **peaked at slightly older ages in men** than in women and remained constant or decreased slightly with increasing age.

- HPV infection was generally **high among sexually-active males** in many geographic areas with considerable variation in both low-and high-risk populations.

1% to 84%  
among  
low-risk men

2% to 93%  
among  
high-risk men

- **High-risk defined as: STI clinic attendees, HIV-positive men, and male partners of women with HPV infection or abnormal cytology.**
- **HIV-positive MSM showed the highest prevalence of HPV.**



DNA, deoxyribonucleic acid; HIV, human immunodeficiency virus; HPV, human papillomavirus; MSM, men who have sex with men; STI, sexually-transmitted infection.

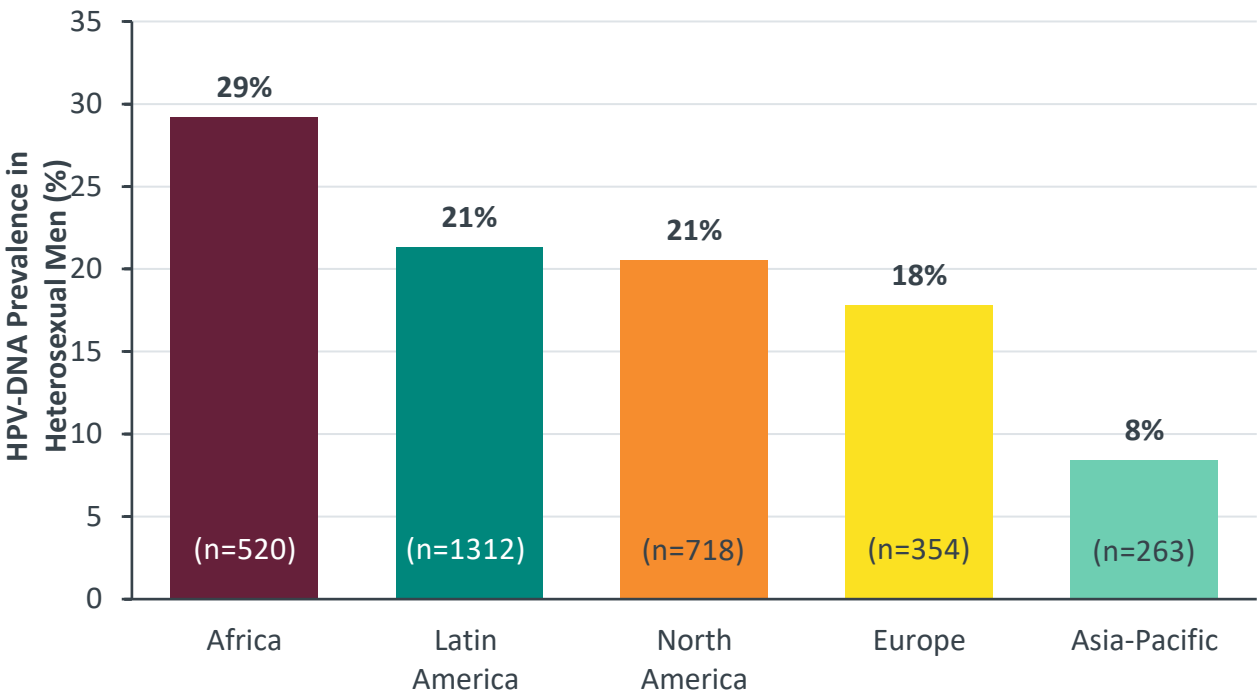
<sup>a</sup>The systematic review included 26 and 36 studies (January 1989 to June 2009) on low-risk and high-risk male populations, respectively, including HPV-DNA prevalence data from >14,800 men in 23 countries.

<sup>b</sup>Data reported in an international study of men (aged 19-82 years) from Brazil, Columbia, Thailand, the Philippines, and Spain.

1. Smith JS et al. *J Adolesc Health*. 2011;48(6):540-552. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21575812/>



# Global Prevalence of HPV in Males (2011)



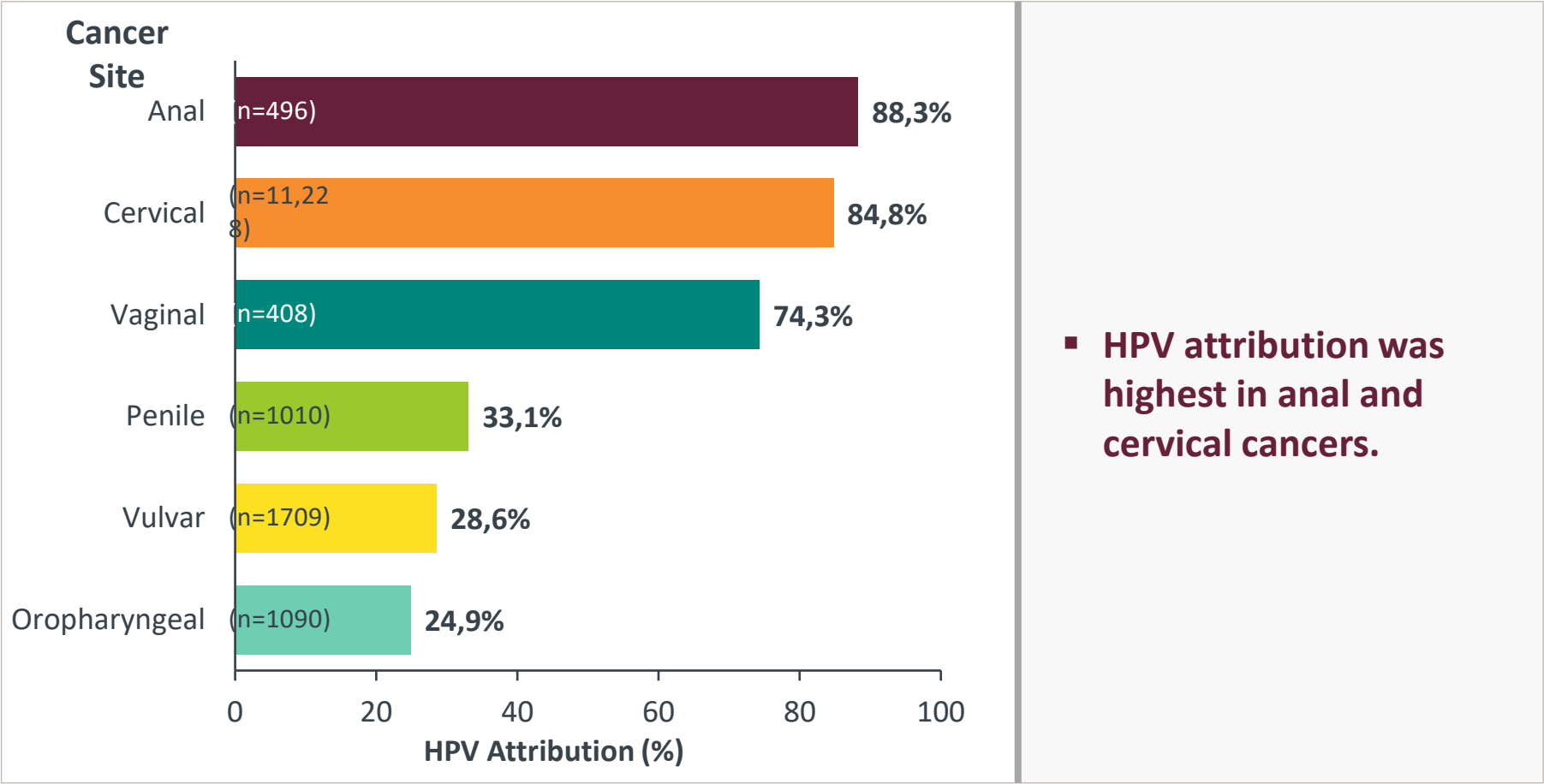
The combined prevalence of anogenital DNA detected for any of the 14 HPV types was 21.2%.<sup>a</sup>

DNA, deoxyribonucleic acid; HPV, human papillomavirus.  
<sup>a</sup>A study enrolling 3,463 heterosexual men aged 16 to 24 years from 18 countries.  
1. Vardas E et al. *J Infect Dis.* 2011;203(1):58-65. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21148497/>

# HPV-related Cancers

|                      | HPV DNA Positivity | <u>HPV 16/18 DNA positive</u><br>in HPV-related Cancers |
|----------------------|--------------------|---------------------------------------------------------|
| Cervical Cancer      | 100%               | 70-75%                                                  |
| Anal Cancer          | 84%                | > 80%                                                   |
| Vaginal Cancer       | 70%                | 80-90%                                                  |
| Penile Cancer        | 47%                | > 80%                                                   |
| Vulvar Cancer        | 40%                | > 90%                                                   |
| Head & Neck Cancers  |                    |                                                         |
| Oropharyngeal Cancer | 28%                | > 95%                                                   |
| Laryngeal Cancer     | 21%                | > 95%                                                   |
| Oral cavity Cancer   | 16%                | > 95%                                                   |

# Global HPV Attribution by Cancer Types<sup>a</sup>



DNA, deoxyribonucleic acid; HPV, human papillomavirus.

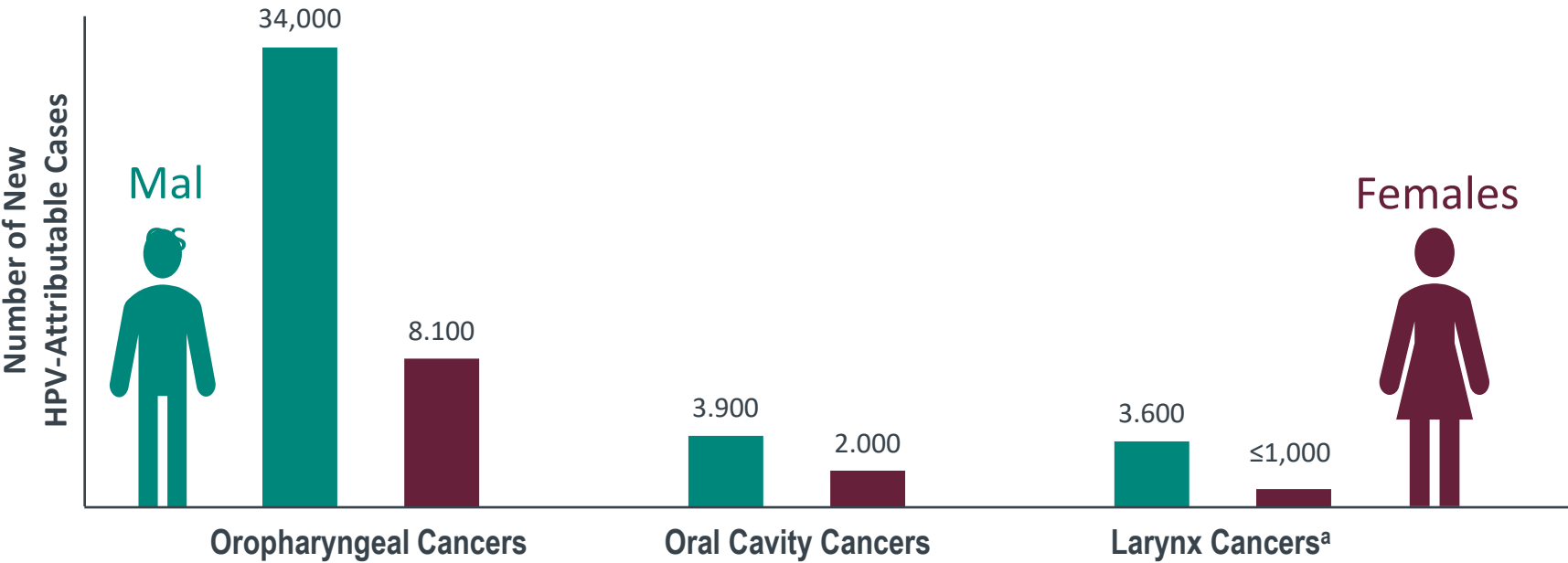
<sup>a</sup>Cross-sectional study estimating the burden of cancer cases attributable to at least 1 of 25 HPV types. Formalin-fixed paraffin-embedded specimens from 50 countries were analyzed for HPV DNA positivity. Results included information from 11,228 cervical, 496 anal, 408 vaginal, 1,709 vulvar, 1,010 penile, and 1,090 oropharyngeal cancer cases. Samples were analyzed for HPV types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 66, 68, 70, and 74. n values represent the number of samples analyzed in each cancer group.

1. de Sanjose S et al. *JNCI Cancer Spectr.* 2019;2(4):pkv045. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31360870/>

# Global Burden of HPV-Related Head and Neck Cancers by Gender



Global Estimation of HPV-Attributable Head and Neck Cancers By Gender (2018)



Burden of HPV-related head and neck cancers is higher in males than in females.

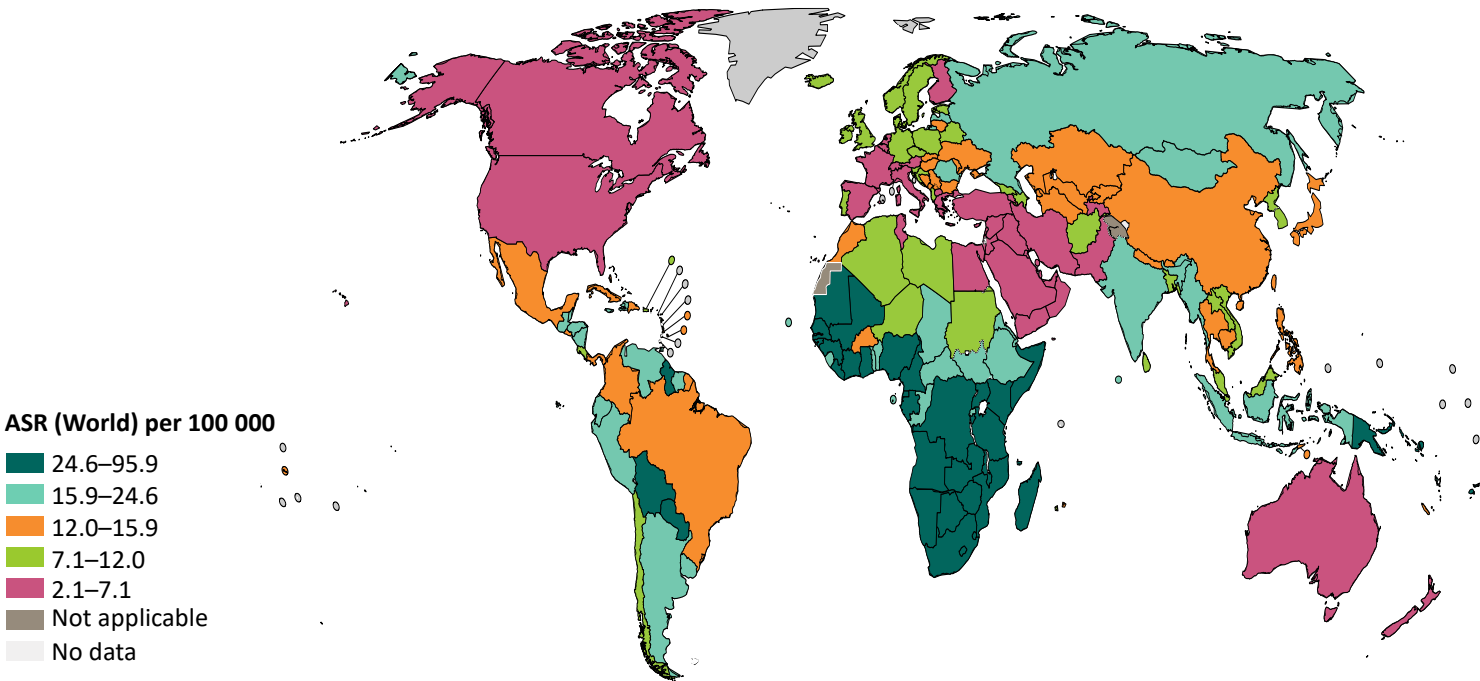
GLOBOCAN, Global Cancer Observatory: CANCER TODAY; HPV, human papillomavirus.  
<sup>a</sup>These datapoints were extracted from GLOBOCAN 2018 via the Cancer Today website.  
1. de Martel C et al. *Lancet Glob Health*. 2020;8(2):e180-e190. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31862245/>

# Global Burden of Cervical Cancer



- Cervical cancer was the **4<sup>th</sup>** most common cancer among women and the **2<sup>nd</sup>** most common cancer in women aged 15 to 44 years (2023).<sup>1</sup>

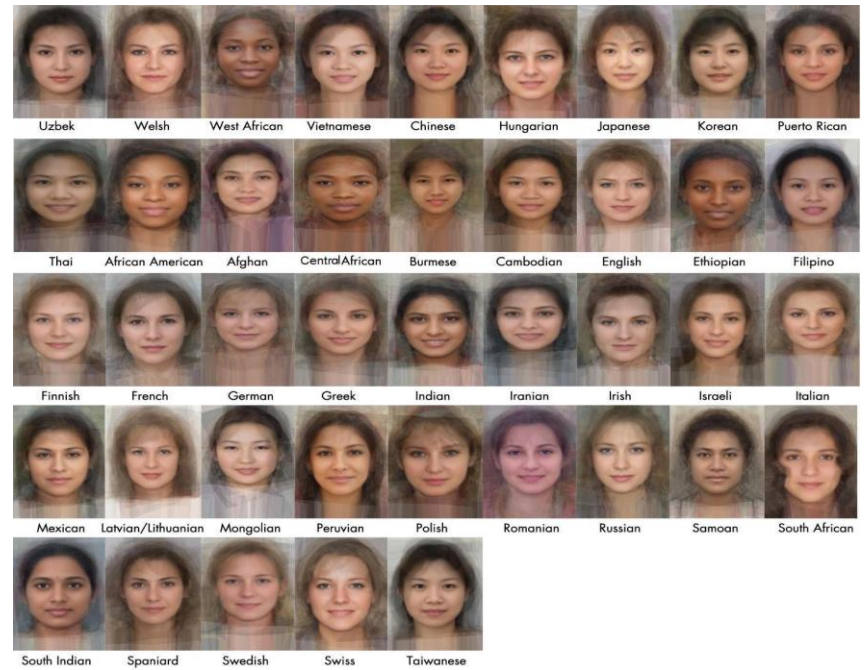
Estimated Age-Standardized Rates per 100,000 Women (World) in 2022<sup>2</sup>



1. Bruni L et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 10 March 2023.

<https://hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>

2. International Agency for Research on Cancer. Cancer Today. 2022. Cancer Factsheet: Cervix Uteri. <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/23-cervix-uteri-fact-sheet.pdf> Accessed June 11, 2024.



- ♀ **2,972,800,000(2020)** ηλικίας 15 ετών και άνω βρίσκονται σε κίνδυνο ανάπτυξης **καρκίνου του τραχήλου της μήτρας**.
- **604,127** νέες περιπτώσεις διαγιγνώσκονται κάθε χρόνο
- **341,831** θάνατοι ετησίως
- Τέταρτος κατά σειρά θνησιμότητας καρκίνος στις γυναίκες παγκοσμίως
- Δεύτερος κατά σειρά θνησιμότητας σε γυναίκες ηλικίας 15-44 ετών
- .
- 70% των διηθητικών καρκίνων του τραχήλου της μήτρας συνδέονται με τους τύπου HPV : 16, 18





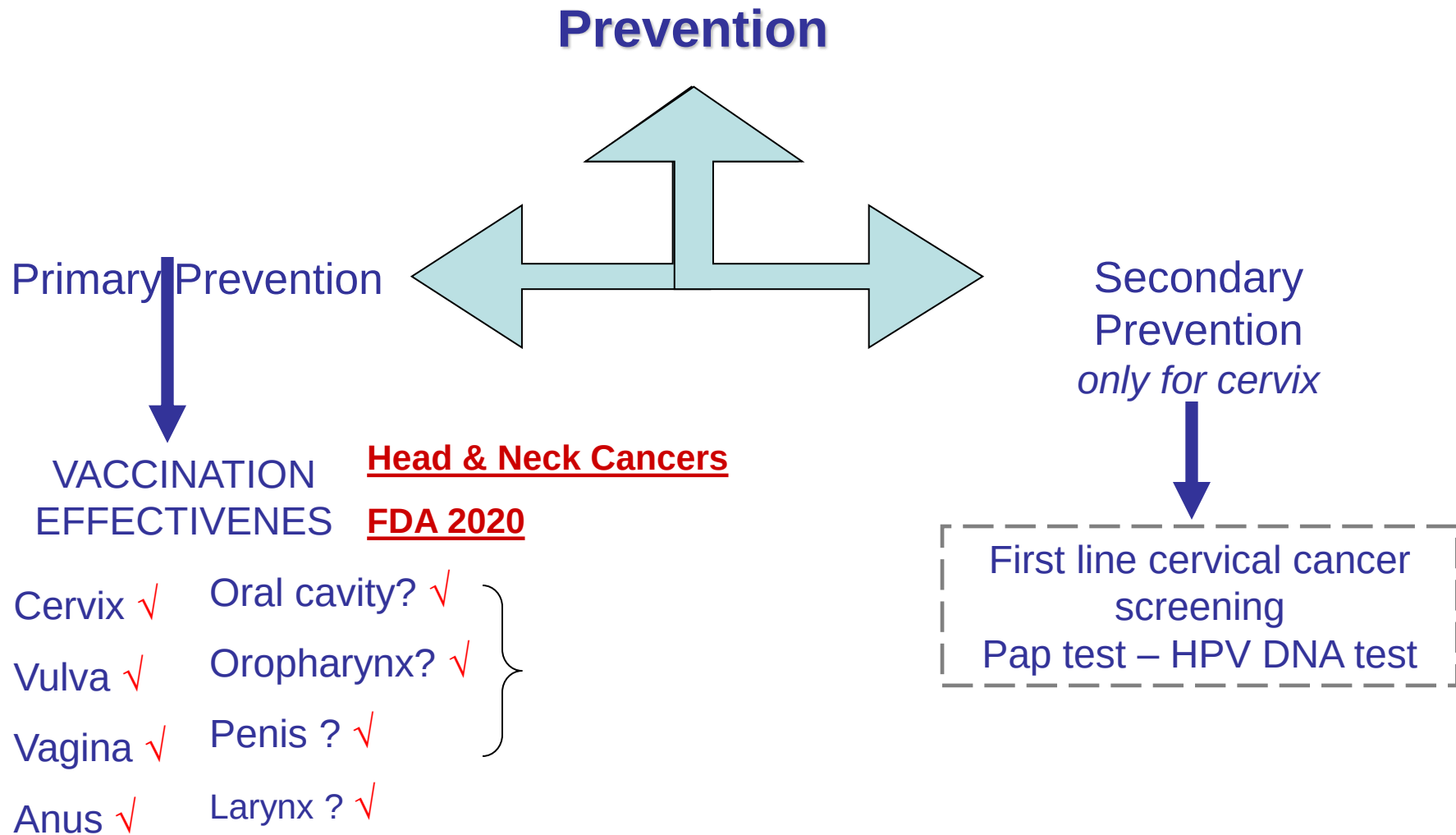
- ♀ **327,910,000** ηλικίας άνω των 15 ετών
- **58,169** νέες περιπτώσεις καρκίνου ετησίως
- **25,989** θάνατοι ετησίως
- 10<sup>ος</sup> κατά σειρά θνησιμότητας καρκίνος στον γυναικείο πληθυσμό
- 3<sup>ος</sup> κατά σειρά θνησιμότητας για ηλικίες 15 – 44 ετών
- 74% των διηθητικών καρκίνων συνδέονται με τους τύπους HPV: 16, 18





- ♀ **4.600.000** ηλικίας άνω των 15 ετών
- **697** νέες περιπτώσεις καρκίνου ετησίως
- **282** θάνατοι
- **10<sup>ος</sup>** κατά σειρά θνησιμότητας καρκίνος στον γυναικείο πληθυσμό
- **3<sup>ος</sup>** κατά σειρά θνησιμότητας για ηλικίες 15 – 44 ετών
- 52% των διηθητικών καρκίνων συνδέονται με τους τύπους HPV: 16, 18

# Cancers caused by HPV infection



Το ιδανικό test για προσυμπτωματικό έλεγχο (screening) πρέπει να πληρεί 2 προϋποθέσεις



Υψηλή κλινική ευαισθησία



Υψηλή κλινική ειδικότητα

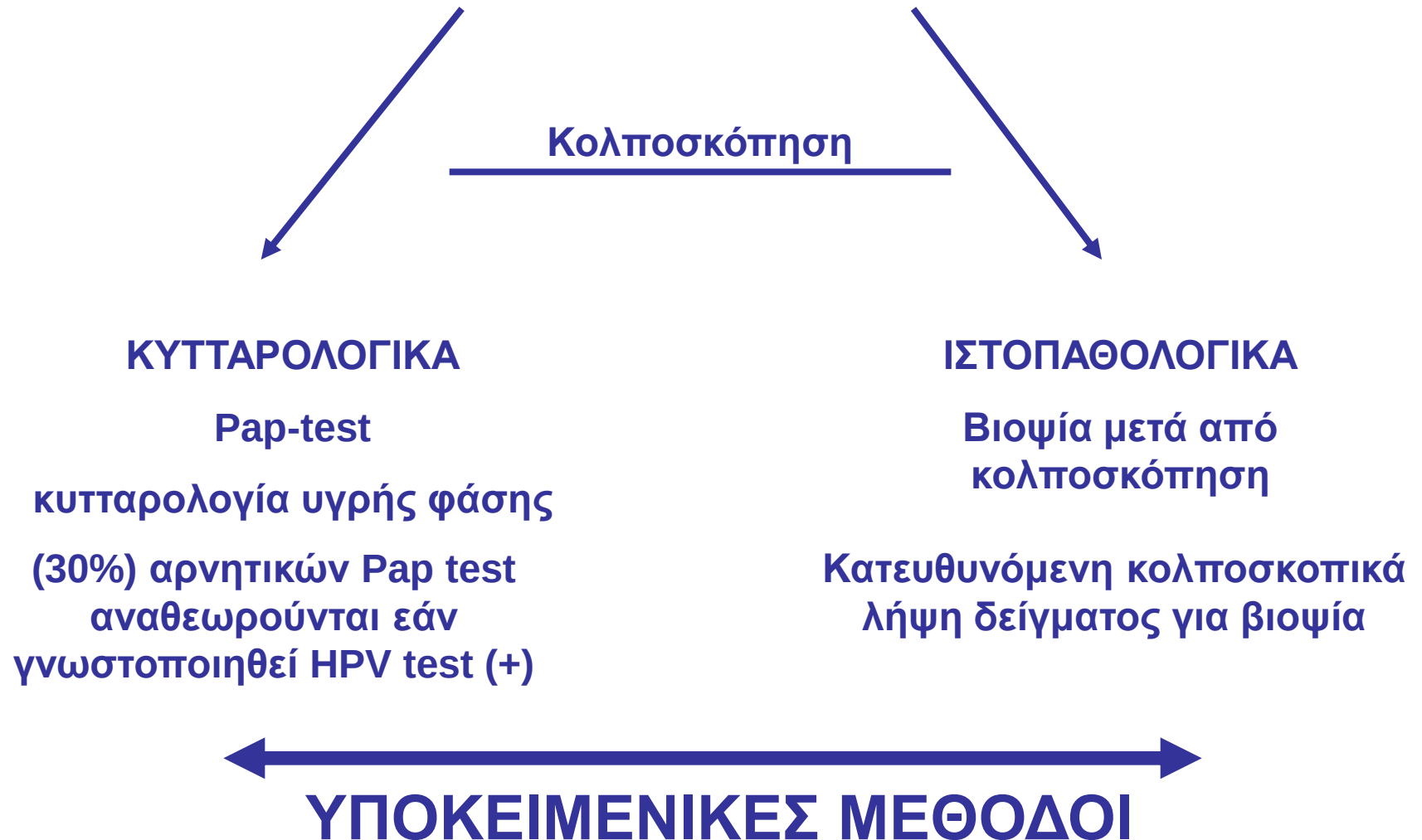
# ΩΣΤΕ

για δεδομένο πληθυσμό να διαθέτει  πολύ υψηλή Αρνητική Προβλεπτική αξία (NPV)  
 πολύ υψηλή Θετική Προβλεπτική αξία (PPV)

 Διαχωρισμός «υγιών» και «ασθενών»

 **Ψευδώς Αρνητικών - Ψευδώς Θετικών αποτελεσμάτων**

# Σταδιοποίηση αλλοιώσεων του τραχηλικού επιθηλίου λόγω HPV λοίμωξης



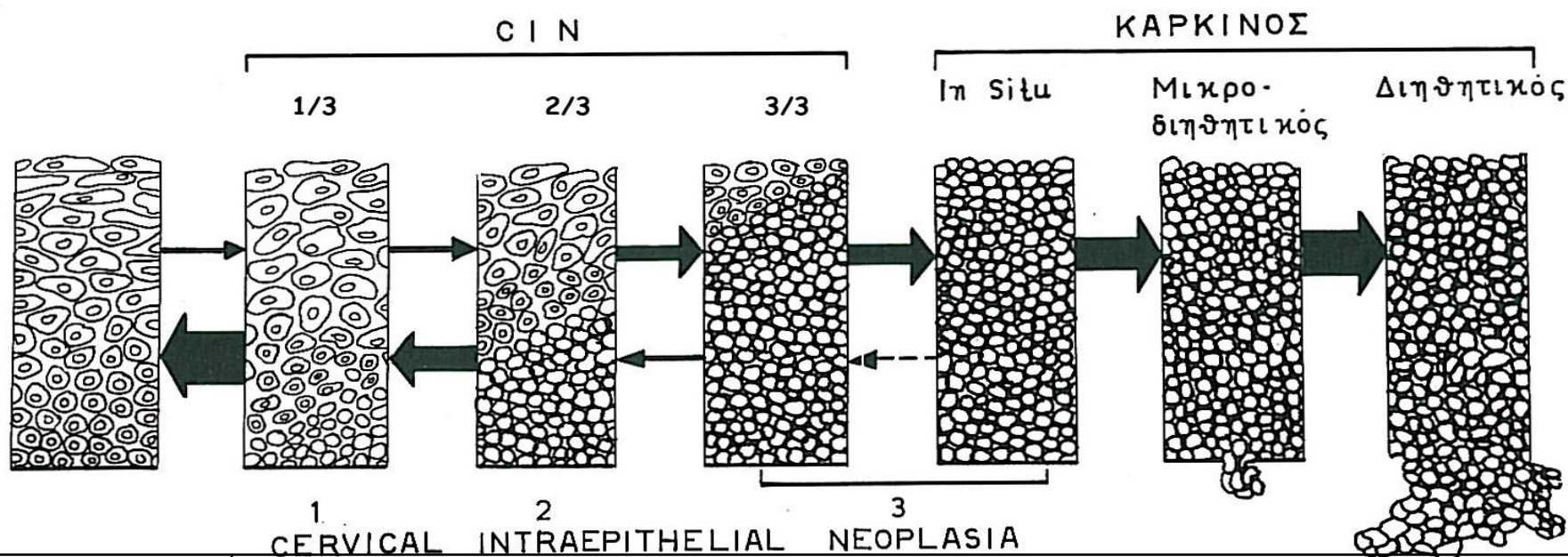
# Σταδιοποίηση αλλοιώσεων του τραχηλικού επιθηλίου λόγω HPV λοίμωξης

Η κυτταρολογική κατάταξη γίνεται συνήθως με το 2001 Bethesda System, που χαρακτηρίζει τα ευρήματα ως:

- ASC-US (Atypical Squamous Cell of Undetermined Significances)
- LSIL (Low Grade Squamous Intraepithelial Lesions)  
χαμηλού βαθμού δυσπλασία
- HSIL (High Grade Squamous Intraepithelial Lesions)  
υψηλού βαθμού δυσπλασία

# ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΑ

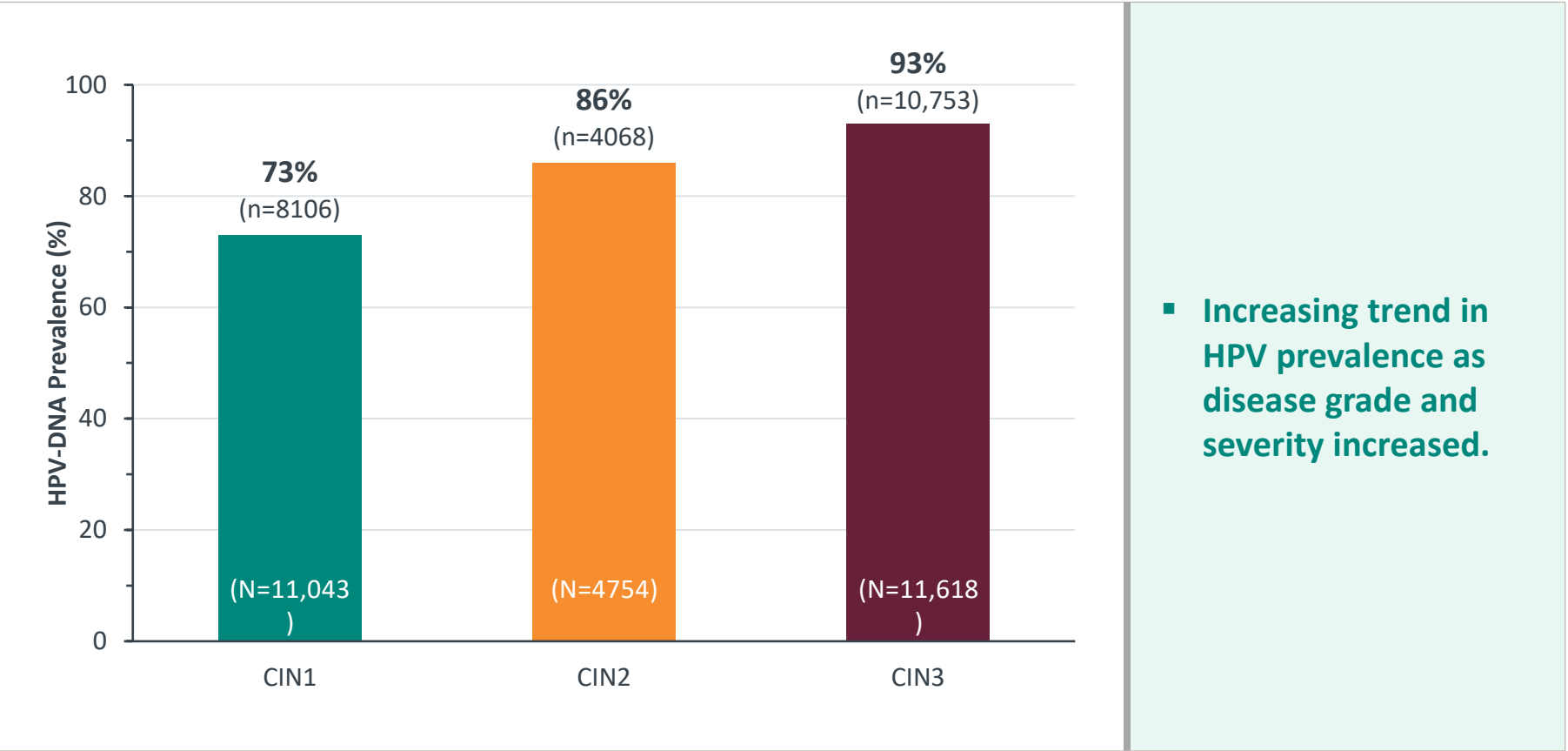
Κατάταξη με βάση το ποσοστό της καθέτου ανάπτυξης μη φυσιολογικών κυττάρων κατά το ύψος του επιθηλίου



|           |                                                                                                                                         |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ▪ CIN I   | <b>Cervical Intraepithelial Neoplasia – Grade 1</b><br>(χαμηλού βαθμού δυσπλασία – ανάπτυξη μη φυσιολογικών κυττάρων κατά το 1/3)       |
| ▪ CIN II  | <b>Cervical Intraepithelial Neoplasia – Grade 2</b><br>(μετρίου → υψηλού βαθμού δυσπλασία – ανάπτυξη μη φυσιολογικών κυττάρων κατά 2/3) |
| ▪ CIN III | <b>Cervical Intraepithelial Neoplasia – Grade 3</b><br>(Υψηλού βαθμού δυσπλασία – ανάπτυξη μη φυσιολογικών κυττάρων κατά τα 3/3)        |



# HPV Prevalence in High-Grade Cervical Lesions (1990-2011)<sup>a</sup>



CIN, cervical intraepithelial neoplasia; DNA, deoxyribonucleic acid; HPV, human papillomavirus; PCR, polymerase chain reaction.  
<sup>a</sup>A meta-analysis of cross-sectional high-risk HPV-type distribution from 423 worldwide studies were published from January 1990 to November 2011.<sup>b</sup> A total of 369,186 women, 31.4% of whom were HPV positive. HPV prevalence was assessed in CIN grades 1, 2, and 3.  
<sup>b</sup>Eligible studies used broad-spectrum consensus PCR assays for detection of 13 high-risk HPV types.  
N values represent the total number of women with CIN evaluated overall in 423 global studies.  
1. Guan P et al. *Int J Cancer*. 2012;131(10):2349-2359. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22323075/>

# ΤΙ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΖΟΥΜΕ ΠΡΟΚΑΡΚΙΝΙΚΗ ΑΛΛΟΙΩΣΗ Ή ΒΛΑΒΗ ???

Προκαρκινική βλάβη: Διάγνωση CIN 3 ή CIS

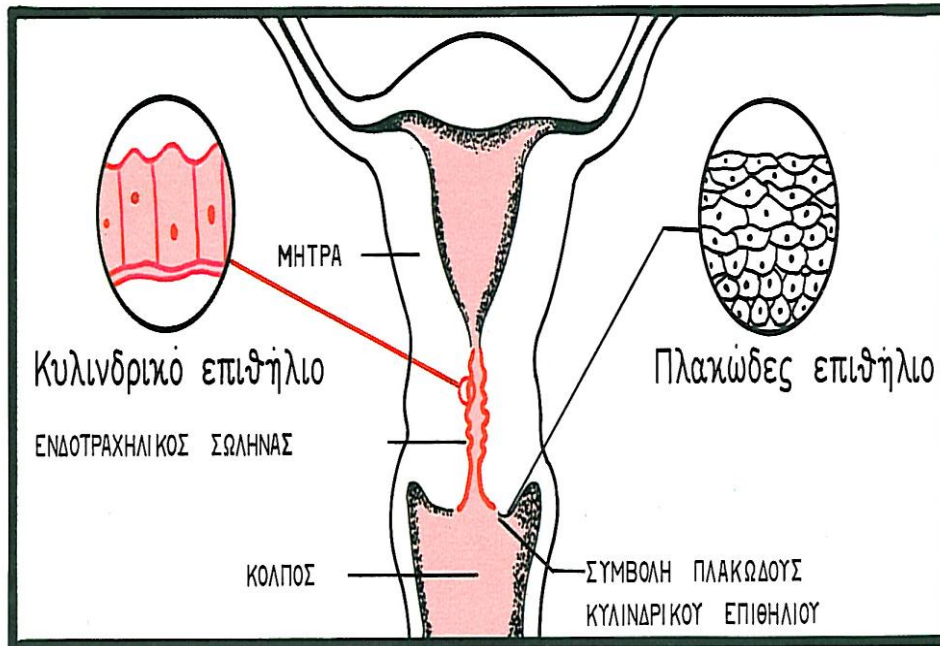
Ισοδύναμη προκαρκινική βλάβη: CIN 2

**Το CIN 1 δεν θεωρείται προκαρκινική βλάβη  
( Οι πιθανότητες να οδηγήσει σε CIN 3 είναι όσες  
και μιας αρνητικής βιοψίας )**

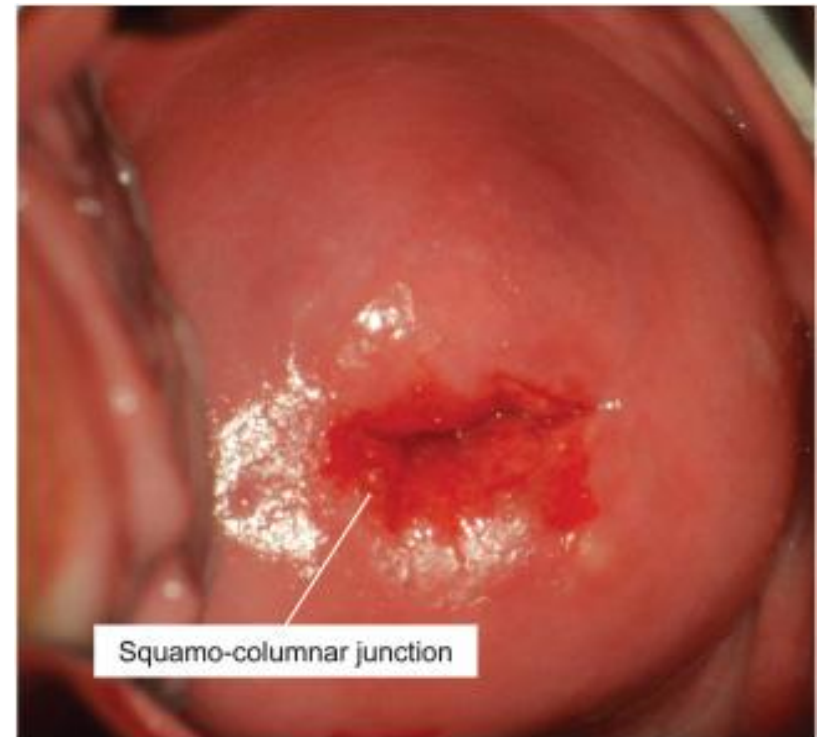
# Που εντοπίζεται η προκαρκινική βλάβη???

Οι προκαρκινικές αλλοιώσεις και το καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων (SCC, διηθητικό ή in situ) του τραχήλου της μήτρας λόγω HPV λοίμωξης, εντοπίζεται συνήθως στην περιοχή της συμβολής του πλακώδους με το κυλινδρικό επιθήλιο που ονομάζεται και ζώνη μεταπτώσεως (cervical transformation zone)

Το αδενοκαρκίνωμα (AIS) αναπτύσσεται στα πρώτα 2,5 cm του ενδοτραχηλικού σωλήνα.



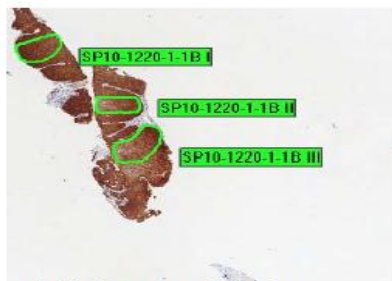
Ελληνικά



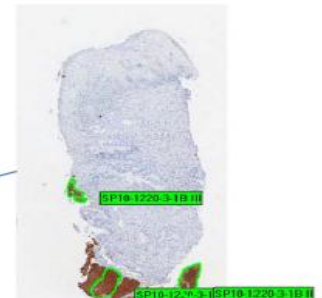
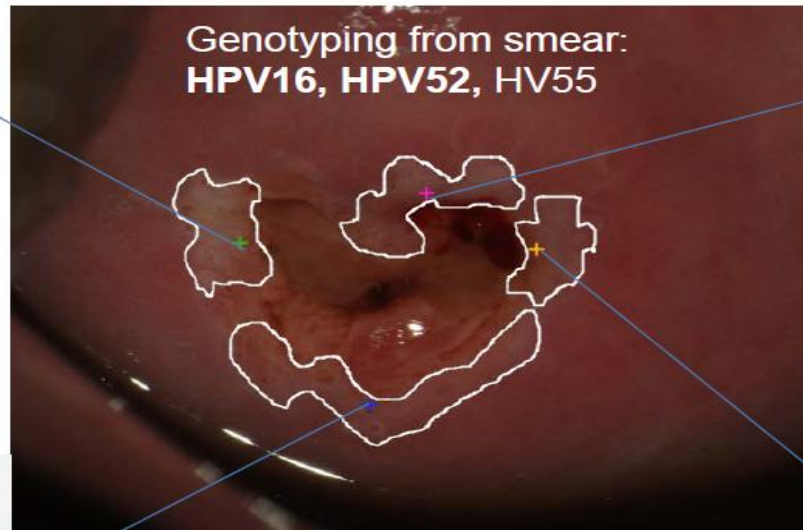
# Στην σταδιοποίηση των βλαβών λόγω HPV λοίμωξης η βιοψία θεωρείται το «gold standard» αλλά το αποτέλεσμα της εξαρτάται:

1. Από την εμπειρία του κολποσκοπιστή που θα λάβει το δείγμα (εντοπισμός βλάβης – αριθμός δειγμάτων προς βιοψία)

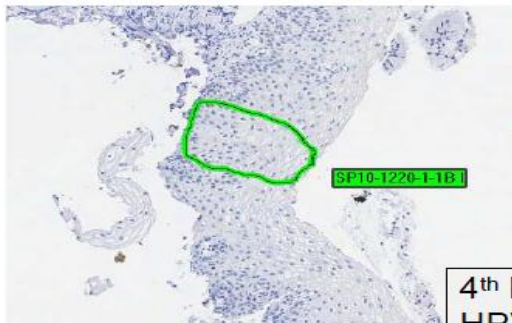
## Lesion-specific HPV genotyping



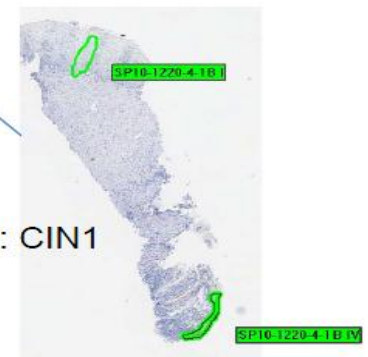
1<sup>st</sup> biopsy: CIN3  
HPV16



2<sup>nd</sup> biopsy: CIN3  
HPV16



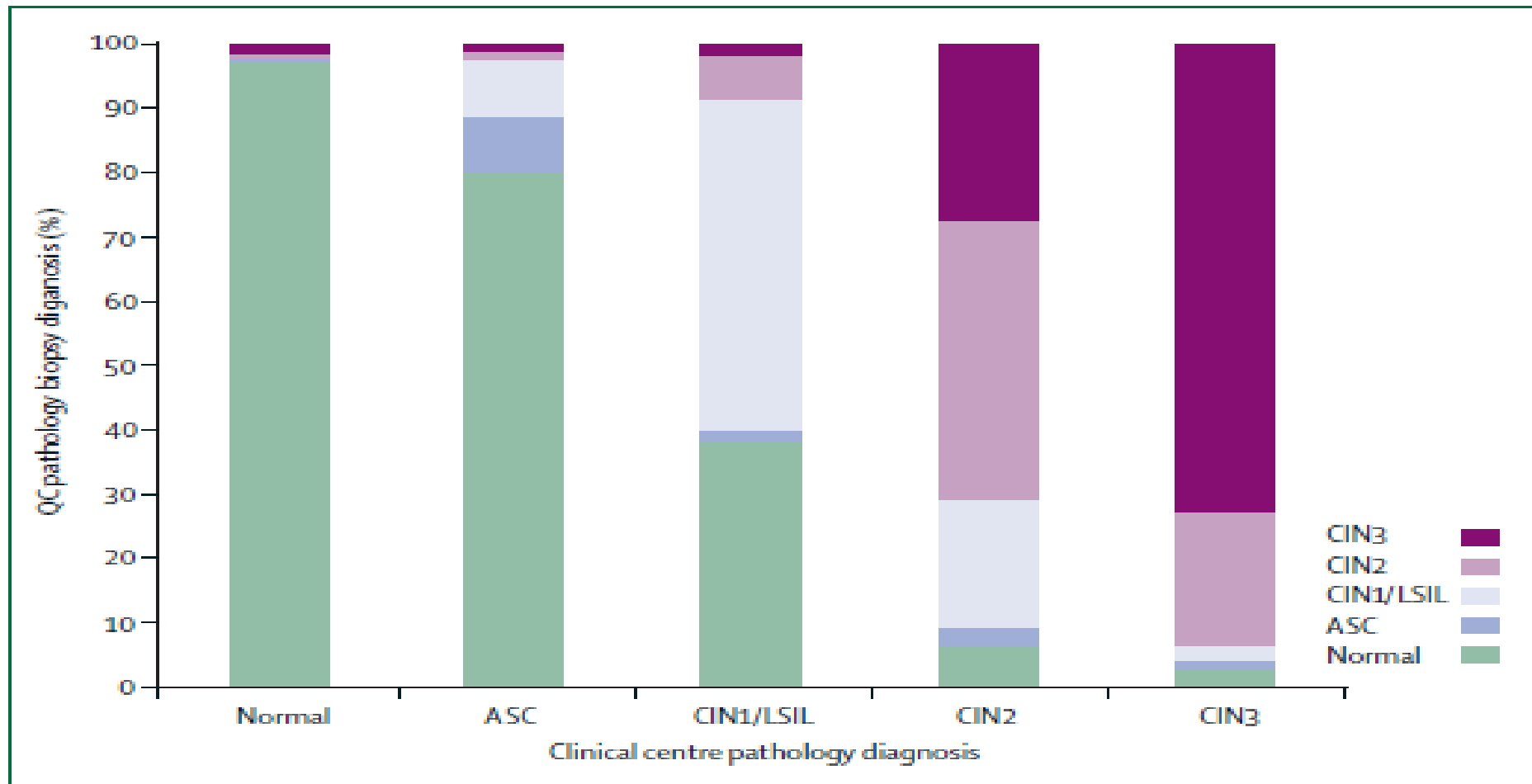
4<sup>th</sup> biopsy: negative  
HPV negative



3<sup>rd</sup> biopsy: CIN1  
HPV16

## 2. ΕΜΠΕΙΡΙΑ – ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΟΥ

Mark Schiffman et.al., Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007; 370: 890–907

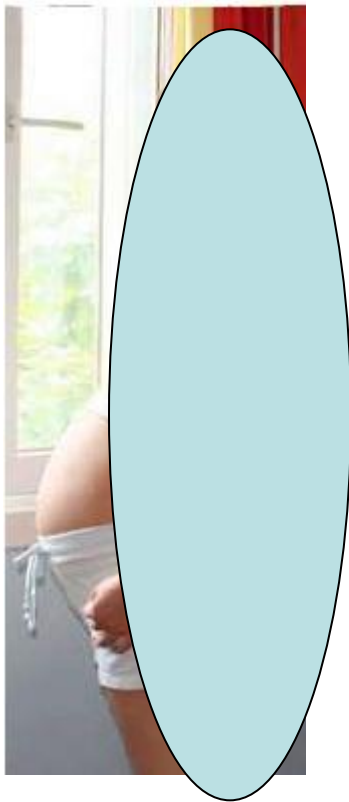


**Figure 7: A comparison of community pathology biopsy diagnoses to quality control pathology review diagnoses**

Comparison of biopsy diagnoses made by clinical centre pathologists (community diagnosis)<sup>156</sup> with biopsy diagnoses rendered by the expert quality control pathology.<sup>54</sup> Patterned bars highlight the proportion of agreement for a given community diagnosis. Note that many biopsies diagnosed as CIN2 by the clinical centre pathologist, the threshold for excisional treatment in many countries, were not called CIN2 on expert review.

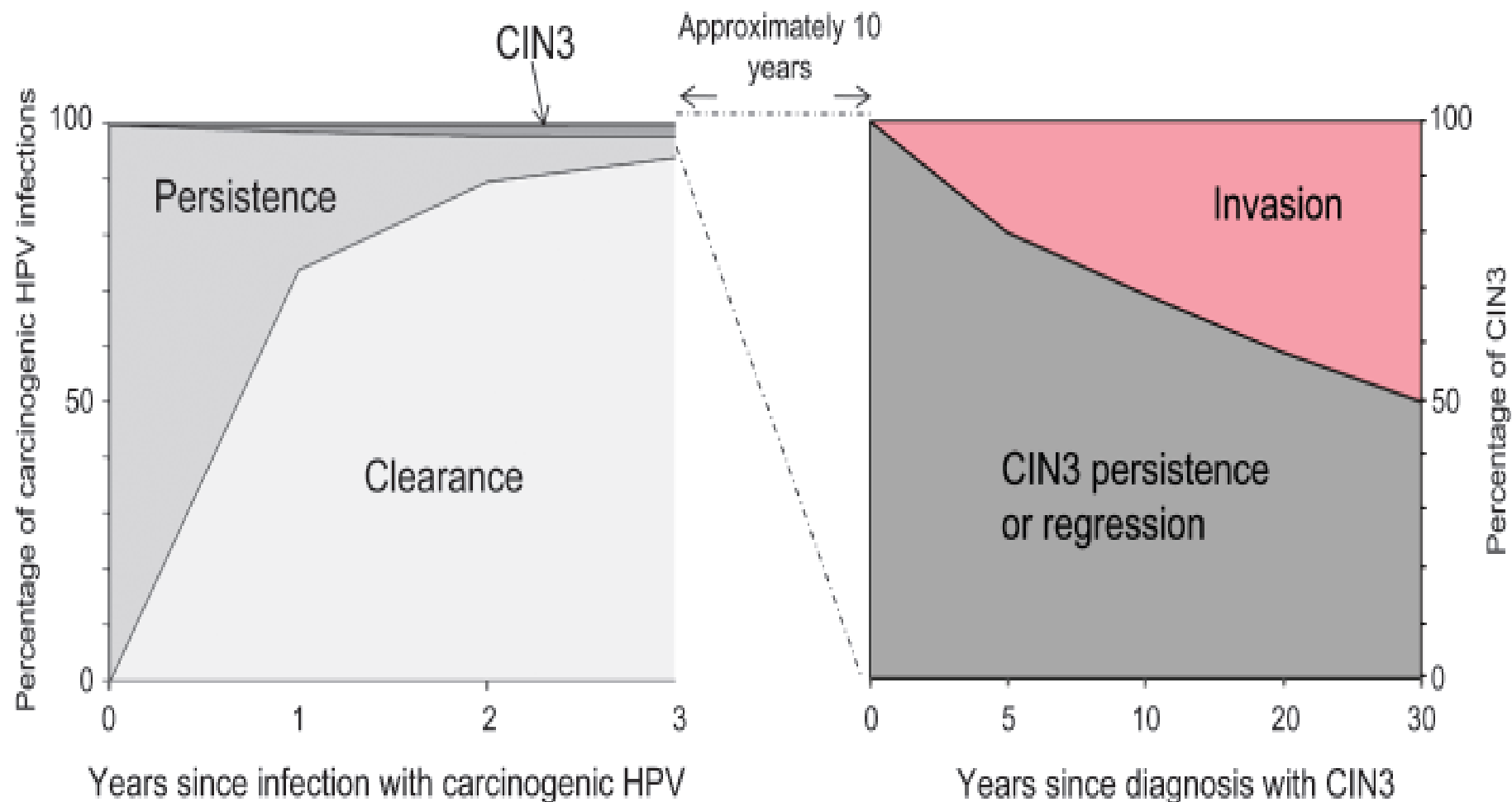
**The human eye may be wrong....**

**It takes some time and experience to properly analyze  
what you see...**



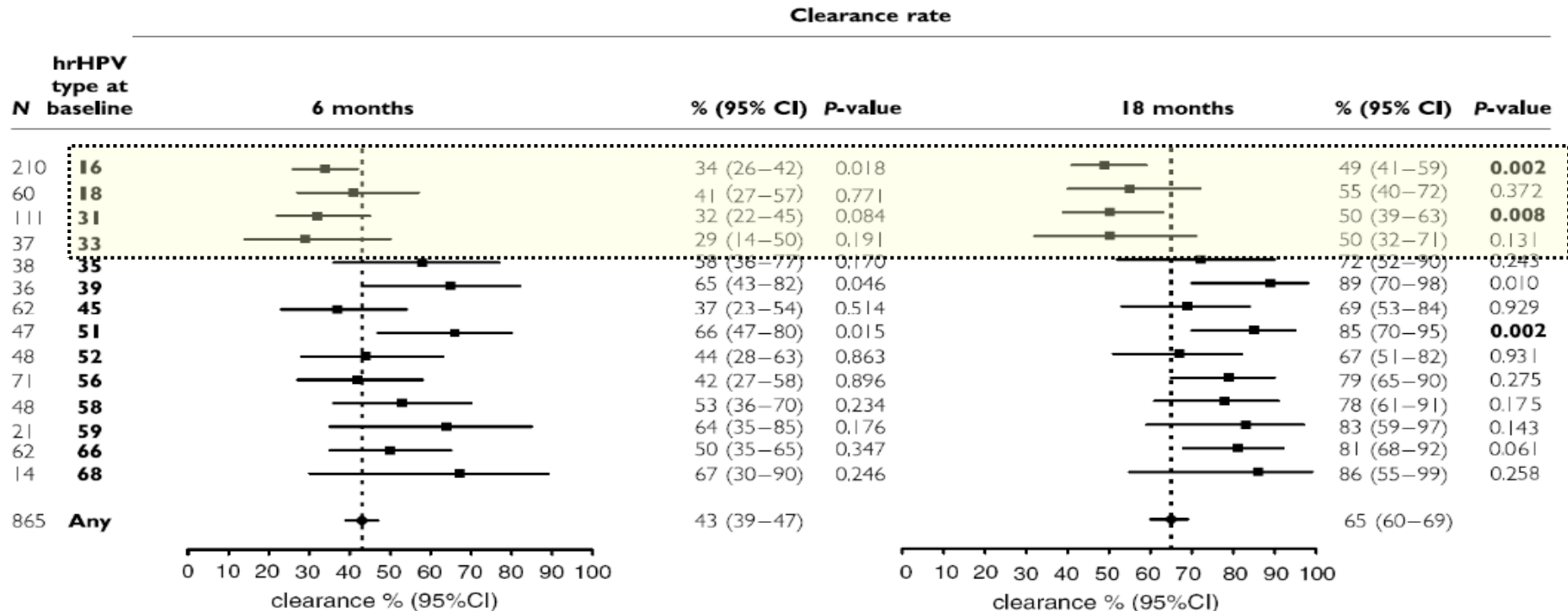


# Είναι σύνηθες μια HPV λοίμωξη να οδηγήσει σε CIN3 και CIN3+ ??



# Οι διάφοροι τύποι HPV αποδράμουν με την ίδια ταχύτητα ??

## Clearance of HPV infections by type



- 713 women from POBASCAM
- Heterogeneity of clearance rate by type

# ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ ΗΡV ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΣΕ ΠΛΗΘΥΣΜΙΑΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ



CIN I ΥΠΟΣΤΡΟΦΗ 57 %

CIN I  
ΕΜΜΕΝΟΥΣΑ 32 %

CIN I ΣΕ CIN III 10 %

CIN I ΣΕ INVASIVE  
CANCER 1 %

20% ♀ μόλυνση σε 12 μήνες από έναρξη σεξουαλικής ζωής.

90% ♀ θα προσβληθεί κάποια στιγμή από τύπο ΗΡV.

70% ♀ θα αρνητικοποιηθεί σε 1 έτος.

90% ♀ θα αρνητικοποιηθεί σε 2 έτη.

10% ♀ θα παρουσιάσει εμμένουσα ΗΡV λοίμωξη.

# ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΟΙ ΜΕ ΕΜΜΕΝΟΥΣΑ ΗΡV ΛΟΙΜΩΞΗ – ΕΞΕΛΙΞΗ ΣΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ

## 1. ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΟΙ ΜΕ ΤΟΝ ΗΡV

Α) ΤΥΠΟΣ ΙΟΥ: ΤΥΠΟΙ ΙΟΥ ΌΠΩΣ 16,18 ΕΧΟΥΝ ΥΨΗΛΟΤΕΡΟ ΟΓΚΟΓΕΝΕΤΙΚΟ ΔΥΝΑΜΙΚΟ

Β) ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΛΟΙΜΩΞΗ ΜΕ ΤΥΠΟΥΣ HIGH RISK

Γ) ΛΟΙΜΩΞΗ ΜΕ ΥΨΗΛΟ ΙΪΚΟ ΦΟΡΤΙΟ.

## 2. ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΟΙ ΜΕ ΤΟΝ ΞΕΝΙΣΤΗ

Α) ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΟΛΗ: ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ HIV ΛΟΙΜΩΞΗ Ή ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΜΕΝΟΙ ΠΑΡΟΥΣΙΑΖΟΥΝ ΣΥΧΝΟΤΕΡΑ ΕΜΜΕΝΟΥΣΑ ΛΟΙΜΩΞΗ ΗΡV ΠΟΥ ΟΔΗΓΕΙ ΤΑΧΥΤΕΡΑ ΣΕ ΠΡΟΚΑΡΚΙΝΙΚΗ Ή ΚΑΡΚΙΝΙΚΗ ΕΚΔΗΛΩΣΗ

Β) ΑΡΙΘΜΟΣ ΤΟΚΕΤΩΝ: ΛΟΓΩ ΕΚΘΕΣΗΣ ΣΕ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ Ή ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ ΝΑ ΟΔΗΓΗΘΟΥΜΕ ΣΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ ΑΥΞΑΝΕΙ.

# ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΟΙ ΜΕ ΕΜΜΕΝΟΥΣΑ ΗΡV ΛΟΙΜΩΞΗ – ΕΞΕΛΙΞΗ ΣΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ

## 3. ΕΞΩΓΕΝΕΙΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Α) ΚΑΠΝΙΣΜΑ

Β) ΧΡΗΣΗ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΩΝ > 5 ΧΡΟΝΙΑ (ΕΚΘΕΣΗ ΣΕ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ)

Γ) ΣΥΝΛΟΙΜΩΞΗ ΜΕ ΆΛΛΗ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΩΣ ΜΕΤΑΔΙΔΟΜΕΝΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ  
ΌΠΩΣ *Chlamydia trachomatis* και HSV II,

“...Τουλάχιστον τέσσερις στις πέντε γυναίκες θα μολυνθούν από τον HPV σε κάποιο σημείο της ζωής τους και είναι κρίσιμης σημασίας να έχουμε ακριβείς πληροφορίες σχετικά με το ποιά άτομα διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο για πιθανή εξέλιξη σε καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και ποιά δεν χρειάζεται να ανησυχούν.”

Mark H. Stoler et.al., Am. J. Clin. Pathol. 2011





**ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΓΙΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΠΡΟΚΑΡΚΙΝΙΚΩΝ ΑΛΛΟΙΩΣΕΩΝ  
ΛΟΓΩ ΗΡV ΛΟΙΜΩΞΗΣ**

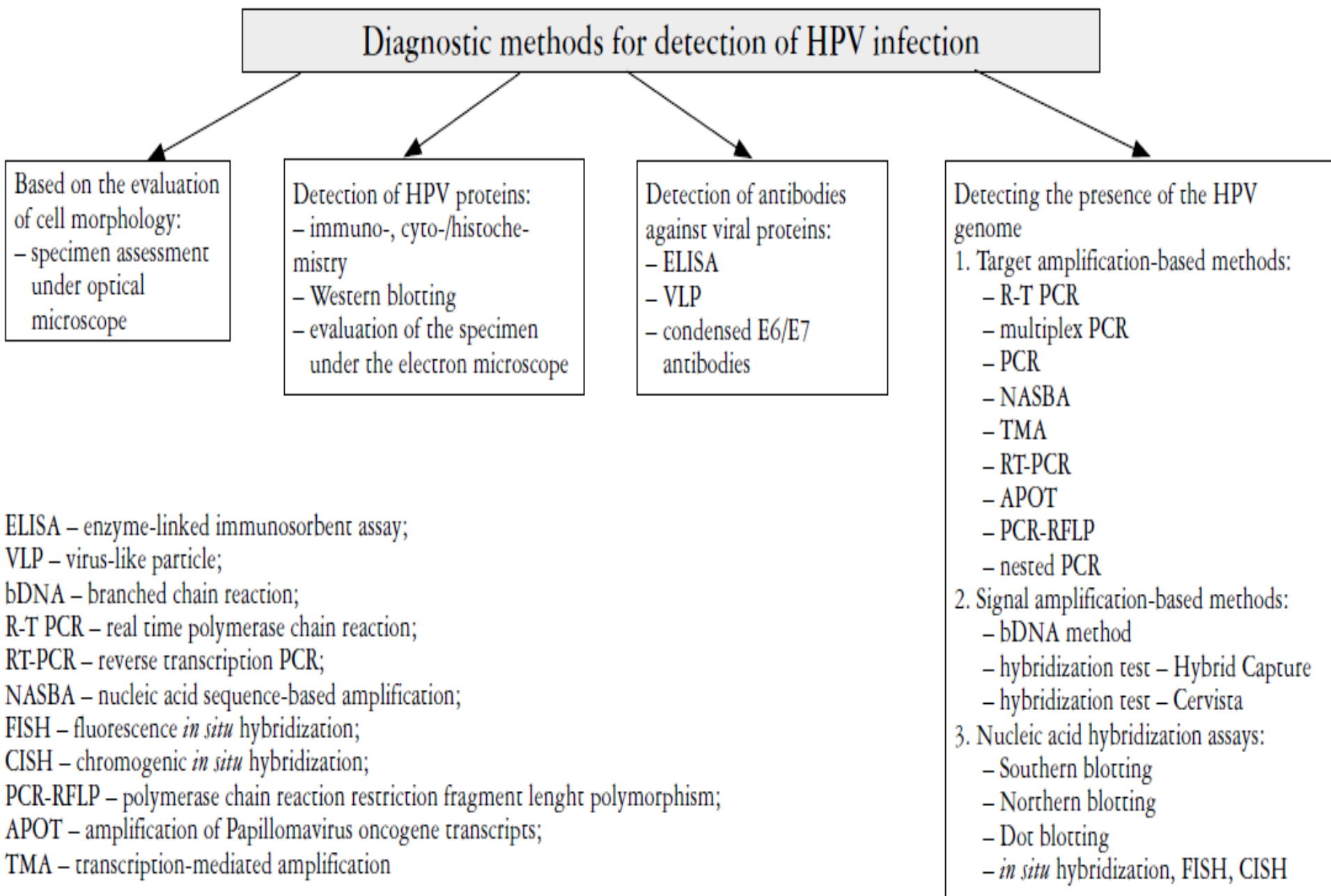


Fig. 3. Diagnostic methods for detection of HPV infection

Οι γυναίκες που δεν χρειάζεται να ανησυχούν είναι αυτές με Pap test αρνητικό !

**ΜΥΘΟΣ**

**ή ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ**

# NASA CONTROL CENTER 1969

COMPUTING POWER < IPHONE 11

## Screening test for cervical cancer

## 1969

## PAP SMEAR



# Athena Study

47.000 ♀ ηλικίας άνω των 21 ετών

## Sensitivity of Cytology to Detect CIN2+

| Testing Center       |      |      |      |      |         |
|----------------------|------|------|------|------|---------|
|                      | A    | B    | C    | D    | Overall |
| Cytology Sensitivity | 42.0 | 51.0 | 60.5 | 73.0 | 56.6    |

**The percent difference for the sensitivity of detecting CIN2+ between laboratories A and D was 54 %**

Women ≥ 21 years

For women who were HPV+/NILM, only those ≥ 25 years were taken to colposcopy.

**Harald zur Hausen:**

***“Δεν μπορούμε να οδηγηθούμε σε  
καρκίνο του τραχήλου της μήτρας χωρίς  
να υπάρχει HPV λοίμωξη”.***



# ΓΝΩΡΙΖΟΥΜΕ ΟΤΙ:

ΣΤΟ 99,7 % ΤΩΝ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ ΑΝΙΧΝΕΥΕΤΑΙ ΓΟΝΙΔΙΩΜΑ (DNA) ΟΓΚΟΓΟΝΟΥ ΤΥΠΟΥ HPV.

## ΣΥΝΕΠΩΣ

ΈΝΑ TEST ΑΝΙΧΝΕΥΣΗΣ HPV DNA ΓΙΑ HIGH RISK ΤΥΠΟΥΣ ΜΕ ΥΨΗΛΗ ΑΝΑΛΥΤΙΚΗ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΤΙΚΗ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΜΑΣ ΕΞΑΣΦΑΛΙΣΕΙ ΥΨΗΛΗ ΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ.



# HPV TEST

## Ορισμός

Εργαστηριακή ανίχνευση σε κλινικό δείγμα γενετικού υλικού του ιού HPV (DNA-RNA) με χρήση Μοριακών τεχνικών [In house – (IVD – CE kit)].

## Ποιότητα Αναλυτικών Χαρακτηριστικών

Αναλυτική ευαισθησία (100-300 copies/mL)

Αναλυτική ειδικότητα  $\approx$  100%

Επαναληψιμότητα

# HPV TEST

- Δυνατότητα κατηγοριοποίησης του ιού σε hr HPV ή/και lr HPV (screening)
- Δυνατότητα για τυποποίηση έως και 37 τύπων hr + lr.(typing)
- Δυνατότητα για τυποποίηση τύπων 16, 18, 31, 33, 45 μέσω ανίχνευσης mRNA (E6/E7).
- Νέα test για χρήση σε πληθυσμούς με δύσκολη πρόσβαση σε οργανωμένα συστήματα υγείας με self sampling.
  1. Fast HPV Qiagen
  2. Arbor Vita E6 protein.

## ***Sensitivity for CIN 2+***

| <b><i>Population</i></b> | <b><i>No.</i></b> | <b><i>Pap</i></b> | <b><i>HPV</i></b> |
|--------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| <i>Germany</i>           | 7592              | 34%               | 86%               |
| <i>U.K.</i>              | 10,358            | 72%               | 97%               |
| <i>Mexico</i>            | 6115              | 57%               | 94%               |
| <i>Costa Rica</i>        | 6176              | 80%               | 86%               |
| <i>South Africa</i>      | 2925              | 74%               | 85%               |
| <i>China</i>             | 1936              | 94%               | 98%               |
| <i>Baltimore</i>         | 1040              | 60%               | 100%              |

*Wright et al. (2004) Obst Gynecol*

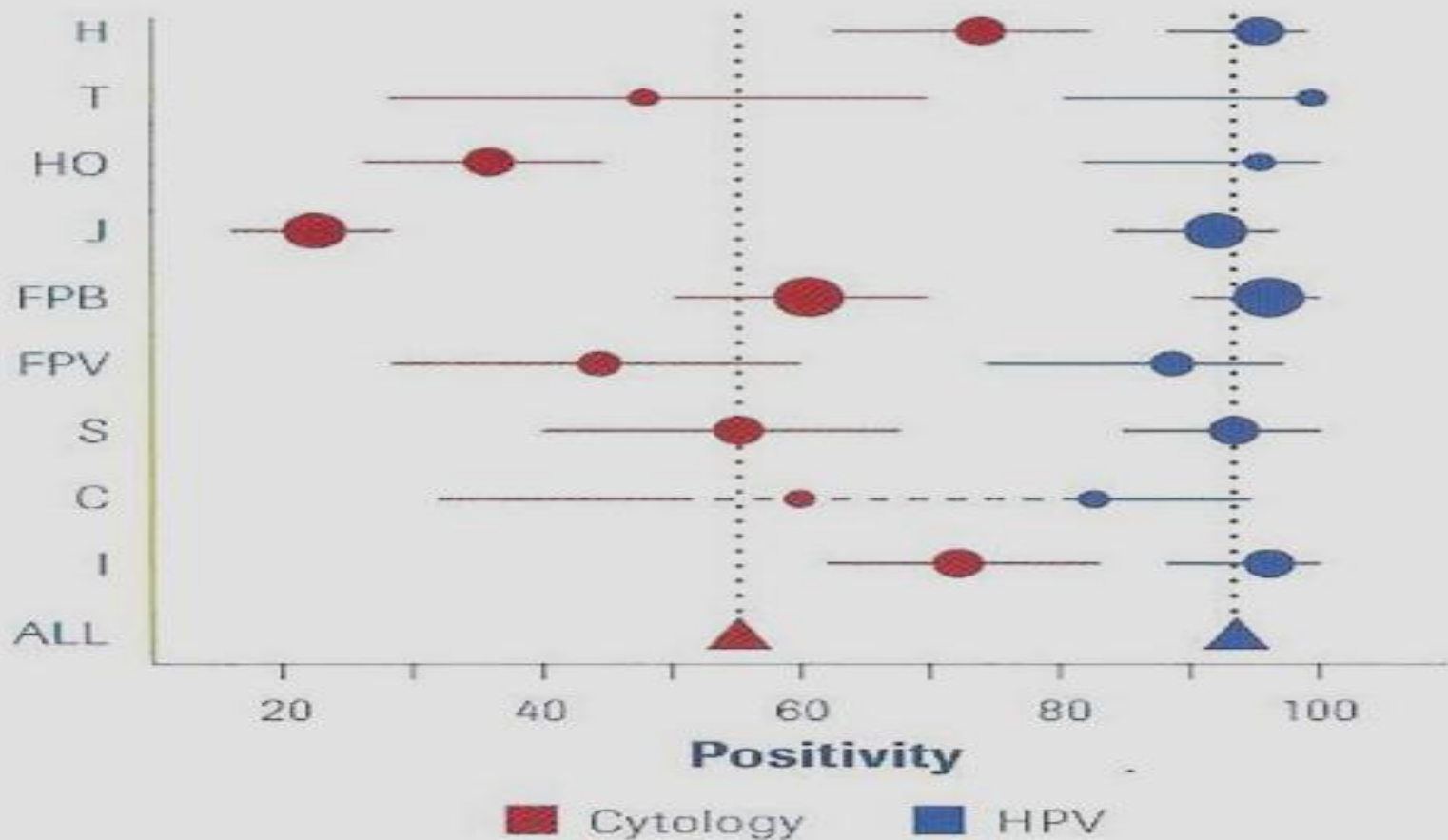
**ΟΙ ΕΠΙΔΟΣΕΙΣ ΤΟΥ DNA TEST ΠΑΡΟΜΟΙΕΣ**

**Η ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΑ ΔΙΑΦΕΡΕΙ ΔΡΑΜΑΤΙΚΑ**

# > 60.000 women

## Cuzick J. et. al. (2006)

**Sensitivity for histology confirmed CIN 2+ of HPV tests and cytology in studies in Europe and North America**



32 % of cervical cancers  
in the UK occur  
in screened women

Herbert A., et. al. BJOG 2009

# Lancet Oncology Jan 2010

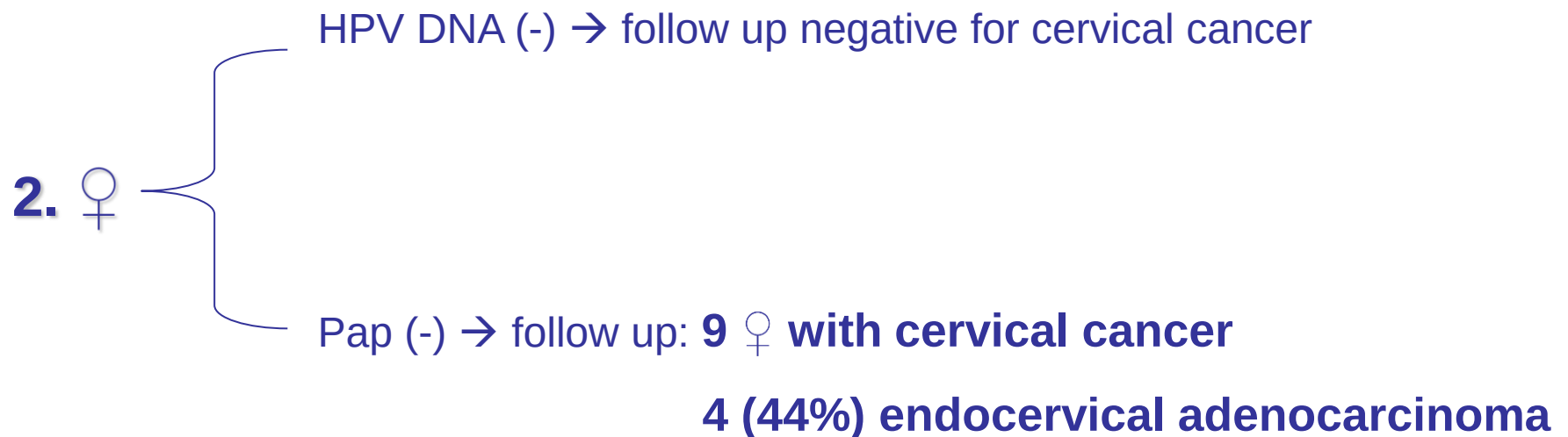
## Ronco et. al.

♀ 47.369 HPV DNA Test

♀ 47.000 Pap Test

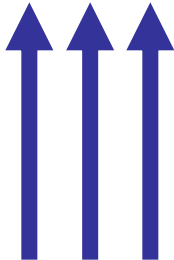
**Συμπεράσματα:**

**1: Ανίχνευση 2πλάσιου αριθμού CIN III με τη χρήση DNA test έναντι Pap Test.**



**Οι γυναίκες που δεν κινδυνεύουν για  
ύπαρξη προκαρκινικών αλλοιώσεων ή  
καρκινώματος in situ είναι αυτές με  
HPV DNA TEST ...**

**ΑΡΝΗΤΙΚΟ**

DNA TEST: NPV 



# ΕΡΩΤΗΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ:

«ΥΠΟΒΛΗΘΗΚΑ ΣΕ DNA HPV TEST ΚΑΙ ΠΗΡΑ ΑΡΝΗΤΙΚΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ. ΠΟΣΟ ΑΣΦΑΛΗΣ ΕΙΜΑΙ; »

Η ΕΡΩΤΗΣΗ ΑΝΑΦΕΡΕΤΑΙ ΣΤΗΝ ΑΡΝΗΤΙΚΗ ΠΡΟΒΛΕΠΤΙΚΗ ΑΞΙΑ ΤΗΣ ΕΞΕΤΑΣΗΣ (NEGATIVE PREDICTIVE VALUE – NPV)

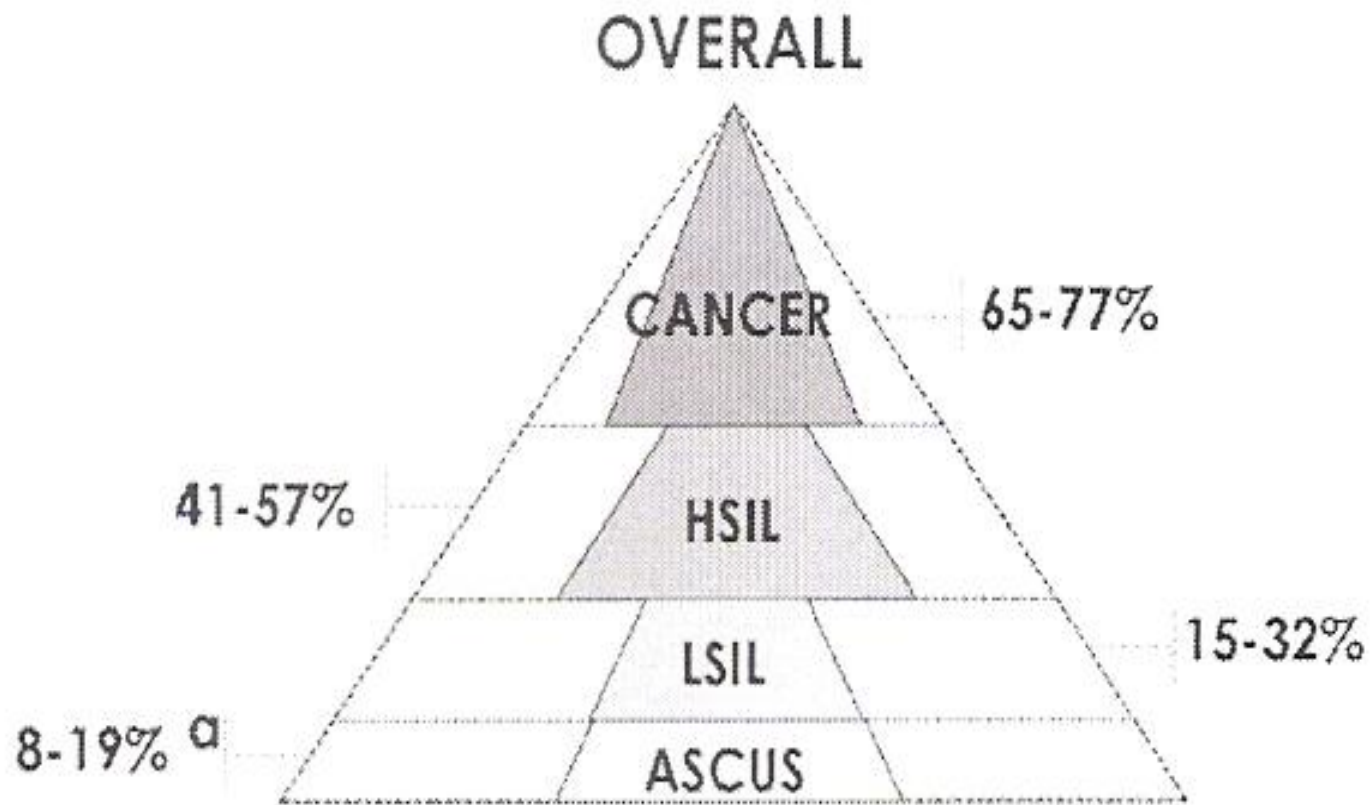
$$NPV = \frac{\text{ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ} \times (1 - \text{ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ})}{\text{ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ} \times (1 - \text{ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ}) + (1 - \text{ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ}) \times \text{ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ}}$$

ΕΠΟΜΕΝΩΣ ΟΤΑΝ Η ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΤΕΙΝΕΙ ΣΤΟ 1 ΤΟΤΕ ΚΑΙ  
Η NPV  $\rightarrow$  1

ΔΗΛΑΔΗ ΕΠΙ ΑΡΝΗΤΙΚΟΥ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΟΣ Ο ΑΣΘΕΝΗΣ  
ΑΠΟΚΛΕΙΕΤΑΙ ΝΑ ΕΧΕΙ ΤΟ ΝΟΣΗΜΑ

# Ποιές από τις γυναίκες με HPV DNA (+) είναι υψηλού κινδύνου ?

HPV 16/18 positive fraction among cervical abnormalities of increasing severity.



# HPV Testing

Αρκεί η απλή πιστοποίηση ύπαρξης γενικώς κάποιου  
ογκογόνου τύπου του ιού HPV ;

NAI: Για την ταυτοποίηση γυναικών  
που δεν παρουσιάζουν κίνδυνο  
ανάπτυξης καρκίνου του τραχήλου  
της μήτρας → NPV

( **Se** ↑ → **NPV** ↑↑↑ )

ΟΧΙ: Για τον προσδιορισμό κινδύνου  
ανάπτυξης προκαρκινικών και  
καρκινικών αλλοιώσεων → PPV

( **Sp** ↓ → **PPV** ↓ )

Molden et al. (2005). Prediction of CIN2(+) in 2 year follow – up of  
ASCUS – LSIL using HPV high risk DNA test.

Sensitivity = 85,7 %

Specificity = 50 %

NPV = 97,1 %

PPV = 15,4 %

Καλά σχεδιασμένες πληθυσμιακές μελέτες μας οδηγούν στη δημιουργία νέου αλγορίθμου για την εύρεση των γυναικών που διατρέχουν πραγματικό κίνδυνο να εμφανίσουν προκαρκινικές αλλοιώσεις ή καρκίνο του τραχήλου της μήτρας

“ THE DANISH COHORT ”

Role of HPV Persistence and  
Type Persistence

# Long – Term Absolute Risk of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 3 or Worse Following Human Papillomavirus Infection: Role of Persistence.

Susanne K. Kjaer et. al. October 2010 JNCI.

## “ THE DANISH COHORT ”

Πρώτη εξέταση t=0

Ετος: 1991

Πληθυσμός: 11088 ♀

Ηλικία: 20-29

- Γυναικολογική εξέταση
- Pap test
- Λήψη δείγματος
  - α) HPV High Risk
  - β) HPV Typing

Συνεχίζουν γυναίκες με

Pap Φυσιολογικό

2 έτη

Δεύτερη εξέταση t=b1 (base line)

Ετος: 1993

Πληθυσμός: 8656 ♀

7482 ♀ (Pap Φυσιολογικό)



Παρακολούθηση για 12 έτη  
(έως το 2006)

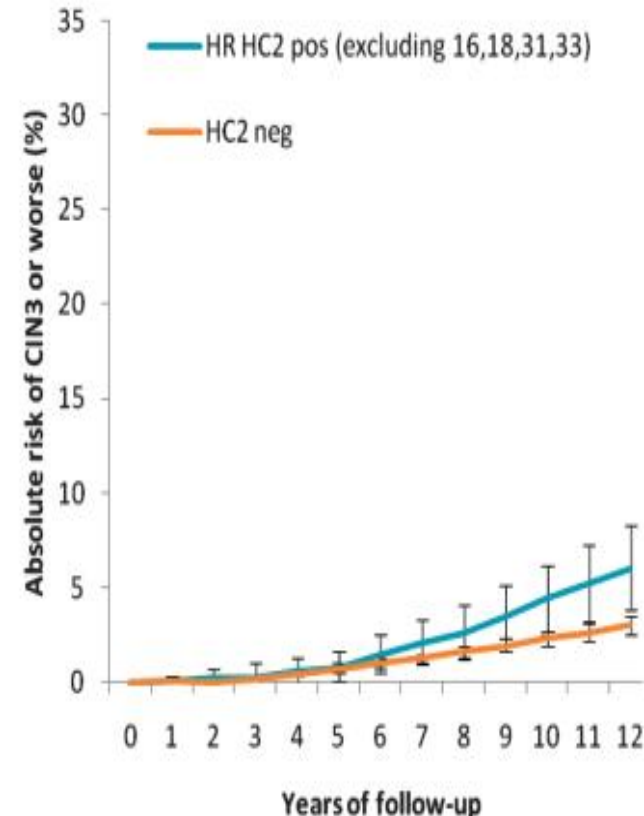
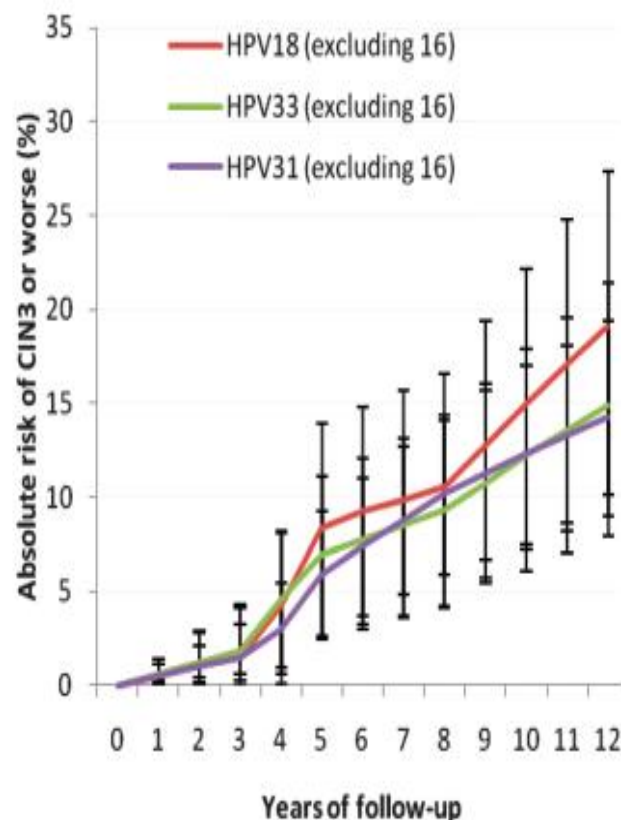
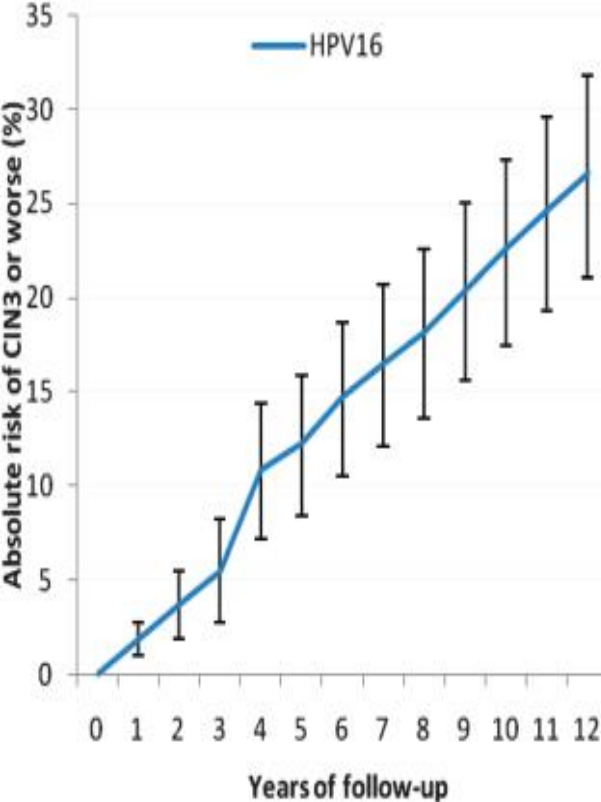
- Pap test / 3 έτη
- Γυναικολογική εξέταση
- Κολποσκοπικά
- Βιοψία

Το 2007 αξιολογούνται τα HPV test

Εμμένουσα HPV λοίμωξη : HPV (+) t=0, t=b1

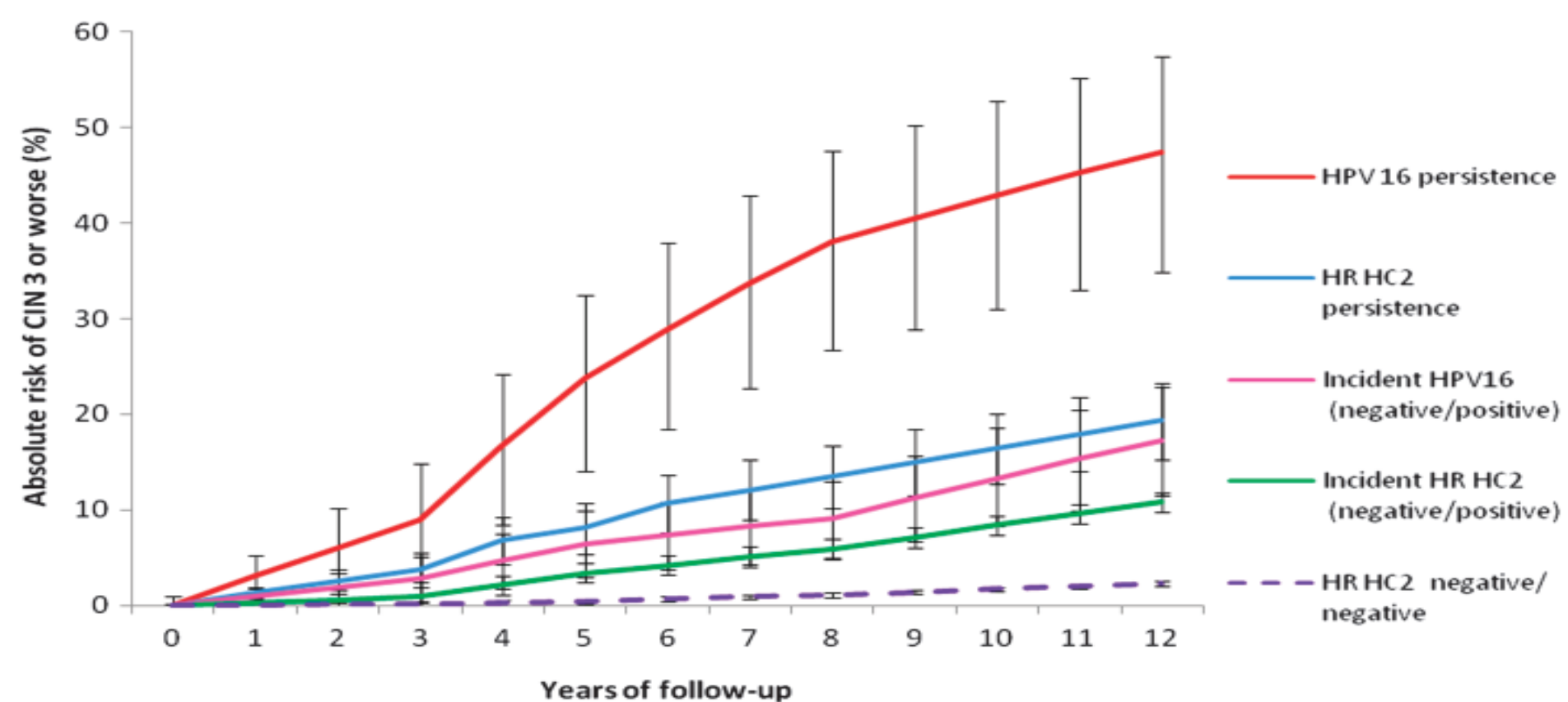
Νέα λοίμωξη : HPV (-) → t=0, HPV (+) → t=b1

HR HPV Prevalence at baseline (1281 ♀, 17%)



Absolute risk after one HPV positive test (**at baseline**) for a specific High Risk HPV Type or for High risk types (13 types, HC2) for CIN3, CIN3+ after 12 years

|               |               |        |       |
|---------------|---------------|--------|-------|
| <b>HPV 16</b> | <b>26%</b>    | HPV 45 | 6.4 % |
| <b>HPV 18</b> | <b>15.4 %</b> | HPV 39 | 0.0 % |
| HPV 33        | 12.8 %        | HPV 59 | 0.0 % |
| HPV 31        | 9.8 %         | HPV 68 | 0.0 % |
| HPV 35        | 9.1 %         | HPV 53 | 0.0 % |
| HPV 58        | 8.3 %         | HPV 66 | 0.0 % |



Absolute risks of developing cervical cancer intraepithelial neoplasia grade 3 (CIN3) or worse in women with normal cytological findings at baseline in relation to various measures of HPV status

|                                                    |                          |
|----------------------------------------------------|--------------------------|
| <b>HPV 16 persistence = pos (t=0) / pos (t=bl)</b> | <b>Risk CIN3: 47.4 %</b> |
| <b>HRHC2 persistence = pos (t=0) / pos (t=bl)</b>  | <b>Risk CIN3: 19.3 %</b> |
| <b>Incident HPV16 = neg (t=0) / pos (t=bl)</b>     | <b>Risk CIN3: 17.3 %</b> |
| <b>Incident HRHC2 = neg (t=0) / pos (t=bl)</b>     | <b>Risk CIN3: 7 %</b>    |
| <b>HR negative = neg (t=0) / neg (t=bl)</b>        | <b>Risk CIN3: 2 %</b>    |



# ΑΝΑΓΚΗ ΓΙΑ ΤΥΠΟΠΟΙΗΣΗ

16, 18 (31,33,45)

ΠΡΟΒΛΕΠΤΙΚΗ  
ΑΞΙΑ



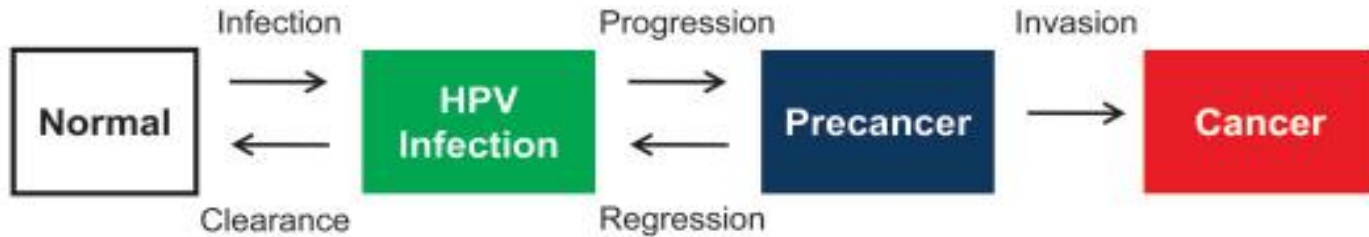
ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ  
ΠΡΟΒΛΕΠΤΙΚΗ  
ΑΞΙΑ

Predictive value

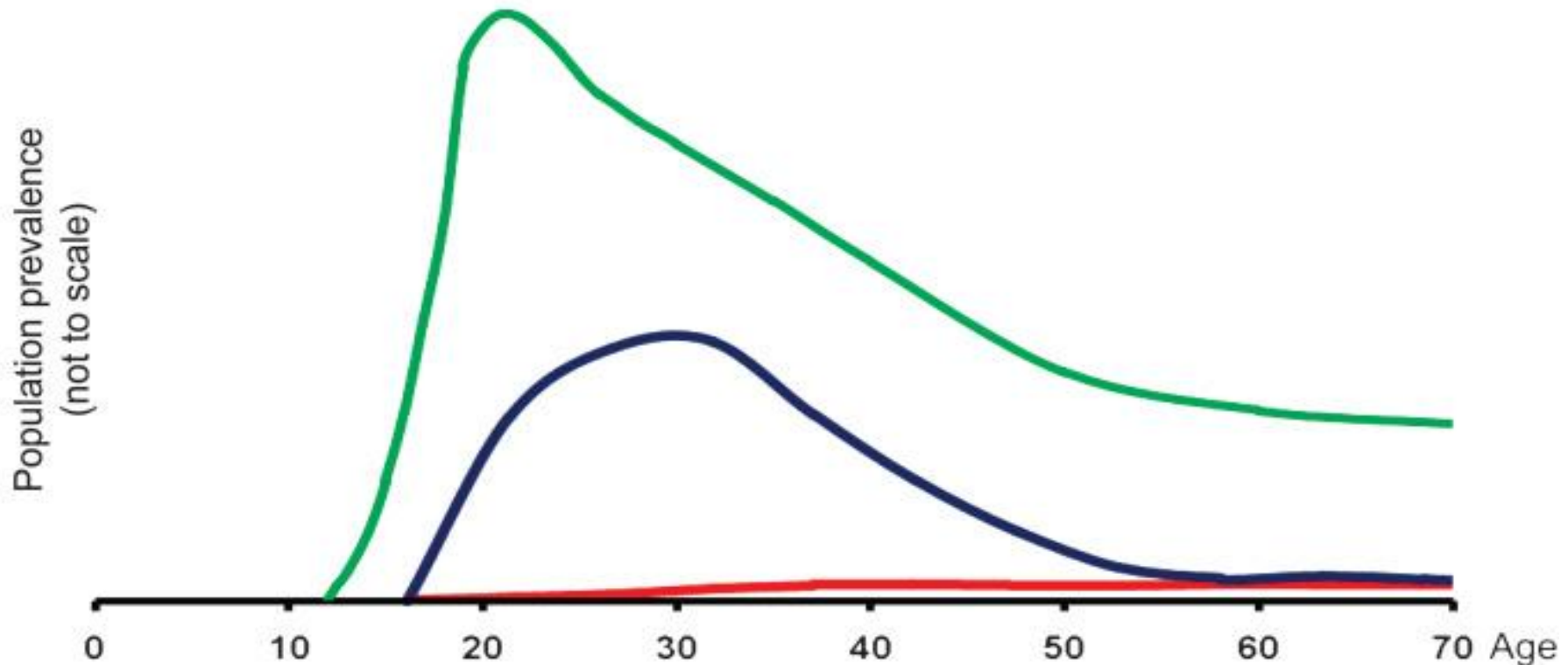
Future Predictive  
value

# Σε ποιά ηλικία πρέπει να ξεκινάει το screening ?

A

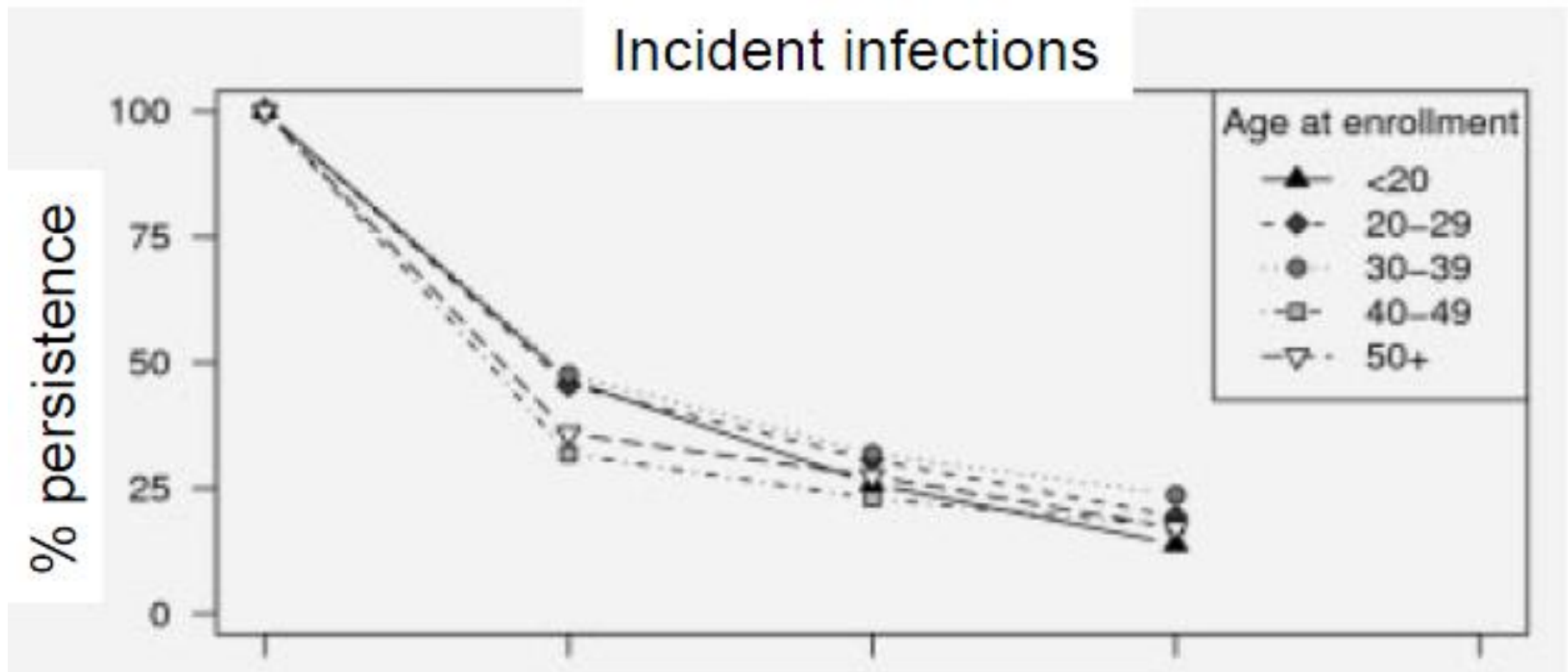


B

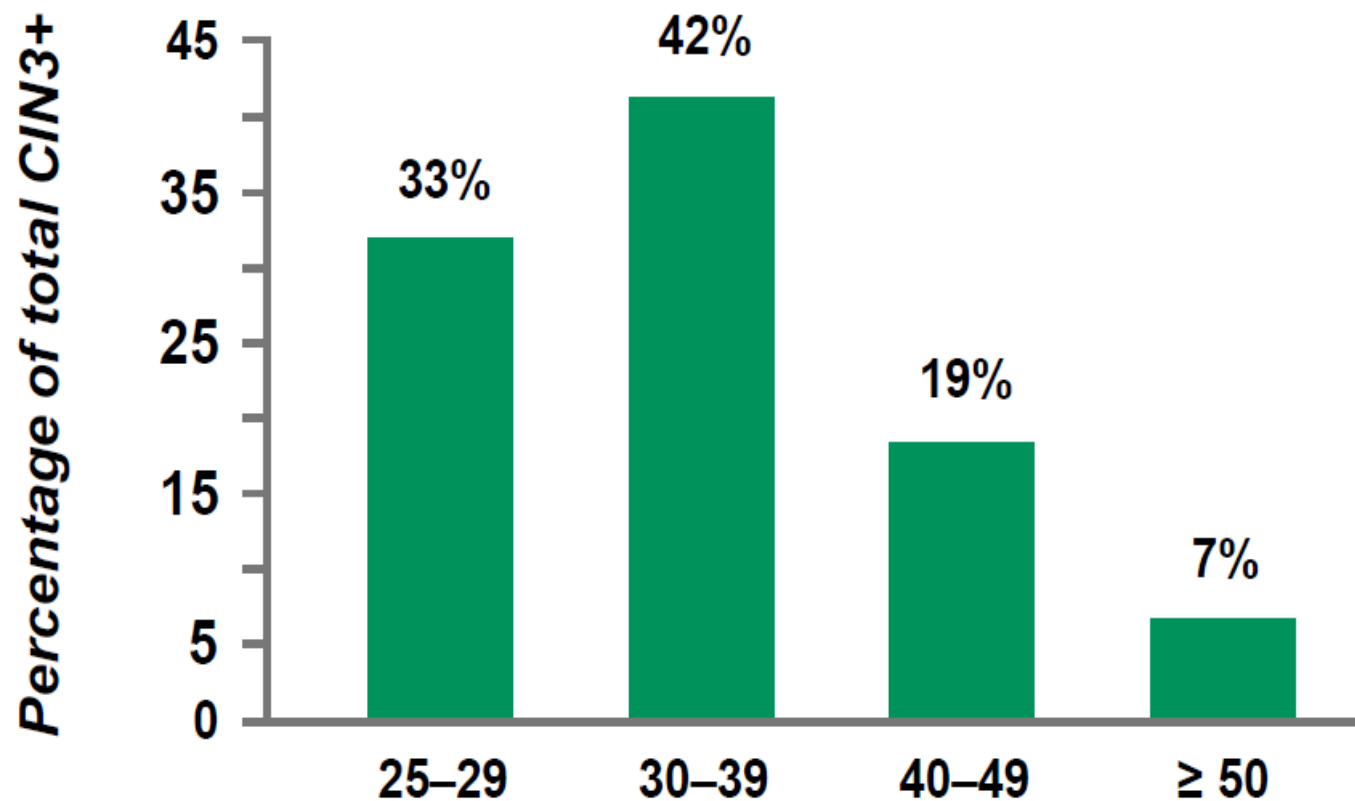


# ΤΙ ΙΣΧΥΕΙ !

Η HPV λοίμωξη παρουσιάζει τα ίδια ποσοστά αποδρομής ανεξάρτητα από ηλικιακή κατανομή.



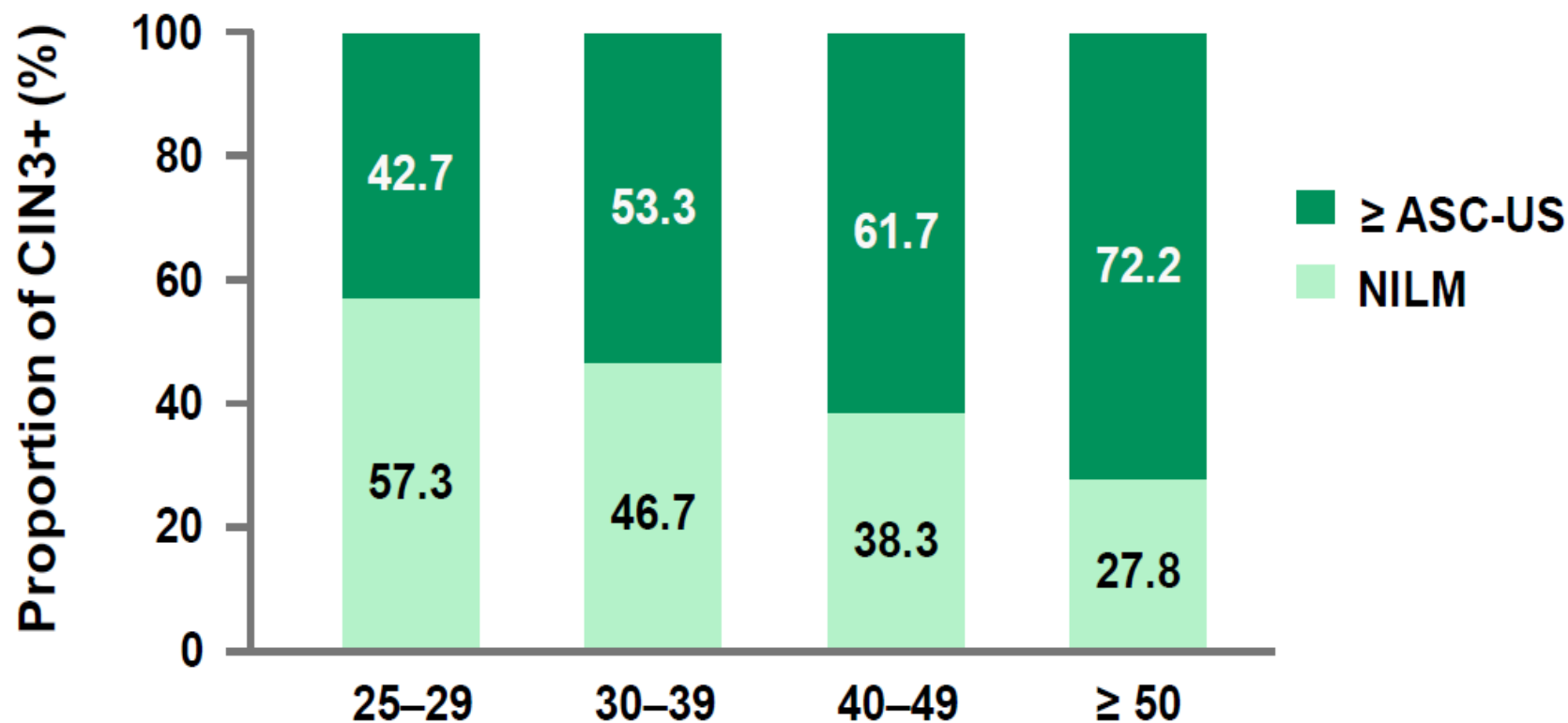
# Distribution of CIN3+ by Age



**More CIN3+ disease in women 25-29 than in women ≥ 40**

Percentages shown are for hrHPV-positive women with CIN3+, n=252.  
Huh W, *et al.* 27<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference,  
Berlin, Germany, September 17-22, 2011, OP-229.

# Proportion of CIN3+ in Women with NILM Cytology is Highest in Women Aged 25–29 Years



**The majority of CIN3+ disease in women 25-29 is in women with NILM**

Percentages shown are for hrHPV+ women with CIN3+, n=252.  
Huh W, *et al.* 27<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference,  
Berlin, Germany, September 17–22, 2011, OP-229.

Σχεδιάζουμε στρατηγικές προσυμπτωματικού ελέγχου αλλά πόσο λαμβάνουμε υπ' όψιν μας:

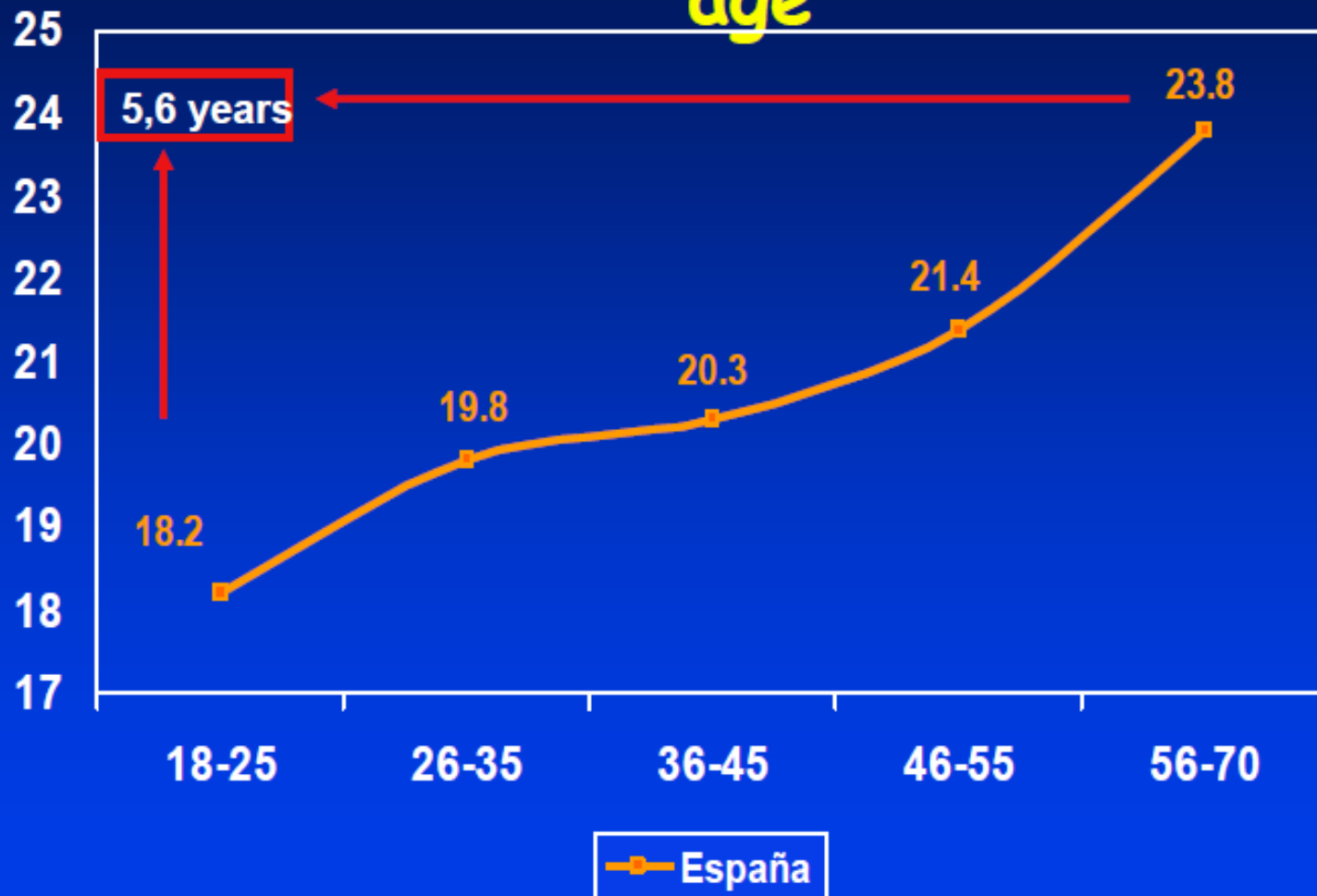
ότι υπάρχουν αλλαγές στη σεξουαλική συμπεριφορά των νέων γυναικών σε σχέση με τη συμπεριφορά των γυναικών στις οποίες έχουν στηριχθεί οι περισσότερες μελέτες των 30 τελευταίων ετών.



# Age at first sexual intercourse

## Mean age at 1st sex by current age

Media  
(years)



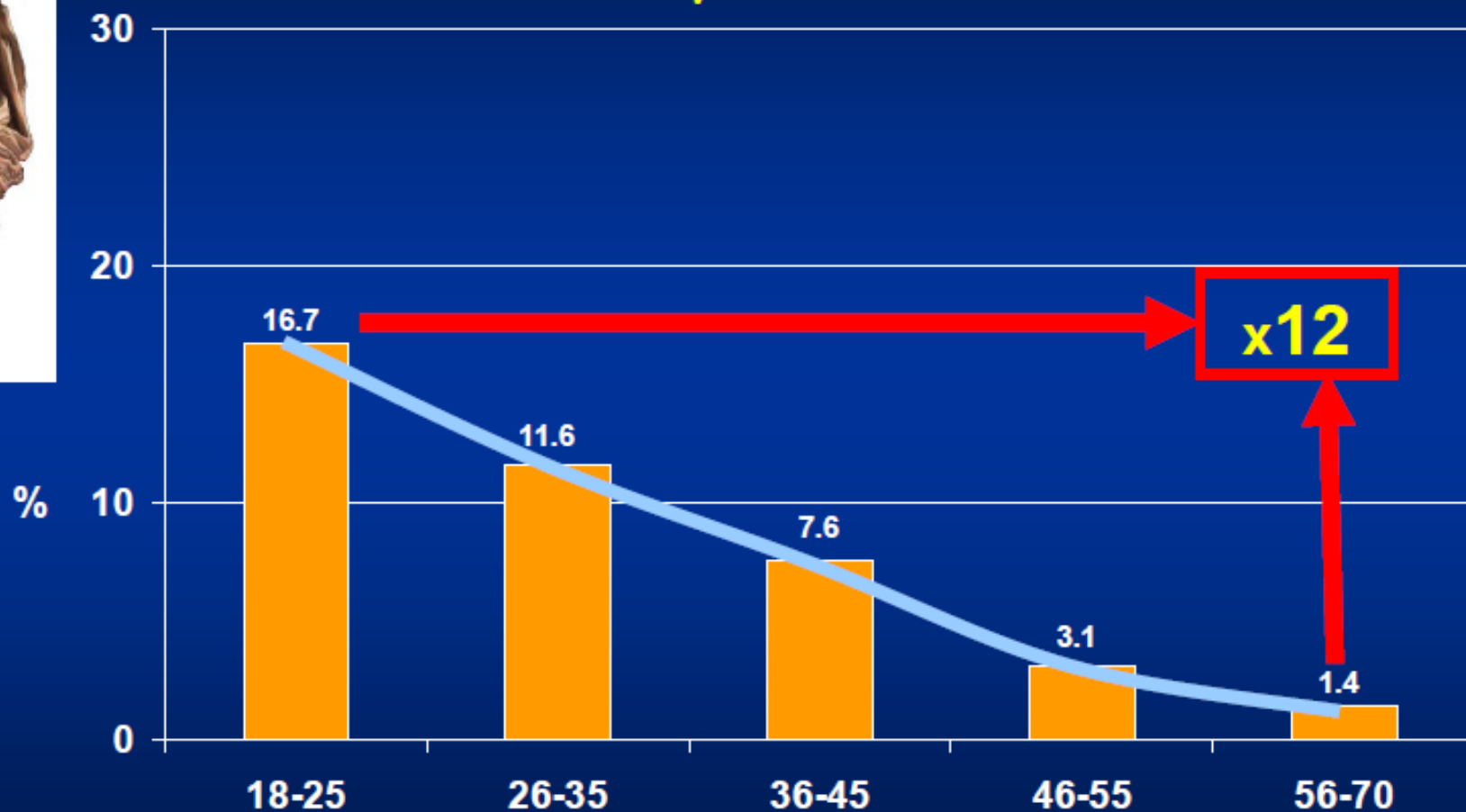
Among sexually active women.

Margaret Stanley Department of Pathology University of  
Cambridge UK





## Age at first sex by current age % of women who had sexual debut <17 years



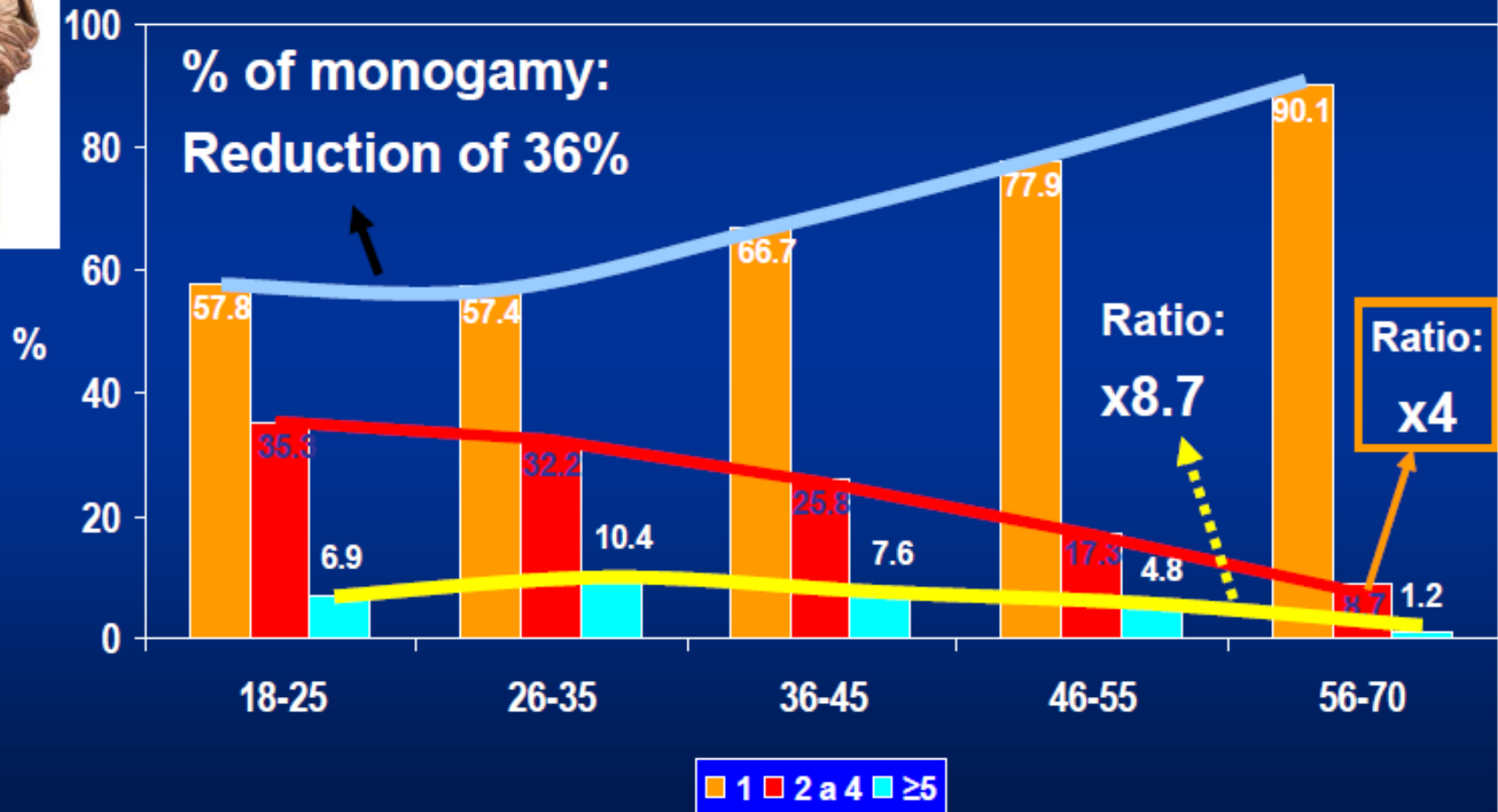
Among sexually active women.

■ ≤16

Castellsagué X, Puig-Tintoré LM, de Sanjosé S, Cortés X, Torné A, Roura E, Bosch FX



# Number of sexual partners By current age



Among sexually active women.

Margaret Stanley Department of Pathology University of  
Cambridge UK

# ΤΕΛΙΚΑ

Η χρονική στιγμή για την έναρξη προσυμπτωματικού ελέγχου μέσω HPV test πρέπει να καθορίζεται από την ηλικία έναρξης της σεξουαλικής ζωής η οποία θεωρείται ως “TIME ZERO”.

Το πρώτο HPV-test πρέπει να γίνεται ? χρόνια μετά.

**ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗ**  
**ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ**

# Προσυμπτωματικός έλεγχος για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας

Φεβρουάριος 2014

Συγκρότηση επιτροπής 13 ειδικών στους οποίους περιλαμβάνονται αντιπρόσωποι 7 οργανισμών

- 1) SGO (*Society for Gynecologic Oncology*)
- 2) ASCCP (*American Society for Colposcopy and Cervical Pathology*)
- 3) ACOG (*American College of Obstetricians and Gynecologists*)
- 4) ACS (*American Cancer Society*)
- 5) ASCP (*American Society for Clinical Pathology*)
- 6) ASC (*American Society of Cytopathology*)
- 7) CAP (*College of American Pathologists*)

# Η επιτροπή καλείται

## 1) Να απαντήσεις στις εξής ερωτήσεις

- α) Είναι το hrHPV testing ως μεθοδολογία πρωταρχικού προσυμπτωματικού ελέγχου τόσο ασφαλές και αποτελεσματικό όσο ο κυτταρολογικός έλεγχος;
- β) Πως διαχειρίζεται κανείς ένα θετικό hrHPV αποτέλεσμα;
- γ) Σε ποια ηλικία πρέπει να ξεκινά ο έλεγχος με hrHPV;
- δ) Πόσο συχνά πρέπει να γίνεται ο έλεγχος με hrHPV test;
- ε) Ποια είναι η επίδοση του hrHPV σε σχέση με ταυτόχρονο έλεγχο μέσω hrHPV+κυτταρολογίας;
- στ) Ποιό hrHPV είναι κατάλληλο για πρωταρχικό προσυμπτωματικό έλεγχο

## 2) Να συντάξει ενδιαμέσση οδηγία για χρήση από τους κλινικούς ιατρούς στις ΗΠΑ με τις εξής παραδοχές

- α) Κανένα test προσυμπτωματικού ελέγχου δεν έχει την ικανότητα να ανιχνεύσει όλα τα περιστατικά αρχόμενου καρκίνου του τραχήλου της μήτρας
- β) Ανίχνευση περισσότερων CIN3+ στον πρώτο γύρο ελέγχου και λιγότερων CIN3+ σε επανελέγχους θεωρείται πλεονέκτημα

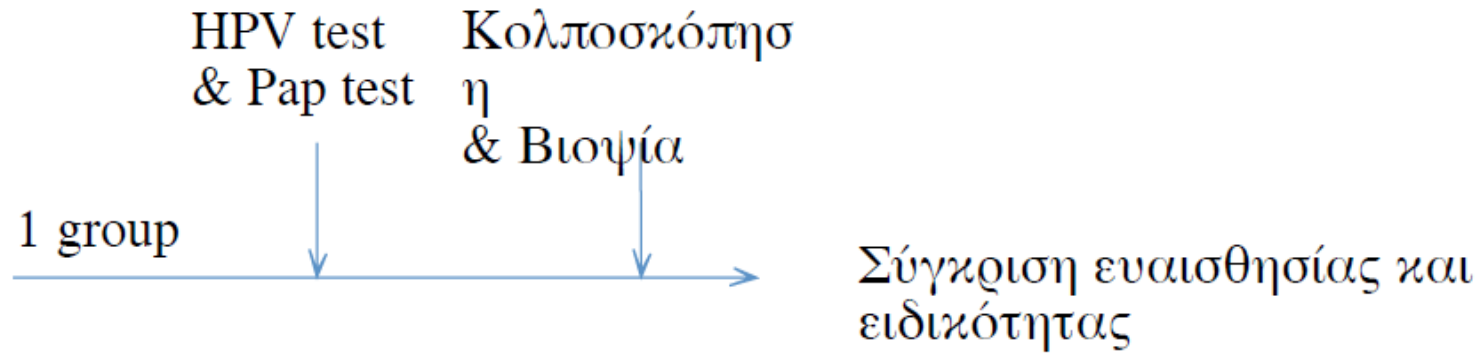
**α) Είναι το hrHPV testing εξίσου ασφαλές και αποτελεσματικό όσο ο κυτταρολογικός έλεγχος για χρήση στον πρωταρχικό προσυμπτωματικό έλεγχο;**

**Απάντηση:** Είναι καλύτερο διότι ένα αρνητικό hrHPV test μας παρέχει μεγαλύτερη βεβαιότητα για μη ύπαρξη προκαρκινικών αλλοιώσεων CIN2+ από ότι ένα αρνητικό κυτταρολογικό test

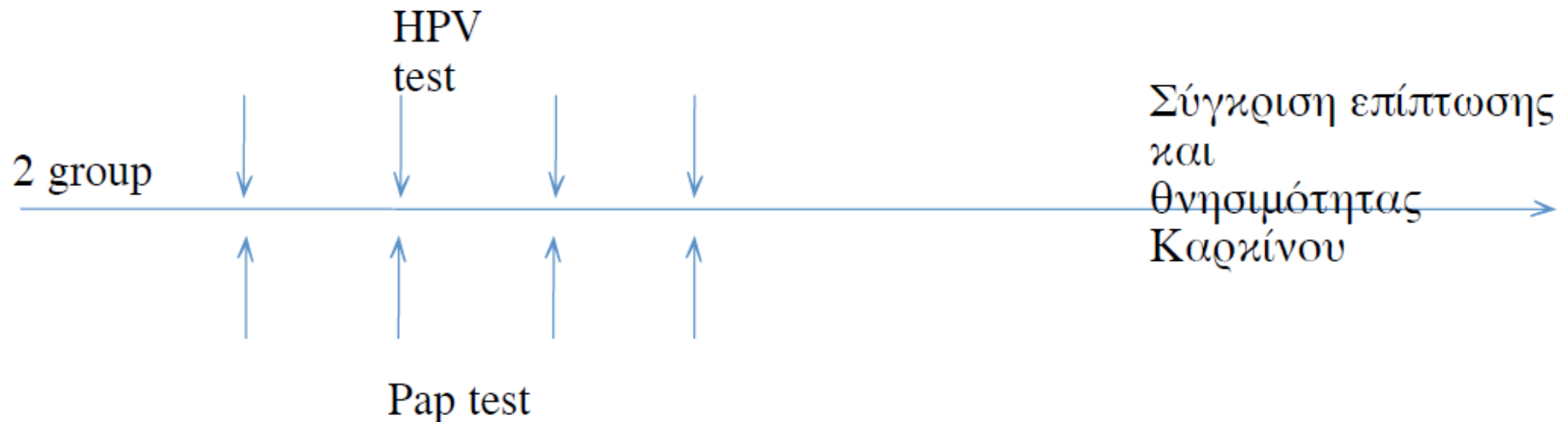
Sensitivity hr HPV > Sensitivity Cytology

NPV hr HPV > NPV Cytology

## A. Crossectional μελέτες



## B. Τυχαιοποιημένες μελέτες





# **Inter-laboratory Variation of LBC**

## *Methods – Patients and Protocol:*

- ATHENA enrolled 47,208 non-pregnant women  $\geq 21$  years at 61 centers in 23 states in the US
  - All women had a ThinPrep LBC specimen obtained which was utilized for both cytology and hrHPV DNA testing
  - All women  $\geq 21$  years who were  $\geq$  ASC-US or  $\geq 25$  years who were hrHPV+ were referred to colposcopy, as was a random subset of women  $\geq 25$  years negative on both tests
    - Women 21-24 years who were HPV+/NILM were not referred to colposcopy

## **Inter-laboratory Variation of LBC**

### *Methods – Cytology Evaluation:*

- Cytology was reviewed without knowledge of HPV status in 4 large US regional laboratories
- Computer imaging of ThinPrep was not used

# Athena Study

47.000 ♀ ηλικίας άνω των 21 ετών

## Sensitivity of Cytology to Detect CIN2+

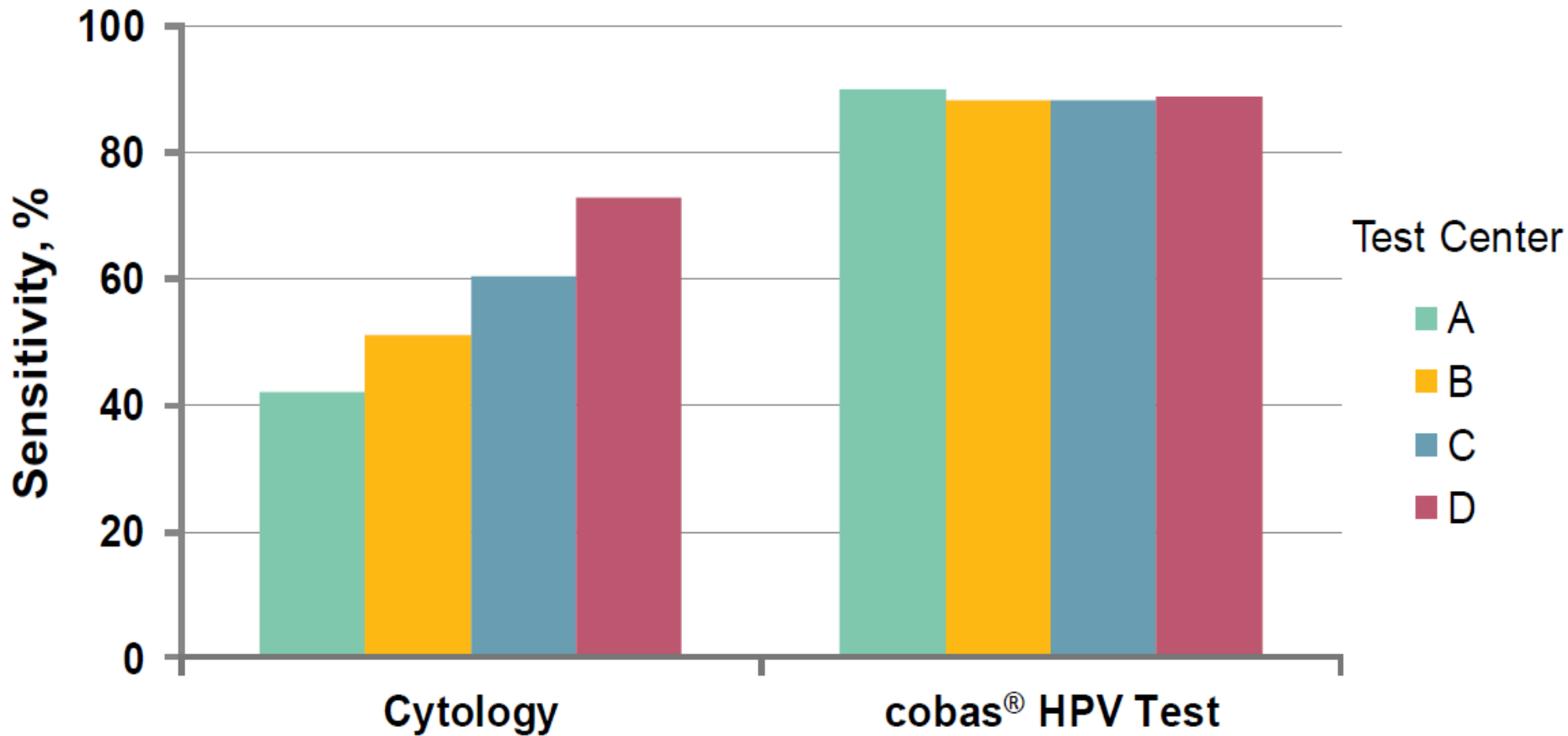
| Testing Center       |      |      |      |      |         |
|----------------------|------|------|------|------|---------|
|                      | A    | B    | C    | D    | Overall |
| Cytology Sensitivity | 42.0 | 51.0 | 60.5 | 73.0 | 56.6    |

**The percent difference for the sensitivity of detecting CIN2+ between laboratories A and D was 54 %**

Women ≥ 21 years

For women who were HPV+/NILM, only those ≥ 25 years were taken to colposcopy.

# Sensitivity of Cytology and HPV to Detect CIN2+



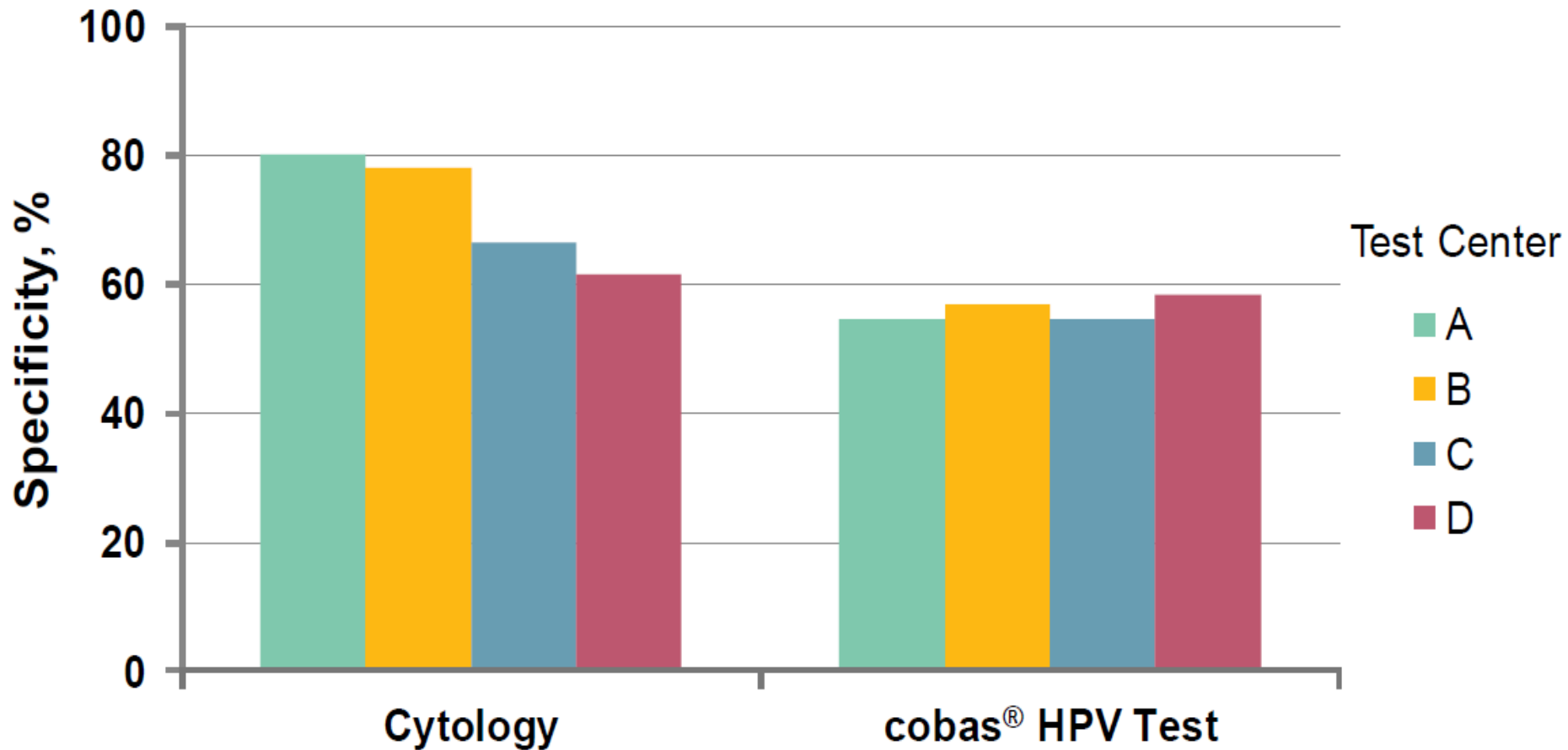
**HPV DNA testing is more sensitive for CIN2+ than cytology**

Women ≥ 21 years

For women who were HPV+/NILM, only those ≥ 25 years were taken to colposcopy.

cobas® HPV Test is not approved in the US for primary screening

# Specificity of Cytology and HPV to Detect CIN2+



**HPV testing is less specific than cytology**

Women  $\geq 21$  years

For women who were HPV+/NILM, only those  $\geq 25$  years were taken to colposcopy.

cobas® HPV Test is not approved in the US for primary screening

# **ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΜΕΤΑΞΥ PAP TEST ΚΑΙ HPV DNA TEST ΣΤΟΝ ΠΛΗΘΥΣΜΙΑΚΟ ΕΛΕΓΧΟ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ**

**ΠΡΟΔΡΟΜΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ  
ΠΟΛΥΚΕΝΤΡΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

## **ΣΥΝΕΡΓΑΖΟΜΕΝΑ ΚΕΝΤΡΑ**

### **1. «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ» ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ**

*Β', Γ', Δ' ΜΑΙΕΥΤΙΚΕΣ-ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ Α.Π.Θ.*

*ΚΕΝΤΡΟ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΟΥ Ι.Γ.Ν.Θ.*

*ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ*

*ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ*

### **2. «ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ» ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ**

*Α' ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ-ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ Α.Π.Θ.*

*ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ*

### **3. ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ «ΘΕΑΓΕΝΕΙΟ»**

*ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ*

*ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ*

### **4. ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΛΑΡΙΣΑΣ**

*ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ-ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ*

*ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ*

### **5. ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ, ΑΘΗΝΑ**

*Α' ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ-ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ*

*ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ*

### **6. ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ «ΑΤΤΙΚΟ», ΑΘΗΝΑ**

*Γ' ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ-ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ*

*ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ*

### **7. ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΑΤΡΩΝ**

*ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ-ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΠΑΤΡΩΝ*

*ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ*

### **8. ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΥΠΟΛΗΣ**



## Σύγκριση της αποτελεσματικότητας μεταξύ PAP test και HPV DNA test στον πληθυσμιακό έλεγχο για την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου - Πρόδρομα αποτελέσματα της ελληνικής πολυκεντρικής μελέτης

### Στόχοι:

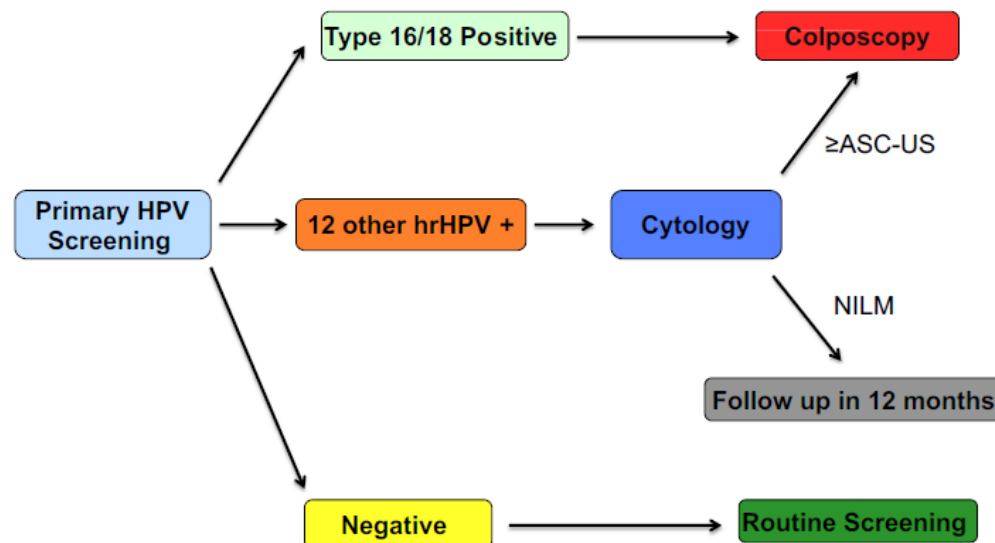
- I. Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της εγκυρότητας της εφαρμογής του **τεστ Παπανικολάου** σε σύγκριση με το **HPV DNA test** με χρήση του συστήματος COBAS® 4800, της Roche, ως μεθόδων πρωτογενούς πληθυσμιακού ελέγχου για την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.
- II. Η αξιολόγηση της σχέσης κόστους-οφέλους κάθε μιας από τις 3 προσεγγίσεις:
  1. Pap testing
  2. HPV DNA testing
  3. HPV 16/18 testing

Πίνακας. Δείκτες επίδοσης μεμονωμένων και συνδυασμένων τεστ για την ανίχνευση προκαρκινικών αλλοιώσεων (CIN2+) του τραχήλου της μήτρας.

|                     | Ευαισθησία                                                                                                 | Ειδικότητα                                                                                                   |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>HR HPV+</b>      |  100<br>(91.4-100)        |  90.32<br>(89.33-91.24)   |
| <b>HPV16+ OR18+</b> | 58.54<br>(42.11-73.68)                                                                                     |  97.5<br>(96.95-97.97)    |
| <b>HPV16+</b>       | 39.02<br>(24.2-55.5)                                                                                       | 98.24<br>(97.77-98.63)                                                                                       |
| <b>PAP Ascus+</b>   |  53.66<br>(37.42-69.34) |  96.84<br>(96.24-97.38) |

## β) Πως διαχειριζόμαστε ένα θετικό hr HPV αποτέλεσμα;

**Απάντηση:** Η διαλογή (triage) γυναικών με θετικό hrHPV (14 τύποι) επιτυγχάνεται με τυποποίηση για τους HPV 16,18 και κυτταρολογικά για τις γυναίκες που είναι θετικές για hr HPV και αρνητικές για τους τύπους HPV16,18 σύμφωνα με τον αλγόριθμο.



# Long – Term Absolute Risk of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 3 or Worse Following Human Papillomavirus Infection: Role of Persistence.

Susanne K. Kjaer et. al. October 2010 JNCI.

## “ THE DANISH COHORT ”

Πρώτη εξέταση t=0

Ετος: 1991

Πληθυσμός: 11088 ♀

Ηλικία: 20-29

- Γυναικολογική εξέταση
- Pap test
- Λήψη δείγματος
  - α) HPV High Risk
  - β) HPV Typing

Συνεχίζουν γυναίκες με

Pap Φυσιολογικό

2 έτη

Δεύτερη εξέταση t=b1 (base line)

Ετος: 1993

Πληθυσμός: 8656 ♀

7482 ♀ (Pap Φυσιολογικό)



Παρακολούθηση για 12 έτη  
(έως το 2006)

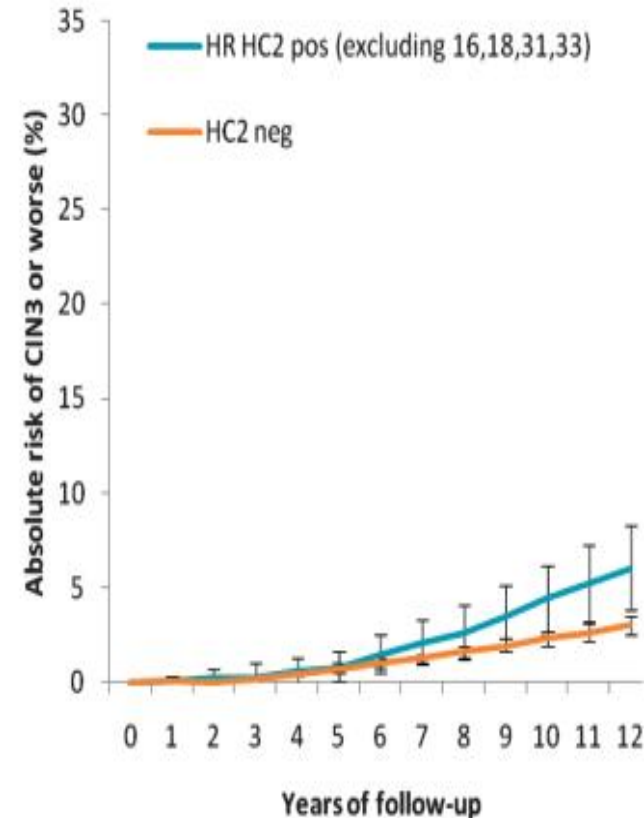
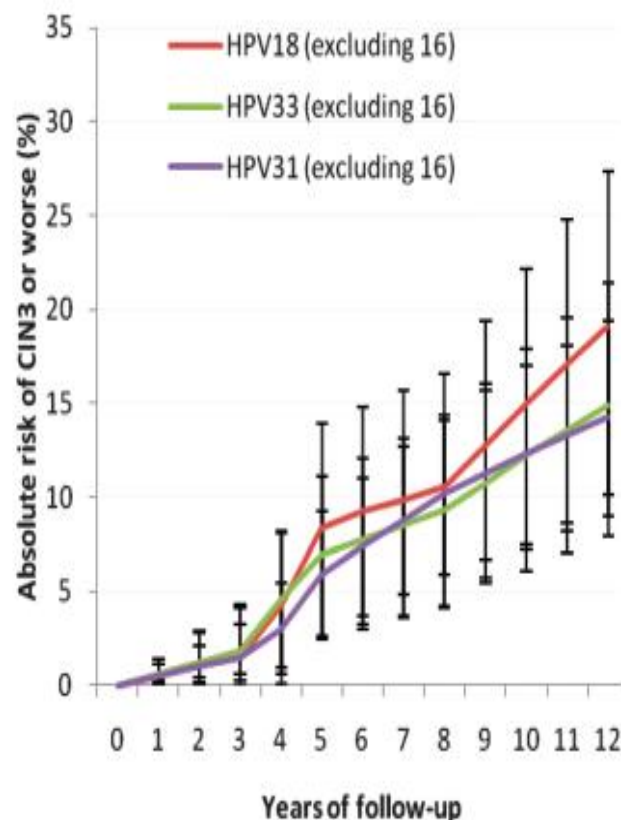
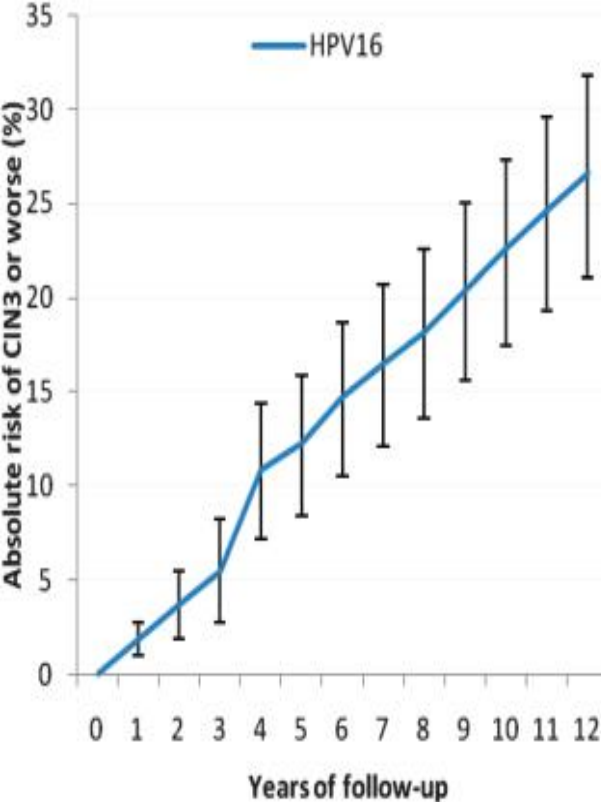
- Pap test / 3 έτη
- Γυναικολογική εξέταση
- Κολποσκοπικά
- Βιοψία

Το 2007 αξιολογούνται τα HPV test

Εμμένουσα HPV λοίμωξη : HPV (+) t=0, t=b1

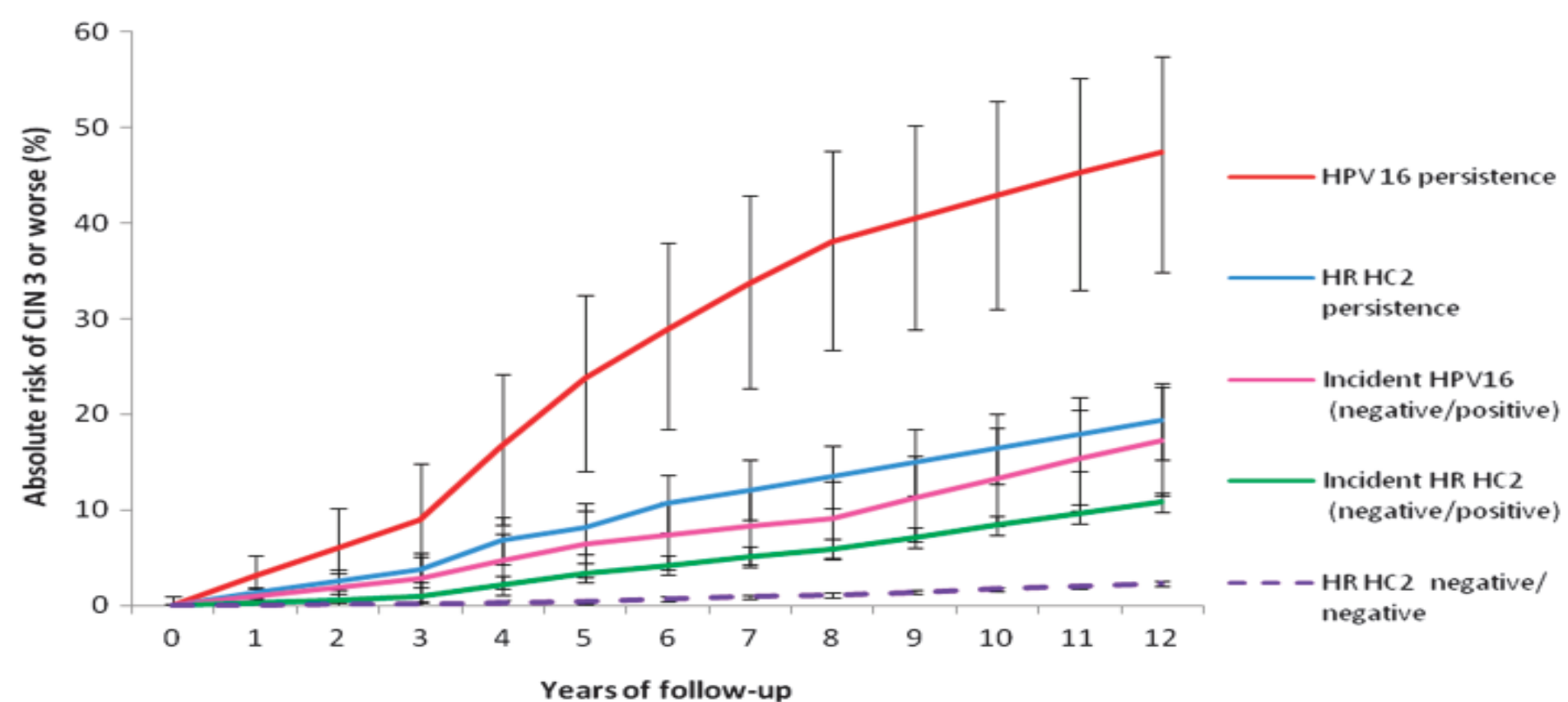
Νέα λοίμωξη : HPV (-) → t=0, HPV (+) → t=b1

HR HPV Prevalence at baseline (1281 ♀, 17%)



Absolute risk after one HPV positive test (**at baseline**) for a specific High Risk HPV Type or for High risk types (13 types, HC2) for CIN3, CIN3+ after 12 years

|               |               |        |       |
|---------------|---------------|--------|-------|
| <b>HPV 16</b> | <b>26%</b>    | HPV 45 | 6.4 % |
| <b>HPV 18</b> | <b>15.4 %</b> | HPV 39 | 0.0 % |
| HPV 33        | 12.8 %        | HPV 59 | 0.0 % |
| HPV 31        | 9.8 %         | HPV 68 | 0.0 % |
| HPV 35        | 9.1 %         | HPV 53 | 0.0 % |
| HPV 58        | 8.3 %         | HPV 66 | 0.0 % |



Absolute risks of developing cervical cancer intraepithelial neoplasia grade 3 (CIN3) or worse in women with normal cytological findings at baseline in relation to various measures of HPV status

|                                                    |                          |
|----------------------------------------------------|--------------------------|
| <b>HPV 16 persistence = pos (t=0) / pos (t=bl)</b> | <b>Risk CIN3: 47.4 %</b> |
| <b>HRHC2 persistence = pos (t=0) / pos (t=bl)</b>  | <b>Risk CIN3: 19.3 %</b> |
| <b>Incident HPV16 = neg (t=0) / pos (t=bl)</b>     | <b>Risk CIN3: 17.3 %</b> |
| <b>Incident HRHC2 = neg (t=0) / pos (t=bl)</b>     | <b>Risk CIN3: 7 %</b>    |
| <b>HR negative = neg (t=0) / neg (t=bl)</b>        | <b>Risk CIN3: 2 %</b>    |

- Ποια hr HPV test είναι κατάλληλα για πρωταρχικό προσυμπτωματικό έλεγχο;





|  | HPV<br>GENOTYPE | Diagnostic<br>Sensitivity | Diagnostic<br>Specificity | PPV | NPV    |
|--|-----------------|---------------------------|---------------------------|-----|--------|
|  | 6               | 93,75                     | 100                       | 100 | 99,54  |
|  | 11              | 100,00                    | 100                       | 100 | 100,00 |
|  | 16              | 100,00                    | 100                       | 100 | 100,00 |
|  | 18              | 100,00                    | 100                       | 100 | 100,00 |
|  | 26              | 100,00                    | 100                       | 100 | 100,00 |
|  | 31              | 100,00                    | 100                       | 100 | 100,00 |
|  | 33              | 100,00                    | 100                       | 100 | 100,00 |
|  | 35              | 100,00                    | 100                       | 100 | 100,00 |
|  | 39              | 100,00                    | 100                       | 100 | 100,00 |
|  | 40              | 100,00                    | 100                       | 100 | 100,00 |
|  | 42              | 100,00                    | 100                       | 100 | 100,00 |
|  | 43              | 100,00                    | 100                       | 100 | 100,00 |
|  | 44              | 100,00                    | 100                       | 100 | 100,00 |
|  | 45              | 100,00                    | 100                       | 100 | 100,00 |
|  | 51              | 100,00                    | 100                       | 100 | 100,00 |
|  | 52              | 100,00                    | 100                       | 100 | 100,00 |
|  | 53              | 96,67                     | 100                       | 100 | 99,50  |
|  | 54              | 100,00                    | 100                       | 100 | 100,00 |
|  | 56              | 100,00                    | 100                       | 100 | 100,00 |
|  | 58              | 95,00                     | 100                       | 100 | 99,53  |
|  | 59              | 100,00                    | 100                       | 100 | 100,00 |
|  | 61              | 100,00                    | 100                       | 100 | 100,00 |
|  | 62              | 91,67                     | 100                       | 100 | 99,55  |
|  | 66              | 100,00                    | 100                       | 100 | 100,00 |
|  | 68              | 100,00                    | 100                       | 100 | 100,00 |
|  | 70              | 100,00                    | 100                       | 100 | 100,00 |
|  | 71              | 100,00                    | 100                       | 100 | 100,00 |
|  | 72              | 100,00                    | 100                       | 100 | 100,00 |
|  | 73              | 100,00                    | 100                       | 100 | 100,00 |
|  | 81              | 100,00                    | 100                       | 100 | 100,00 |
|  | 82              | 100,00                    | 100                       | 100 | 100,00 |
|  | 83              | 100,00                    | 100                       | 100 | 100,00 |
|  | 84              | 92,31                     | 100                       | 100 | 99,54  |
|  | 85              | ---                       | 100                       | --- | 100,00 |
|  | 89              | 100,00                    | 100                       | 100 | 100,00 |

**Απάντηση:** Οι εταιρείες ACS/ASCCP/ASCP υπογραμμίζουν την αναγκαιότητα χρησιμοποίησης hrHPV test που έχουν αξιολογηθεί και εγκριθεί

# **The Predictors Studies (1, 2 & 3)**

**A comparison of tests for high grade CIN  
in women with abnormal smears  
and  
in a screening population**

**Jack Cuzick**

L Cadman, J Austin, D Mesher, A Ahmad, L Ambroisine,  
L Ashdown-Barr, L Ho, G Terry, S Liddle, WP Soutter,  
D Lyons, C Bergeron, M Stoler, M Young, A Szarewski



Barts and The London  
Queen Mary's School of Medicine and Dentistry

CANCER RESEARCH UK



## **Aim**

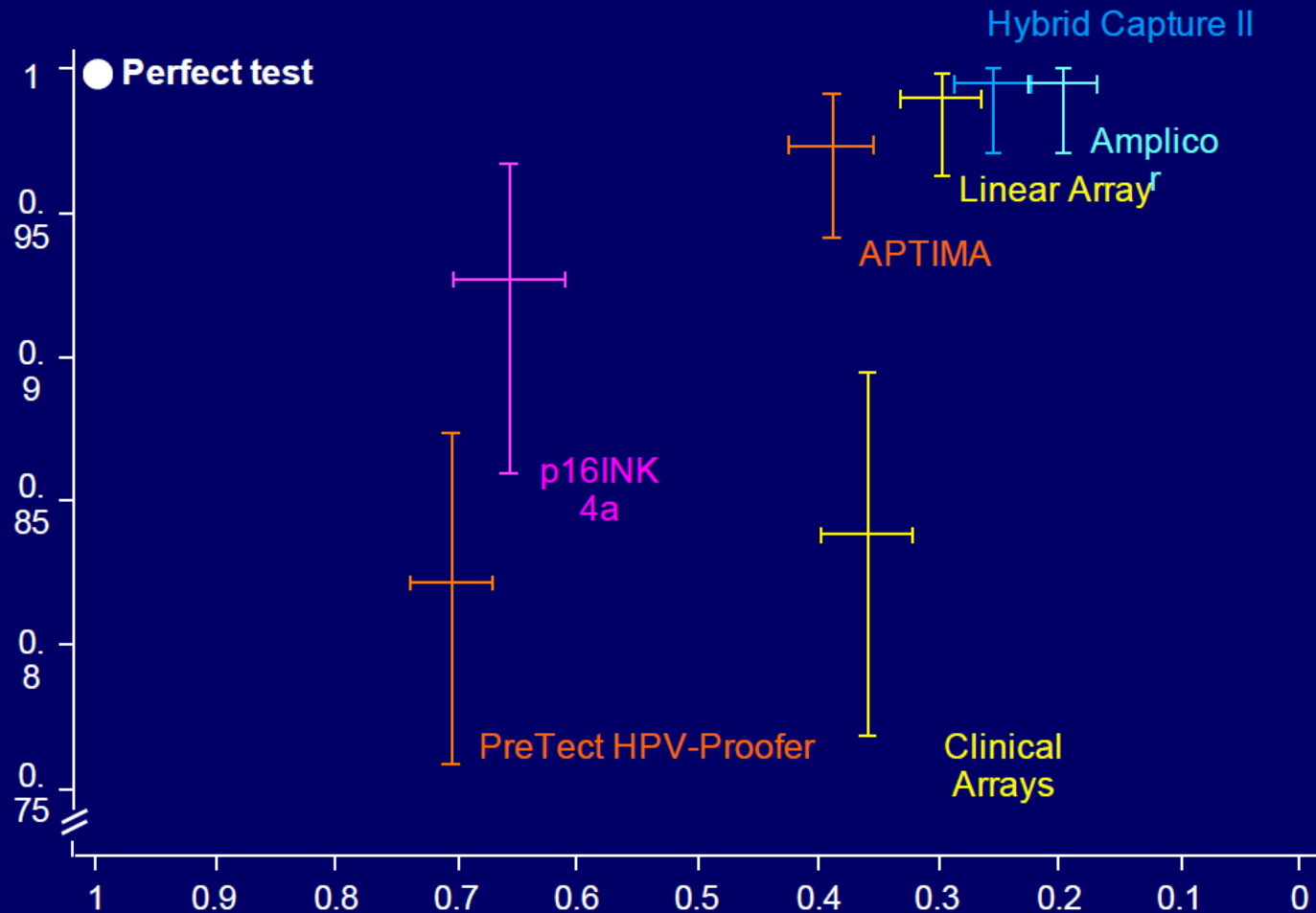
**To evaluate and compare the sensitivity and specificity of several adjunctive tests for the detection of high-grade disease (CIN2+ and CIN3+) in a referral population**

# Tests evaluated – Predictors 1

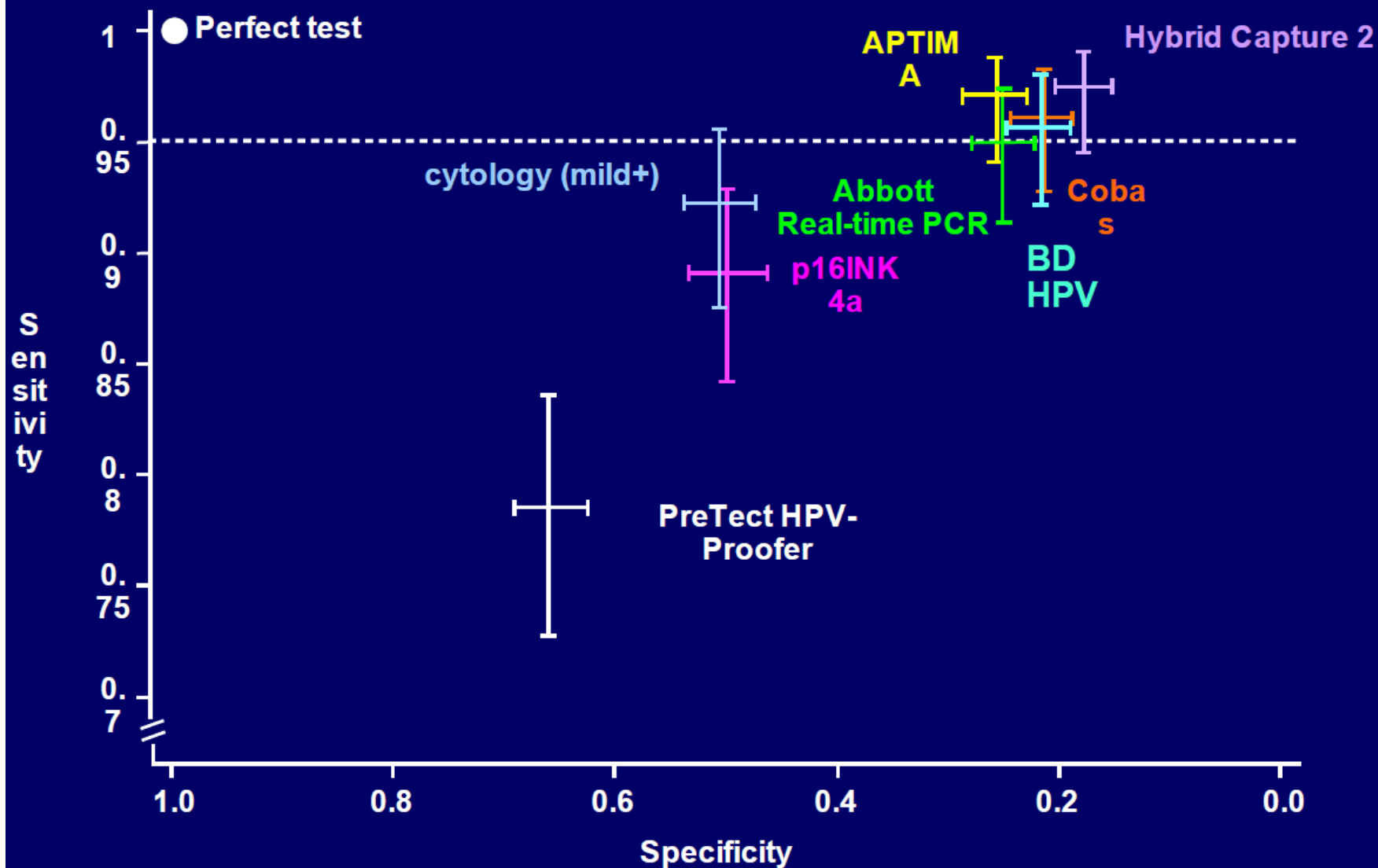
(From a liquid PreservCyt® sample)

- Hybrid Capture II (Digene)
- Amplicor (Roche)
- PreTect HPV-Proofer (NorChip)
- APTIMA HPV assay (Gen-Probe)
- Linear Array (Roche)
- Clinical Arrays (Genomica)
- p16INK4a immunocytochemistry (MTM) (on a subset)

# Summary graph – Detection of CIN3+

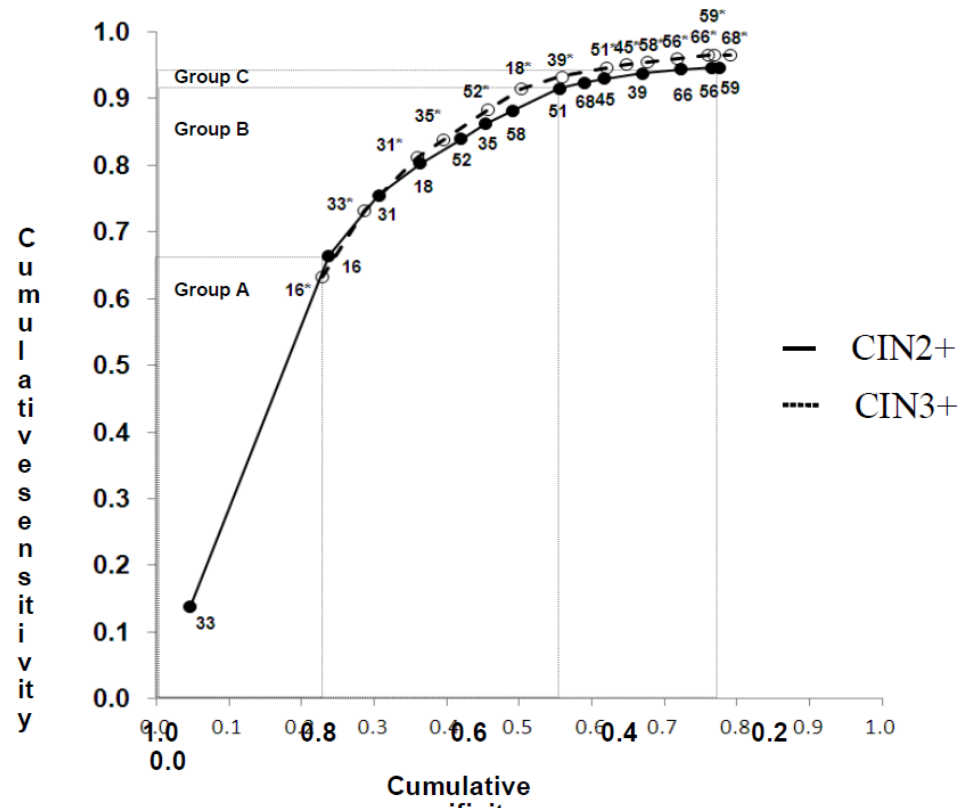


# Summary graph – Detection of CIN3+





ROC curve of cumulative sensitivity and specificity  
genotypes are ordered according to PPV



# 3 Groups According to PPV

Based on referral patients

- Group A - Types 16 & 33
  - ∅ Very High Risk
- Group B - Types 31, 18\*, 52, 35, 58
  - ∅ High Risk
  - ∅ Type 18 important due to endocervical lesions
- Group C - Types 51, 68, 45\*, 39, 66, 56, 59
  - ∅ Intermediate Risk

Systematic review

2020 list of human papillomavirus assays suitable for primary cervical cancer screening

Meta-Analysis

Clin Microbiol Infect. 2021 Aug;27(8):1083-1095. doi: 10.1016/j.cmi.2021.04.031. Epub 2021 May 8.

## Abstract

**Background:** Only clinically validated HPV assays can be accepted in cervical cancer screening.

**Objectives:** To update the list of high-risk HPV assays that fulfil the 2009 international validation criteria (Meijer-2009).

**Data sources:** PubMed/Medline, Embase, Scopus, references from selected studies; published in January 2014 to August 2020.

**Study eligibility criteria:** HPV test validation studies and primary screening studies, involving testing with an index HPV test and a comparator HPV test with reporting of disease outcome (occurrence of histologically confirmed cervical precancer; CIN2+).

**Participants:** Women participating in cervical cancer screening.

**Interventions:** Testing with an index and a comparator HPV test of clinician-collected cervical specimens and assessment of disease outcome (<CIN2, CIN2+). Comparator HPV assays were HC2, GP5+/6+ PCR-EIA, recommended in validation guidelines, or tests with consistent previous validations.

**Methods:** Assessment of relative clinical accuracy (including non-inferiority statistics index vs comparator assay) and test reproducibility in individual studies; random effects meta-analyses of the relative clinical sensitivity and specificity of index vs comparator tests.

**Results:** Seven hrHPV DNA tests consistently fulfilled all validation criteria in multiple studies using predefined test positivity cut-offs (Abbott RealTime High Risk HPV, Anyplex II HPV HR Detection, BD Onclarity HPV Assay, Cobas 4800 HPV Test, HPV-Risk Assay, PapilloCheck HPV-Screening Test and Xpert HPV). Another assay (Alinity m HR HPV Assay) was fully validated in one validation study. The newer Cobas 6800 HPV Test, was validated in two studies against Cobas 4800. Other tests partially fulfilled the international validation criteria (Cervista HPV HR Test, EUROArray HPV, HybriBio's 14 High-Risk HPV, LMNX Genotyping Kit GP HPV, MALDI-TOF, RIATOL qPCR and a number of other in-house developed assays) since the non-inferior accuracy was reached after a posteriori cut-off optimization, inconsistent accuracy findings in different studies, and/or insufficient reproducibility assessment. The APTIMA HPV Assay targeting E6/E7 mRNA of hrHPV was fully validated in one formal validation study and showed slightly lower pooled sensitivity but higher specificity than the standard comparator tests in seven screening studies. However, the current international validation criteria relate to DNA assays. The additional requirement for longitudinal performance data required for non-DNA based HPV assays was not assessed in this review.

**Conclusions:** Eleven hrHPV DNA assays fulfil all requirements for use in cervical cancer screening using clinician-collected specimens.

# One Platform, 29 Tests - Same Cartridge

1 **Accurate:** results

2 **Fast:** answers

3 **Easy:** to use



Delivering **A Better Way** to realize the benefits of molecular diagnostics

# Xpert® HPV Workflow



Obtain one appropriately collected and labeled cervical specimen\*.

1



Transfer 1ml of cervical specimen to the cartridge.

2



Insert cartridge and start test

3

## Supported Sample Type

\*Cervical cells collected in PreservCyt® Solution (Hologic Corp.)



# High Risk HPV Testing with Xpert® HPV

- **14 hrHPV genotype detection by RT-PCR**
  - HPV 16 and HPV 18/45 call-outs
  - Other hrHPV genotypes reported in three groups
- **E6/E7 oncogenes target** assures correct results in case of L1 deletion
- **Reporting of hrHPV DNA in captured cervical cells** for improved performance
- **On-board controls for each individual sample**
  - Probe Check Control (PCC)
  - Sample Adequacy Control (SAC)
- **Risk Stratification in less than 60 minutes**



**Combine rapidity, accuracy  
and reproducibility**

# Specimen, Targets and Probes

- **Specimen**

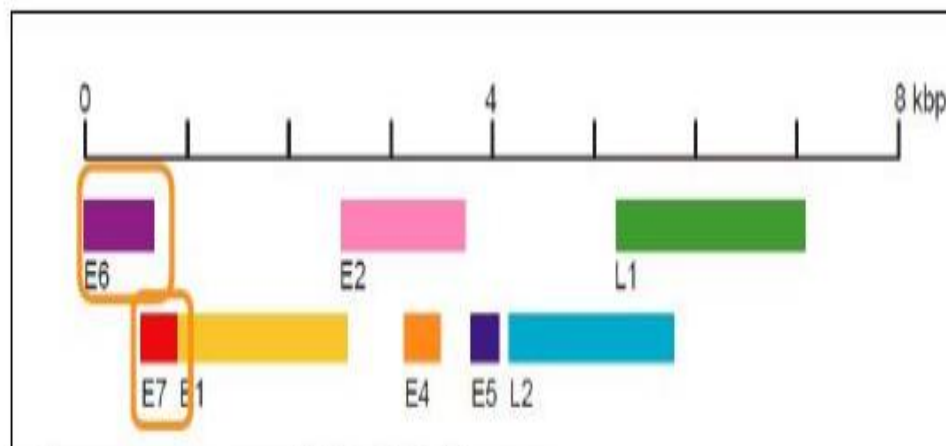
- Cervical cells collected in PreservCyt® Solution
- Specimens pre-treated with Glacial Acetic Acid (GAA) have also been validated for use with the Xpert HPV Assay.

- **Target**

- High Risk HPV types

- **Probes**

- 1 probe binds to the SAC
- Remaining probes bind depending on the presence of HR HPV types



# Intended Use

The Xpert HPV Assay is a qualitative in vitro test for the detection of the **E6/E7 region** of the viral DNA genome from **14 high risk HPV types in a single analysis**. Xpert HPV specifically identifies types HPV16 and HPV 18/45 in two distinct detection channels, and reports 11 other High-risk types (31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 and 68) in a pooled result.

- Detection of HPV16 and HPV 18/45 and 11 other High-risk types

- **Specimen**

- Cervical cells collected in PreservCyt® Solution

Specimens pre-treated with Glacial Acetic Acid (GAA) have also been validated for use with the Xpert HPV Assay.

|           | HPV Types Detected   |
|-----------|----------------------|
| HPV 16    | HPV 16               |
| HPV 18_45 | HPV {18 and 45}      |
| P3        | HPV {31,35,33,52,58} |
| P4        | HPV {51,59}          |
| P5        | HPV {39,68,56,66}    |

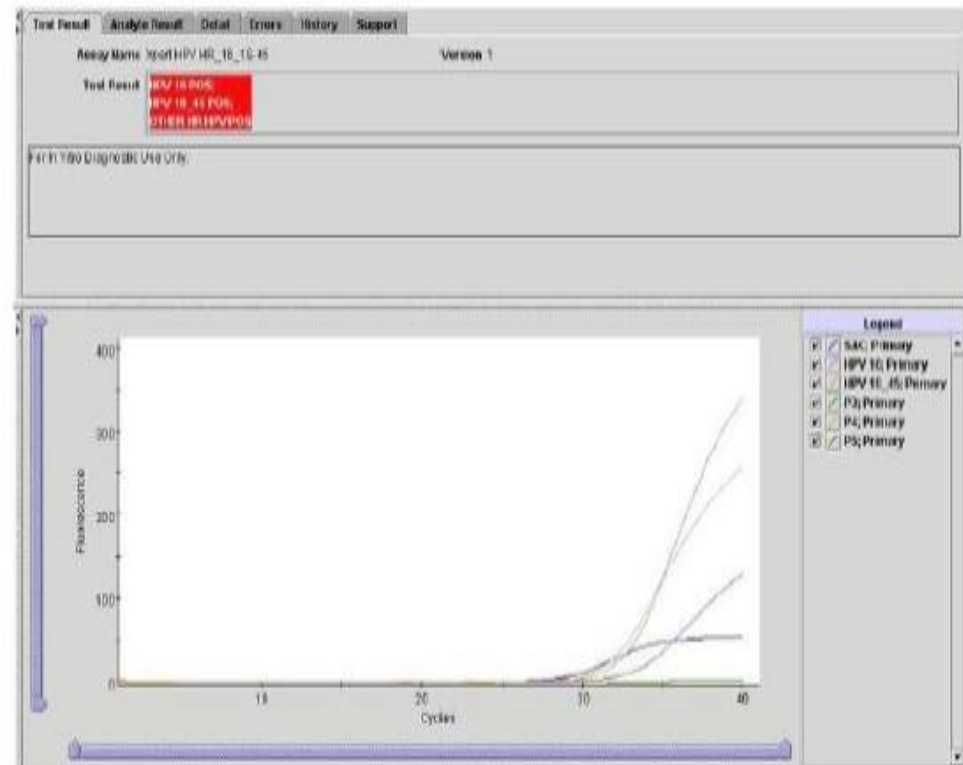


# Xpert® HPV Concept

| Channel | Analyte Targets                                             |
|---------|-------------------------------------------------------------|
| 1       | HPV 16                                                      |
| 2       | HPV 18, 45                                                  |
| 3       | HPV 31, 33, 35, 52, 58                                      |
| 4       | HPV 51, 59                                                  |
| 5       | HPV 39, 56, 66, 68                                          |
| 6       | SAC<br>( <u>S</u> pecimen <u>A</u> dequacy <u>C</u> ontrol) |



Pooled  
Result



HPV 16 Positive, HPV\_18-45 Positive, Other HR HPV Positive.  
(Results using the Xpert HPV HR\_16\_18\_45 test module)

# Xpert® HPV

| <b>Test Reagent Kit</b>                                       | Xpert HPV                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |        |                                          |                          |    |                 |    |           |    |        |    |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|------------------------------------------|--------------------------|----|-----------------|----|-----------|----|--------|----|
| <b>Catalog Number</b>                                         | GXHPV-CE-10                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |        |                                          |                          |    |                 |    |           |    |        |    |
| <b>Technology</b>                                             | Real-time PCR                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |        |                                          |                          |    |                 |    |           |    |        |    |
| <b>Targets</b>                                                | HR HPV (14 type screen); HPV 16 and HPV 18/45 call-out only<br>HR HPV screen with 16 HPV and 18/45 type call-out                                                                                                                                                                                                |        |                                          |                          |    |                 |    |           |    |        |    |
| <b>Batch or On-Demand</b>                                     | On-Demand                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |        |                                          |                          |    |                 |    |           |    |        |    |
| <b>Minimum Batch Size</b>                                     | 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |        |                                          |                          |    |                 |    |           |    |        |    |
| <b>Sample Types</b>                                           | Cervical cells collected in Preservcyt®                                                                                                                                                                                                                                                                         |        |                                          |                          |    |                 |    |           |    |        |    |
| <b>Sample Types Pretreated with GAA (glacial acetic acid)</b> | Cervical cells collected in Preservcyt®                                                                                                                                                                                                                                                                         |        |                                          |                          |    |                 |    |           |    |        |    |
| <b>Sample Extraction</b>                                      | Automated/integrated                                                                                                                                                                                                                                                                                            |        |                                          |                          |    |                 |    |           |    |        |    |
| <b>Precision Pipetting</b>                                    | Not Required                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |        |                                          |                          |    |                 |    |           |    |        |    |
| <b>Sample Volume</b>                                          | 1 mL                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |        |                                          |                          |    |                 |    |           |    |        |    |
| <b>TAT</b>                                                    | 56 minutes                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |        |                                          |                          |    |                 |    |           |    |        |    |
| <b>Controls: Sample Adequacy (SAC)</b>                        | ✓                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |        |                                          |                          |    |                 |    |           |    |        |    |
| <b>Controls: Probe Function/Detection</b>                     | ✓                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |        |                                          |                          |    |                 |    |           |    |        |    |
| <b>Limit of Detection</b>                                     | <table> <thead> <tr> <th>Target</th><th>Copy level HPV DNA plasmids/PCR reaction</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HPV 16,18,31,33,45,51,59</td><td>10</td></tr> <tr> <td>HPV 35,52,56,68</td><td>15</td></tr> <tr> <td>HPV 39,58</td><td>20</td></tr> <tr> <td>HPV 66</td><td>30</td></tr> </tbody> </table> | Target | Copy level HPV DNA plasmids/PCR reaction | HPV 16,18,31,33,45,51,59 | 10 | HPV 35,52,56,68 | 15 | HPV 39,58 | 20 | HPV 66 | 30 |
| Target                                                        | Copy level HPV DNA plasmids/PCR reaction                                                                                                                                                                                                                                                                        |        |                                          |                          |    |                 |    |           |    |        |    |
| HPV 16,18,31,33,45,51,59                                      | 10                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |        |                                          |                          |    |                 |    |           |    |        |    |
| HPV 35,52,56,68                                               | 15                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |        |                                          |                          |    |                 |    |           |    |        |    |
| HPV 39,58                                                     | 20                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |        |                                          |                          |    |                 |    |           |    |        |    |
| HPV 66                                                        | 30                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |        |                                          |                          |    |                 |    |           |    |        |    |

## Cervical specimens in Preservcyt

### Clinical Performance Relative To ≥ CIN2 Disease Status<sup>a</sup>

|                    |       |
|--------------------|-------|
| <b>Sensitivity</b> | 90.9% |
| <b>Specificity</b> | 43.5% |

### Clinical Performance Relative To ≥ CIN3 Disease Status<sup>a</sup>

|                    |       |
|--------------------|-------|
| <b>Sensitivity</b> | 94.5% |
| <b>Specificity</b> | 41.3% |

|                                       |                                                              |
|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <b>Sample Stability in Preservcyt</b> | 2-30 °C/6 months after date of collection                    |
| <b>Kit Storage</b>                    | 2-28 °C                                                      |
| <b>Commercial Controls</b>            | Refer to Package Insert or Contact Cepheid Technical Support |

<sup>a</sup> Preservcyt® Solution (Hologic Corporation)

<sup>a</sup> Point estimates for performance in a colposcopy referral population. For details, refer to Package Insert.



Not available in all countries. Not available in the United States.

CORPORATE HEADQUARTERS EUROPEAN HEADQUARTERS [www.Cepheidinternational.com](http://www.Cepheidinternational.com)

904 Caribbean Drive  
Sunnyvale, CA 94089 USA

TOLL FREE +1.888.336.2743  
PHONE +1.408.541.4191  
FAX +1.408.541.4192

Vira Soleth  
81470 Maurens-Scopont France

PHONE +33.563.82.53.00  
FAX +33.563.82.53.01  
EMAIL [cepheid@cepheideurope.fr](mailto:cepheid@cepheideurope.fr)

3011-02





# Xpert® HPV fulfills criteria<sup>1</sup> for use in primary cervical cancer screening<sup>2</sup>

*Accurately detect HPV infection with Xpert HPV. **Help prevent cervical cancer.***

|                                               | Required  | Xpert HPV Result | 95% Confidence Interval |
|-----------------------------------------------|-----------|------------------|-------------------------|
| Relative clinical sensitivity for $\geq$ CIN2 | >0.90     | 0.984            | 0.931-1.040             |
| Relative clinical specificity for $\leq$ CIN1 | >0.98     | 1.006            | 0.997-1.016             |
| Intra-laboratory reproducibility              | LCB* >87% | 96.9%            | 95.0-98.2%              |
| Inter-laboratory agreement                    | LCB* >87% | 97.8%            | 96.2-98.9%              |

\* Lower confidence bound

## References:

1. "Meijer Guidelines": Meijer CJ, et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women of 30 years and older. Int J Cancer. 2009 Feb 1;124(3):516-20.
2. Cuschieri K, et al. Performance of a cartridge based assay for the detection of clinically significant HPV infection lessons from VALGENT (Validation of HPV Genotyping Tests). J Clin Microbiol. 2016 Jul 6.



In Vitro Diagnostic Medical Device

## CORPORATE HEADQUARTERS

904 Caribbean Drive  
Sunnyvale, CA 94089 USA

TOLL FREE +1.888.336.2743

PHONE +1.408.541.4191

FAX +1.408.541.4192

## EUROPEAN HEADQUARTERS

Vira Soleih  
81470 Maurens-Scopont, France

PHONE +33.563.82.53.00

FAX +33.563.82.53.01

EMAIL [cepheid@cepheideurope.fr](mailto:cepheid@cepheideurope.fr)

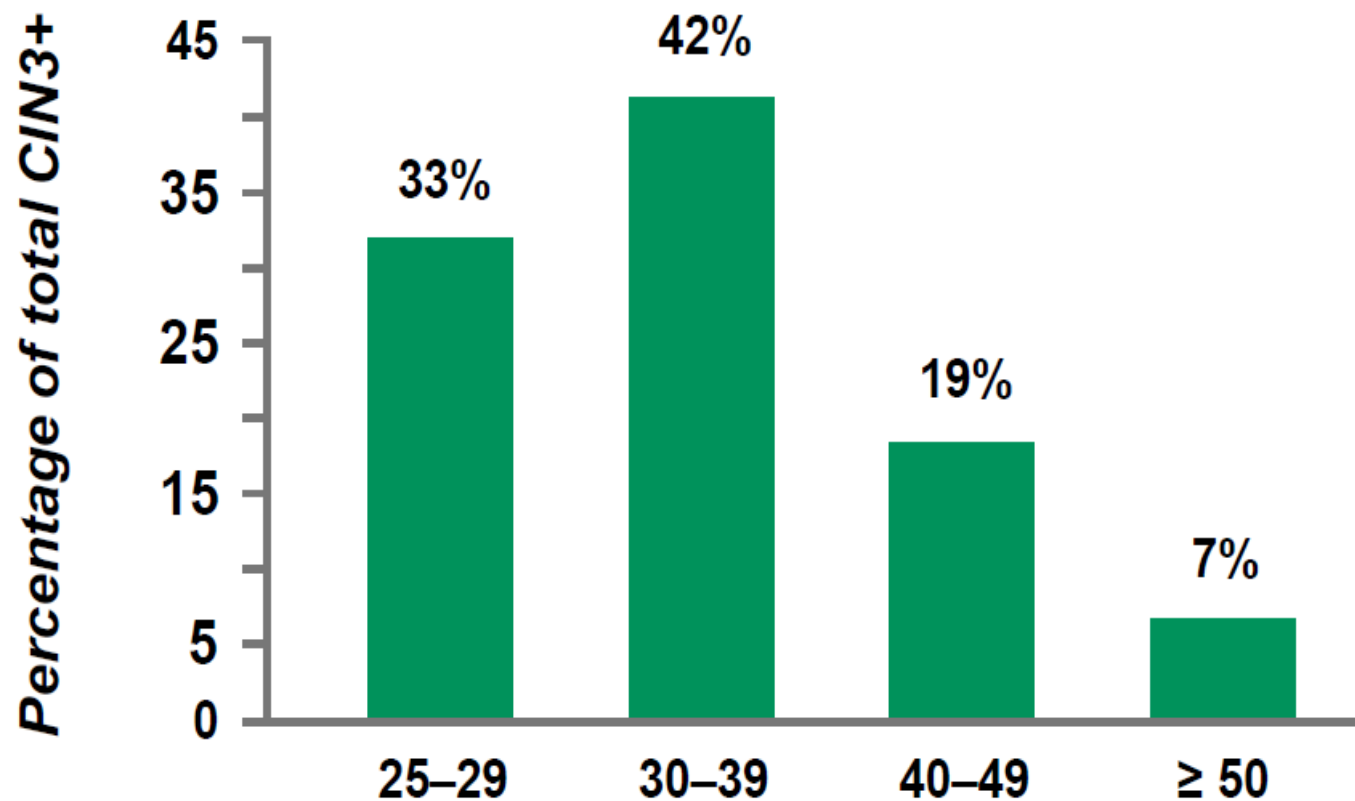
[www.Cepheidinternational.com](http://www.Cepheidinternational.com)



**γ) Σε ποια ηλικία πρέπει να ξεκινάει ο έλεγχος με hr HPV;**

**Απάντηση:** Η έναρξη σε ηλικία 25 ετών προσφέρει το μεγαλύτερο πλεονέκτημα για έλεγχο με hrHPV test. Πρωταρχικός προσυμπτωματικός έλεγχος με hrHPV με γονοτύπηση για HPV16,18, και κυτταρολογικά για θετικές γυναίκες με hrHPV εκτός HPV 16,18 διπλασιάζει μεν τον αριθμό των απαραίτητων κολποσκοπήσεων αλλά ανιχνεύει 54% περισσότερα CIN 3+ σε σχέση με την ίδια στρατηγική αλλά με έναρξη στα 30 έτη

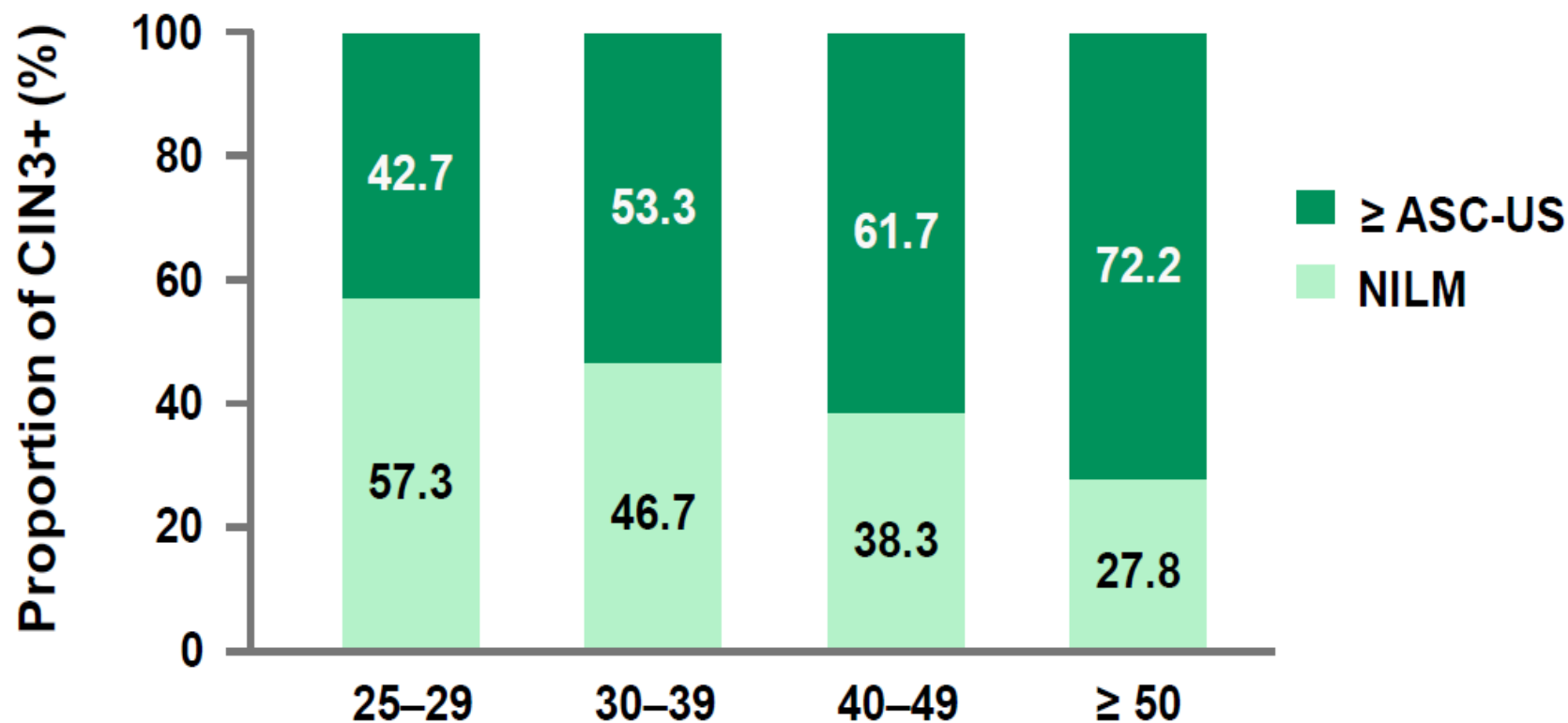
# Distribution of CIN3+ by Age



**More CIN3+ disease in women 25-29 than in women ≥ 40**

Percentages shown are for hrHPV-positive women with CIN3+, n=252.  
Huh W, *et al.* 27<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference,  
Berlin, Germany, September 17-22, 2011, OP-229.

# Proportion of CIN3+ in Women with NILM Cytology is Highest in Women Aged 25–29 Years



**The majority of CIN3+ disease in women 25-29 is in women with NILM**

Percentages shown are for hrHPV+ women with CIN3+, n=252.  
Huh W, *et al.* 27<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference,  
Berlin, Germany, September 17–22, 2011, OP-229.

**δ) Πόσο συχνά πρέπει να γίνεται έλεγχος με hrHPV test;**

**Απάντηση:** Επανελέγχος μετά από ένα αρνητικό hrHPV test δεν πρέπει να πραγματοποιείται νωρίτερα από 3 έτη Ronco et al. Προσυμπτωματικός έλεγχος με hrHPV ανά πενταετία είναι ασφαλέστερος από προσυμπτωματικό έλεγχο ανά τριετία με κυτταρολογία.

*Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: following of four European randomised controlled trials*

*Lancet 2014; 3883(9916):524-32*



ε) Ποια είναι η επίδοση του hrHPV σε σχέση με ταυτόχρονο έλεγχο μέσω hrHPV + κυτταρολογίας;

**Cage et al.:** Αποτελέσματα από 1.000.000 γυναίκες. Ένα αρνητικό hrHPV test ανά τριετία είναι το ίδιο ή περισσότερο αποτελεσματικό από co-testing (HPV + κυτταρολογία) ανά πενταετία.

Reassurance against future risk of precancer and cancer conferred by a negative human papillomavirus test.

J Nat. Cancer Inst. 2014; 106(8): 1-4.

# Προσυμπτωματικός έλεγχος για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας

**Δεκέμβριος 2014**

**Σύνταξη νέας ενδιάμεση οδηγίας \* από την**

- 1) SGO (Society for Gynecologic Oncology)
- 2) ASCCP (American Society for Colposcopy and Cervican Pathology)

Η χρήση πρωταρχικού προσυμπτωματικού ελέγχου για τον HPV μέσω εγκεκριμένης από τον FDA εξέτασης \*\* σε γυναίκες ηλικίας > 25 ετών, **κρίνεται ως αποτελεσματική εναλλακτική επιλογή** έναντι των υφισταμένων συστάσεων προσυμπτωματικού ελέγχου με χρήση της κυτταρολογικής εξέτασης Παπανικολάου μόνο ή με χρήση εξέτασης Παπανικολάου σε συνδυασμό με την εξέταση HPV.

*\*Huh WK, et. al. Use of primary high risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: Interim clinical guidance, Gynecol Oncol (2015)*

**\*\* Cobas HPV 4800 Roche**

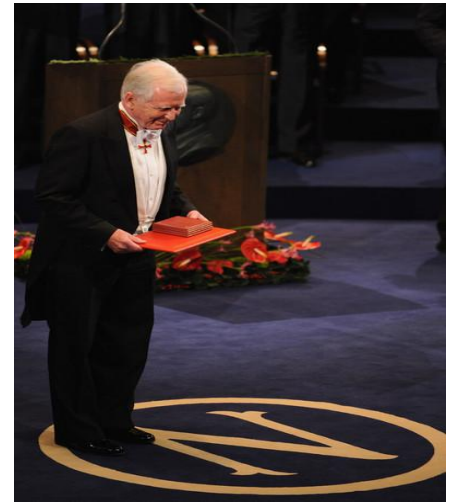
# Κατευθυντήριες οδηγίες για τον πληθυσμιακό έλεγχο έναντι του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας 2021

|                         | ACS                                                                                                                                                                                                | RACGP                                                             | NHS                                                               | ΕΜΓΕ                                                                                                     |
|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ηλικία<br/>21-24</b> | Κανένας έλεγχος                                                                                                                                                                                    | Κανένας έλεγχος                                                   | Κανένας έλεγχος                                                   | Κυτταρολογική εξέταση κάθε 3 χρόνια                                                                      |
| <b>Ηλικία<br/>25-29</b> | Έλεγχος με HR HPV DNA ανά 5ετία (προτείνεται)<br>Συνδυασμός κυτταρολογίας και HR HPV DNA κάθε 5 χρόνια αποτελεί αποδεκτή εναλλακτική<br>Η κυτταρολογία κάθε 3 χρόνια αποτελεί αποδεκτή εναλλακτική | Έλεγχος με HR HPV DNA test και επί θετικού αποτελέσματος test ΠΑΠ | Έλεγχος με HR HPV DNA test και επί θετικού αποτελέσματος test ΠΑΠ | Κυτταρολογική εξέταση κάθε 3 χρόνια                                                                      |
| <b>Ηλικία<br/>30-65</b> | Έλεγχος με HR HPV DNA ανά 5ετία (προτείνεται)<br>Συνδυασμός κυτταρολογίας και HR HPV DNA κάθε 5 χρόνια αποτελεί αποδεκτή εναλλακτική<br>Η κυτταρολογία κάθε 3 χρόνια αποτελεί αποδεκτή εναλλακτική | Έλεγχος με HR HPV DNA test και επί θετικού αποτελέσματος test ΠΑΠ | Έλεγχος με HR HPV DNA test και επί θετικού αποτελέσματος test ΠΑΠ | Έλεγχος ανά τριετία με συνδυασμό κυτταρολογίας και HR HPV DNA                                            |
| <b>Ηλικία<br/>65+</b>   | Δε χρειάζεται περαιτέρω έλεγχος εφόσον μια σειρά προηγούμενων αποτελεσμάτων για μεγάλη χρονική περίοδο ήταν αρνητικά                                                                               | Έλεγχος με HR HPV DNA test και επί θετικού αποτελέσματος test ΠΑΠ | Έλεγχος με HR HPV DNA test και επί θετικού αποτελέσματος test ΠΑΠ | Δε χρειάζεται περαιτέρω έλεγχος εφόσον υπάρχουν τουλάχιστον 3 αρνητικά αποτελέσματα την τελευταία 10ετία |

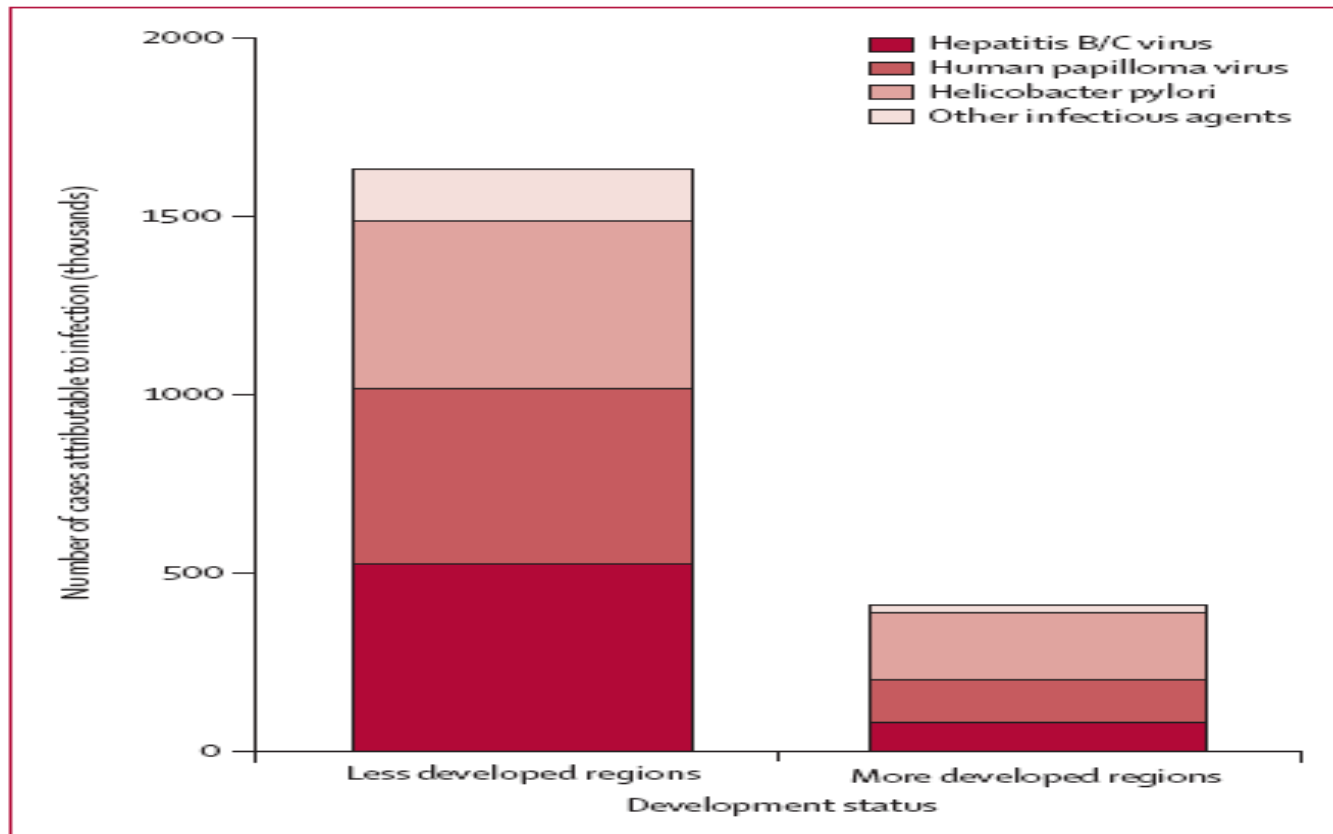
# Αναθεωρημένες οδηγίες της ASCCP 2019 για την πορεία διαχείρισης κάθε περιστατικού

| Πρόσφατο αποτέλεσμα<br>HR HPV test         | Πρόσφατο αποτέλεσμα<br>test ΠΑΠ | Προηγούμενο<br>αποτέλεσμα HPV | Κατευθυντήριες οδηγίες<br>ASCCP 2019                                                          |
|--------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Αρνητικό</b>                            | ASC-US                          | Άγνωστο                       | <b>Επανάληψη HPV test</b> με ή χωρίς test ΠΑΠ σε 3 χρόνια                                     |
| <b>Αρνητικό</b>                            | LGSIL                           | Άγνωστο                       | <b>HPV test</b> με ή χωρίς test ΠΑΠ σε 1 χρόνο                                                |
| Θετικό                                     | NILM                            | Άγνωστο                       | <b>HPV test</b> με ή χωρίς test ΠΑΠ σε 1 χρόνο                                                |
| <b>Θετικό για HPV 16 ή/και HPV 18</b>      | NILM                            | <b>Δεν αξιολογείται</b>       | <b>Κολποσκόπηση</b>                                                                           |
| <b>Θετικό για HPV 16 ή/και HPV 18</b>      | ASC-US ή LGSIL                  | <b>Δεν αξιολογείται</b>       | <b>Κολποσκόπηση</b>                                                                           |
| Θετικό                                     | ASC-US ή LGSIL                  | Άγνωστο                       | Κολποσκόπηση                                                                                  |
| Θετικό για HPV εκτός του HPV 16 ή αρνητικό | HGSIL                           |                               | Κολποσκόπηση                                                                                  |
| Θετικό για HPV 16                          | HGSIL                           |                               | Προτιμάται: Ταχεία θεραπεία σε ηλικία $\geq 25$ ετών ή κολποσκόπηση εάν το επιθυμεί η ασθενής |

# HPV εμβόλια

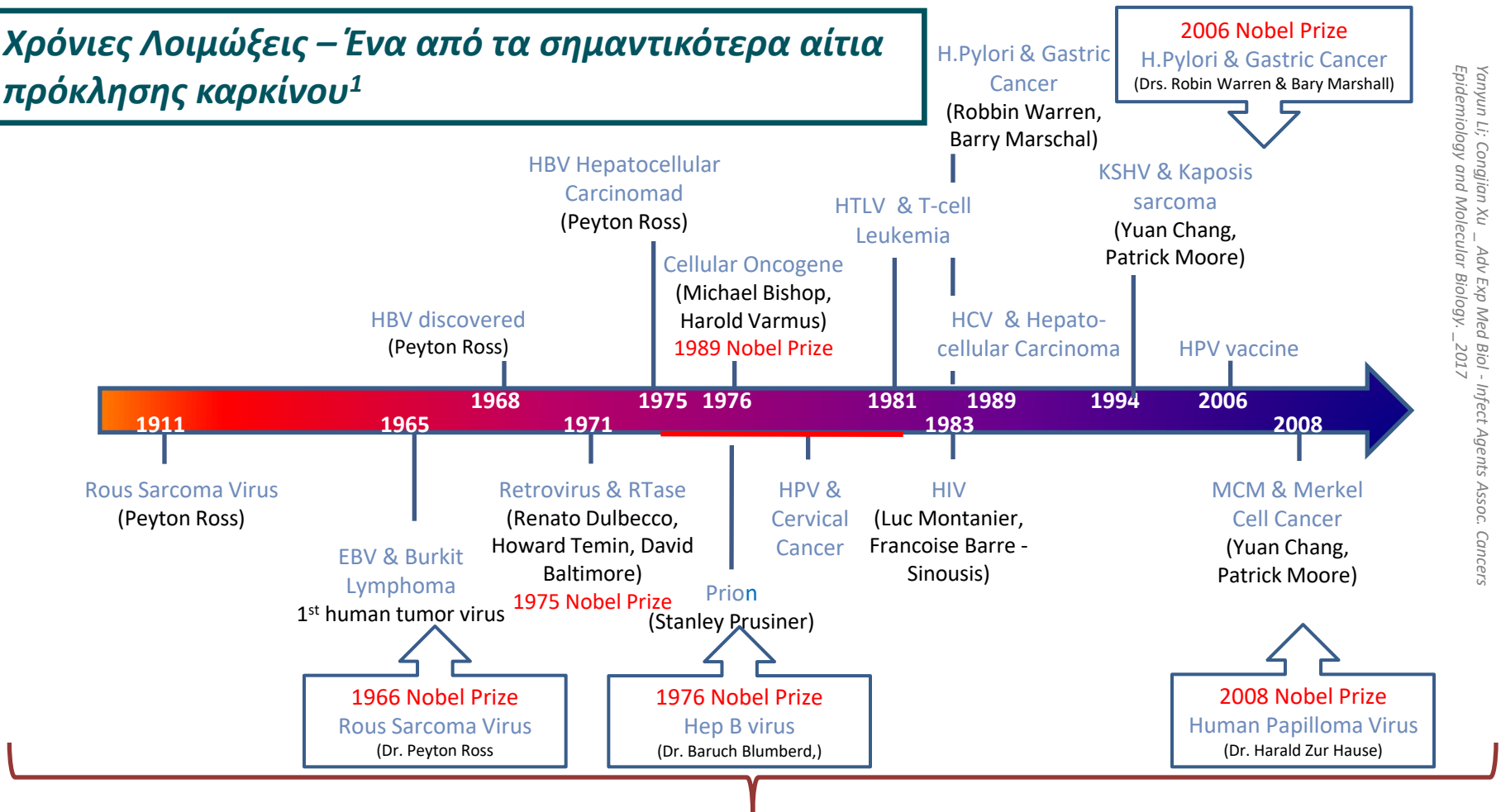


Το 16-18% των περιστατικών των καρκίνων παγκοσμίως οφείλονται σε λοίμωξη. Ο ιός HPV είναι ένας από τους 4 σημαντικότερους λοιμογόνους παράγοντες



**Figure 2: Number of new cancer cases in 2008 attributable to infection, by infectious agent and development status**

# Χρόνιες Λοιμώξεις – Ένα από τα σημαντικότερα αίτια πρόκλησης καρκίνου<sup>1</sup>



- ☀ **>16%** των καρκίνων παγκοσμίως οφείλονται σε χρόνιες λοιμώξεις
  - ~25% στις αναπτυσσόμενες χώρες
- ☀ **99%** του παγκόσμιου πληθυσμού θα εκτεθεί σε  $\geq 1$  μικρ/σμό
- ☀ Μηχανισμός πρόκλησης νεοπλασίας : Άμεσα / Έμμεσα
- ☀ Έμμεση δράση: (π.χ. HIV, HepC )
  - Απελευθέρωση κυτταροτοξικών μορίων στο μικροπεριβάλλον του ιστού

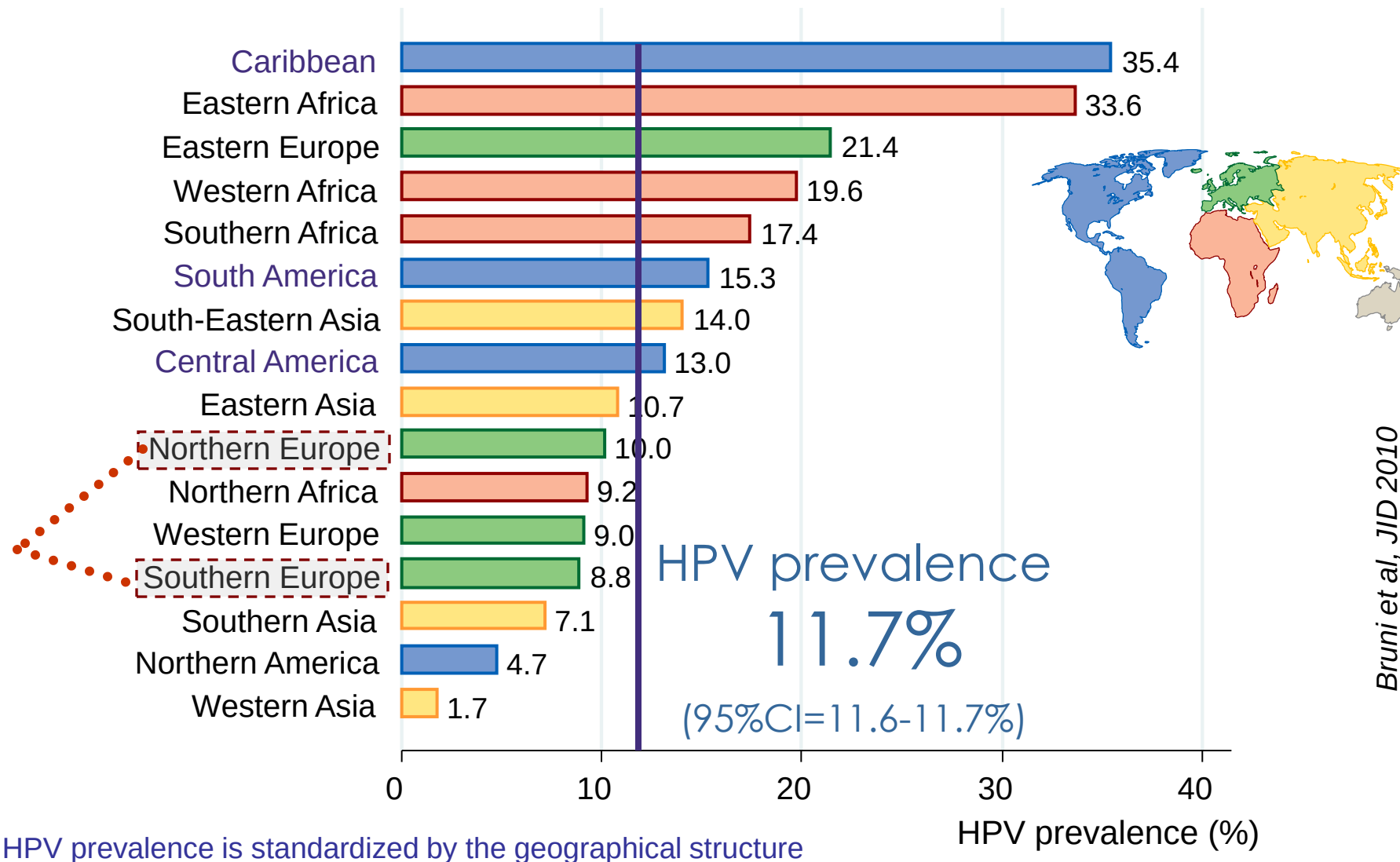
- ☀ Άμεση ογκογόνος δράση (π.χ. HPV):
  - oncogenes  $\rightarrow \uparrow$  pathological cell division
  - tumor suppressor genes  $\rightarrow \downarrow$  growth and division
  - DNA repair genes  $\rightarrow \downarrow$  maintain genomic integrity

☀ Διαθέσιμα εμβόλια: **HBV /HPV**



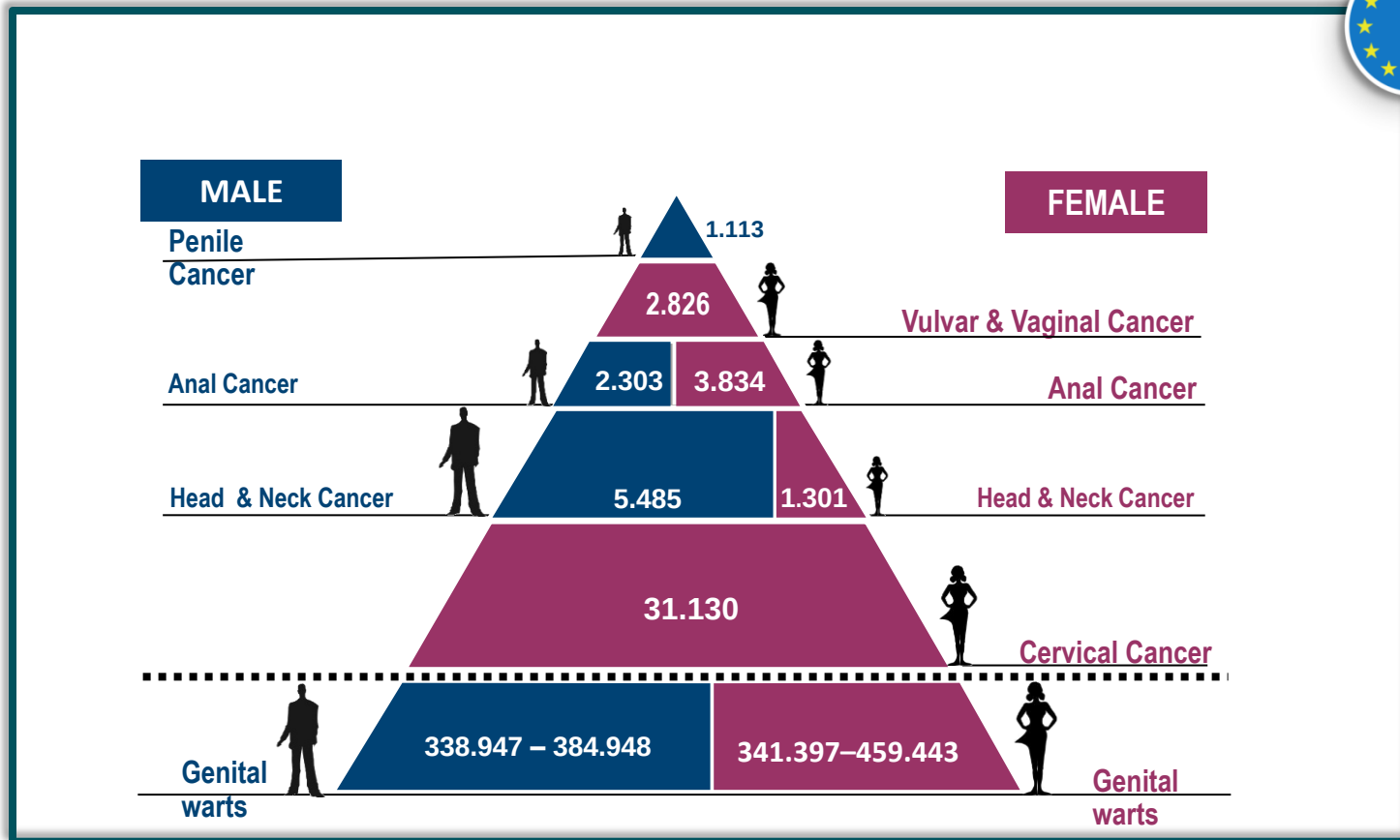
# CERVICAL HPV PREVALENCE IN WOMEN WITH NORMAL CYTOLOGY

## Meta-analysis of 1,016,719 women



# Ετήσια επίπτωση καρκίνων και γεννητικών κονδυλωμάτων

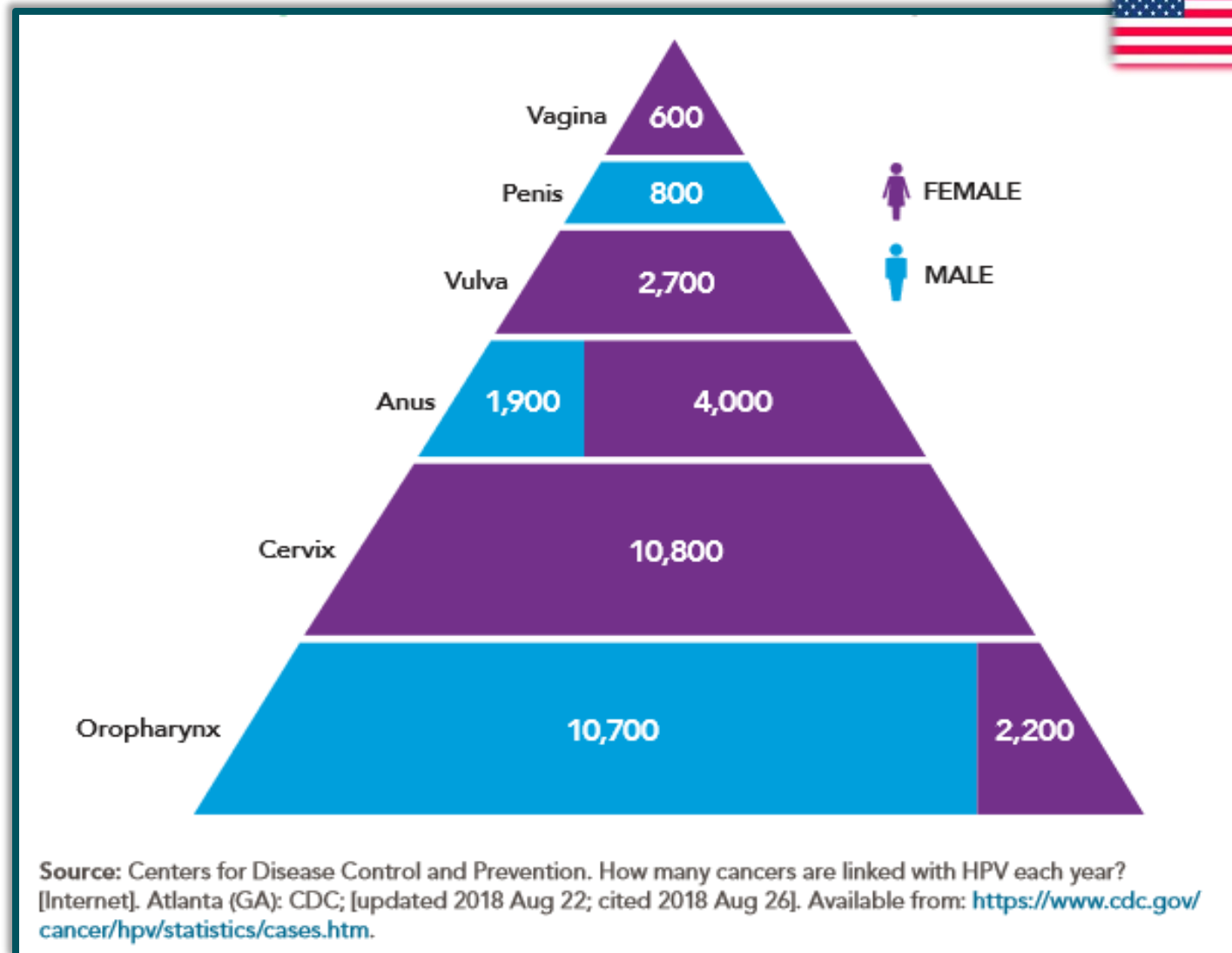
## HPV συσχετιζόμενα νοσήματα - 9ν τύποι EU 2017



\*Data are obtained from regional or national registries, depending on the country, but to be included in CI5 (IARC data base) these registries must meet the IARC's quality criteria, i.e., they must have reliable cancer registry data. We compiled data on 32 countries: 31 countries covered by the European Medicines Agency (EMA: Austria, Belgium, Bulgaria, Croatia, Cyprus, the Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Latvia, Liechtenstein, Lithuania, Luxembourg, Malta, the Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Slovenia, Slovakia, Spain, Sweden, and the United Kingdom) and one not covered by the EMA (Switzerland). Five of the 32 countries selected did not have data available in CI5 Volume X: Greece, Hungary, Liechtenstein, Luxembourg, and Romania. For Greece data from Bulgaria, Cyprus, and Central Serbia were used; (Hartwig et al. BMC Cancer 2017 ).

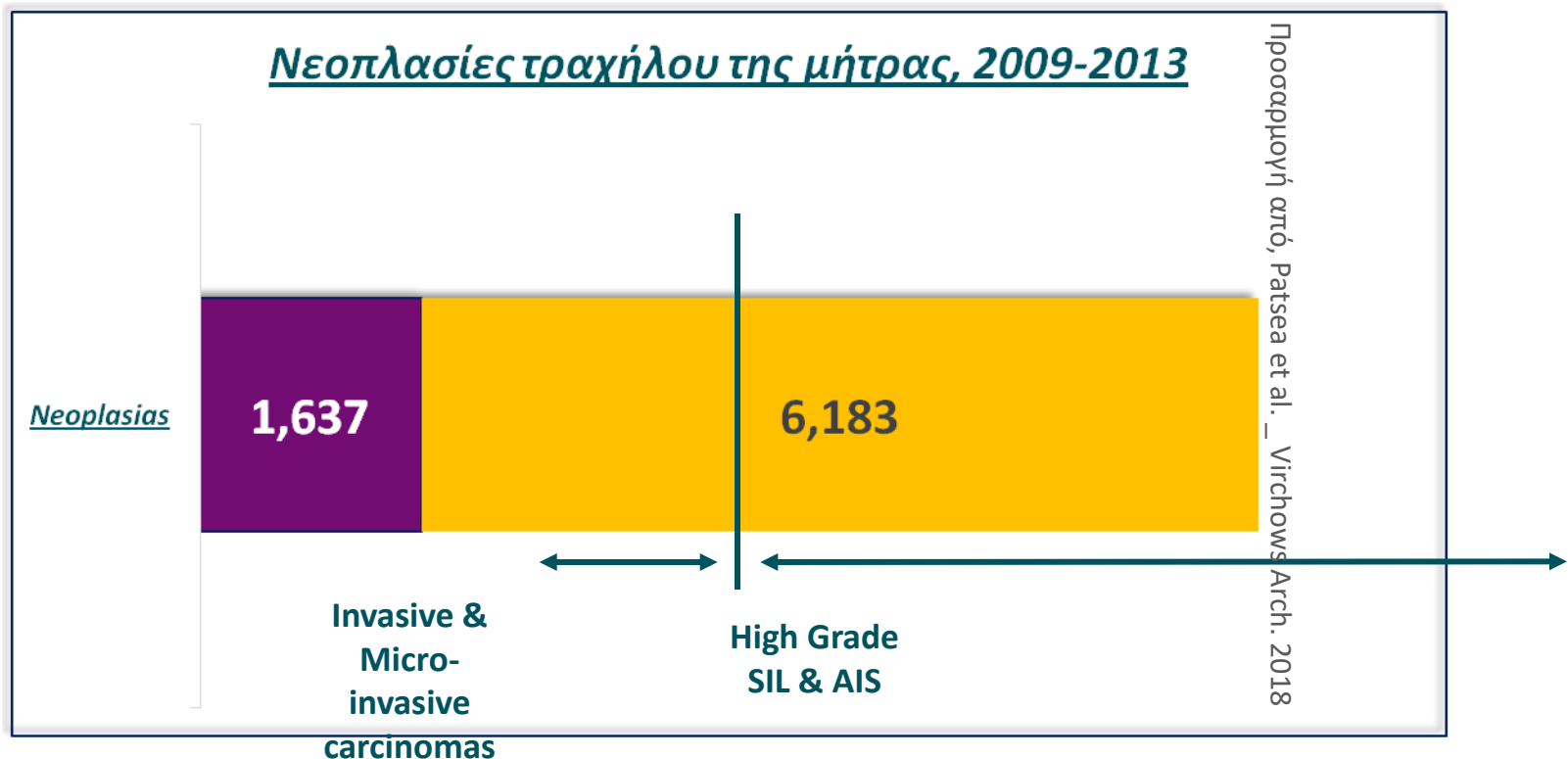
# ΗΠΑ: Ετήσια επίπτωση HPV σχετιζόμενων καρκίνων <sup>1</sup>

HPV: ένας ιός που προκαλεί νεοπλασίες (CDC, Aug 2018)



# Νεοπλασίες τραχήλου της μήτρας

Registry Ελληνικής Εταιρίας Παθολογικής Ανατομικής  
published 2018



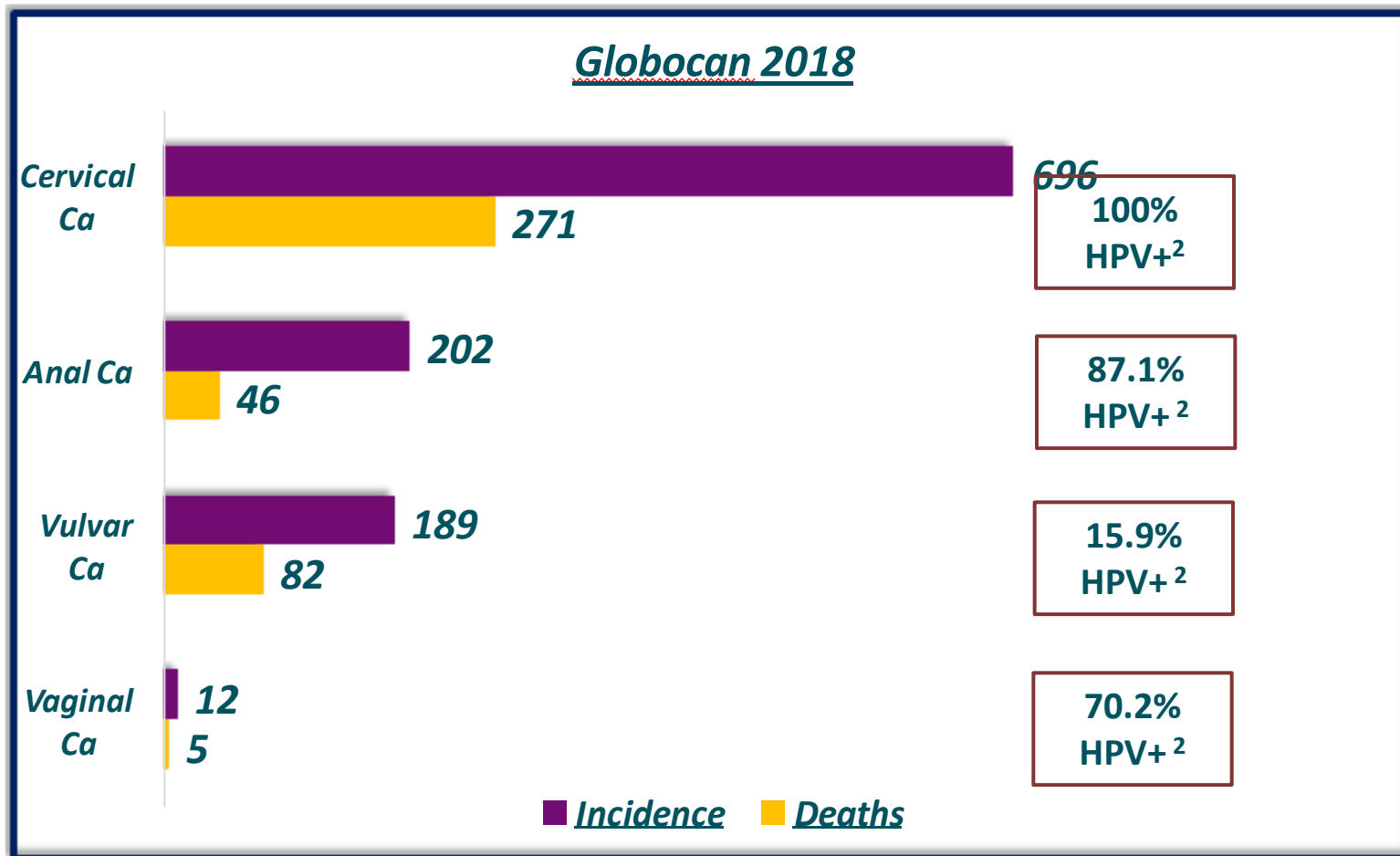
 **327 νέα περιστατικά  
καρκινωμάτων / έτος**

- ☐ Μη στατιστικά σημαντικές διαφορές στην επίπτωση ανά έτος
- ☐ Συμμετείχαν > 95% του συνόλου των εργαστηρίων του εθνικού συστήματος υγείας & 100% των εργαστηρίων των ιδιωτικών νοσοκομείων & > 80% των ιδιωτικών εργαστηρίων
- ☐ Δεν συμμετείχαν στη καταγραφή κυτταρολογικά εργαστήρια

# Επίπτωση και θνητότητα καρκίνων που σχετίζονται με τον HPV



Globocan 2018

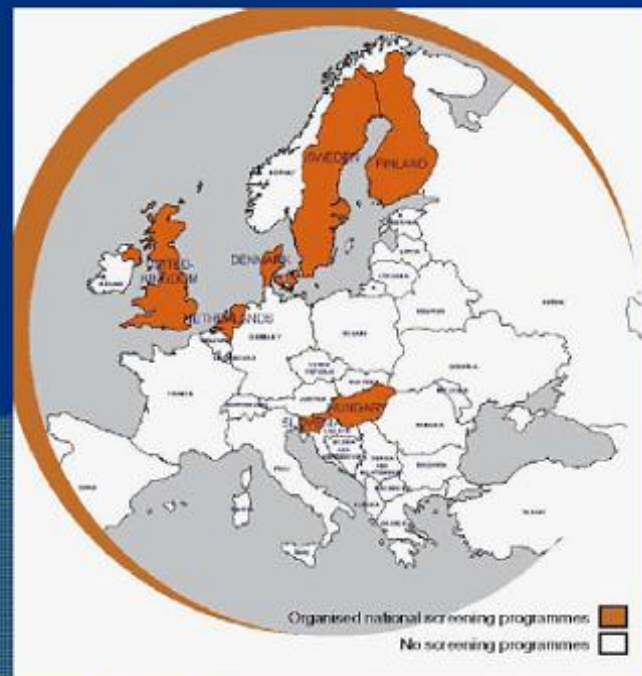
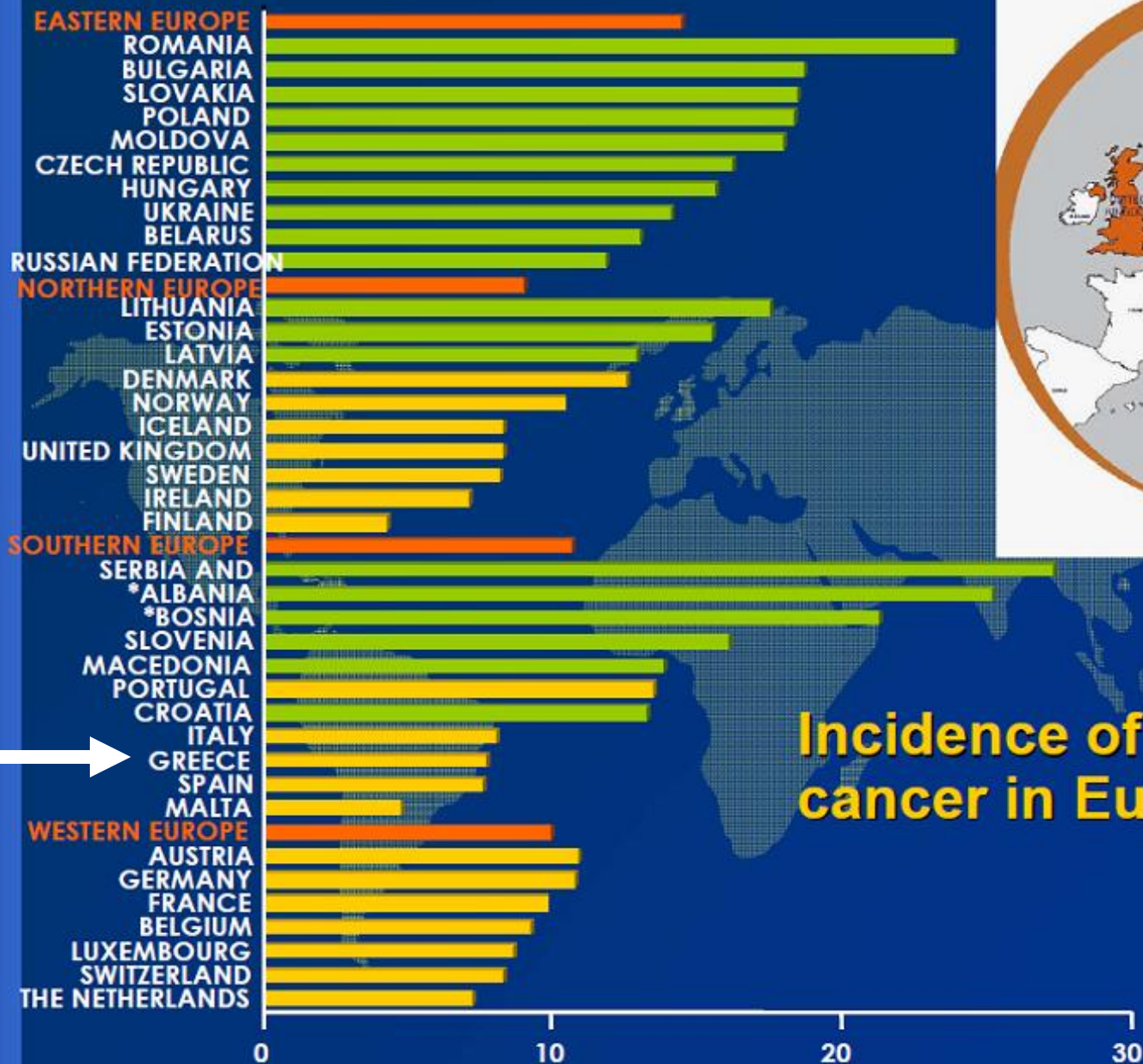


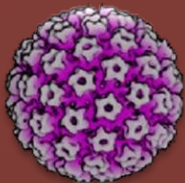
Overall, about 90% of HPV-related cancers, 80% of precancerous lesions, and 90% of genital warts are expected to be attributable to 9-valent HPV

vaccine types each year, demonstrating the important preventive potential of the 9-valent HPV vaccine in Europe

1. <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/300-greece-fact-sheets.pdf>,

last accessed on 14 Oct 2018

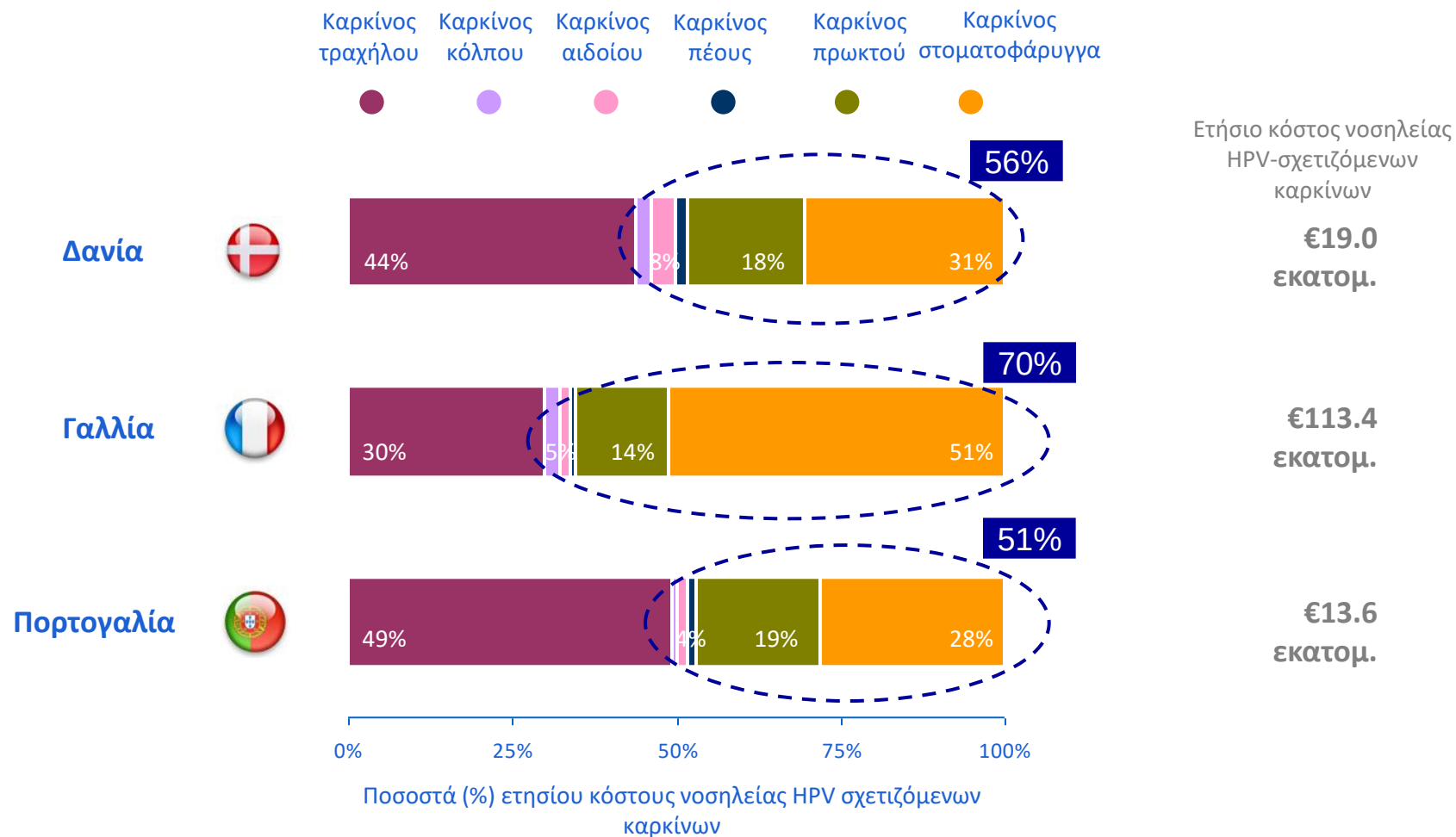




|                          | Ανεύρεση HPV | HPV 16/18 τύποι σε HPV+ καρκίνους | Ετήσια Επίπτωση                              |
|--------------------------|--------------|-----------------------------------|----------------------------------------------|
| Καρκίνος Τραχήλου Μήτρας | >99%         | 70-75%                            | 530.000                                      |
| Καρκίνος Πρωκτού         | 84%          | > 80%                             | 11.000 ♂ - 13.000 ♀                          |
| Καρκίνος Κόλπου          | 70%          | 80-90%                            | 10.000                                       |
| Καρκίνος Πέους           | 47%          | > 80%                             | 11.000                                       |
| Καρκίνος Αιδοίου         | 40%          | > 90%                             | 13.000                                       |
| Καρκίνος Κεφαλής/Λαιμού  |              |                                   | Ετήσια Επίπτωση > 500.000                    |
| Οροφάρυγγα               | 36%          | > 95%                             | $\text{HPV} + \frac{\text{♂}}{\text{♀}} = 4$ |
| Λάρυγγα                  | 36%          | > 95%                             |                                              |
| Στοματικής Κοιλότητας    | 33%          | > 95%                             |                                              |



# Οι λοιποί σχετιζόμενοι με τον HPV καρκίνοι (πλην του τραχήλου της μήτρας) ευθύνονται για το μεγαλύτερο μέρος της νοσοκομειακής οικονομικής επιβάρυνσης



Country (year): France (2006-2007); Denmark (2008); Portugal (2009) | Burden approach: societal hospital economic burden | Perspective: hospital perspective | Type(s) of costs: hospital costs (attributable to HPV-16 & 18) | analytical method: retrospective analysis of national hospital database or cancer registry (incident or prevalent patients) | Time horizon: cross-sectional (yearly basis)



# Estimated New HPV 16/18-related Cancers in Europe in Women and Men

**32,562 new cases in Europe/year**  
HPV 16/18-related in **women**

**VS**

**15,497 new cases in Europe/year**  
HPV 16/18-related in **men**



For every two cases  
of HPV 16/18 related  
cancer in Women in  
Europe, there is one  
case in Men

**2:1**

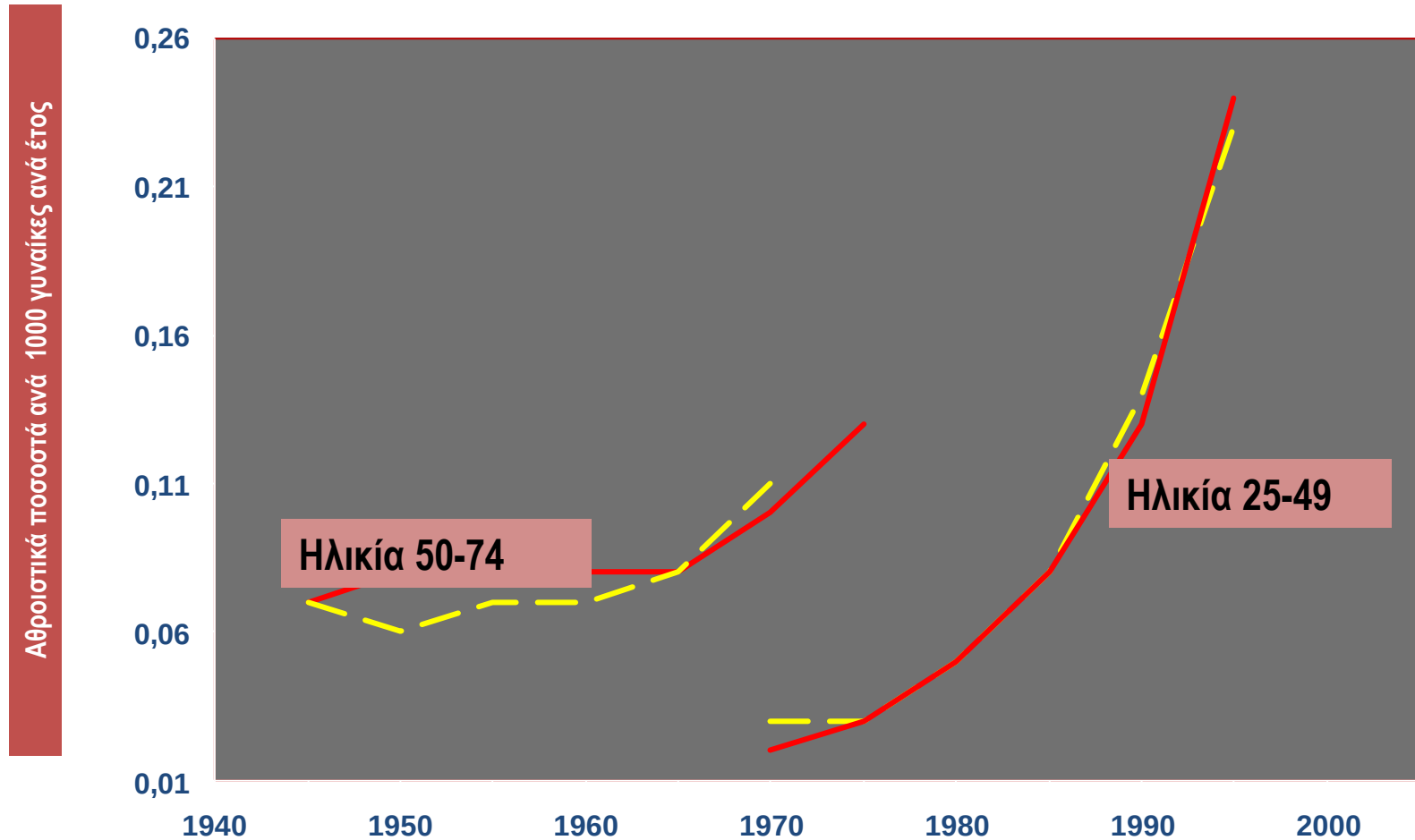


The annual number of new HPV-related cancers in Europe (27 countries = EU countries plus Iceland, Norway and Switzerland minus Greece, Hungary, Luxembourg and Romania) was estimated using Eurostat population data (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home>) and applying cancer incidence rates published by the International Agency for Research on Cancer C15 data base, Vol.IX (<http://www.iarc.fr>, **data between 1998 and 2002**). The number of cancer cases attributable to HPV, and specifically to HPV16/18, was calculated based on the most relevant prevalence estimates. Genital warts estimates presented in the pyramid are based on UK incidence rates from Desai et al. STI 2011, the upper incidence estimates in Hartwig et al. BMC Cancer 2012. HPV = human papillomavirus

# Αυξητική Τάση του Αδενοκαρκινώματος

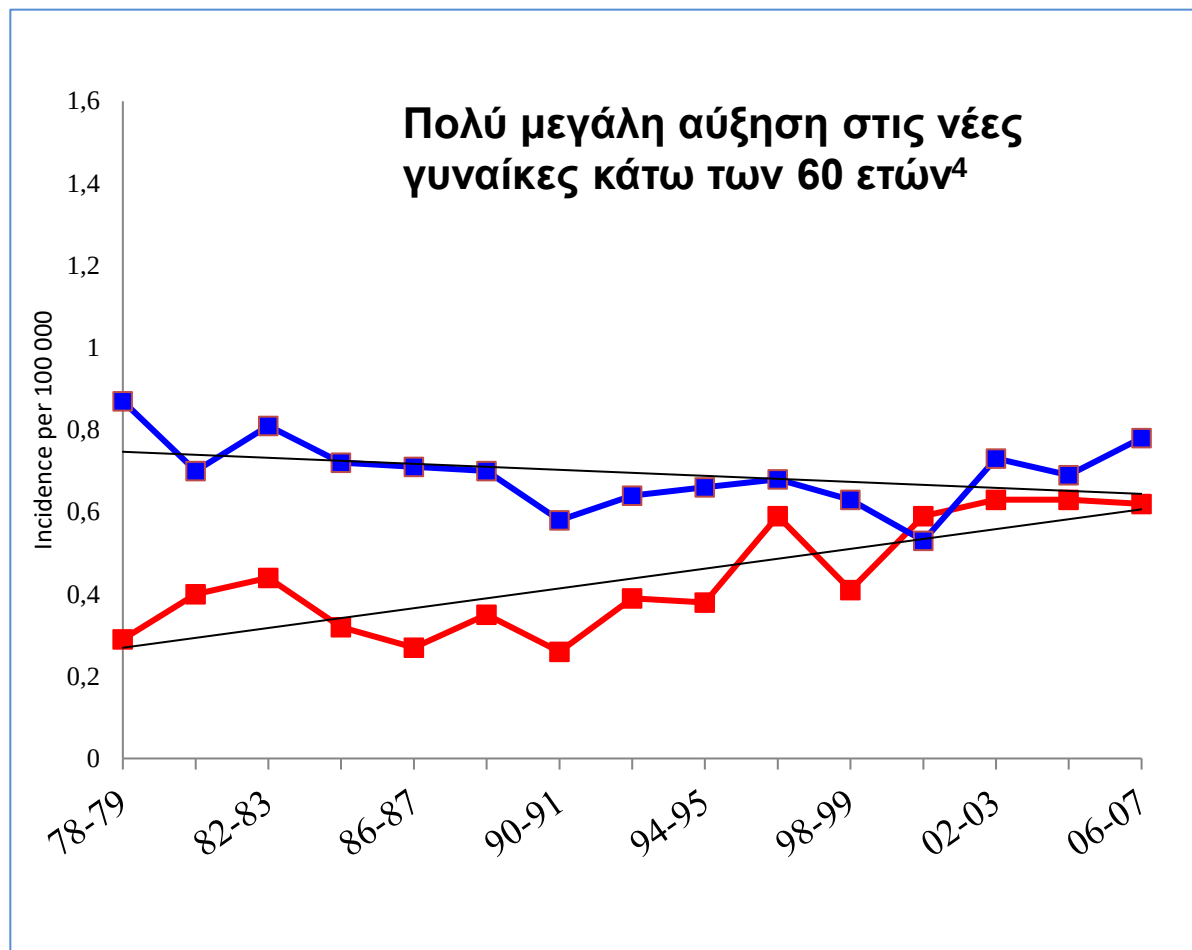
Ηνωμένο Βασίλειο

— UK, Αγγλία — UK, Σκωτία



Στις κλινικές μελέτες του Gardasil φάσης III, στο 96% των περιστατικών AIS (όλα στην ομάδα placebo) απομονώθηκε ο τύπος HPV 16 ή 18\*

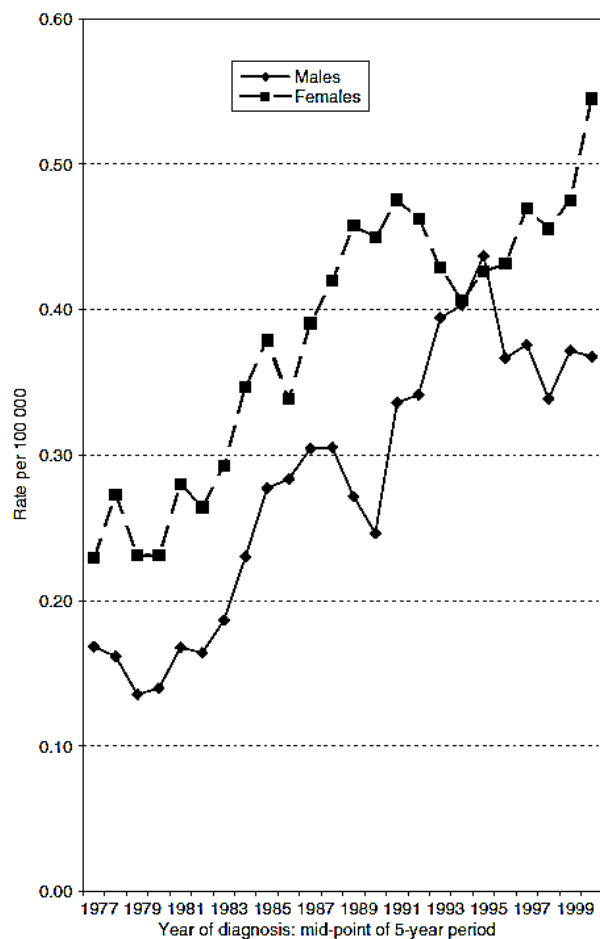
# Επίπτωση καρκίνου του αιδοίου ανά ηλικία μεταξύ 1978–2007 (στοιχεία από ΗΠΑ)



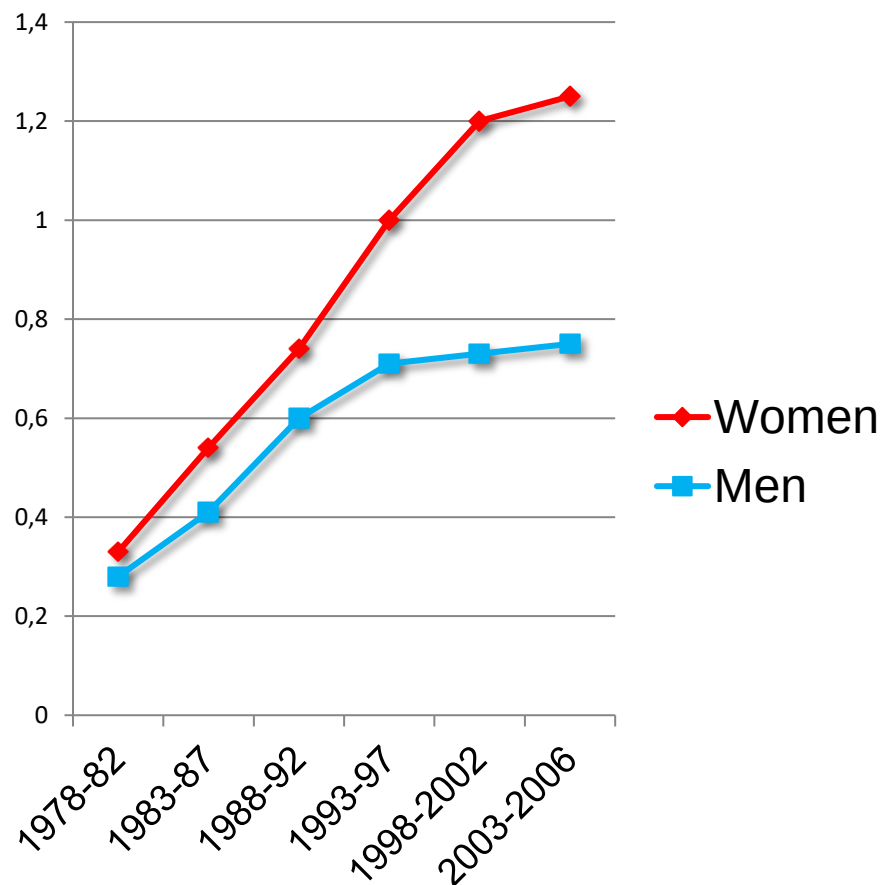
60 + years  
< 60 years

# Σταδιακή αύξηση της επίπτωσης του καρκίνου του πρωκτού στην Ευρώπη τα τελευταία 30 χρόνια και στα 2 φύλα<sup>1</sup>

## Επίπτωση καρκίνου του πρωκτού

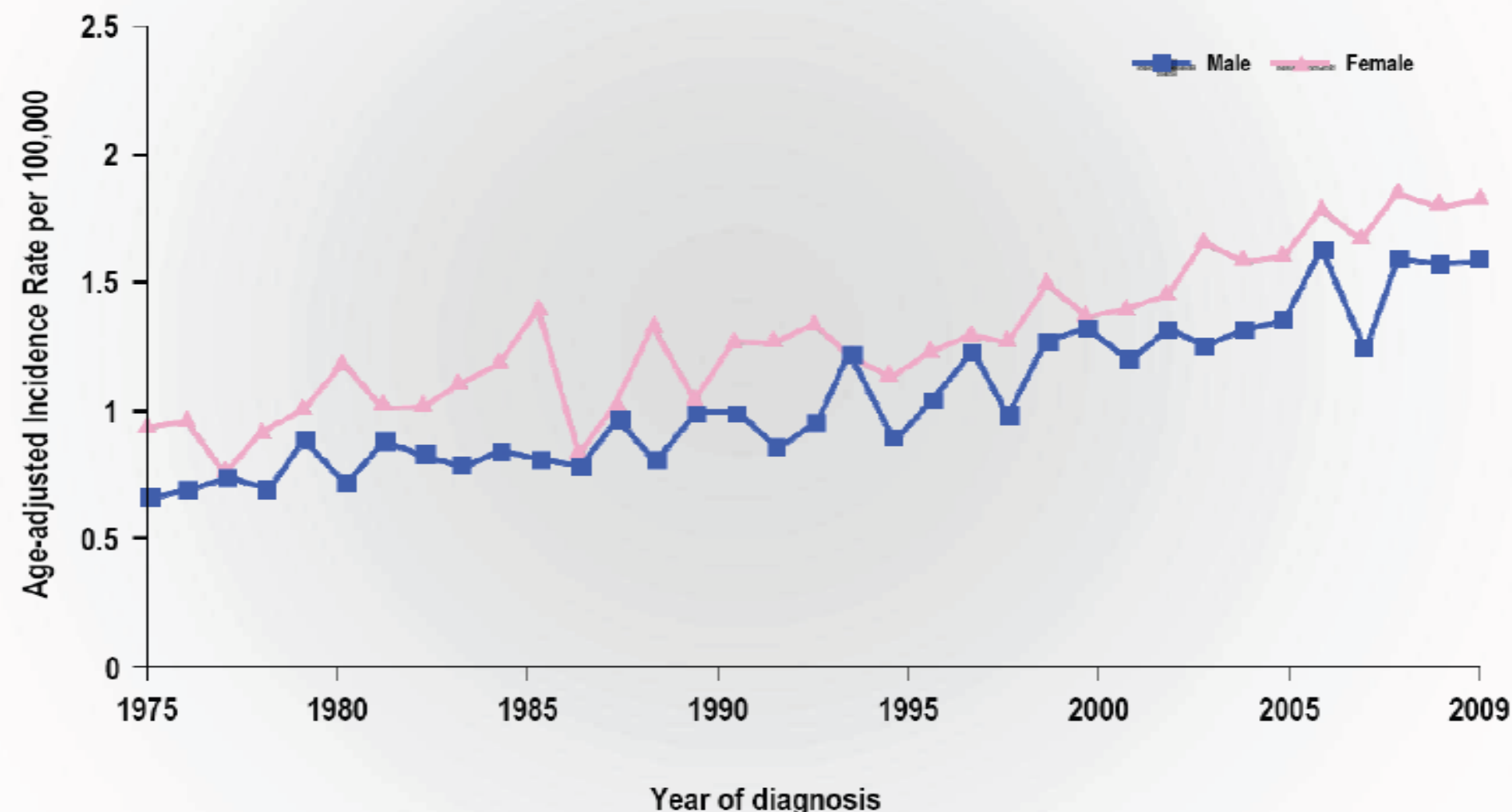


Scotland, 1975–2002



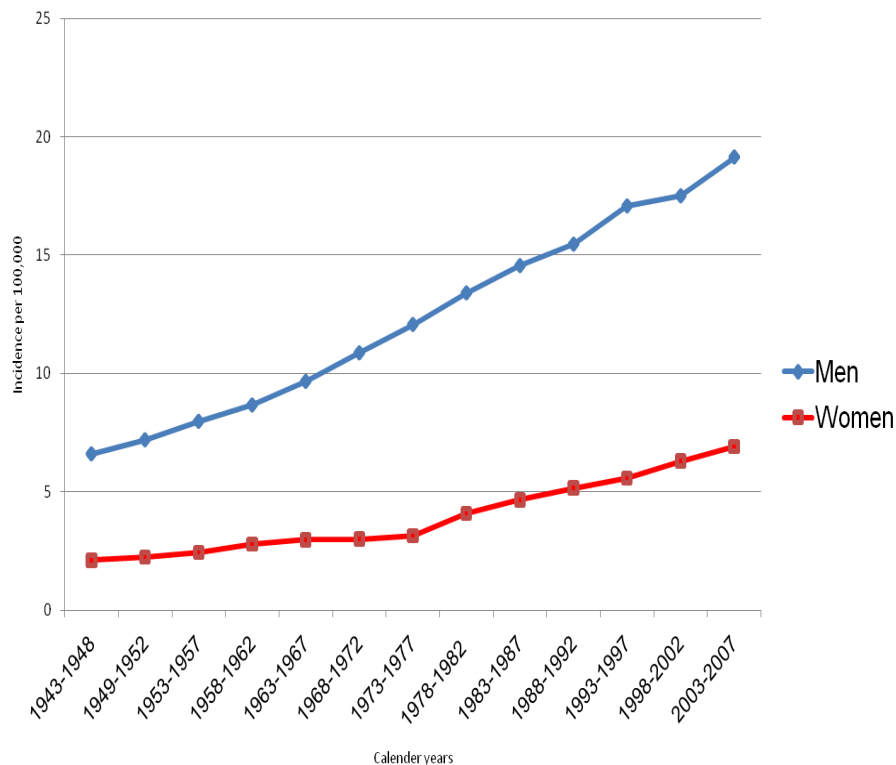
Denmark, 1987–2006

# Age-Adjusted Incidence of Invasive Anal Cancer by Gender and Year of Diagnosis: United States

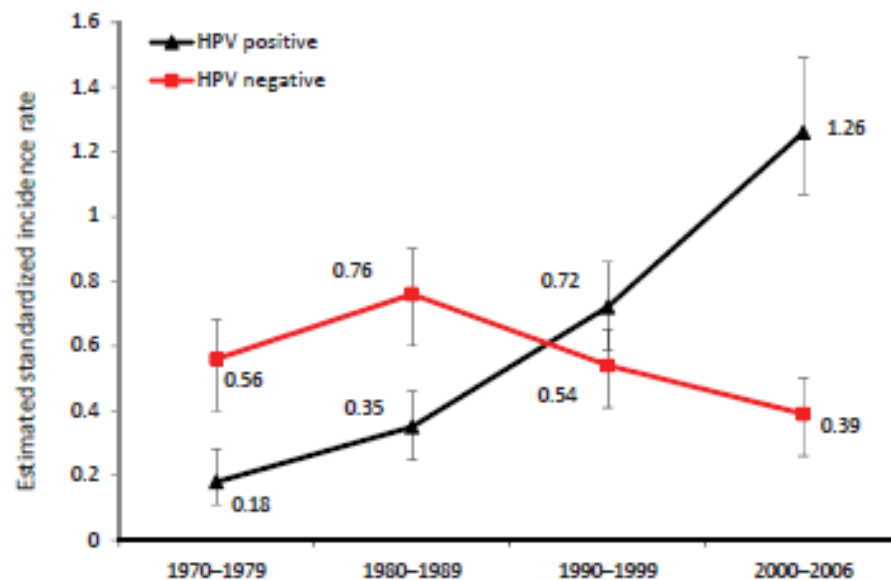


# Επίπτωση καρκίνων στοματοφάρυγγα ανά ηλικία

## Στη Δανία (1943-2007)



## Στη Σουηδία (1970-2006)



Επίπτωση HPV-θετικών και HPV-αρνητικών καρκίνων της αμυγδαλής στην επαρχία της Στοκχόλμης μεταξύ 1970 και 2006.



# Κύριοι παράγοντες κινδύνου καρκίνου της στοματικής κοιλότητας

- Καπνός
- Αλκοόλ
- HPV (Gillison et al 2008, Heck et al 2010, Marur et al. 2010, Bui et al 2013)

## Δεδομένα που αφορούν την μόλυνση της στοματικής κοιλότητας από τον HPV

- § Συνηθέστερα σεξουαλικά μεταδιδόμενος.
- § Η μόλυνση δεν παρουσιάζει συμπτώματα.
- § Παγκοσμίως περίπου 6 εκατ. άτομα μολύνονται  
κάθε χρόνο (CDC).

§ Η συχνότητα στους άνδρες είναι 10.1% και στις γυναίκες 3.7% (Gillison et al 2012)

§ Το 90-95% των μολύνσεων εξουδετερώνονται από το ανοσοποιητικό σύστημα σε περίοδο ενός ή δύο ετών χωρίς να προκαλεί κάποιο πρόβλημα υγείας ([www.oralcancer.org/hpv](http://www.oralcancer.org/hpv)).

- Μετά από μακροχρόνια μόλυνση ελάχιστα άτομα θα εκδηλώσουν καρκινική εξαλλαγή [3 άτομα σε 100000 (το ποσοστό αυξάνει 10% ετησίως) ([www.oralcancer.org/hpv](http://www.oralcancer.org/hpv)).

§ 40 -80% των νέων διαγνωσμένων καρκίνων του στοματοφάρυγγα κύρια στις ηλικίες 20-39 ετών στις ΗΠΑ οφείλονται σε μόλυνση από τον HPV-16 (Marur et al 2010).

§ Άτομα με μόλυνση από τον ιό έχουν **32X** > κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου στη βάση της γλώσσας και στον φάρυγγα (σε σχέση με τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου:

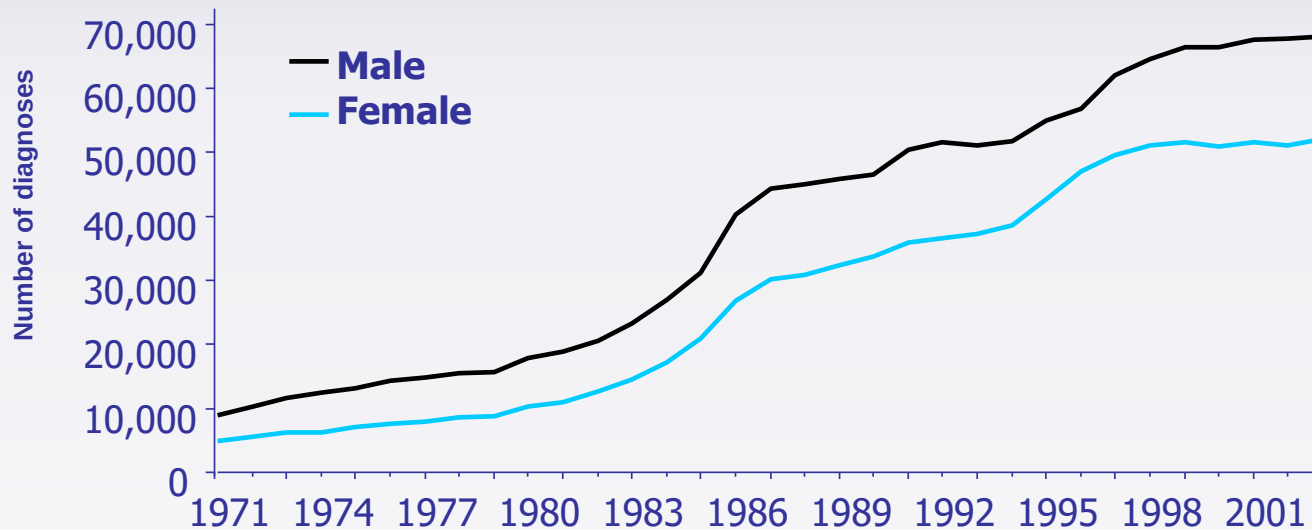
Ø καπνός **3X**

Ø αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ **2.5X**

(D'Souza et al 2007, Ramqvist, Dalianis 2012)

# Γεννητικά κονδυλώματα

Number of Diagnoses STD Clinics in England and Wales<sup>1</sup>  
(first, recurrent & re-registered episodes)

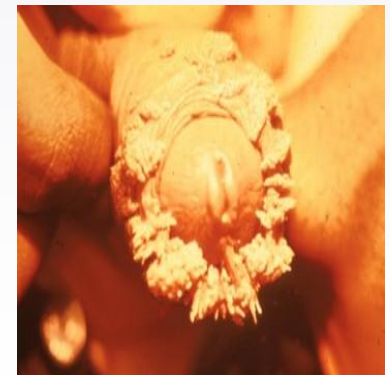


## Μεγάλη Βρετανία 2007<sup>2</sup>

1<sup>η</sup> εμφάνιση 89 800

Υποτροπή 49 800

Number of new STI episodes seen at  
genitourinary medicine clinics



1. Health Protection Agency, 2005
2. [http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb\\_C/1215589015024](http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb_C/1215589015024)

# 1973-2008

# 2011

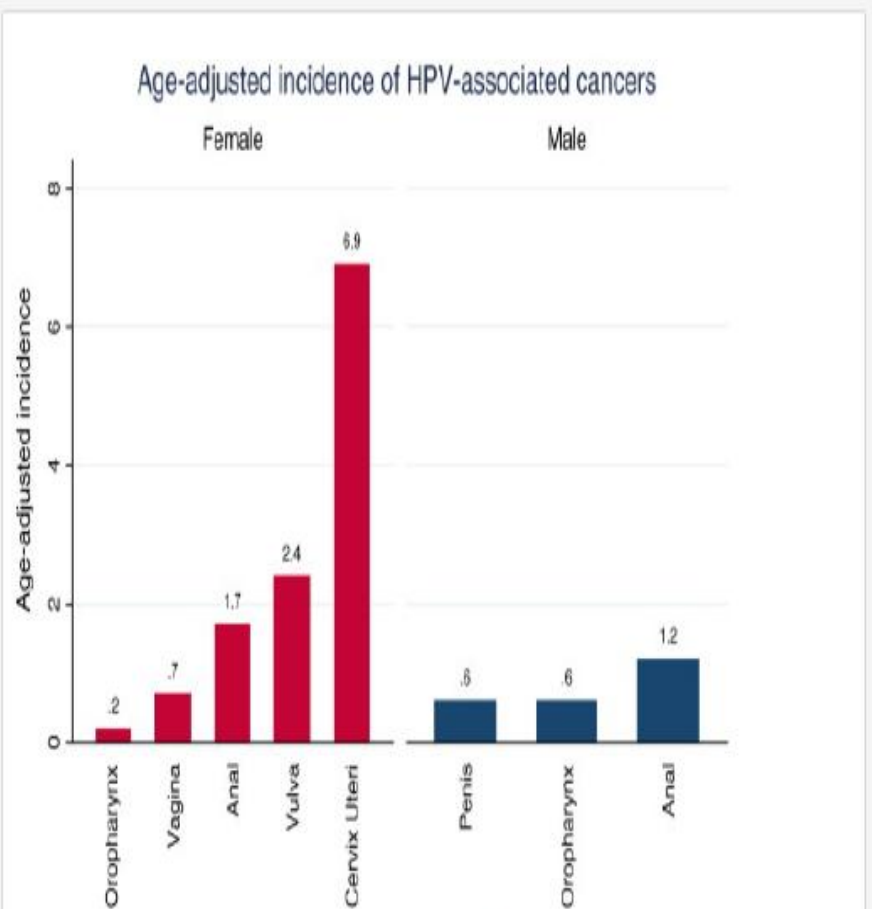
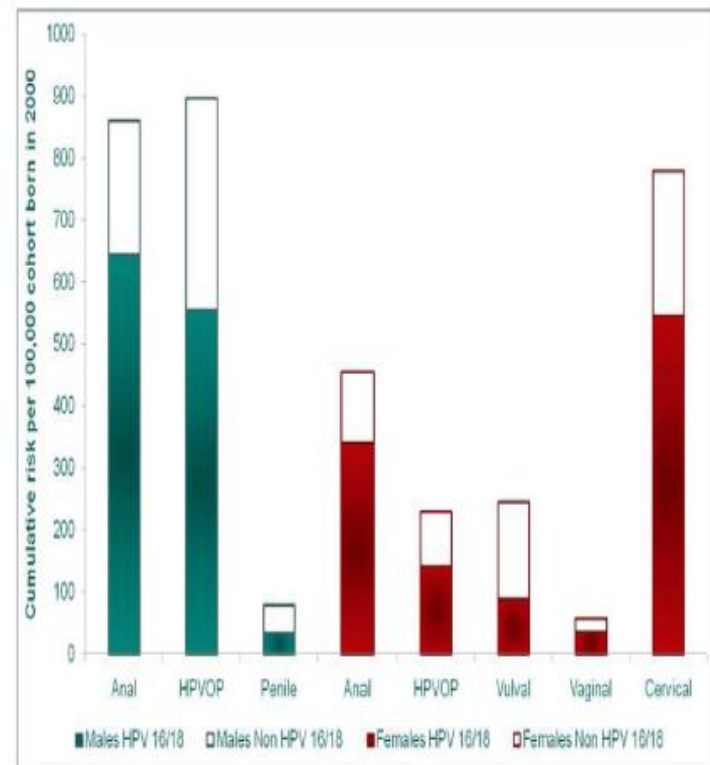


Fig. 3. Age-adjusted incidence rates (rate per 100,000) for malignant HPV-associated cancers in men and women for the year 2006. Rates are standardized to the 2000 United States population and include all ages and races.

Data obtained from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program ([www.seer.cancer.gov](http://www.seer.cancer.gov)) SEER\*Stat Database: Incidence — SEER 9 Regs Research Data, Nov 2010 Sub (1973–2008), National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch, released April 2011, based on the November 2010 submission.

## The HPV-related cancer burden in men

Without male vaccination, HPV-related cancer will soon become a male disease





## Study: HPV Can Be Transmitted through Kissing; polyDNA Answers Survey Questions

August 20th, 2013 - 0 comments - Filed Under - by admin

*In its August 2013 survey, polyDNA found that may spread HPV through kissing. polyDNA hi against latent HPV.*

Rochester, NY (PRWEB) August 20, 2013

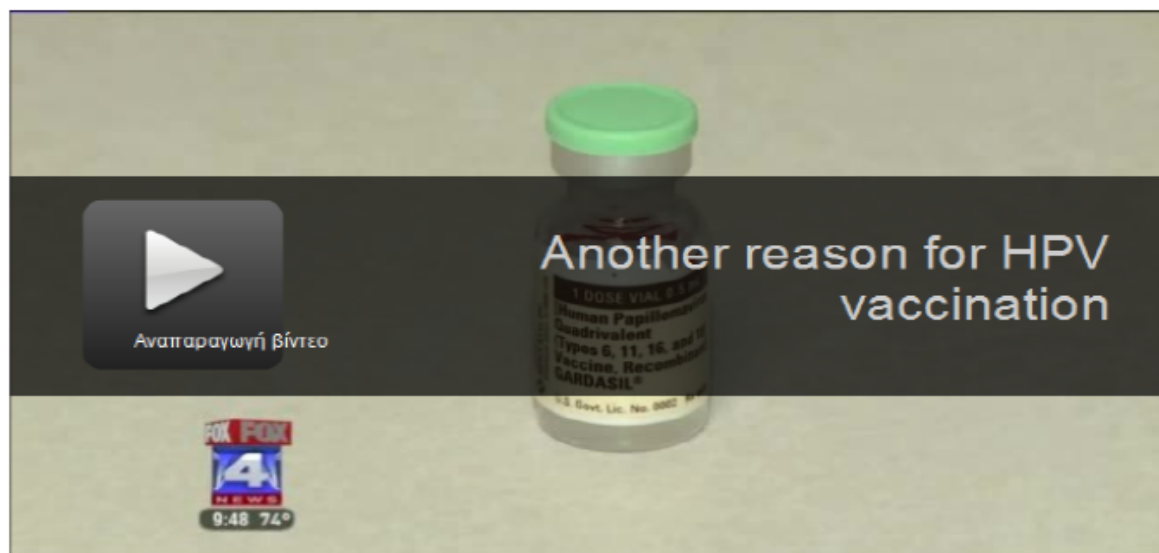
Most people think of cervical cancer or genital know that HPV is normally spread through intir latest HPV survey showed that most responde spread by deep, open-mouthed (French) kissir

For instance, in the open comments section, o know how HPV is normally transmitted. But, I I found out he'd had genital warts but that they I HPV if his warts were gone? And if so, would t HPV to someone new just by kissing them?" –

## Doctor says just kissing can spread HPV

Posted on: 11:43 am, July 31, 2013, by Meryl Lin McKean, updated on: 11:44am, July 31, 2013

[f Recommend](#) 55 [f](#) 55 [p](#) Pinterest 0 [+ Share](#) 62 [t](#) Twitter 7 [Email](#)



KANSAS CITY, Mo. — The human papillomavirus or HPV causes cervical cancer and also many anal and genital cancers. More and more research is linking HPV to cancers of the throat and mouth, too. And a recent study published in PLOS ONE has even suggested a link to one form of esophageal cancer.

Oral sex can be the way the virus is transmitted from person to person, but an infectious disease specialist at Children's Mercy Hospital says just kissing can also spread it.

"It can be just mouth on mouth. It does not have to be what we think of as oral sex. Oral sex is more likely to spread it, but if you have been infected orally and then you kiss the next person while you're shedding, you can spread it from oral to oral," says Dr. Christopher Harrison.



J Infect Dis. 2011 Jul 15;204(2):217-23. doi: 10.1093/infdis/jir248.

## **Human papillomavirus infection and bladder cancer risk: a meta-analysis.**

Li N, Yang L, Zhang Y, Zhao P, Zheng T, Dai M.

National Office for Cancer Prevention and Control, Cancer Institute and Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, China.

Prostate. 2013 Feb 15;73(3):236-41. doi: 10.1002/pros.22562. Epub 2012 Jul 31.

## **Human papillomavirus and Epstein Barr virus in prostate cancer: Koilocytes indicate potential oncogenic influences of human papillomavirus in prostate cancer.**

Whitaker NJ, Glenn WK, Sahrudin A, Orde MM, Delprado W, Lawson JS.

School of Biotechnology and Biomolecular Sciences, University of New South Wales, Sydney, Australia.

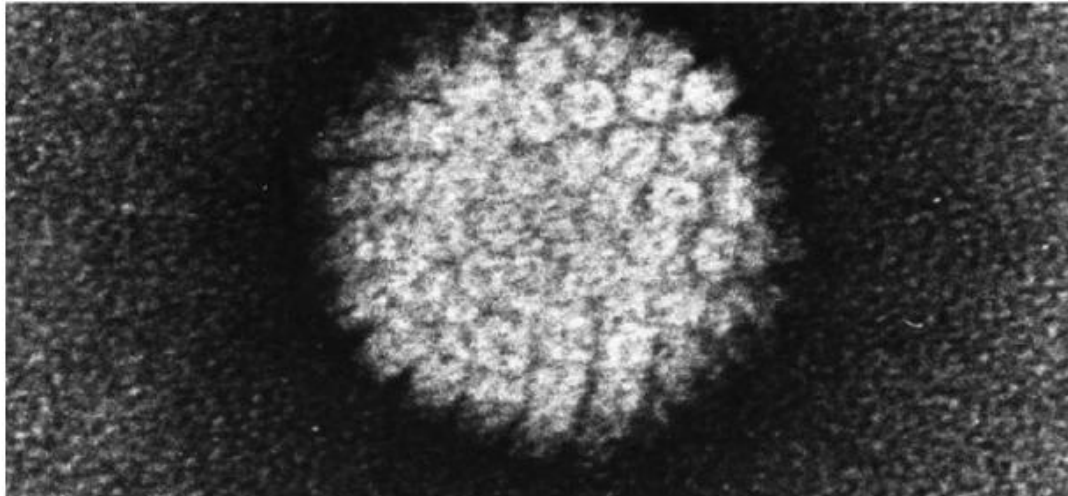
Int J Gynecol Cancer. 2012 Mar;22(3):343-7. doi: 10.1097/IGC.0b013e31823c712e.

## **Prevalence of human papillomavirus in breast cancer: a systematic review.**

Simões PW, Medeiros LR, Simões Pires PD, Edelweiss MI, Rosa DD, Silva FR, Silva BR, Rosa MI.

Laboratory of Epidemiology and National Institute for Translational Medicine Health Sciences Unit, University of Extremo Sul Catarinense (UNESC), Criciúma, Santa Catarina.

# HPV infection associated preeclampsia



2MM | On 07, Oct 2013

★ Save this report



Image: PD

1. Women with high-risk HPV were more likely to develop preeclampsia.
2. Women who were HPV-positive were more likely to experience preterm delivery.

Evidence Rating Level: 2 (Good)

Hum Reprod. 2008 Mar;23(3):709-15. doi: 10.1093/humrep/dem404. Epub 2008 Jan 8.

## Placental infection with human papillomavirus is associated with spontaneous preterm delivery.

Gomez LM, Ma Y, Ho C, McGrath CM, Nelson DB, Parry S.

Center for Research on Reproduction and Women's Health, University of Pennsylvania School of Medicine, 2000 Courtyard Building, 3400 Spruce Street, Philadelphia, PA 19104, USA.



World J Gastroenterol. 2012 August 14; 18(30): 4051–4058.

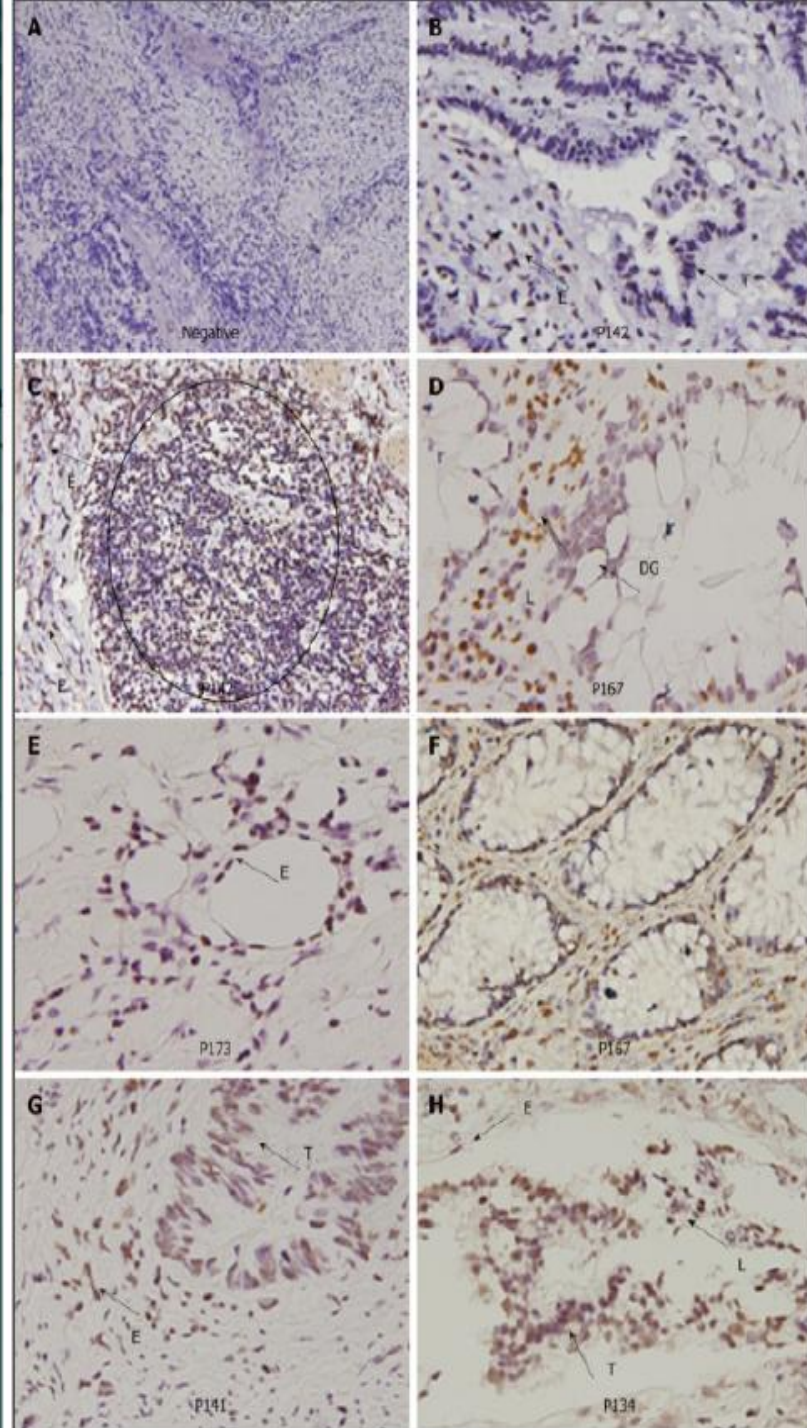
PMCID: PMC3420003

Published online 2012 August 14.

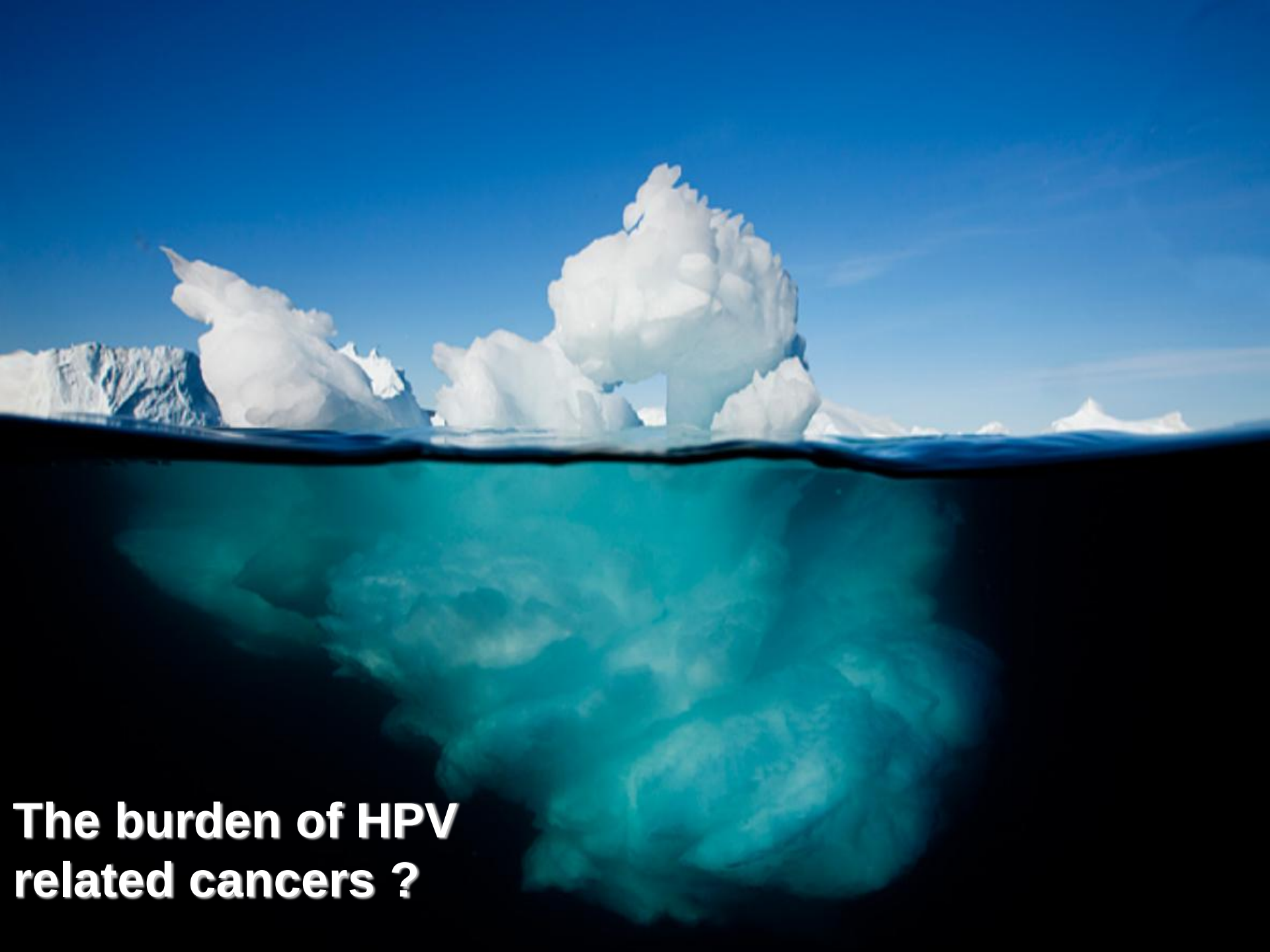
doi: [10.3748/wjg.v18.i30.4051](https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i30.4051)

## Human papilloma virus 16 E6 oncoprotein associated with p53 inactivation in colorectal cancer

[Tan-Hsia Chen](#), [Chi-Chou Huang](#), [Kun-Tu Yeh](#), [Shu-Hau Chang](#), [Shih-Wen Chang](#), [Wen-Wei Sung](#), [Ya-Wen Cheng](#), and [Huei Lee](#)

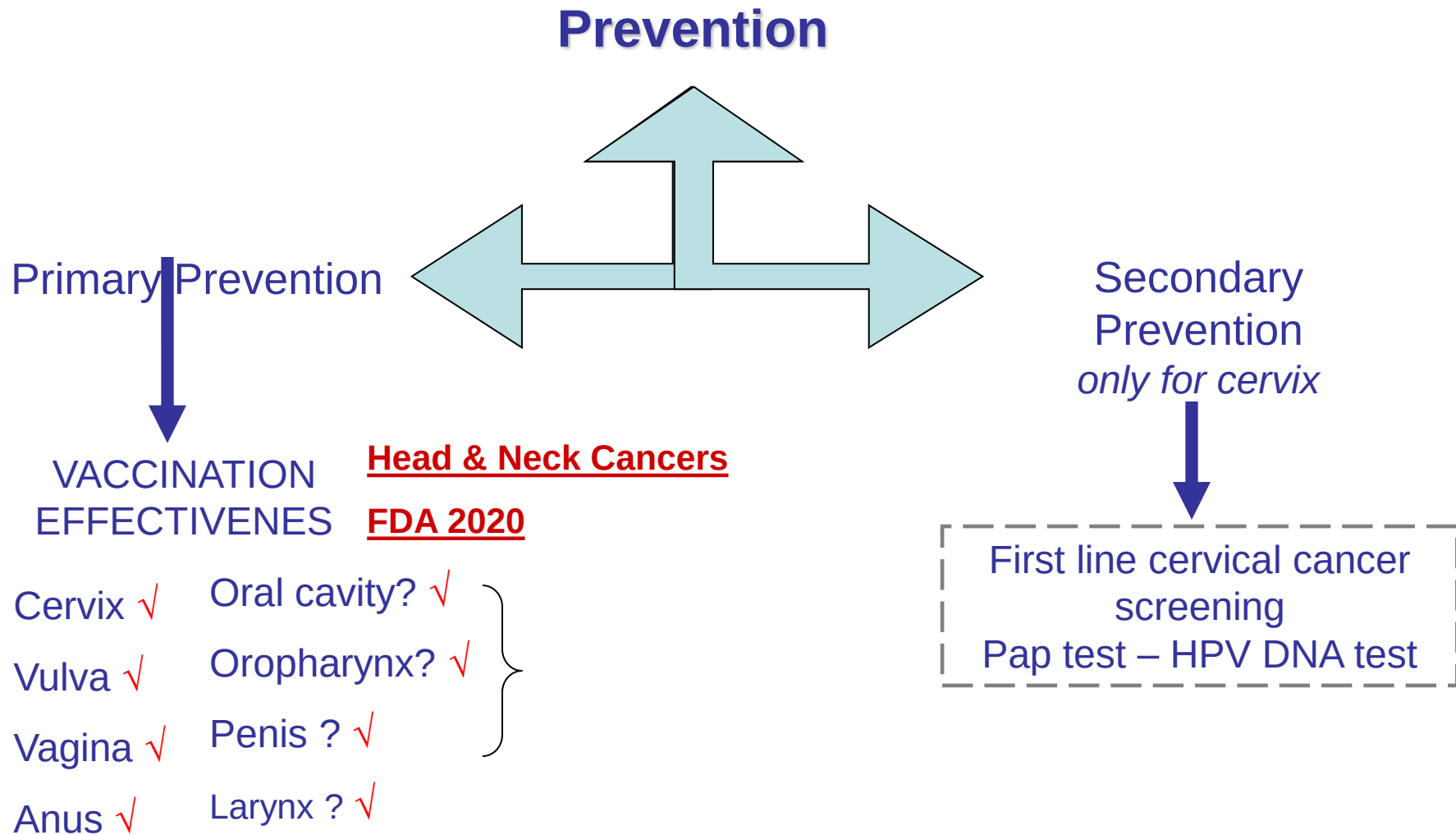


**CONCLUSION:** These results suggest that HPV16 infection may be involved in a subset of colorectal cancer, and we suggest that the transmission of HPV to the colon and rectum might occur through peripheral blood lymphocytes.



**The burden of HPV  
related cancers ?**

# Cancers caused by HPV infection





# Σεξουαλική συμπεριφορά και χρήση προφυλακτικού από Έλληνες εφήβους στην Αττική

Δείγμα 1072 εφήβων (568 κορίτσια, 504 αγόρια), μαθητών από 20 σχολεία της Αττικής μέσης ηλικίας  $15,06 \pm 0,56$  ετών (Ιανουάριος-Δεκέμβριος 2010)<sup>1</sup>

- ✓ 22% των εφήβων (κορίτσια-αγόρια 1:3) αναφέρουν ολοκληρωμένη σεξουαλική επαφή με μέση ηλικία έναρξης τα  $14,5 \pm 0,92$  έτη
- ✓ 51,4% επιπλέον ποσοστό των εφήβων αναφέρουν σεξουαλική εμπειρία πλην της διεισδυτικής επαφής
- ✓ 57,6% των σεξουαλικά δραστήριων εφήβων (κορίτσια-αγόρια 1:3) αναφέρουν χρήση προφυλακτικού κατά την πρώτη επαφή, όμως μείωση της χρήσης προφυλακτικού σε στατιστικά σημαντικό βαθμό ( $p < 0,001$ ) μεταξύ της πρώτης και της τελευταίας σεξουαλικής επαφής

Καταγραφή αύξησης της σεξουαλικής δραστηριότητας των εφήβων ίδιας ηλικίας συγκριτικά με αντίστοιχη μελέτη του 2007, όπου 16% των εφήβων ανέφεραν ολοκληρωμένη σεξουαλική επαφή και 43% άλλη σεξουαλική εμπειρία<sup>2</sup>

1. Τσίτσικα Α, κα. Προφορική ανακοίνωση, 5<sup>ο</sup> Εντατικό Σεμινάριο στην Εφηβική Ιατρική, Αθήνα 16-17 Μαρτίου 2012

2. Tsitsika A, et al. J Pediatr Adolesc Gynecol 2010

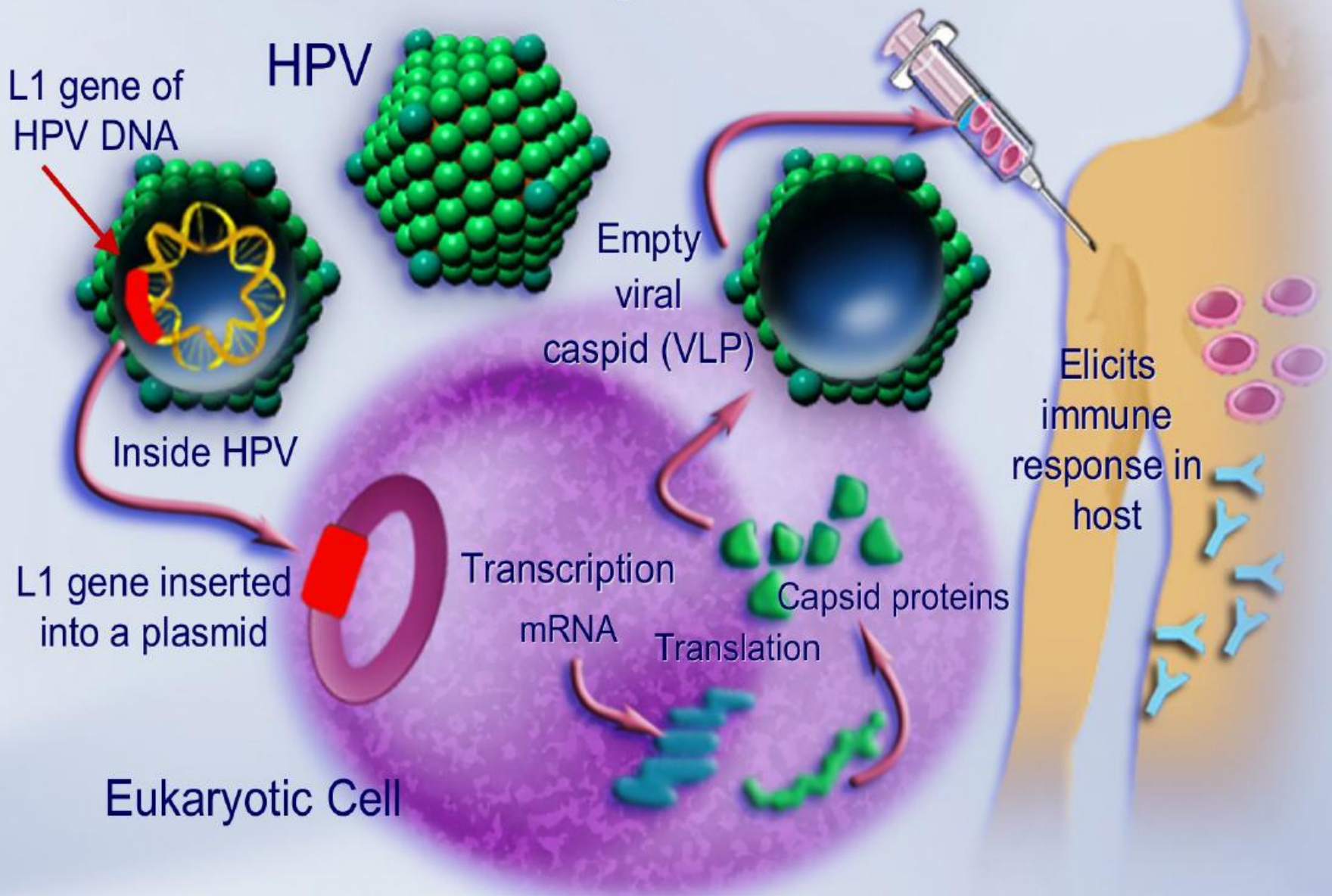
## **Ραγδαία αύξηση της συχνότητας εμφάνισης της HPV λοίμωξης στις αρχές του 21<sup>ου</sup> αιώνα**

- **1000% αύξηση της HPV λοίμωξης στις Σκανδιναβικές χώρες στα τελευταία 15 χρόνια <sup>1,2</sup>**
- **70% αύξηση στα περιστατικά CIN3 στο Ηνωμένο Βασίλειο μεταξύ 1993 και 2001 <sup>2</sup>**
- **Η επίπτωση του καρκίνου τραχήλου μήτρας εμφανίζει ετήσια αύξηση 0.6% μεταξύ 1980-2010 σε 187 χώρες, τα νέα περιστατικά καρκίνου τραχήλου μήτρας ήταν 378.000 το 1980 και 454.000 το 2010, ενώ ο αριθμός θανάτων το 2010 ήταν 200.000 <sup>3,4</sup>**

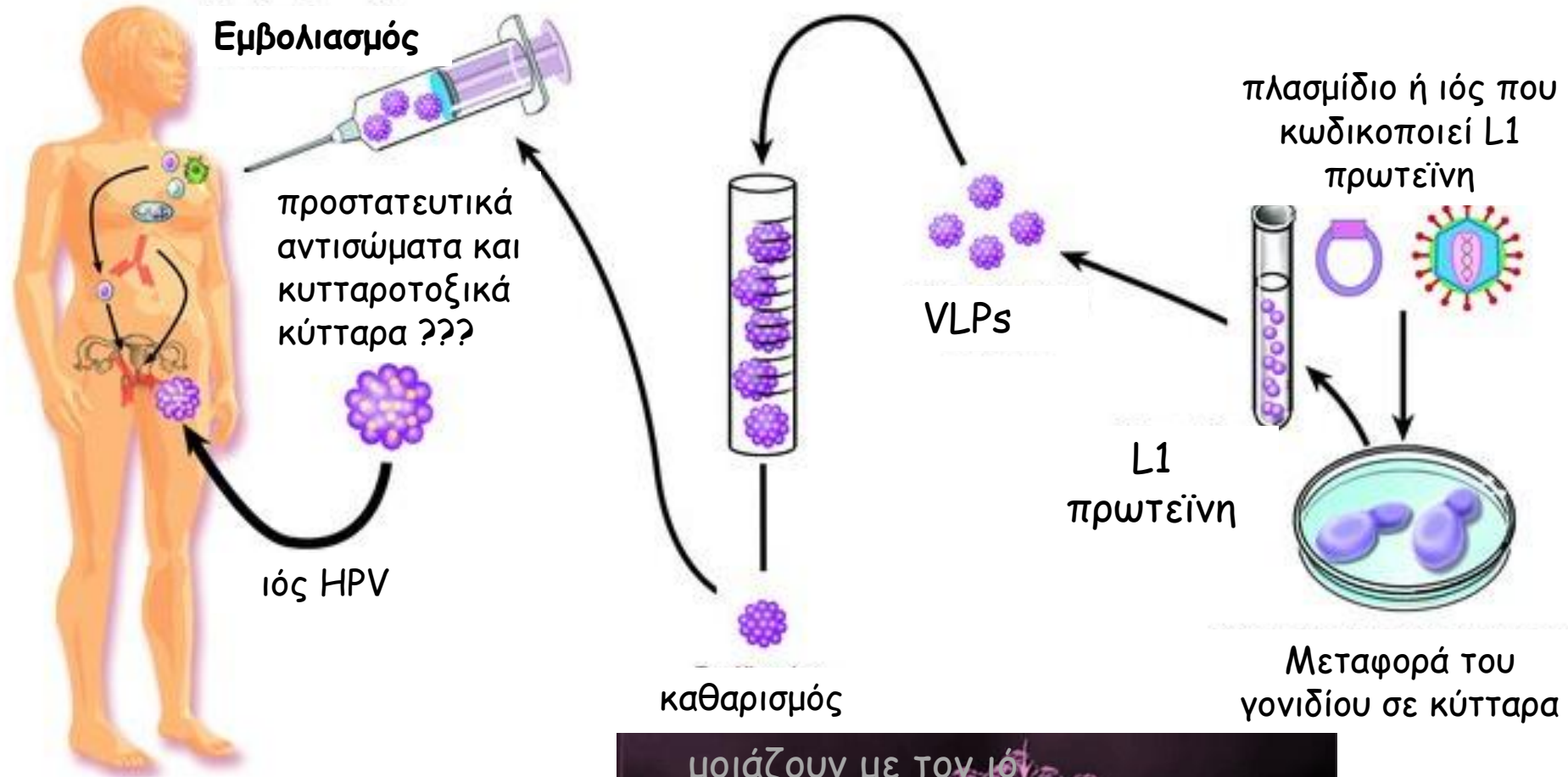
1. Ferlay et al. Globocan 2002.
2. IARC Press, 2004, Lyon France.
3. Peto J, Lancet 2004;364:249-256.
4. Forouzanfar MH, et al. Lancet 2011.
5. Jemal A, et al. JNCI 2013.



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



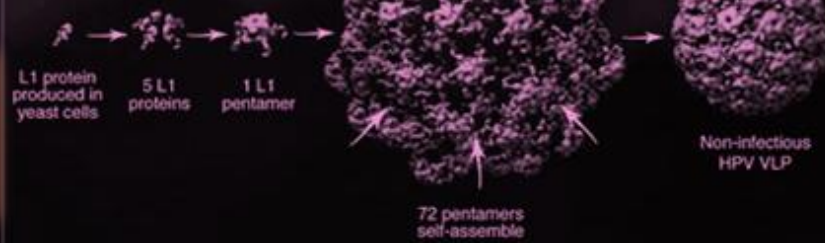
# Τα προφυλακτικά HPV εμβόλια συγκροτούνται απο L1 πρωτεΐνη που αυτοοργανώνεται σε κέλυφος που μοιάζει με τον ιό (virus-like particles-VLPs)



## Τα HPV L1 VLPs είναι πολύ ανοσογονικά

- Ενεργοποιούν PRRs
- Παρουσιάζουν πολλούς επιτόπους
- Επάγουν καλές Τ βοηθητικές απαντήσεις για τα Β κύτταρα

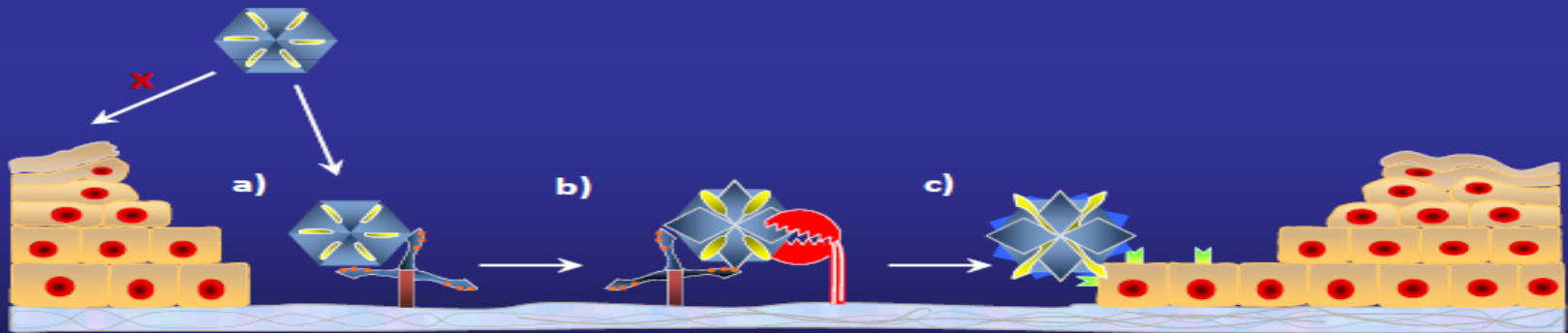
μοιάζουν με τον ιό  
χωρίς να τον περιέχουν



360 copies  
of L1

# Μόλυνση των επιθηλιακών κυττάρων από τον Ιό

## Attachment of the virus to the BM and transfer to the epithelial cells

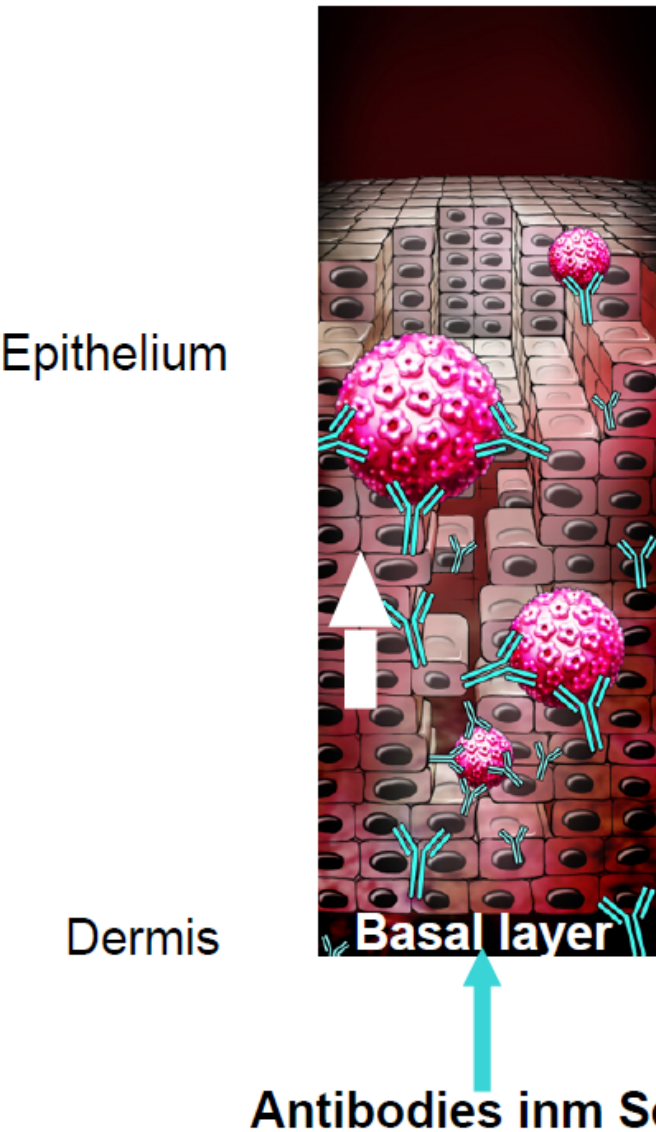


From Schiller JT, et al. Gynecol Oncol. 2010.

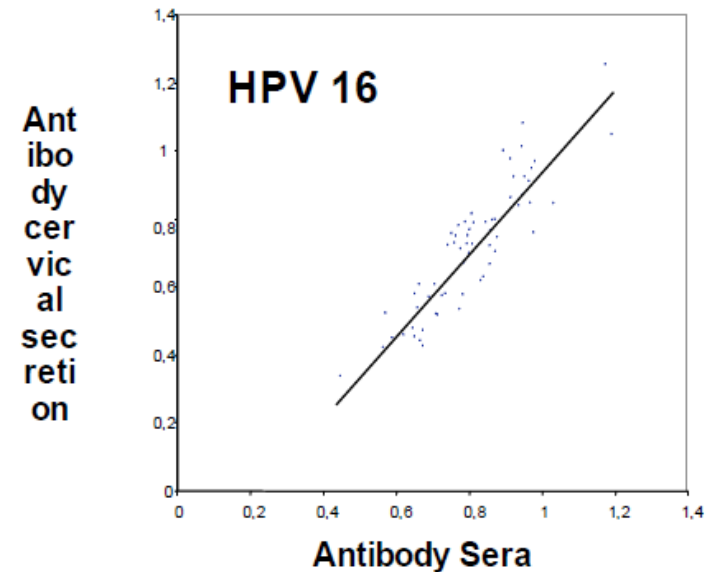
- a) Virion binds to HSPGs on the BM
- b) Conformational change exposing a site on L2 susceptible to proprotein convertase cleavage
- c) After L2 cleavage, L2 neutralizing epitope exposure + previously unexposed region of L1 binds to a secondary unidentified receptor of the epithelial cells.



# High sustained antibody titers necessary for protection



- Neutralising Antibodies protect from primary infection 1
- High concentrations in serum correlate with higher antibody concentration in cervical mucus 3,4



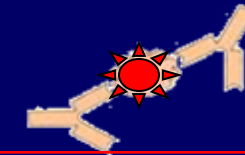
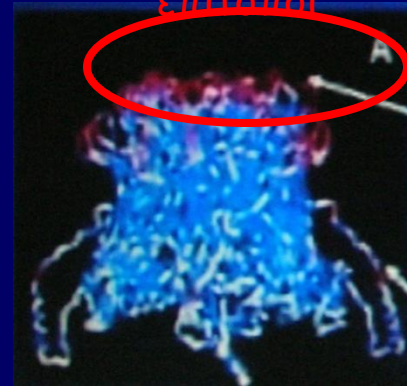
1. Stanley M. *HPV Today* 2007; 11: 1-16
2. Stanley M. *Vaccine* 2006; 24: S106-13
3. Nardelli-Haeffliger D et al. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1128

# Ιn vivo μηχανισμοί προστασίας με την L1 VLP ανοσοποίηση

- Τα VLPs παρακάμπτουν τους ιικούς μηχανισμούς διαφυγής → δημιουργία ειδικών IgG αντι-L1 abs και μνημονικών B- κυττάρων



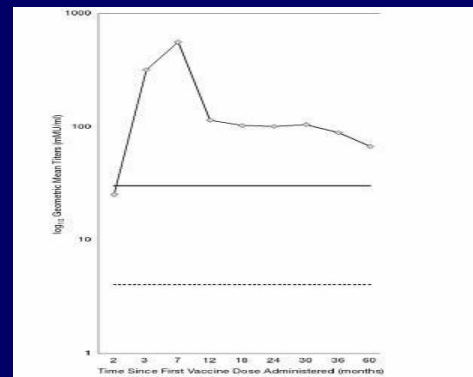
ανοσοκυρίαρχοι  
επίτοποι



Τα εξουδετερωτικά αντισώματα  
στρέφονται έναντι επιτόπων  
της L1

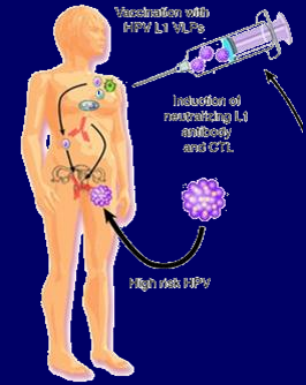
- Αναπτύσσονται κυρίως ειδικά εξουδετερωτικά αντισώματα, αλλά και αντισώματα που δίνουν διασταυρούμενες αντιδράσεις

- Οι συγκεντρώσεις των αντισωμάτων είναι 10-1000 υψηλότερες εκείνων μετά φυσική μόλυνση (μέγιστο μετά την τρίτη δόση)

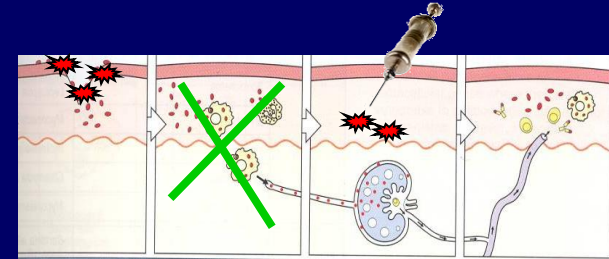


Δεν έχει καθορισθεί το επίπεδο που επιτυγχάνει προστασία.

Φαίνεται ότι για παρεμπόδιση εισόδου του ιού στα κύτταρα αρκούν πολύ χαμηλά επίπεδα



## Διαφορά του εμβολιασμού από την φυσική μόλυνση

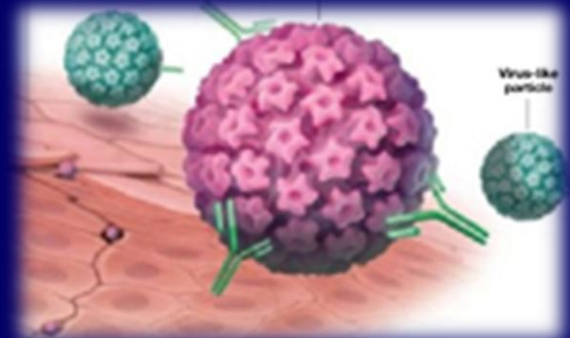


### Στη φυσική μόλυνση

Ο ιός δεν κυκλοφορεί στο αίμα και δεν φθάνει εύκολα στους λεμφαδένες όπου θα τον αντιμετωπίσει δραστικά το ανοσιακό σύστημα

### Στον εμβολιασμό

Γρήγορη πρόσβαση των VLPs στους λεμφαδένες  
ΜΕΣΩ DC ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΤΗΣ ΔΕΡΜΙΔΟΣ  
Το ανοσιακό σύστημα δρά αποτελεσματικά και  
δημιουργεί υψηλούς τίτλους αντισωμάτων που  
εξουδετερώνουν τον ιό



**Table 1**  
Vaccine composition of a 0.5 ml dose of HPV vaccine [3,4].

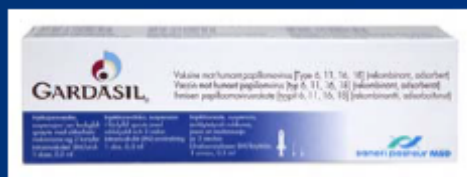
|                                                                       | Gardasil | Gardasil9 | Cervarix    |
|-----------------------------------------------------------------------|----------|-----------|-------------|
| Oncogenic protein subunit component L1 VLP, µg                        |          |           |             |
| HPV 16                                                                | 40       | 60        | 20          |
| HPV 18                                                                | 20       | 40        | 20          |
| HPV 31                                                                |          | 20        |             |
| HPV 33                                                                |          | 20        |             |
| HPV 45                                                                |          | 20        |             |
| HPV 52                                                                |          | 20        |             |
| HPV 58                                                                |          | 20        |             |
| Verrucous protein subunit component L1 VLP, µg                        |          |           |             |
| HPV 6                                                                 | 20       | 30        |             |
| HPV 11                                                                | 40       | 40        |             |
| Manufacturing components                                              |          |           |             |
| Sodium chloride, mg                                                   | 9.56     | 9.56      | 4.4         |
| L-Histidine, mg                                                       | 0.78     | 0.78      |             |
| Polysorbate 80, µg                                                    | 50       | 50        |             |
| Sodium borate, µg                                                     | 35       | 35        |             |
| Sodium dihydrogen phosphate dihydrate, mg                             |          |           | 0.624       |
| Adjuvant                                                              |          |           |             |
| Amorphous aluminum hydroxyphosphate sulfate, µg                       | 225      | 500       |             |
| 3- <i>O</i> -Desacyl-4'-monophosphoryl lipid (MPL) A, µg, adsorbed on |          |           | 50          |
| Aluminum hydroxide salt, µg                                           |          |           | 500         |
| Expression system                                                     |          |           |             |
| Recombinant <i>Saccharomyces cerevisiae</i>                           | Yeast    | Yeast     |             |
| <i>Trichoplusia ni</i> insect cells                                   |          |           | Baculovirus |



# Global Phase III efficacy trials with disease endpoints

## Quadrivalent vaccine (Gardasil™, Merck Co.)

- HPV 6/11/16/18 vaccine vs. placebo (0, 2, 6 mo)
- Age range 16-26
- N=17,622
- Study start: 2002
- 4-year follow-up
- FUTURE I/II (Protocols 013, 015)
- Europe\*, Asia-Pacific, Latin America, North America (13 countries)



## Bivalent vaccine (Cervarix™, GlaxoSmithKline)

- HPV 16/18 vaccine vs. Havrix (0, 1, 6 mo)
- Age range 15-25
- N= 18,644
- Study start: 2004
- 4-year follow-up
- PATRICIA (HPV-008)
- Europe\*, Asia-Pacific, Latin America, North America (14 countries)



\*Predominantly Northern Europe

# Phase III Randomised Control Trials (RCTs)

## Outcomes to date: Per Protocol Efficacy Populations

| Vaccine                            | Quadrivalent <sup>1</sup>     | Bivalent <sup>2</sup>        |
|------------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| <i>Mean Follow up</i>              | 42 months                     | 34.9 months                  |
| <i>Prophylactic Efficacy</i>       | % <i>CI</i>                   | % <i>CI</i>                  |
| HPV16/18 CIN2/3                    | 98%* (94,100)                 | 93%* (79.9,98.3)             |
| HPV16/18 AIS                       | 100% (31,100)                 | Not reported                 |
| HPV 16/18<br>VIN3/VaIN3            | 100% (83,100)                 | Not reported                 |
| HPV6/11/16/18<br>VIN1/VaIN1<br>EGL | 100% (86,100)<br>99% (97,100) | Not a target<br>Not a target |
| <i>Cross protection</i>            | Demonstrated                  | Demonstrated                 |
| <i>Tolerability</i>                | Well tolerated                | Well tolerated               |
| <i>Therapeutic efficacy</i>        | None                          | None                         |

<sup>1</sup>Kiaer et al 2009. Cancer Prev Res 2:868 <sup>2</sup>Paavonen et al 2009 Lancet 374:301.

# Στοιχεία από κλινική μελέτη παρακολούθησης μακράς διάρκειας πάνω από 1700 γυναικών του πληθυσμού αναφοράς-φρουρού των Σκανδιναβικών χωρών (8 έτη μετά τον εμβολιασμό) (Πληθυσμός κατά πρωτόκολλο)<sup>1,4</sup>

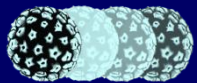
| Endpoint                               | n            | Number of cases | Person-Years at Risk | Incidence Rate Per 100 Person-Years at Risk | (95% CI)         | Vaccine Effectiveness <sup>†</sup> (%) |
|----------------------------------------|--------------|-----------------|----------------------|---------------------------------------------|------------------|----------------------------------------|
| <b>HPV16/18–Related CIN 2 or Worse</b> | <b>1,724</b> | <b>0</b>        | <b>5,144.1</b>       | <b>0.0</b>                                  | <b>(0.0–0.1)</b> | <b>100</b>                             |
| <b>By Time Since Day 1</b>             |              |                 |                      |                                             |                  |                                        |
| 4 Years or Less                        | 1,587        | 0               | 644.0                | 0.0                                         | (0.0–0.6)        | 100                                    |
| >4 to 6 Years                          | 1,715        | 0               | 3,077.2              | 0.0                                         | (0.0–0.1)        | 100                                    |
| >6 to 8 Years                          | 1,229        | 0               | 1,404.2              | 0.0                                         | (0.0–0.3)        | 100                                    |
| >8 to 10 Years                         | 129          | 0               | 18.7                 | 0.0                                         | (0.0–19.8)       | 100                                    |
| <b>By HPV Type</b>                     |              |                 |                      |                                             |                  |                                        |
| HPV 16–Related CIN 2 or Worse          | 1,479        | 0               | 4,398.5              | 0.0                                         | (0.0–0.1)        | 100                                    |
| HPV 18–Related CIN 2 or Worse          | 1,643        | 0               | 4,902.0              | 0.0                                         | (0.0–0.1)        | 100                                    |
| <b>By Lesion Type</b>                  |              |                 |                      |                                             |                  |                                        |
| CIN 2                                  | 1,724        | 0               | 5,144.1              | 0.0                                         | (0.0–0.1)        | 100                                    |
| CIN 3 or Worse                         | 1,724        | 0               | 5,144.1              | 0.0                                         | (0.0–0.1)        | 100                                    |
| CIN 3                                  | 1,724        | 0               | 5,144.1              | 0.0                                         | (0.0–0.1)        | 100                                    |
| AIS                                    | 1,724        | 0               | 5,144.1              | 0.0                                         | (0.0–0.1)        | 100                                    |
| Cervix Cancer                          | 1,724        | 0               | 5,144.1              | 0.0                                         | (0.0–0.1)        | 100                                    |

<sup>†</sup>Η αποτελεσματικότητα του εμβολίου αξιολογεί τη σχετική μείωση της επίπτωσης της νόσου στους εμβολιαζόμενους συγκριτικά με την αρχική επίπτωση (0.0287 ανά 100 άτομα-έτη), που έχει υπολογιστεί σε ομάδα ανεμβολίαστων γυναικών, με την υπόθεση εμβολιαστικής κάλυψης 90%

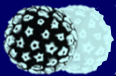
- **Κανένα περιστατικό CIN2/3 ή AIS σχετιζόμενο με HPV 16/18 στα 8 χρόνια<sup>1</sup>**
- **Καμία ένδειξη για ανάπτυξη άλλων οροτύπων στη θέση των 16,18 <sup>2</sup>**
- **Το GARDASILείναι ασφαλές και καλά ανεκτό για όλο το διάστημα των 8 ετών μετά τον εμβολιασμό <sup>3</sup>**

# Διάρκεια προστασίας

Βάσει κλινικών δοκιμών: τουλάχιστον 7 χρόνια



**HPV4: 7** (κλινική δοκιμή φάσης *III*)



**HPV2: 8** (κλινική δοκιμή φάσης *II*)

Τίτλος έναντι HPV18 μηδενίζεται στο 40% των θήλεων 4 χρόνια μετά τον εμβολιασμό. Η προστασία δείχνει επαρκής → κυτταρική μνήμη ή και ανεπαρκής μεθοδολογία μέτρησης αντισωμάτων

Εκτίμηση με χρησιμοποίηση μαθηματικών μοντέλων: 20 χρόνια

# Doses of vaccines given worldwide

470.000.000  
4V + 2V

Gardasil + Cervarix

7 : 1

150.000.000 9V





## Ασφάλεια των εμβολίων

Και τα δύο εμβόλια είναι **ΑΣΦΑΛΗ**

Δεν έχουν αναφερθεί σοβαρές παρενέργειες μετά τη χορήγησή τους

[www.cdc.gov/vaccinesafety/vaccines/hpv](http://www.cdc.gov/vaccinesafety/vaccines/hpv)

Συνήθη ανεπιθύμητα συμβάντα: λιποθυμία, τοπική αλλεργική αντίδραση, ζάλη, ναυτία, κεφαλαλγία

Αντενδείξεις χορήγησης: υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα των εμβολίων

Η χορήγηση επιτρέπεται σε: ανοσοκατεσταλμένα άτομα, άτομα ήδη μολυσμένα από τον HPV, γαλουχία

Δεν συνιστάται χορήγηση επί εγκυμοσύνης





# International Federation of Gynecology and Obstetrics

[Home](#)[About FIGO](#)[Our work](#)[News & resources](#)[Member associations](#)

## Latest **HPV vaccine has 'no serious adverse effects'**

You are here: [Home](#) > HPV vaccine has 'no serious adverse effects'

### News & resources



## **HPV vaccine has 'no serious adverse effects'**

Thursday, 10th October 2013

A large-scale study in Sweden and Denmark has established that the Human Papillomavirus (HPV) vaccine does not carry a risk of serious adverse reactions.

Researchers at the Karolinska Institute analysed patient data on nearly one million girls born between 1998 and 2000 in the two countries. Around 300,000 of these were vaccinated against HPV between the ages of ten and 17, whereas the remainder were not vaccinated at all.

They then examined rates of incidence for 53 different diagnoses requiring hospital or specialist care, including neurological disorders, autoimmune diseases and blood clots.

It emerged that girls who had been vaccinated against HPV were no more likely to develop these conditions than



### **Related News**

#### **Study pinpoints possible cause of adenomyosis**

Thursday, 10th October 2013

Researchers at Michigan State University have determined a possible cause for adenomyosis - a common gynaecological disease in which ectopic endometrial tissue flourishes in the muscular layer of the uterus.

This can lead to profuse, painful menstruation, chronic pelvic pain and infertility. Some 66 per cent of all hysterectomies are carried out as a result of the condition.

#### **Karnataka to launch free ambulance service for mothers**

[Communications contact](#)[Women's health news - editorial team](#)[Statements](#)[Joint statements](#)[Spokespeople](#)[Resources](#)[Useful links](#)



ΠΡΩΤΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ  
ΤΩΝ ΕΜΒΟΛΙΩΝ ΣΕ  
ΚΡΑΤΗ ΠΟΥ ΥΙΟΘΕΤΗΣΑΝ  
ΕΜΒΟΛΙΑΣΤΙΚΟ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

# Vaccination in Australia. A real success story

## HPV Vaccination Leads to Massive Decrease In Genital Warts Cases; Down as Many as 93 Percent

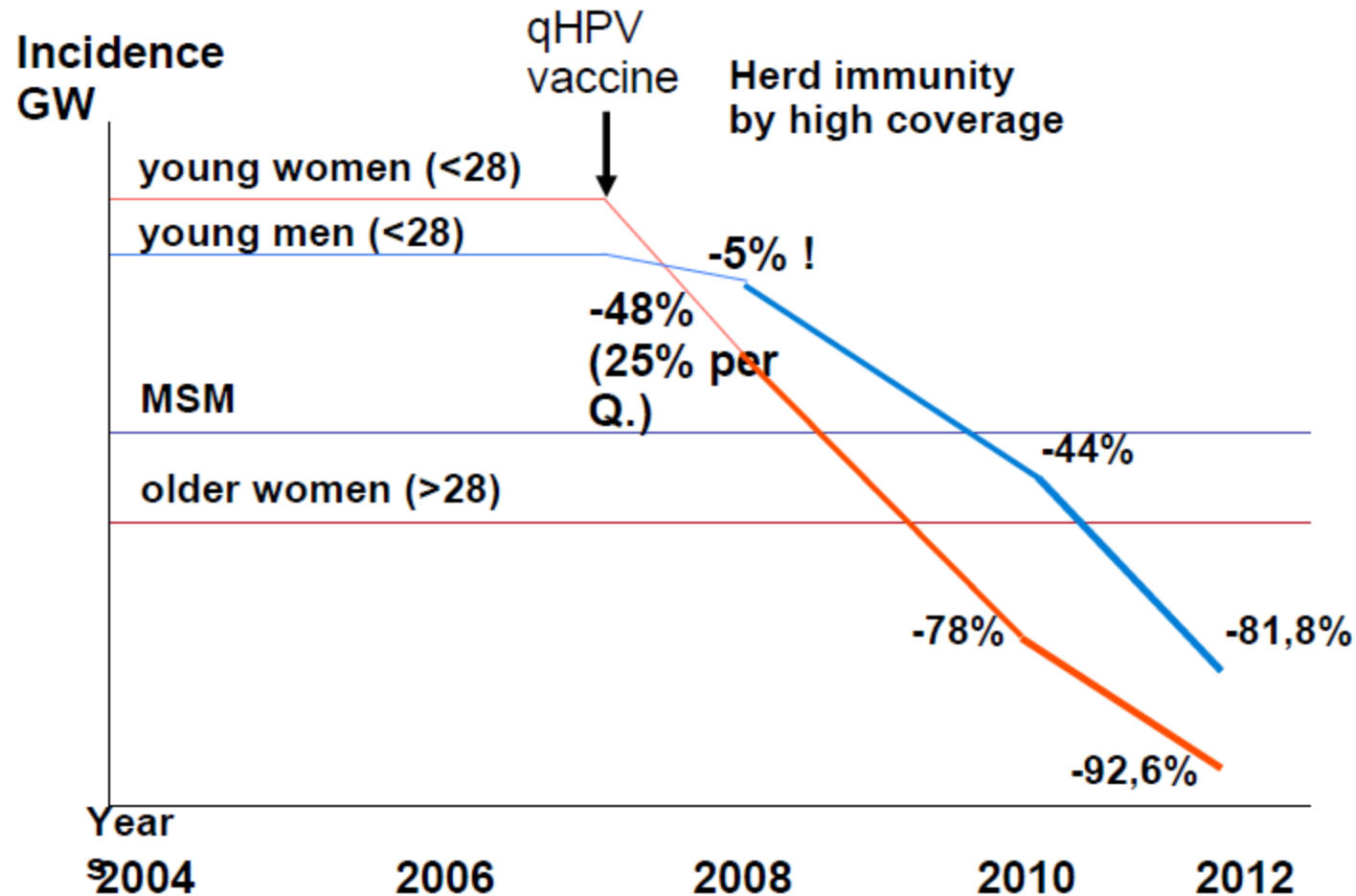
By [Robert Christie](#) | Apr 19, 2013 02:28 PM EDT



A Texas teen is administered the human papillomavirus vaccination (Photo : REUTERS/Jessica Rinaldi )

# Rapid Disappearance of Genital Warts in Australia

## qHPV and high coverage (>80%)



(schematic graph acc. Fairley 2009, Brotherton 2011, Ali 2013)

# HPV Vaccine Showing Successes in Australia

By ANAHAD O'CONNOR

## Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study

*Julia M L Brotherton, Masha Fridman, Cathryn L May, Genevieve Chappell, A Marion Saville, Dorota M Gertig*

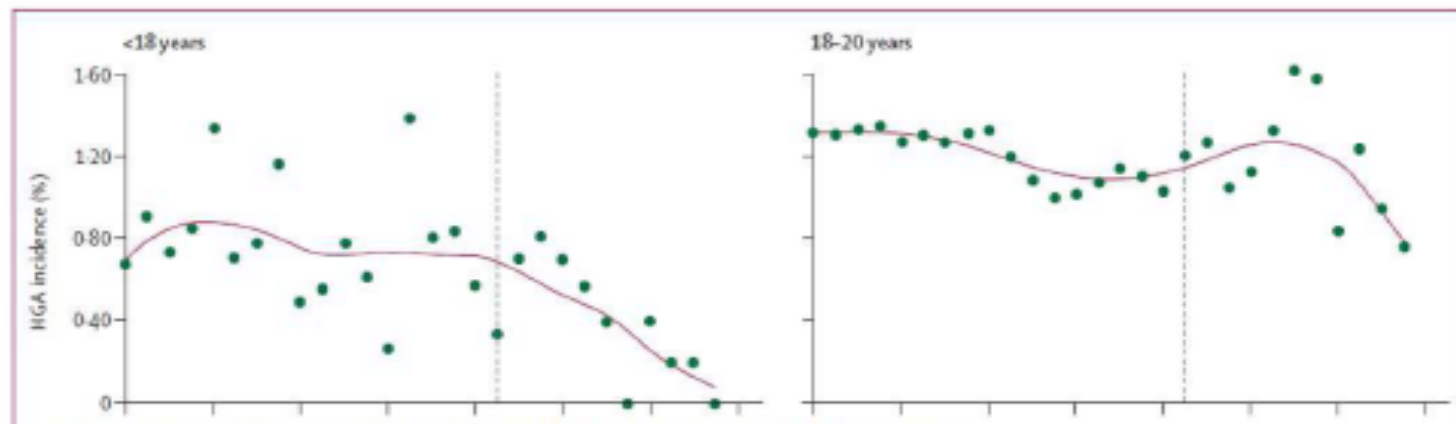


Figure 2: Incidence of high-grade cervical abnormalities, by age group

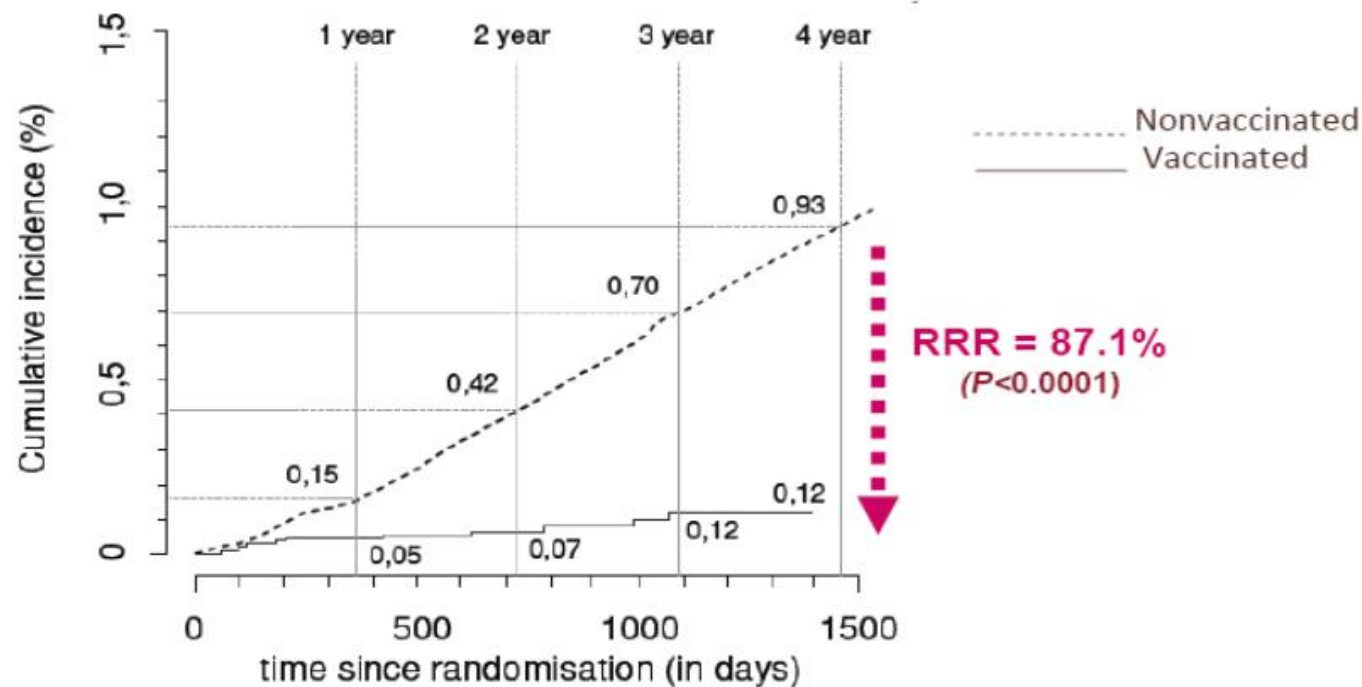
*Lancet 2011; 377: 2085-92*

### In the future

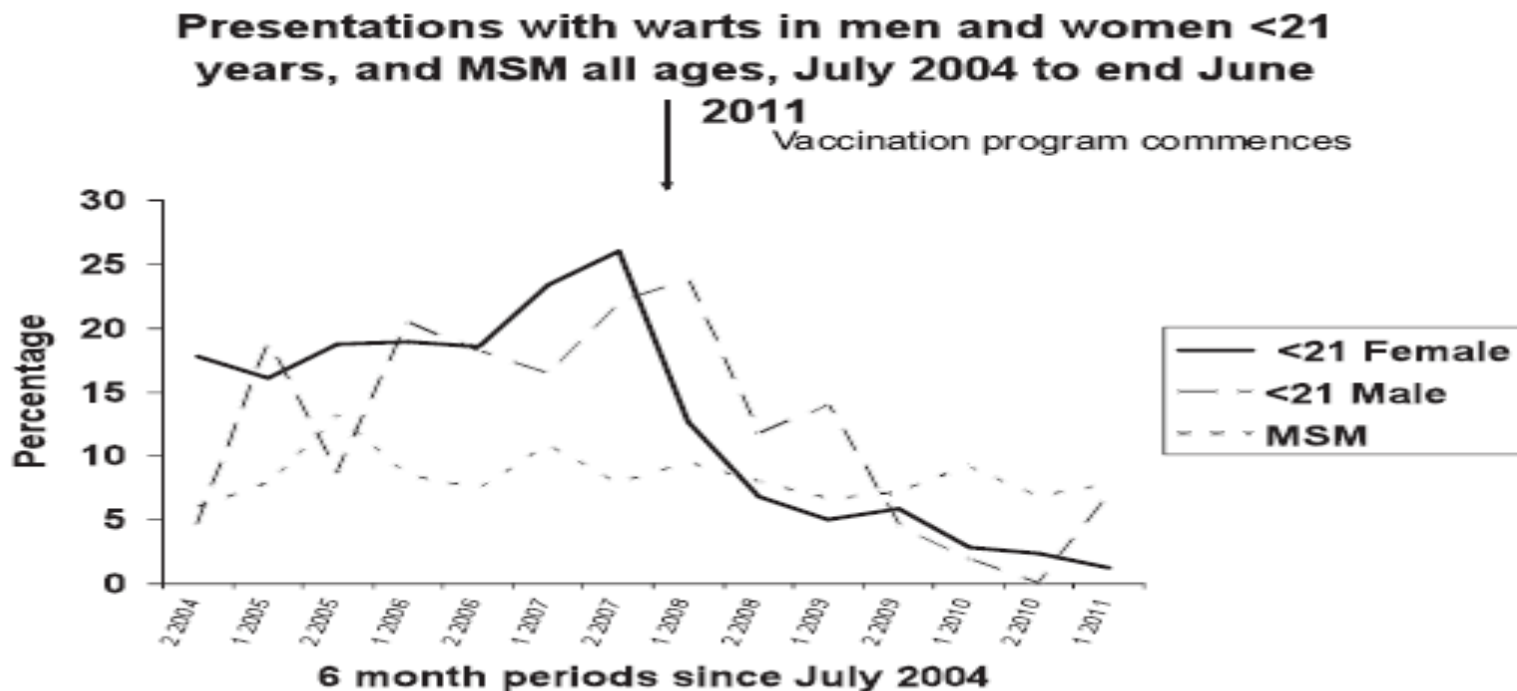
- Data linkage between the National HPV Vaccination Register and Pap Test Registers will facilitate monitoring of
  - vaccine effectiveness and
  - participation in cervical screening by vaccination status.

# Monitoring the Early Impact of Young Girls Quadrivalent HPV Vaccination on GENITAL WARTS in Belgium Gobbo C.

## Results: Cumulative Incidence—Time to First GW Treatment Curve for Women Aged 16y-20y



# Σχεδόν εξαφάνιση των γεννητικών κονδυλωμάτων σε γυναίκες και άνδρες ως 21 ετών, 4 χρόνια μετά την έναρξη του εμβολιαστικού προγράμματος με Gardasil στην Αυστραλία



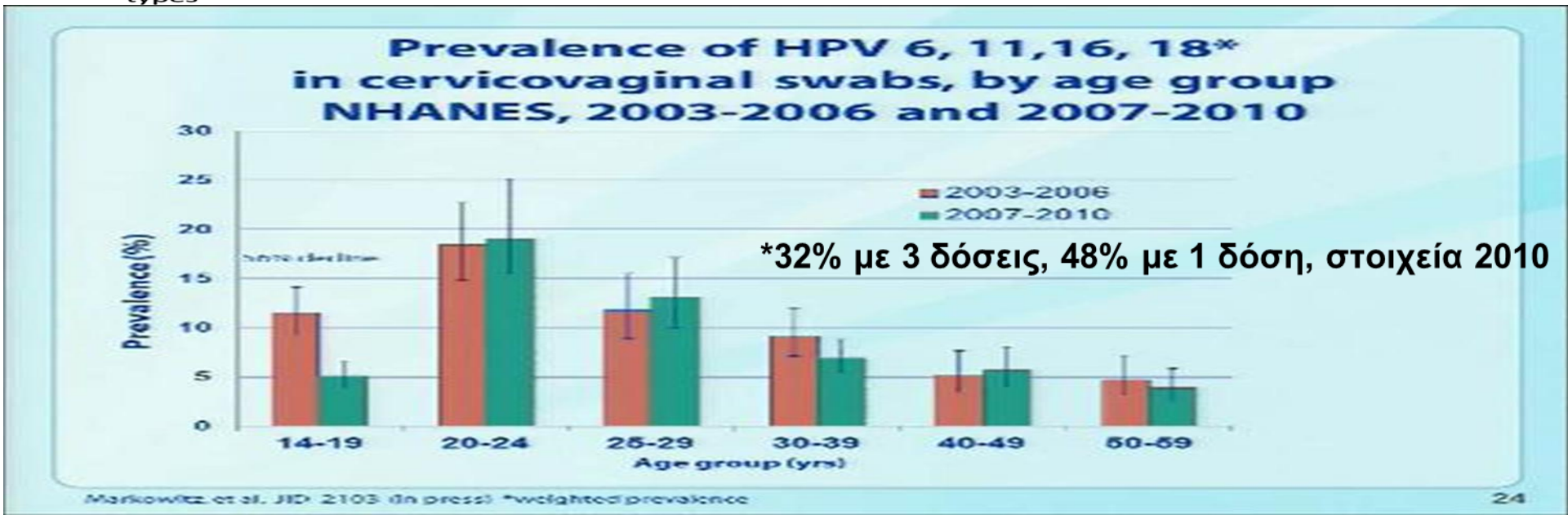
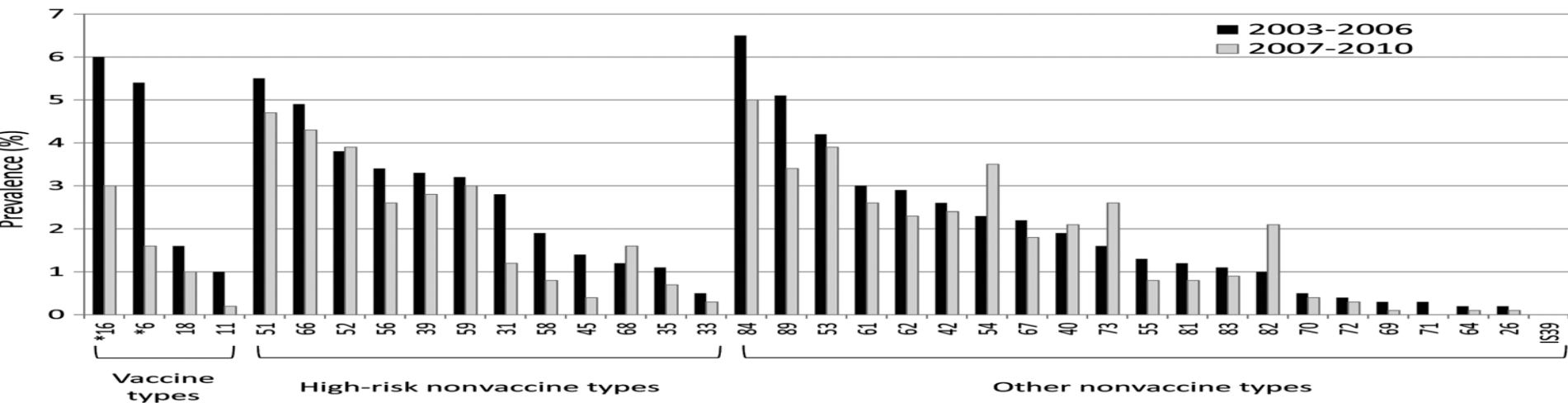
Στοιχεία από τη βάση δεδομένων 52.454 ασθενών που επισκέφθηκαν τα ΕΙ του Κέντρου Σεξουαλικής Υγείας της Μελβούρνης μεταξύ Ιουλίου 2004-Ιουνίου 2011 και εμφάνισαν νέο σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα. Μεταξύ Ιουλίου 2007-Ιουνίου 2008 και Ιουλίου 2010-Ιουνίου 2011 καταγράφεται σημαντική μείωση της αναλογίας νέων περιστατικών γεννητικών κονδυλωμάτων στο σύνολο των περιστατικών,

- ✓ στις γυναίκες μέχρι 21 ετών από 18.6% στο 1.9% (μείωση 89%)
- ✓ και στους ετεροφυλόφιλους άνδρες ως 21 ετών από 22.9% στο 2.9% (μείωση 87%)



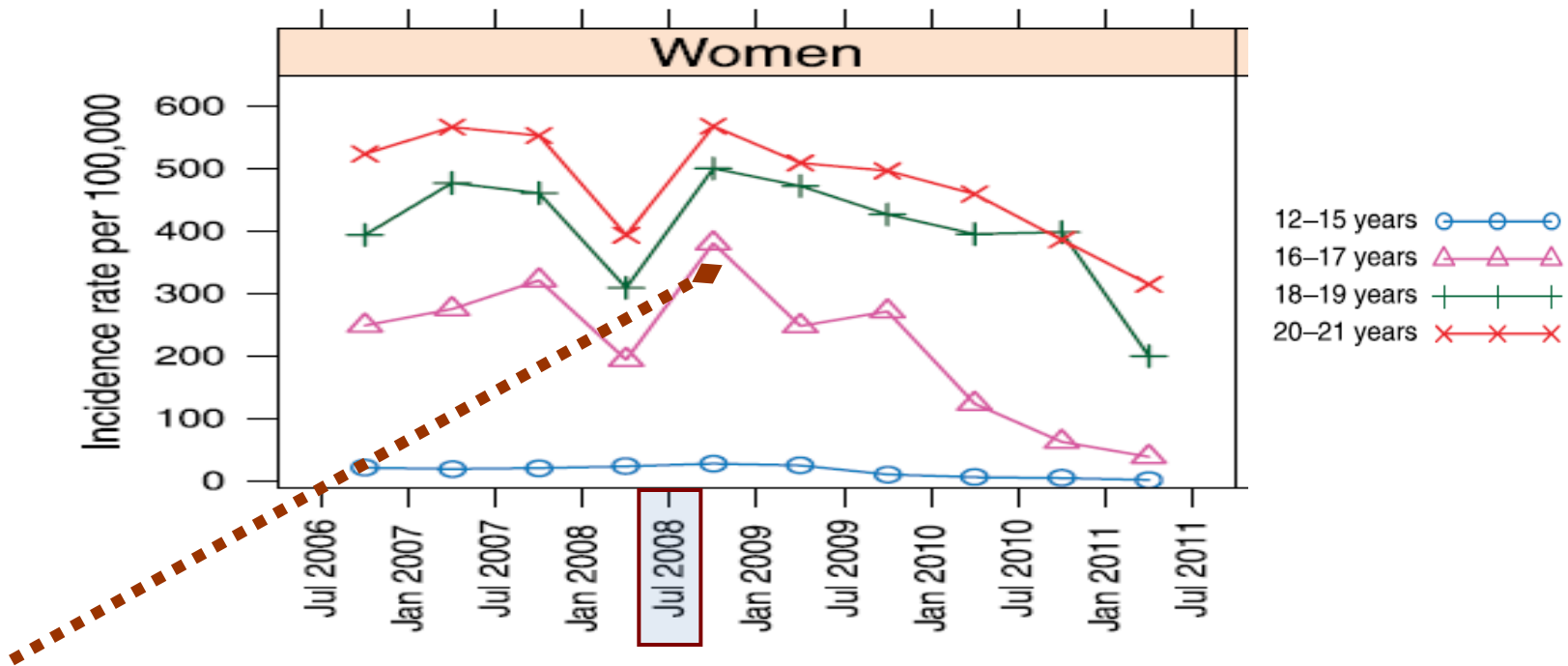
Μείωση 56% των λοιμώξεων από τύπους HPV που καλύπτει το εμβόλιο Gardasil στις ΗΠΑ σε κορίτσια 14-19 ετών, τα πρώτα 4 χρόνια εφαρμογής εμβολιασμού με **συνετικά χαμηλή κάλυψη\***

Η αποτελεσματικότητα τουλάχιστον 1 δόσης Gardasil ήταν 82% (95% CI, 53–93).





## Μείωση επίπτωσης γεννητικών κονδυλωμάτων στη Δανία 2,5 έτη μετά εφαρμογή εμβολιαστικού προγράμματος με Gardasil\*



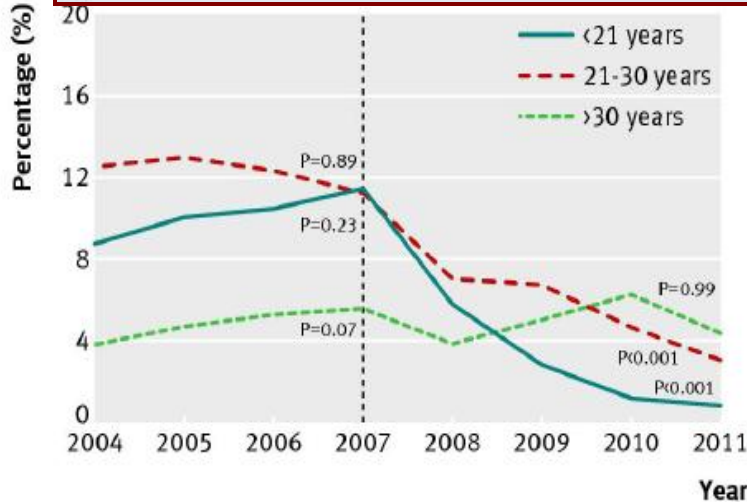
Η μείωση της επίπτωσης των γεννητικών κονδυλωμάτων σε κορίτσια 16-17 ετών προσεγγίζει το 90% μεταξύ 2<sup>ου</sup> εξαμήνου 2008 και 1<sup>ου</sup> εξαμήνου 2011.

Το εμβολιαστικό πρόγραμμα στη Δανία εφαρμόζεται από τον Οκτώβριο του 2008 σε κορίτσια 12-15 ετών με εμβολιαστική κάλυψη 80-85%

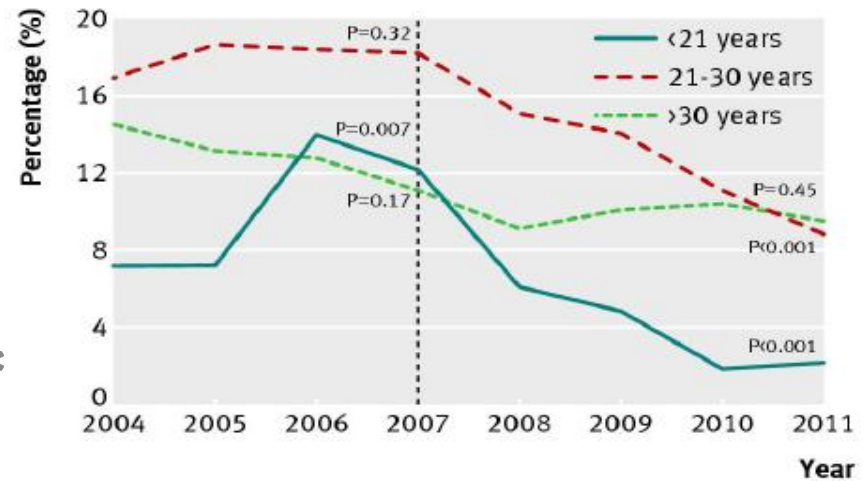
\* Η μελέτη αφορά όλον τον πληθυσμό αντίστοιχης ηλικίας και φύλου της χώρας

# Νεότερα δεδομένα μείωσης γεννητικών κονδυλωμάτων στην Αυστραλία 5 χρόνια μετά την εφαρμογή εμβολιασμού με Gardasil

Γυναίκες: Μείωση 93% σε <21 ετών και 73% σε 21-30 ετών

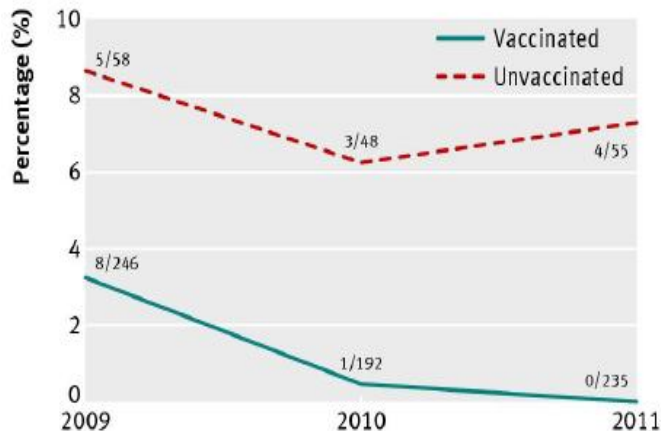


Ετεροφυλόφιλοι άνδρες: Μείωση 82% σε <21 ετών και 51% σε 21-30 ετών



\*

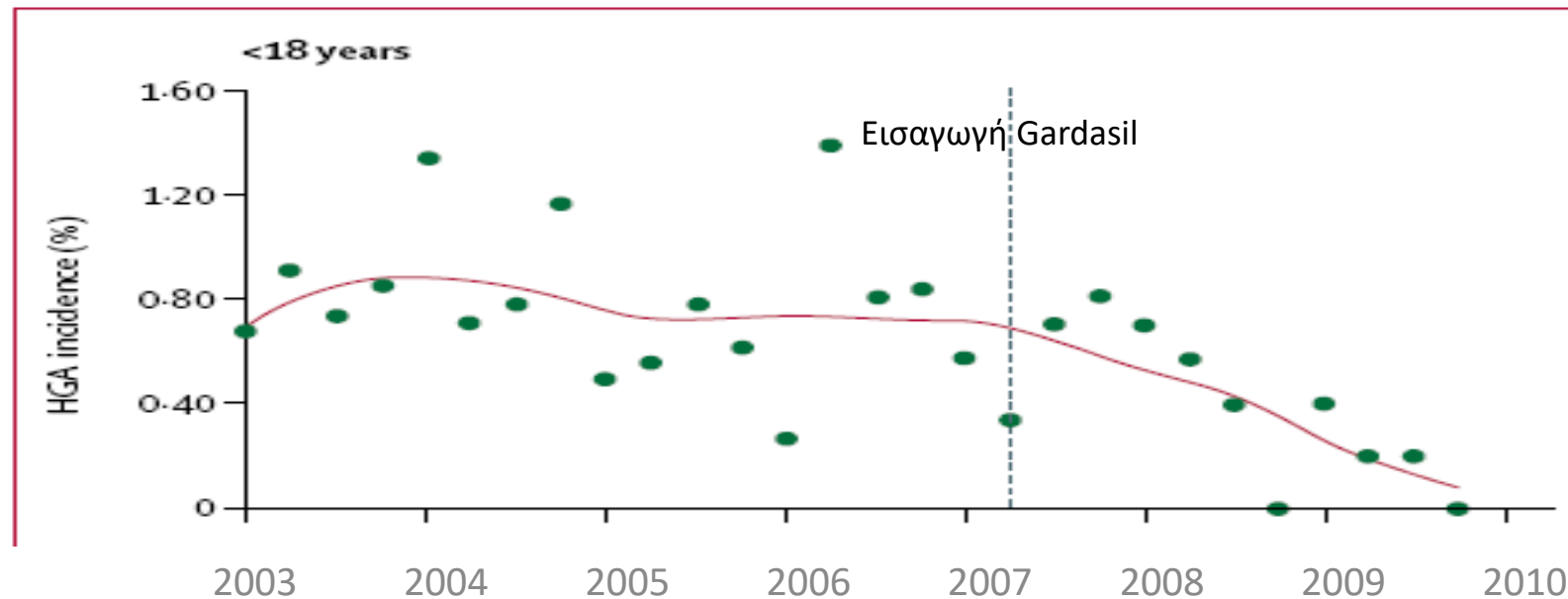
Κανένα κρούσμα σε εμβολιασμένες γυναίκες



Η σύγκριση αφορά την περίοδο προ εμβολιασμού (2004-μέσα 2007) και μετά την εφαρμογή εμβολιασμού\* σε γυναίκες 12-26 ετών (μέσα 2007-2011) Τα στοιχεία είναι από 8 Κέντρα σεξουαλικών νοσημάτων της Αυστραλίας.

\*Η εμβολιαστική κάλυψη υπολογίζεται σε 83% για την πρώτη δόση σε κορίτσια 12-13 ετών και 52% για την πρώτη δόση σε γυναίκες 20-26 ετών

# Σχεδόν 50% μείωση των υψηλού βαθμού προκαρκινικών αλλοιώσεων CIN2/3 ή AIS σε κορίτσια ως 18 ετών, μετά τη συμπλήρωση 3 χρόνων από την έναρξη μαζικού εμβολιασμού με Gardasil στην Αυστραλία\*



Η επίπτωση (πράσινες κουκίδες) των υψηλού βαθμού τραχηλικών αλλοιώσεων (high grade abnormalities- HGA) είναι ο αριθμός των νέων διαγνώσεων ανά τρίμηνο ανά 100 γυναίκες μέχρι 18 ετών που εξετάζονταν. Με την κόκκινη γραμμή φαίνεται η μέση διαχρονική τάση. Η μέση επίπτωση HGA την περίοδο προ εμβολιασμού (1 Ιανουαρίου 2003-31 Μαρτίου 2007) ήταν 0,80 ανά 100 γυναίκες, ενώ η μέση επίπτωση την περίοδο μετά την έναρξη του εμβολιασμού (1 Απριλίου 2007-31 Δεκεμβρίου 2009) ήταν 0,42 ανά 100 γυναίκες (μείωση κατά 0,38 ανά 100 γυναίκες, 95%CI: 0,61-0,16,  $p=0.003$ ). Μάλιστα η μέση επίπτωση ήταν 0,85 ανά 100 γυναίκες το 2006 και 0,22 ανά 100 γυναίκες το 2009 (μείωση σχεδόν 75% στη σύγκριση αυτών των 2 ετών).

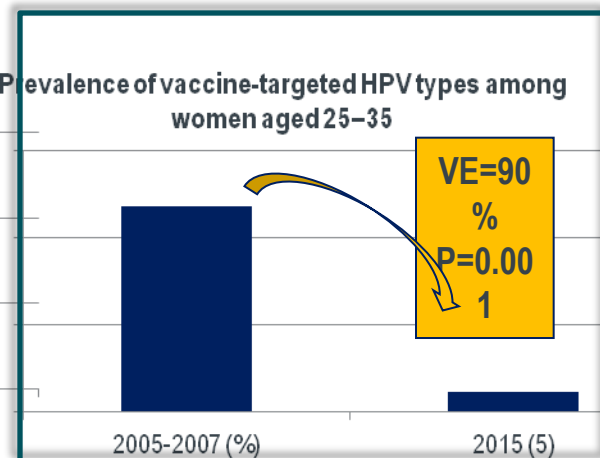
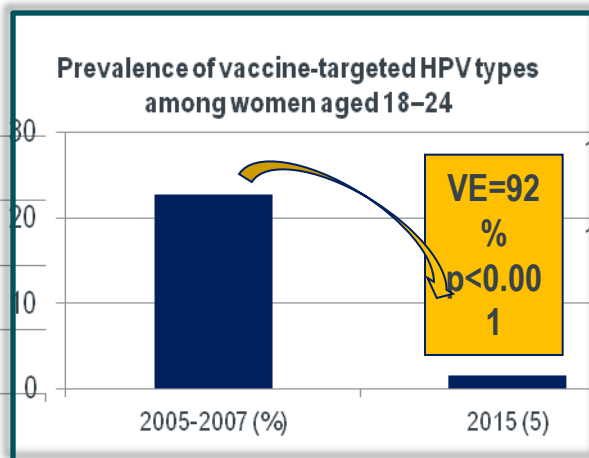
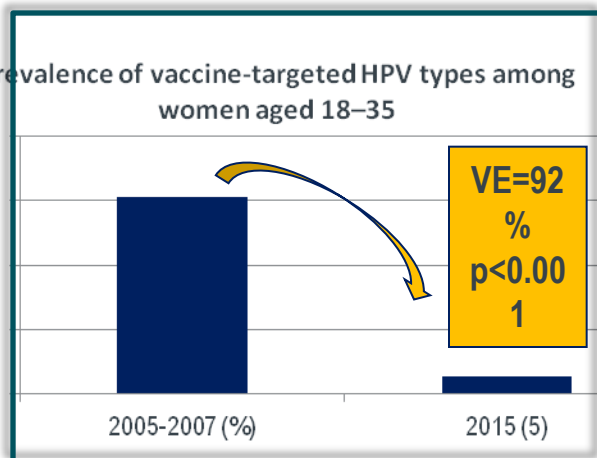
\* Τα στοιχεία είναι από το Victorian Cervical Cytology Registry της Ανατολικής Μεμβούρνης (Βικτόρια), το οποίο καλύπτει πληθυσμό 2,7 εκατομμυρίων κοριτσιών και γυναικών υποψήφια για screening τραχήλου. Η εμβολιαστική κάλυψη στην επαρχία της Βικτόριας υπολογίζεται από 71-79% για κορίτσια 12-18 ετών.

# Αυστραλία: Μεγάλη μείωση επιπολασμού των τύπων του 4v εμβολίου

## Αξιολόγηση εμβολιαστικού προγράμματος - 9 έτη

*Dorothy A Machalek et al., J Infect Dis 2018 (Feb)*

☀ Προσδιορισμός του επιπολασμού των HPV τύπων του εμβολίου μεταξύ γυναικών ηλικίας 18–24 ετών & 25–35 ετών συγκριτικά με τον επιπολασμό των τύπων πριν την έναρξη του εμβολιασμού (2005–2007) στις αντίστοιχες ηλικιακές ομάδες.



Προσαρμογή από Dorothy A Machalek et al., J Infect Dis 2018 (Feb)

☀ **Συμπέρασμα:** Καθίσταται εφικτή η εξάλειψη των τύπων 6, 11, 16, and 18 με εμβολιαστική κάλυψη σε αγόρια και κορίτσια  $\geq 80\%$  (Βάση αποτελεσμάτων και με μαθηματικών μοντέλων)

- 4v anti-HPV εμβόλιο σε ηλικίες 12–13, Catch Up μέχρι τα 26 έτη έως το 2009
- Εμβολιαστική κάλυψη το 2015  $\rightarrow$  53.3% (65.0% για 18–24 & 40.3% μεταξύ 25–35)

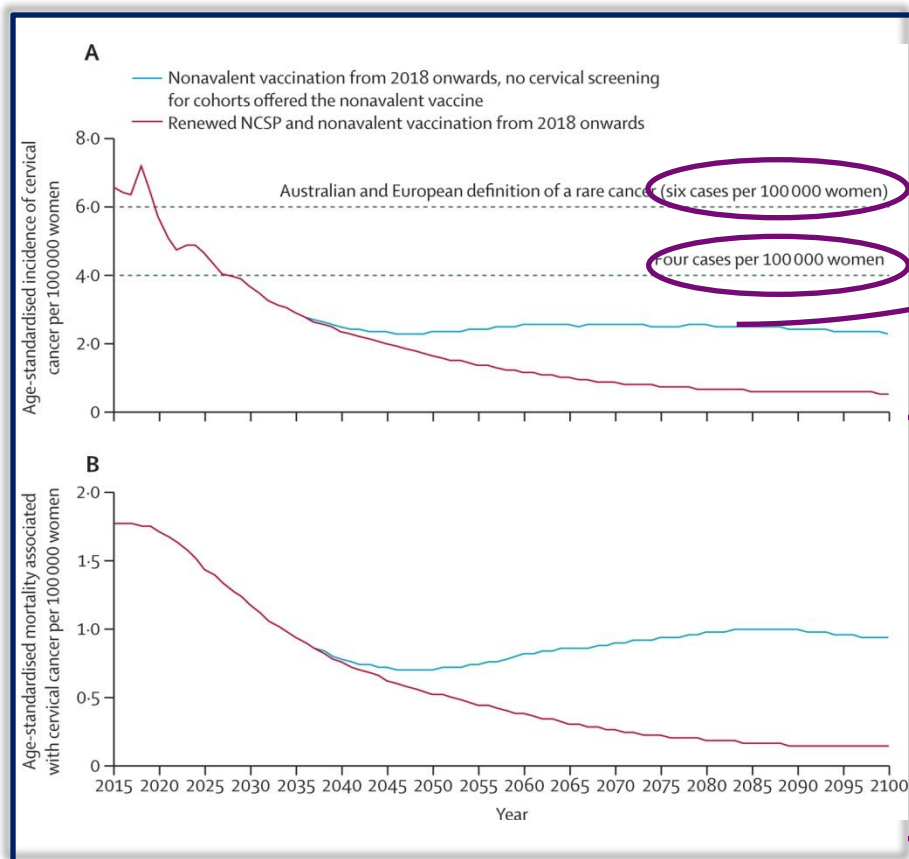
# Αυστραλία: Εξάλειψη Ca τραχήλου της μήτρας έως το 2028

Hall et al\_ *Lancet Public Health* 2018 - Early Online – 1 Oct 2018

## Συνθήκες

□ Διατήρηση **εμβολιαστικής κάλυψης** και **χρήση 9v εμβολίου** (♀ 82,0% / ♂ 76,0% στην ηλικία των 12)

□ Διατήρηση υψηλής συμμόρφωσης στο **Screening** (HPV testing από 2017): ~80%



Elimination Thresholds  
(Επίπτωση):

- <6/100.000 έως 2020
- <4 / 100.000 έως 2028

Mortality rate:

- < 1/ 100.000 έως 2034

# 9v HPV vaccine: 6 year results (EOS)

Huh et al. \_ The Lancet, Sep. 2017

## ☀ Efficacy outcomes

☐ PPE population - Efficacy within ranges of primary analysis

| Secondary Endpoints | Endpoint                                                                                                                                  | VE <sub>(5 add. types)</sub><br>(%) | 95%CI                              |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|
|                     | Comb. Incidence: CIN2+, VaIN2+, CIN2+, AIS                                                                                                | 97,4                                | 85,0–99,9                          |
|                     | CIN2+                                                                                                                                     | 97,1                                | 83,5–99,9                          |
|                     | 6-month persistent infection                                                                                                              | 96,0                                | 94,6–97,1                          |
|                     | 12-month persistent infection                                                                                                             | 96,7                                | 95,1–97,9                          |
|                     | $VE = 100 \times (1 - \text{incidence } 9v + \text{incidence } 4v)$<br>Cervical disease (any grade)<br>Cervical cytological abnormalities | 100<br>98,2<br>92,9                 | 39,4-100<br>93,7-99,7<br>90,2-95,1 |

*Efficacy*

*Safety (all participants)*

VE > 90%

Journa EA et al. N Engl J Med. 2015  
✓ Fixed-Event design

### ✓ Primary Endpoint

- VE<sub>(non 4v types)</sub> = **97,4%** (95%CI: 85,0-99,9%)
- non-inferior GMTs 4v types

## Άτομα που πρέπει να εμβολιασθούν:



Κορίτσια ηλικίας 9/10-15 ετών



Έφηβες και νέες γυναίκες 16-26 ετών



# Άτομα που πρέπει να εμβολιασθούν:

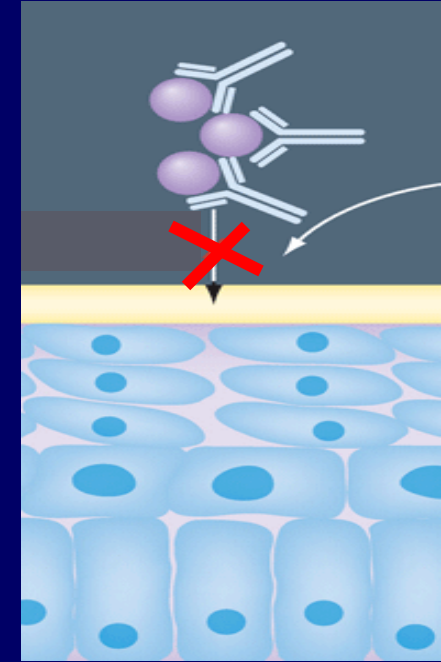
FDA συνιστά τον εμβολιασμό σε κορίτσια/γυναίκες και αγόρια/άνδρες 9-26 (HPV<sub>4</sub>) και 10-25 (HPV<sub>2</sub>) ετών



## Κορίτσια ηλικίας 9/10-15 ετών

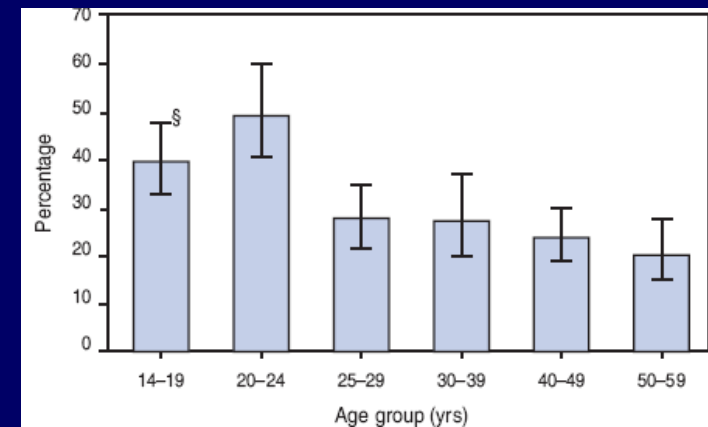
- Καλύτερη προστασία πριν από την έναρξη σεξουαλικής δραστηριότητας
- 11-12 έτη: μεγίστη αποτελεσματικότητα
- ◆98% προφύλαξη για CIN 2/3 από HPV16/18
- ◆ 100% προφύλαξη για AIS από HPV16/18

Σε δύο κλινικές δοκιμές που έγιναν σε κορίτσια 10-14 ετών, όλα τα άτομα ανέπτυξαν αντισώματα τους τύπους 16 και 18 μετά την τρίτη δόση (τον μήνα 7), με τίτλους τουλάχιστον 2 φορές υψηλότερους συγκριτικά με γυναίκες ηλικίας 15-25 ετών



## Κορίτσια ή νέες γυναίκες 16-26 ετών

- Υπάρχει ο μεγάλος κίνδυνος μόλυνσης λόγω της έναρξης των σεξουαλικών επαφών





## Άτομα που πρέπει να εμβολιασθούν:

Γυναίκες που έχουν λοίμωξη από κάποιον τύπο HPV

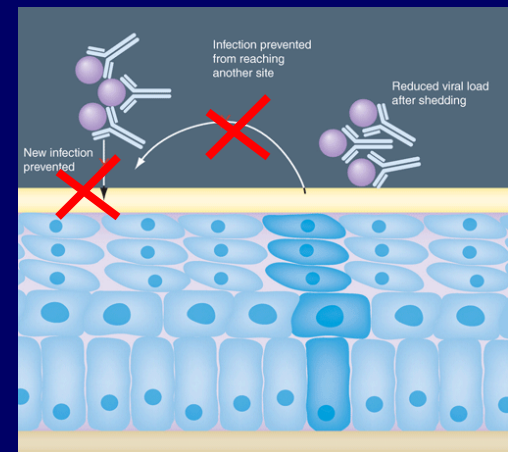
--Βελτίωση πρόγνωσης της υπάρχουσας λοίμωξης ?

Γυναίκες με ιστορικό λοίμωξης από κάποιον τύπο HPV που έχει υποστρέψει

-- Προστασία ( $\approx 100\%$ ) από υποτροπή της λοίμωξης

Γυναίκες που έχουν κάνει θεραπεία

-- Προστασία από υποτροπή της παλαιάς λοίμωξης



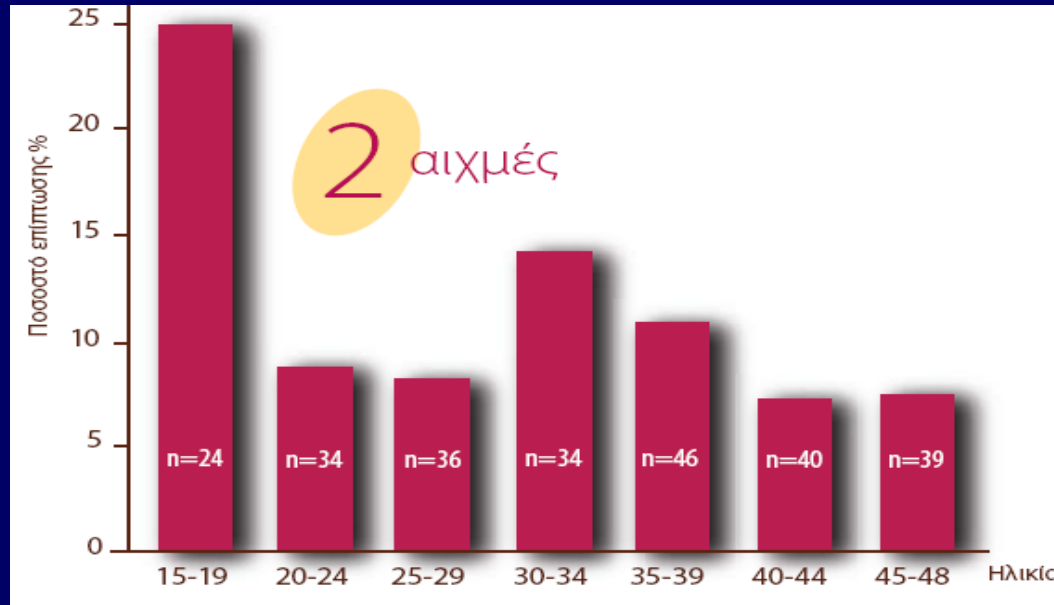
Θα προστατευθούν (100%) από μελλοντικές λοιμώξεις από άλλους HPV τύπους, οι οποίες θα ευνοούσαν εμμένουσα λοίμωξη



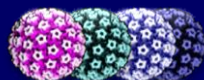
# Άτομα που πρέπει να εμβολιαστούν:

Γυναίκες > 26 ετών

Η HPV λοίμωξη αφορά τη γυναίκα σε όλη τη σεξουαλικά ενεργό ζωή της



Προστασία από λοιμώξεις και υποτροπή παλιότερων λοιμώξεων που υπέστρεψαν χωρίς να τις γνωρίζει

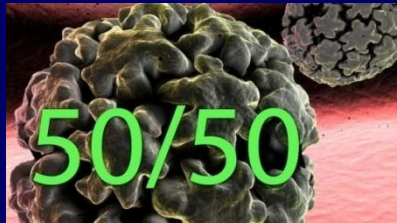




## Άτομα που πρέπει να εμβολιασθούν:

### Αγόρια / Άνδρες

- Η επίπτωση του HPV στους άνδρες κυμαίνεται πολύ ανάλογα με την ομάδα επικινδυνότητας στην οποία ανήκουν και τη γεωγραφική περιοχή (1 - >90%)
- Γενικά, το 50% των σεξουαλικά ενεργών ανδρών θα μολυνθεί
- Μεταξύ 1998-2004 αυξήθηκαν 225% οι καρκίνοι κεφαλής/τραχήλου που σχετίζονται με τον HPV



# ΛΟΙΜΩΞΗ HPV ΣΤΟΥΣ ΑΝΔΡΕΣ

- Δεν δημιουργούνται προστατευτικά αντισώματα από τη φυσική λοίμωξη όπως στις γυναίκες ?
- Ο ΙΟΣ παραμένει εφ'όρου ζωής στη στοματική κοιλότητα – γεννητικά όργανα – πρωκτό ?



**Αγόρια / Άνδρες**

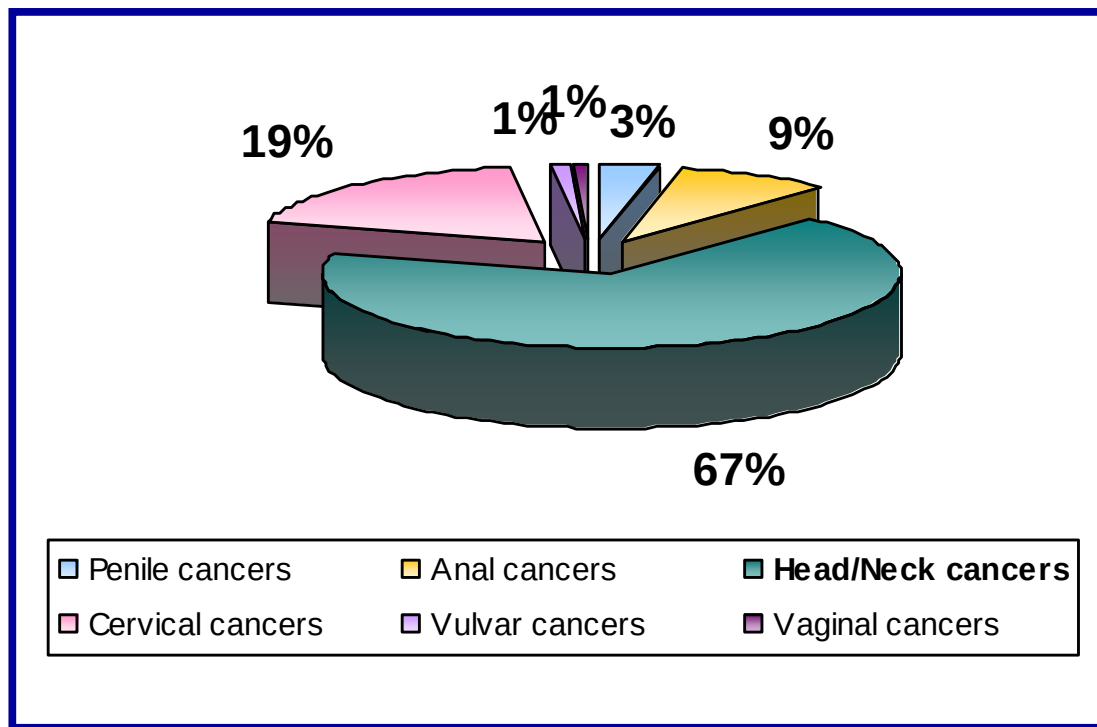
FDA συνιστά τον εμβολιασμό (HPV<sup>4</sup>)  
σε αγόρια/άνδρες 9-26 ετών

-- Προφύλαξη από γεννητικά κονδυλώματα  
(καρκίνο πρωκτού, πέους; κεφαλής/λαιμού;)

*Palefsky JM et al, N Engl J Med 2011;365:1576-85*

-- Περιορισμός της μετάδοσης στο άλλο φύλλο

Η μεγαλύτερη επιδημιολογική επίδραση του εμβολιασμού και των αγοριών θα αφορά τη μείωση καρκίνων στοματικής κοιλότητας, λάρυγγα και στοματοφάρυγγα αλλά και του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας μέσω της συλλογικής ανοσίας



Simulation  
based on  
French epi data

**Κατανομή των επιπρόσθετων περιστατικών καρκίνου που αποφεύγονται σε άνδρες και γυναίκες μέσω του εμβολιασμού και αγοριών εκτός από κοριτσιών**

**(n= 53,034 περιστατικά)**

**Assumptions base case:**

- Vaccination age = 12 years
- Coverage rate 50%
- Lifetime duration of protection
- Compliance 90%



## Australia First to Give Gardasil Vaccine to Teen Boys

Australia becomes the first country in the world to provide the HPV vaccine to teenage boys through a \$21 million program

TAGS: australia, boys, gardasil, health, healthcare, HPV, human papilloma virus, ian frazer, Tanya Pflibersek, teen, teenage, university of queensland, vaccine



### FEB 15 HPV VACCINE PROGRAM STARTS ON BOYS

AUTHOR // Andrew Shaw, Serkan Ozturk  
CATEGORIES // News + Politics | National | ACT | New South Wales | Northern Territory | Queensland | South Australia | Tasmania | Victoria | Western Australia

School boys are now receiving a vaccine that's already protecting girls from cervical cancer.

The Federal Government has begun a free vaccination program to protect 280,000 boys against the human papillomavirus (HPV), which in men can cause cancer and genital warts.



Magazine | Video | LIFE | Person of the Year

## TIME Health & Family

NEWSFEED | U.S. | POLITICS | WORLD | BUSINESS | TECH | **HEALTH** | SCIENCE | ENTERTAINMENT

Home | Medicine | Diet & Fitness | Family & Parenting | Love & Relationships | Mental Health | Policy & Industry

Help us honor their  
fight against cancer.

Nominate your  
hero today

### VACCINES

## Government Panel Recommends HPV Vaccine for Boys

By Alice Park | Oct. 25, 2011 | 0

f Like 112

f Share

Tweet 57

+1 6

in Share 2

A federal advisory committee voted on Tuesday to recommend that boys aged 11 and 12 be vaccinated against human papillomavirus, or HPV, to protect against anal cancer and cancers of the mouth and neck. The new guidance mirrors that for girls aged 11 and 12, who have been advised since 2006 to receive routine HPV vaccinations.



GETTY IMAGES

The HPV vaccine is already approved by the government for males aged 9 to 26 to prevent genital warts and anal cancer, but the Centers for Disease Control and Prevention's Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) had not issued a formal recommendation for routine vaccination in boys until now.

In part, that's because when the vaccine was approved for use in boys and men in 2009, there wasn't enough evidence to justify the cost of population-wide vaccination. The HPV vaccine is expensive, costing hundreds of dollars for the three-dose series.

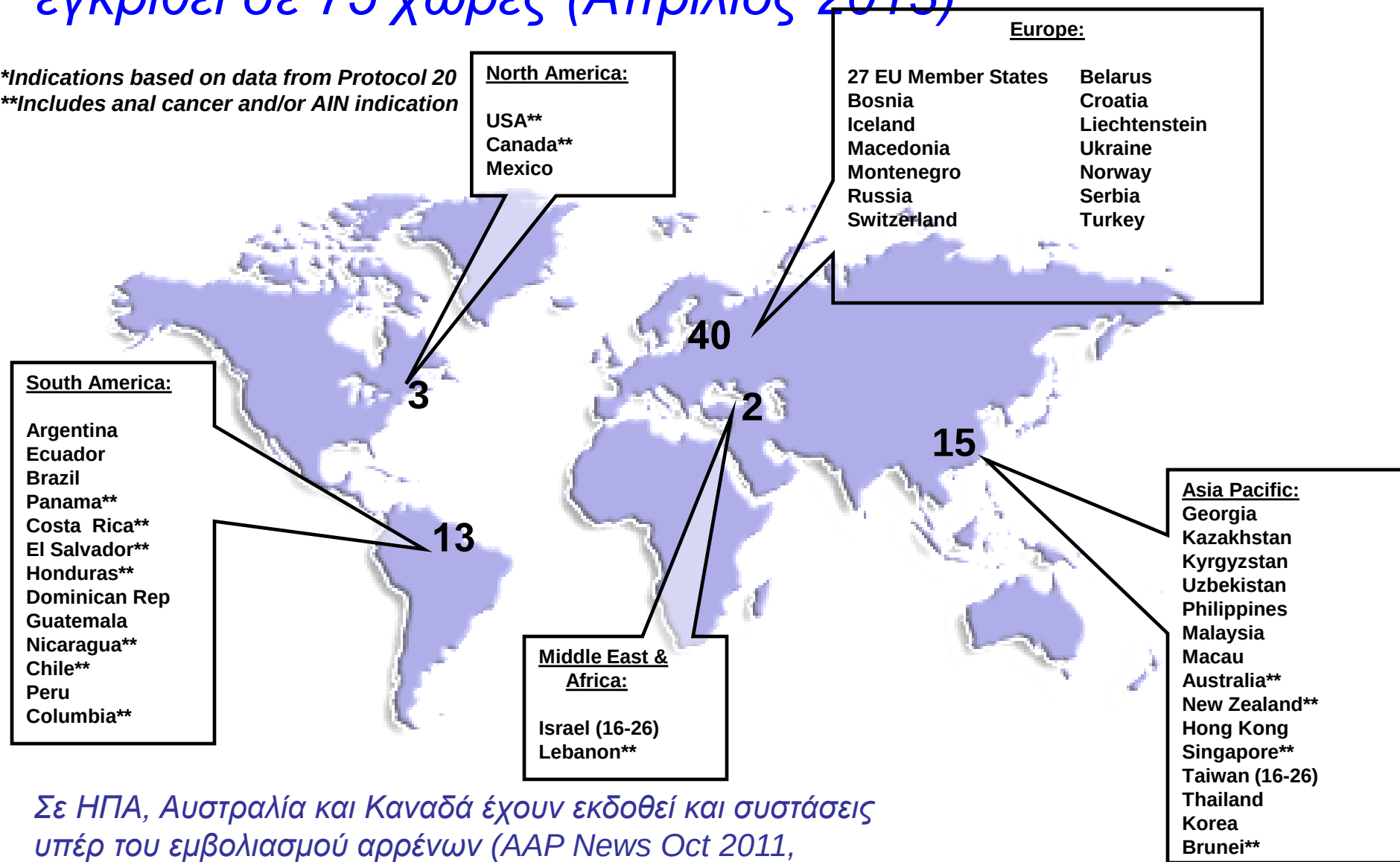
Email Print

+ Share Comment

Follow  
@TIMEHealthland

# GARDASIL\*: Η ένδειξη για τους άνδρες 9-26 ετών έχει εγκριθεί σε 75 χώρες (Απρίλιος 2013)

\*Indications based on data from Protocol 20  
\*\*Includes anal cancer and/or AIN indication



Σε ΗΠΑ, Αυστραλία και Καναδά έχουν εκδοθεί και συστάσεις υπέρ του εμβολιασμού αρρένων (AAP News Oct 2011,

<http://health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbacrec-nov11>,

CCDR, January 2012:1-62)

# Γερμανία: Συστάσεις για εμβολιασμό αγοριών

**STIKO: 5 Ιουν. 2018, 90η συνάντηση**

**VCR<sub>♀</sub> = 44,6%**



## Βασικοί άξονες της απόφασης

1. Υψηλό φορτίο HPV σχετιζόμενων νοσημάτων σε άνδρες & γυναίκες
2. Υψηλή αποτελεσματικότητα και καλό προφίλ ασφαλείας στον ανδρικό πληθυσμό
3. Με την υπάρχουσα εμβολιαστική κάλυψη ο εμβολιασμός των αγοριών μπορεί να συμβάλει στη περαιτέρω μείωση του φορτίου των HPV σχετιζόμενων νοσημάτων (έμεση & άμεση) προστασία
4. Ισότητα φύλων (άμεση προστασία των αγορών και ευθύνη για τη προστασία και των δύο φύλων

### Scientific Rational 1:

Estimation of the burden of disease of HPV-associated tumors in males in Germany<sup>1)</sup>

Result:

|                      | Estimated annual number of HPV-associated cases |
|----------------------|-------------------------------------------------|
| Penile cancer        | 250-360                                         |
| Anal cancer          | ~600                                            |
| Oropharyngeal cancer | 745-1380                                        |

Genital warts (incidence in males): 148/100,000

# Αγγλία: Συστάσεις για εμβολιασμό αγοριών (JCVI)

Department of Health and Social Care: 24 Ιουλ. 2018 (Decision Published)

## Βασικά σημεία ανακοίνωσης<sup>1</sup>

1. Υψηλό φορτίο νοσημάτων σε άνδρες και γυναίκες
2. Άμεση προστασία αγοριών και επιπλέον προστασία για τις γυναίκες (herd protection)
3. Ισότητα φύλων - Δικαίωμα των αγοριών στην άμεση προφύλαξη

**GOV.UK**  
1. Home (<https://www.gov.uk/>)

News story  
**HPV vaccine to be given to boys in England**

The vaccine not only protects men from HPV-related diseases – such as oral, throat and anal cancer – but also helps reduce the overall number of cervical cancers in women, through a process known as 'herd immunity'.

Public Health Minister Steve Brine said:

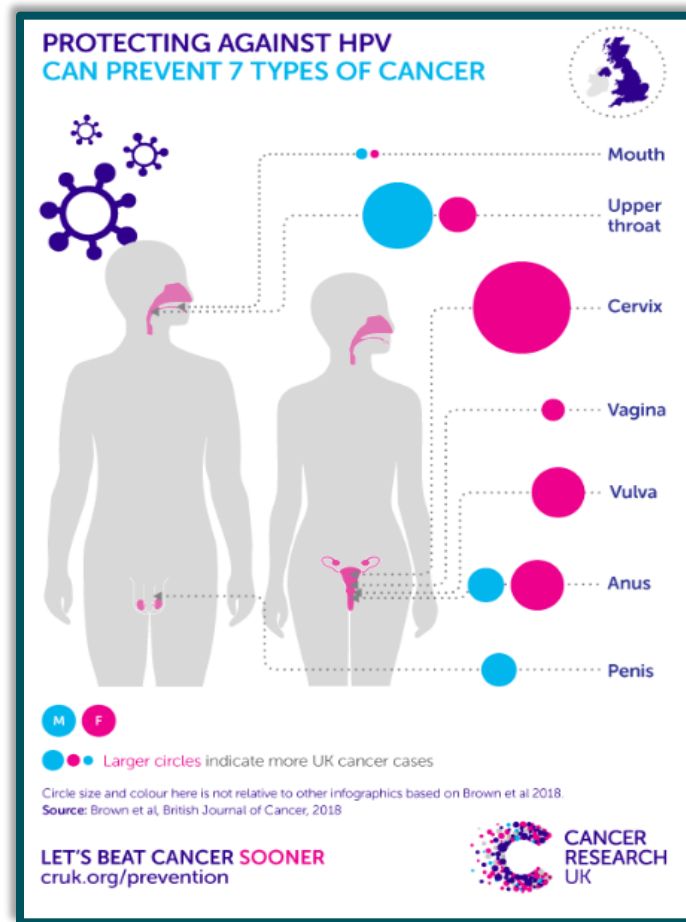
The HPV vaccine for girls is already expected to save hundreds of lives every year and I am delighted that we will now be protecting even more people from this devastating disease by extending the vaccines to boys.

Any vaccination programme must be firmly grounded in evidence to ensure that we can get the best outcomes for patients, but as a father to a son, I understand the relief that this will bring to parents. We are committed to leading a world-class vaccination programme and achieving some of the best cancer outcomes in the world – I am confident these measures today will bring us one step further to achieving this goal.

Dr Mary Ramsay, Head of Immunisations at Public Health England, said:

I'm pleased that adolescent boys will be offered the HPV vaccine. Almost all women under 25 have had the HPV vaccine and we're confident that we will see a similarly high uptake in boys.

This extended programme offers us the opportunity to make HPV-related diseases a thing of the past and build on the success of the girls' programme, which has already reduced the prevalence of HPV 16 and 18, the main cancer-causing types, by over 80%. We can now be even more confident that we will reduce cervical and other cancers in both men and women in the future.



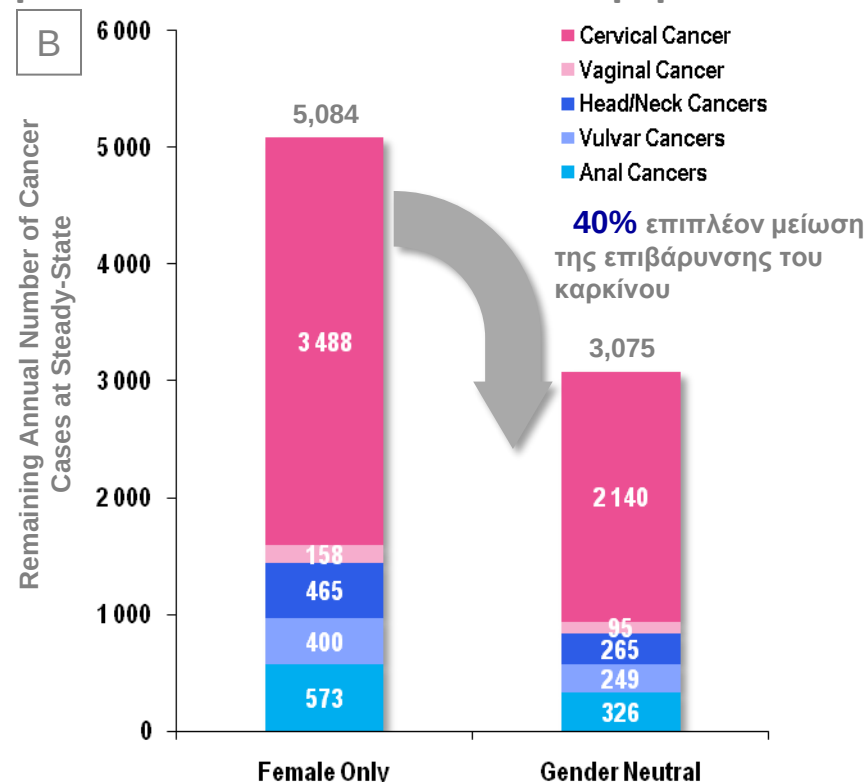
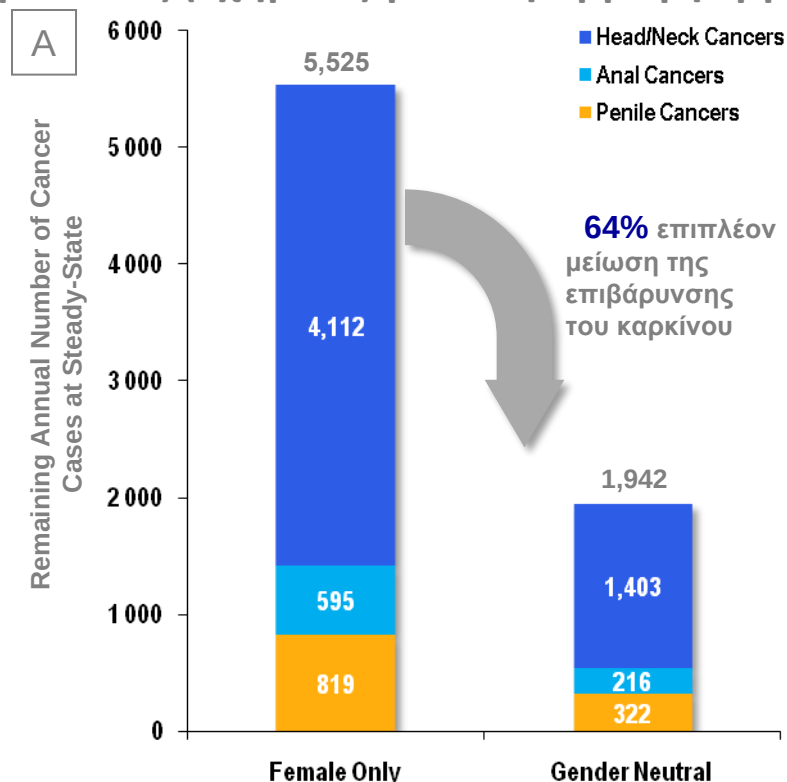


# Ο εμβολιασμός και των αγοριών έναντι του HPV θα μειώσει περαιτέρω την επιβάρυνση των καρκίνων κατά 64% στους άνδρες και κατά 40% στις γυναίκες στην Ευρώπη

S



Ευρώπη: Περαιτέρω μείωση της επιβάρυνσης των καρκίνων στους άνδρες (Σχήμα Α) και στις γυναίκες (Σχήμα Β) μετά εφαρμογή εμβολιασμού έναντι του HPV και στα αγόρια



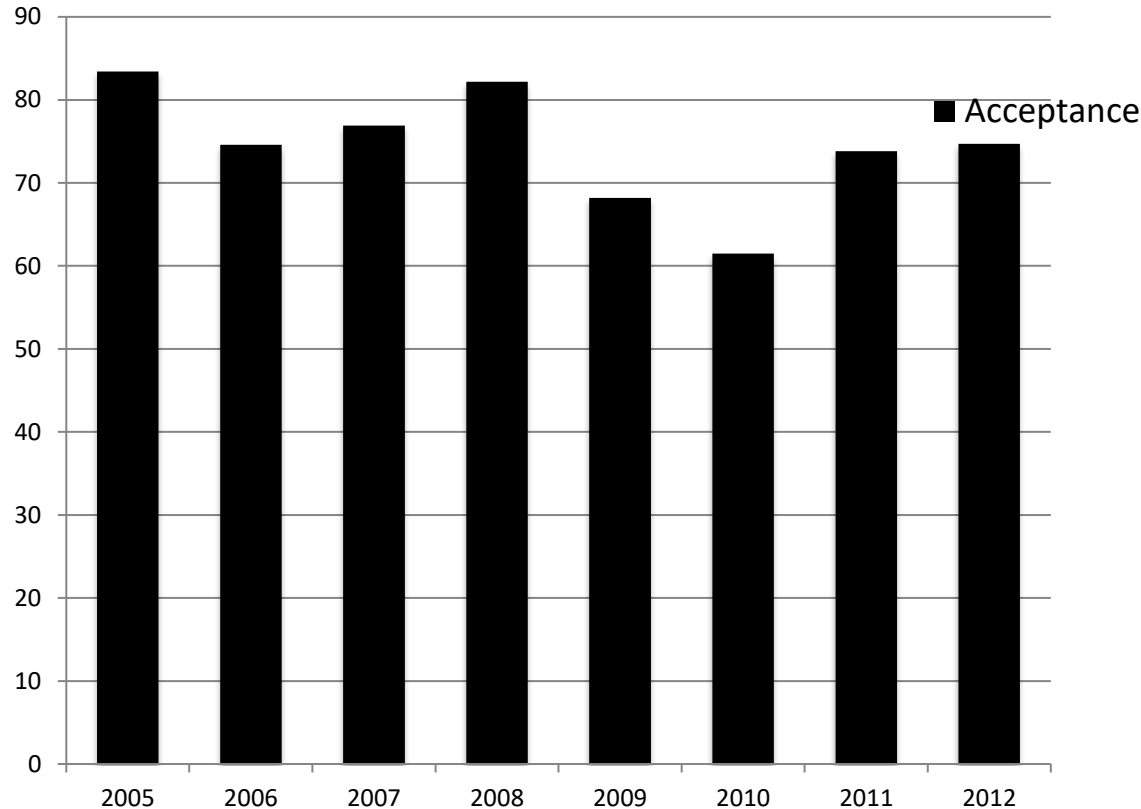
Projection of US dynamic model, using European epidemiological data.

Theoretical mean vaccine coverage rates of 70% among boys and girls aged 12 years vs 70% vaccine coverage rates among girls aged 12.

90% compliance and lifetime duration of protection were assumed.

Results presented in a steady-state situation, at 100 years, to account for the maximal benefits of vaccination.

# Πρόθεση εμβολιασμού κόρης έναντι του HPV από μητέρες



Το εμβόλιο έναντι του HPV κυκλοφόρησε στην Ελλάδα το 2007

Ποσοστό αποδοχής: 2005-2008 = 81.9%



2009-2010 = 65.7%

2011-2012 = 74.2%

**P<0.0001**

**P<0.0001**

- **5.379 γυναίκες συμπλήρωσαν ανώνυμα σχετικό ερωτηματολόγιο**

# Παράγοντες που επηρεάζουν τη λήψη HPV εμβολίου σε γυναίκες

|                                                        | Odds ratio   | 95% CI         | P value |
|--------------------------------------------------------|--------------|----------------|---------|
| Προσωπική γνώμη για αξία εμβολιασμού (Θετική/Αρνητική) | 7.69         | 4.22 – 10.01   | < 0.01  |
| Σύσταση θεράποντος ιατρού (Ναι-Όχι)                    | <b>93.50</b> | 39.10 – 223.60 | < 0.01  |

**Η σύσταση του θεράποντος ιατρού είναι ο κύριος παράγοντας που επηρεάζει τη λήψη ή όχι του HPV εμβολίου**



# Άτομα που πρέπει να εμβολιασθούν

American Cancer Society

- Κορίτσια + αγόρια 11-12 ετών
- Δυνατή έναρξη από ηλικία 9 ετών
- Εφηβες και νέες γυναίκες ηλικίας 13-26 ετών
- Εφηβοι και νέοι άντρες 13-21 ετών
- Άντρες 22-26 ετών



**FDA 12/2018**

♂ + ♀ <45 ετών

**One-dose Human Papillomavirus (HPV) vaccine offers solid protection against cervical cancer**

**11 April 2022 News release**

- **SAGE** recommends updating dose schedules for HPV as follows:
- **one or two-dose schedule** for the primary target of girls aged **9-14**
- **one or two-dose schedule** for young women aged **15-20**
- Two doses with a 6-month interval for women **older than 21**.

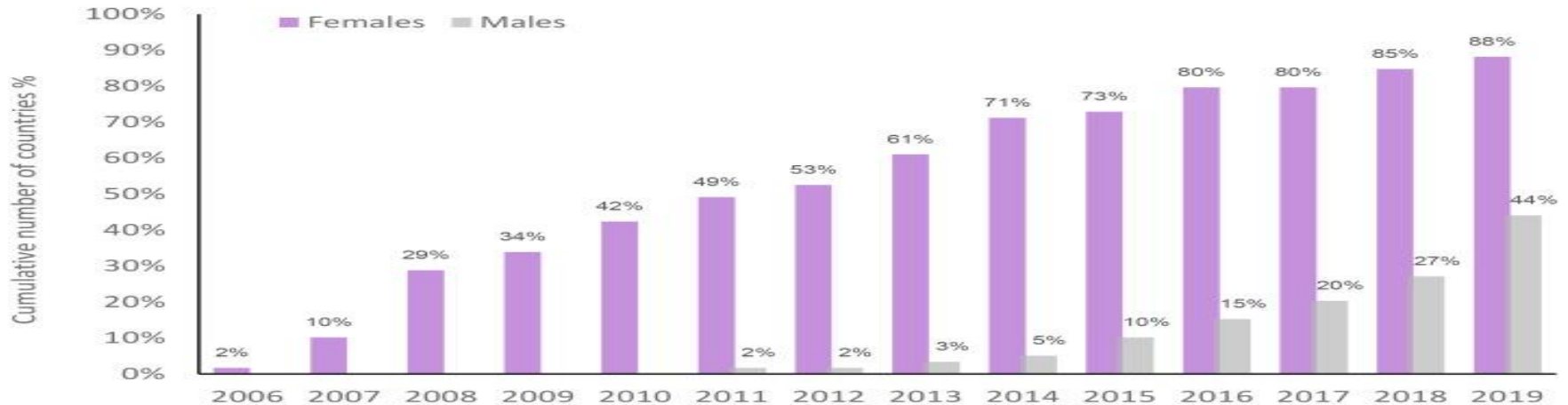
**Strategic Advisory Group of Experts on Immunization**

# ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΗΡV ΕΜΒΟΛΙΟΥ 2006-2017

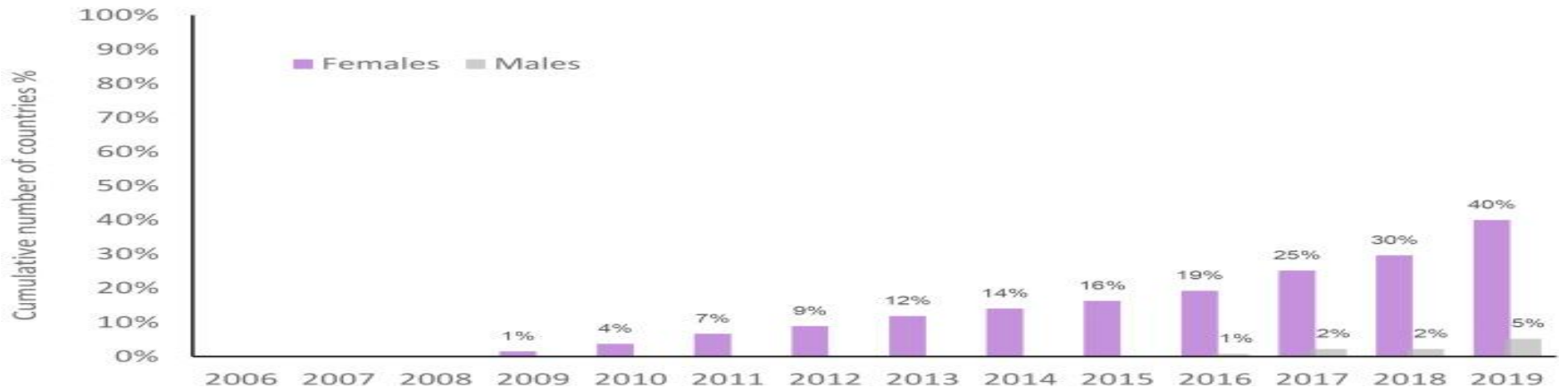
- Βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα
  - Συχνότητα ανίχνευσης ιού ↓
  - Κονδυλώματα ↓
- Μεσοπρόθεσμα αποτελέσματα
  - Συχνότητα διάγνωσης προκαρκινικών αλλοιώσεων ↓
  - Συχνότητα διενέργειας κωνοειδών εκτομών τραχήλου ↓
- Μακροπρόθεσμα αποτελέσματα
  - Συχνότητα διάγνωσης διηθητικών καρκίνων τραχήλου (?)  
(φυσική ιστορία καρκινογένεσης 15-20 έτη)

# Cumulative number of countries that have introduced HPV vaccination by sex, year and income level.

## High-income countries



## Low- and middle- income countries



# Global HPV vaccine coverage estimates in 2019, based on program performance coverage indicator.

|         | N COUNTRIES | FIRST DOSE | FINAL DOSE |
|---------|-------------|------------|------------|
| FEMALES | 95          | 20%        | 15%        |
| MALES   | 22          | 5%         | 4%         |

NEED FOR 130.000.000 FOR 2023



ΕΜΒΟΛΙΑ HPV

EINAI Cost-Effective ?

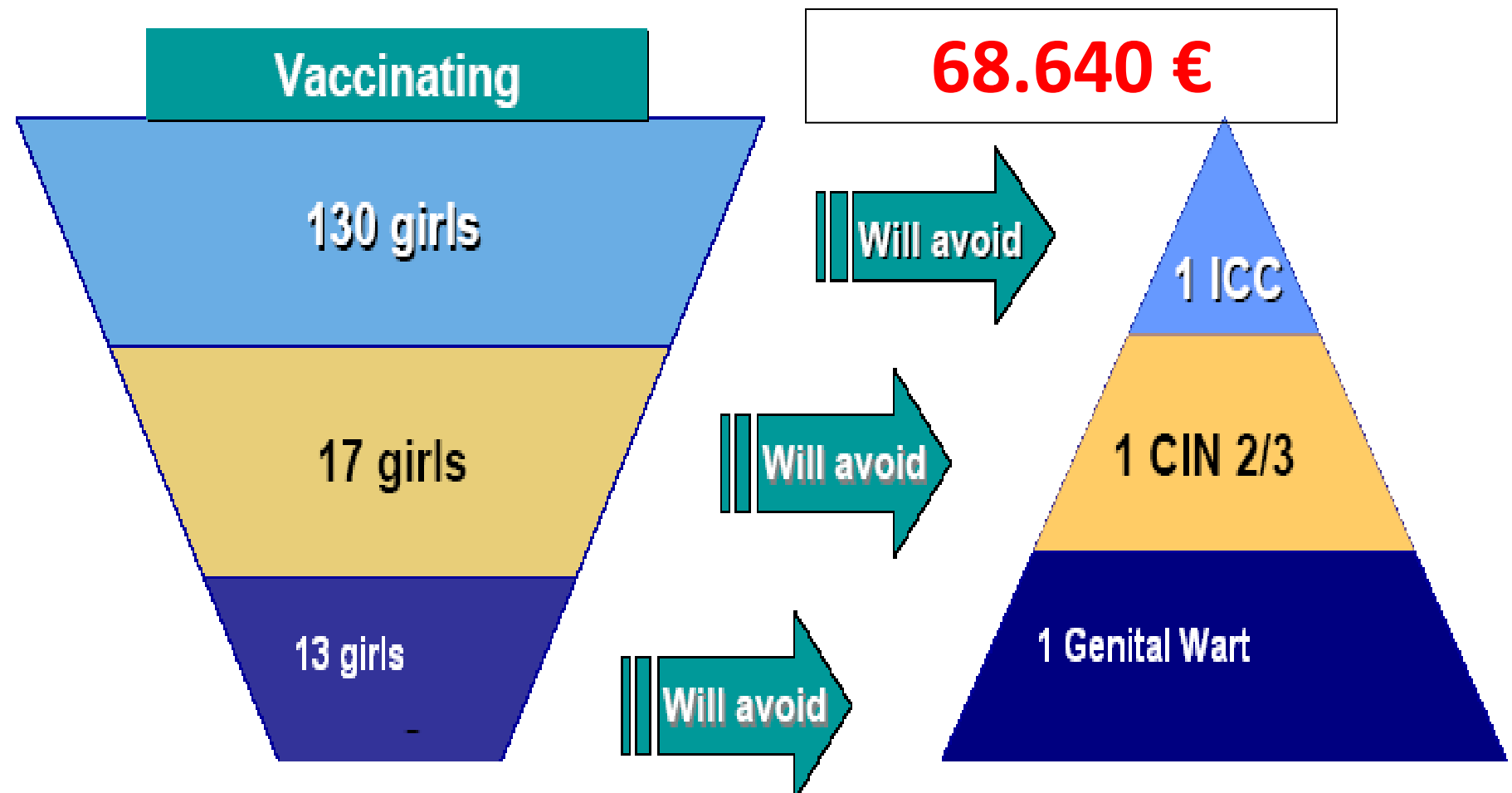
$$143\text{€} \times 3 = 429 \text{€}$$

# EXPECTED IMPACT OF HPV VACCINATION IN FRANCE

Riethmuller D<sup>1,2</sup>, Pr  tet J-L<sup>2</sup>, Denis F<sup>3</sup>, Aubin F<sup>2,4</sup>, Clavel C<sup>5</sup>, Dachez R<sup>6</sup>, Gondry J<sup>7</sup>, Carcopino X<sup>8</sup>, Moug  n C<sup>2</sup>  
& The EDITH study groups

## Number needed to vaccinate

How many 14 years old girls should be vaccinated to prevent an HPV-related event?





**Χρειάζονται να τοποθετηθούν 40.000  
αερόσακοι ασφαλείας για να σωθεί μια  
ζωή από αυτοκινητιστικό ατύχημα**

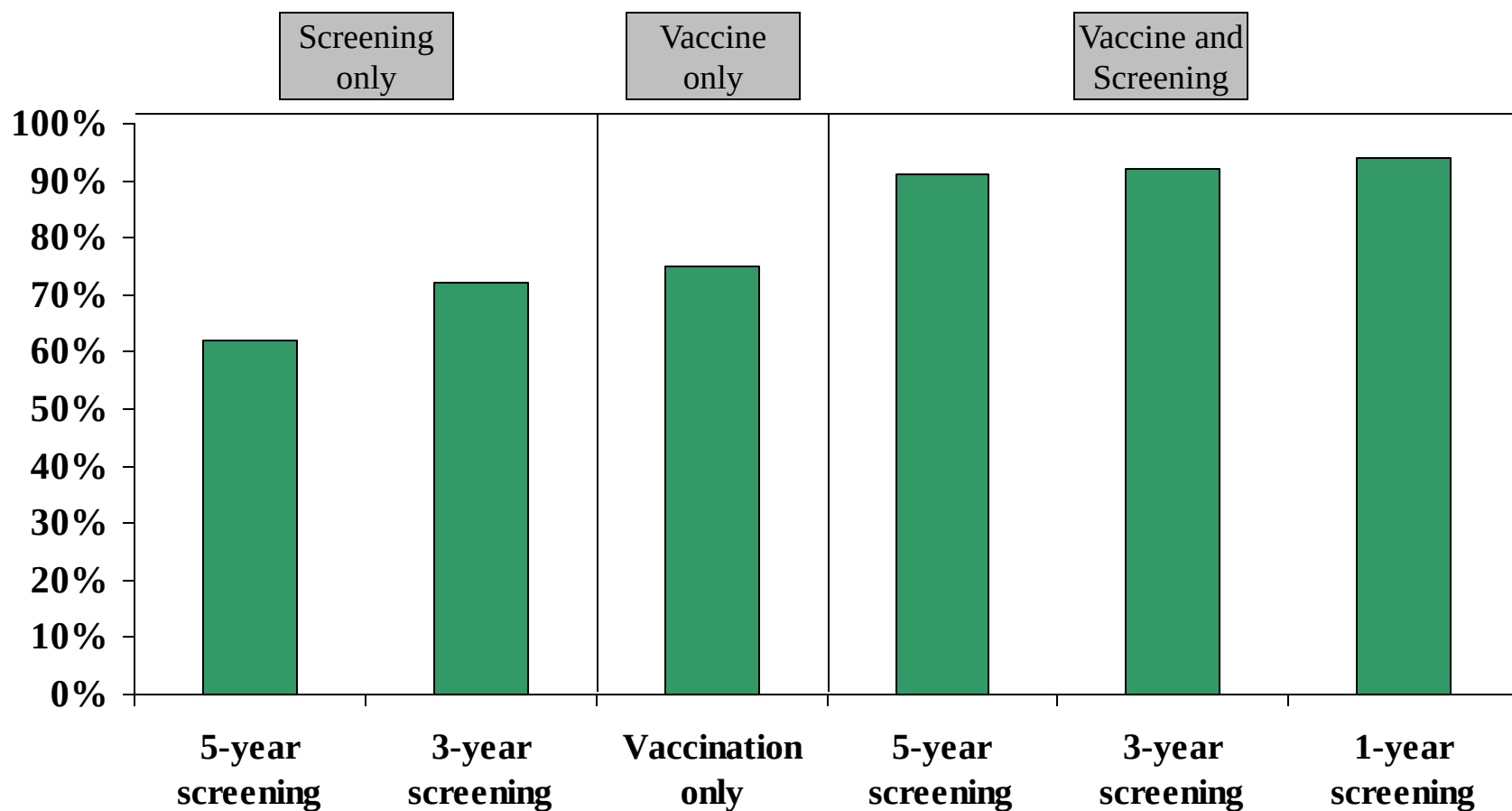
$$100\text{€} \times 40.000 = 4.000.000\text{€}$$



To screen ?  
Or  
To vaccine ?



# Cancer reduction (%) with vaccination and/or screening



Screening: Cytology with HPV for ASCUS 25-35 y, HPV test with reflex cytology thereafter

# LANCET PUBLIC HEALTH 2016

- 11% μείωση περιστατικών διάγνωσης καρκίνου τραχήλου και θανάτου σε γυναίκες που εμβολιάσθηκαν με το HPV 9V σε σύγκριση με αυτές που έμβολιάσθηκαν με το HPV4V
- 18% μείωση περιστατικών με διάγνωση καρκίνου του τραχήλου και θανάτου με τη μετάβαση του προσυμπτωματικού ελέγχου από το Pap Test στο HPV Test **ανεξαρτήτως εμβολιασμού**

**HUMAN HPV VACCINE**

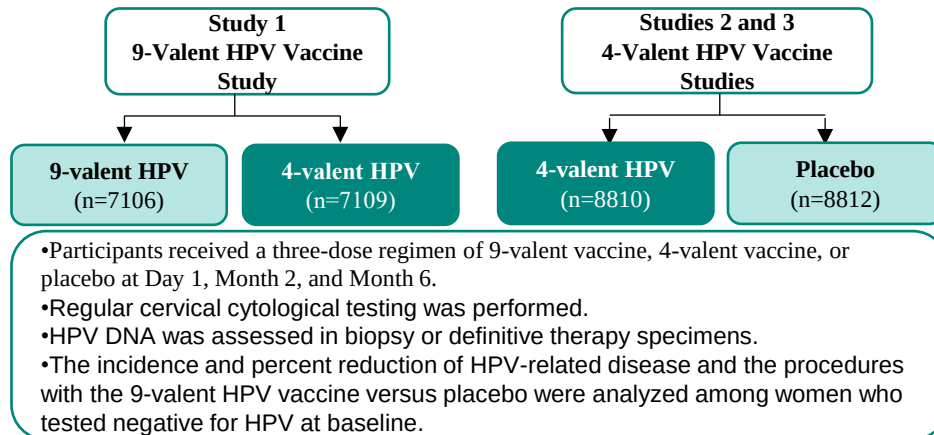
**REAL WORLD EVIDENCE**

# Human Papillomavirus 9-Valent Vaccine, Recombinant: Real-World Evidence

## Study Methods

### Impact on HPV-Related Disease and Cervical Procedures

**Giuliano et al.1** (2019) assessed the efficacy of the 9-valent HPV vaccine against cervical, vulvar, and vaginal disease caused by all the nine vaccine HPV types and the prevention of related cervical surgeries compared with a historic placebo population. The analysis included three international, randomized, double-blind studies that were conducted using the same methodology.



DNA, deoxyribonucleic acid; HPV, human papillomavirus

## Results

- The baseline HPV deoxyribonucleic acid (DNA) positivity in each arm of the included trials (9-valent HPV, 4-valent HPV, and placebo) was comparable.
- Cervical disease of any grade related to the nine vaccine HPV types and high-grade CIN was reduced compared with placebo.
- Large reductions in disease related to each of the individual nine HPV types were observed.
- In general, no clinically or statistically significant efficacy was observed against lesions related to non-vaccine HPV types (HPV 35/39/51/56/59).
- Vaccine efficacy against disease caused by each of the individual vaccine types was similar.

# Human Papillomavirus 9-Valent Vaccine, Recombinant:

## Real-World Evidence

Giuliano et al.<sup>1</sup> (2019)

### Incidence and Percent Reduction of HPV-Related Disease and Procedures<sup>1</sup>

CI, confidence interval; CIN, cervical intraepithelial neoplasia; HPV, human papillomavirus.

| HPV-Related Disease and Procedures                               | Percentage Reduction in Incidence (95% CI) |
|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Cervical disease of any grade related to the 9 vaccine HPV types | 98.4 (96.0, 99.5)                          |
| High-grade CIN                                                   | 98.2 (93.6, 99.7)                          |
| The overall reduction in vulvar and vaginal disease of any grade | 94.9 (90.4, 97.5)                          |
| Vulvar and vaginal condylomas                                    | 94.3 (89.0, 97.6)                          |
| High-grade vulvar and vaginal disease                            | 100 (85.7, 100)                            |
| Cervical biopsy related to the 9 vaccine HPV types               | 95.1 (92.6, 97.0)                          |
| Cervical definitive therapy                                      | 97.8 (93.4, 99.4)                          |



# Human Papillomavirus 9-Valent Vaccine, Recombinant: Real-World Evidence

- **Impact on Cervical Cancer**
- **Kjaer et al.2 (2021)** reported the results of an interim analysis that evaluated the effectiveness of the 9-valent HPV vaccine at 8 years out of a planned long-term follow-up (LTFU) of 14 years from the start of vaccination.
- 
- Study Methods
- • The interim analysis was conducted in consenting participants from Denmark, Norway, and Sweden who received at least one dose of the 9-valent HPV vaccine in the base study and were part of the per-protocol effectiveness population (n=1448).

# Human Papillomavirus 9-Valent Vaccine, Recombinant: Real-World Evidence

- Results
- • No new cases of HPV 16/18/31/33/45/52/58-related CIN2 or worse were reported, which demonstrated a vaccine effectiveness of 100% (95% confidence interval [CI]:79.4, 100) during the LTFU period.
- • No new cases of HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58-related CIN (any grade), adenocarcinoma in situ (AIS), cervical cancer, vulvar cancer, or vaginal cancer were reported from the start of the LTFU study.
- • For at least six years of total follow-up after Dose 1, no signals were observed that indicated waning of vaccine effectiveness in the per-protocol effectiveness (PPE) population.
- • The 9-valent HPV vaccine provided continued protection for at least six years after the vaccination with a trend toward continued effectiveness for up to eight years.

# Human Papillomavirus 4-Valent HPV Vaccine

## Impact on Cervical Cancer: Sweden

**Lei et al.<sup>4</sup>** (2020) in a national cohort study utilized the Swedish Cancer Registry to investigate the effectiveness of HPV vaccination against invasive cervical cancer. The 4-valent HPV vaccine has been used almost exclusively in Sweden.

- **Study Methods**

- Data on registration of HPV vaccination and cervical cancer from the registry, for the duration of 2006 to 2017, were analyzed and included over 1.6 million women aged 15 to 30 years.
- With HPV vaccination as a time-varying exposure, calculations of time-at-risk for vaccinated women and number of cases for unvaccinated women estimated the incidence rate of cervical cancer up to the age of 31 years

**Lei et al.<sup>4</sup>** (2020)

- **Results** Overall, 527,871 women had received at least one dose of the 4-valent HPV vaccine and 1,145,112 women were unvaccinated; the incidence rates of invasive cervical cancer in these groups are presented below.

#### **Incidence Rate of Invasive Cervical Cancer in Vaccinated and Unvaccinated Women and by Age at Vaccination<sup>4</sup>**

CI, confidence interval; IRR, incidence rate ratio.

- Nineteen cases of invasive cervical cancer in vaccinated women and 538 cases in unvaccinated women were reported; vaccinated women had a 63% lower risk of cervical cancer compared with unvaccinated women.
- The risk of cervical cancer in women vaccinated before the age of 20 years was 64% lower than unvaccinated women compared with 62% in those vaccinated at the age of 20 to 30 years.
- The risk of cervical cancer in women vaccinated before the age of 17 years was 88% lower than unvaccinated women compared with 53% in those vaccinated at the age of 17 to 30 years

# Human Papillomavirus 4-Valent HPV Vaccine

## Impact on Cervical Cancer: Sweden

**Lei et al.<sup>4</sup>** (2020)

| Vaccination Status    | No of cases |
|-----------------------|-------------|
| • <b>Unvaccinated</b> | <b>538</b>  |
| • Vaccinated          | 19          |
| • < 17 years          | 2           |
| • 17-30 years         | 17          |
| • < 20 years          | 12          |
| • 20-30 years         | 7           |

# Human Papillomavirus 4-Valent HPV Vaccine

## Impact on Cervical Cancer: Denmark

**Kjaer et al.**<sup>5</sup> (2021) in a national cohort study utilized the Danish National Health Service and Danish Pathology registries to investigate the effectiveness of HPV vaccination against invasive cervical cancer. The 4-valent HPV vaccine was offered in Denmark from 2012 to 2016, when the 2-valent vaccine was offered for a short time followed by the 9-valent vaccine from November 2017 onward.

### Study Methods

- Data on registration of HPV vaccination and cervical cancer from the registry, for the duration of 2006 to 2019, were analyzed and included over **850,000 women aged 17 to 30 years**.
- With HPV vaccination as a time-varying exposure, calculations of time at risk for vaccinated women and number of cases for unvaccinated women estimated the incidence rate of cervical cancer up to the age of 31 years.

# Human Papillomavirus 4-Valent HPV Vaccine

## Impact on Cervical Cancer: Denmark Kjaer et al

### Results

- Overall, **502,522 women had received at least one dose of HPV vaccine, and 314,852 women received the first dose before the age of 17 years.**
- The crude incidence of cervical cancer was 11.3 per 100,000 among unvaccinated women and 6.7 per 100,000 among vaccinated women; the incidence rates of invasive cervical cancer in these groups are presented below.

### Incidence Rate of Invasive Cervical Cancer in Vaccinated and Unvaccinated Women and by Age at Vaccination<sup>5</sup>

CI, confidence interval; IRR, incidence rate ratio.

- **Risk reduction was greatest for those vaccinated at the age of <20 years (86% reduction for girls vaccinated  $\leq 16$  years 68% reduction for girls vaccinated between 17-19 years) compared with those vaccinated at the age of 20 to 30 years**



# Human Papillomavirus 4-Valent Vaccine HPV Vaccine

## Impact on Cervical Cancer :Denmark

Kjaer et al.5

| Vaccination Status    | No of cases |
|-----------------------|-------------|
| • <b>Unvaccinated</b> | <b>325</b>  |
| • <b>Vaccinated</b>   |             |
| • < 16 years          | 6           |
| • 17- 19years         | 5           |
| • <b>20-30 years</b>  | <b>168</b>  |

# Human Papillomavirus 4-Valent HPV Vaccine

## Impact on Cervical Abnormalities: Sweden

A register-based cohort study **by Herweijer et al.2020** examined the effect of the 4-valent HPV vaccine on the incidence of CIN2+ and CIN3+ in Swedish women.

# Herweijer et al.2020 Human Papillomavirus 4-Valent HPV Vaccine

## Study Methods

- Data for a nationwide cohort of 1,333,691 girls and young women aged 13 to 29 years residing in Sweden from 2006 to 2013 were collected using the Swedish nationwide healthcare registers.
  - Vaccine effectiveness was determined by comparing fully vaccinated with unvaccinated individuals.
- Data

## Results

- Vaccine effectiveness against both CIN2+ and CIN3+ was highest in women who initiated vaccination before the age of 17 years and was less pronounced for those who initiated vaccination at older ages.
- Vaccine Effectiveness Against CIN2+ and CIN3+20
- CI, confidence interval; CIN2+, cervical intraepithelial neoplasia grades 2 and 3 and adenocarcinoma in situ; CIN, cervical intraepithelial neoplasia; CIN3+, cervical intraepithelial neoplasia grade 3, adenocarcinoma in situ, or invasive cervical cancer; HR, hazards ratio; IRR, incidence rate ratio.

# Human Papillomavirus 4-Valent HPV Vaccine

## Impact on Cervical Abnormalities: Sweden

Herweijer et al.2022

| • Age at Initiation of Vaccination | Vaccine effectiveness % |
|------------------------------------|-------------------------|
| • CIN 2+                           |                         |
| • Before 17 years of age           | 75                      |
| • 17-19                            | 46                      |
| • 20-29                            | 22                      |
| • CIN 3+                           |                         |
| • Before 17 years of age           | 84                      |
| • 17-19                            | 57                      |
| • 20-29                            | 25                      |

# Human Papillomavirus 4-Valent Vaccine HPV Vaccine

## Impact on Cervical Cancer: Sweden

**Lei et al.**<sup>4</sup> (2020) in a national cohort study utilized the Swedish Cancer Registry to investigate the effectiveness of HPV vaccination against invasive cervical cancer. The 4-valent HPV vaccine has been used almost exclusively in Sweden.

### Study Methods

- Data on registration of HPV vaccination and cervical cancer from the registry, for the duration of 2006 to 2017, were analyzed and included over 1.6 million women aged 15 to 30 years.
- With HPV vaccination as a time-varying exposure, calculations of time-at-risk for vaccinated women and number of cases for unvaccinated women estimated the incidence rate of cervical cancer up to the age of 31 years.

**Results**Overall, 527,871 women had received at least one dose of the 4-valent HPV vaccine and 1,145,112 women were unvaccinated; the incidence rates of invasive cervical cancer in these groups are presented below.

#### Incidence Rate of Invasive Cervical Cancer in Vaccinated and Unvaccinated Women and by Age at Vaccination<sup>4</sup>

- CI, confidence interval; IRR, incidence rate ratio.
- Nineteen cases of invasive cervical cancer in vaccinated women and 538 cases in unvaccinated women were reported; vaccinated women had a 63% lower risk of cervical cancer compared with unvaccinated women.
  - The risk of cervical cancer in women vaccinated before the age of 20 years was 64% lower than unvaccinated women compared with 62% in those vaccinated at the age of 20 to 30 years.
  - The risk of cervical cancer in women vaccinated before the age of 17 years was 88% lower than unvaccinated women compared with 53% in those vaccinated at the age of 17 to 30 years.

| Vaccination Status | No. of Cases | Age-Adjusted IRR (95% CI) | Fully Adjusted IRR (95% CI) |
|--------------------|--------------|---------------------------|-----------------------------|
| Unvaccinated       | 538          | 1.00 (Reference)          | 1.00 (Reference)            |
| Vaccinated         | 19           | 0.51 (0.32, 0.82)         | 0.37 (0.23, 0.60)           |
| <17 years of age   | 2            | 0.19 (0.05, 0.75)         | 0.12 (0.03, 0.49)           |
| 17-30 years of age | 17           | 0.64 (0.39, 1.04)         | 0.47 (0.27, 0.75)           |

# Human Papillomavirus 4-Valent Vaccine HPV Vaccine

## Impact on Cervical Cancer: Denmark

**Kjaer et al.<sup>5</sup>** (2021) in a national cohort study utilized the Danish National Health Service and Danish Pathology registries to investigate the effectiveness of HPV vaccination against invasive cervical cancer. The 4-valent HPV vaccine was offered in Denmark from 2012 to 2016, when the 2-valent vaccine was offered for a short time followed by the 9-valent vaccine from November 2017 onward.

### Study Methods

- Data on registration of HPV vaccination and cervical cancer from the registry, for the duration of 2006 to 2019, were analyzed and included over **850,000 women aged 17 to 30 years**.
- With HPV vaccination as a time-varying exposure, calculations of time at risk for vaccinated women and number of cases for unvaccinated women estimated the incidence rate of cervical cancer up to the age of 31 years.

### Results

- Overall, **502,522 women had received at least one dose of HPV vaccine, and 314,852 women received the first dose before the age of 17 years**.
- The crude incidence of cervical cancer was 11.3 per 100,000 among unvaccinated women and 6.7 per 100,000 among vaccinated women; the incidence rates of invasive cervical cancer in these groups are presented below.

### Incidence Rate of Invasive Cervical Cancer in Vaccinated and Unvaccinated Women and by Age at Vaccination<sup>5</sup>

CI, confidence interval; IRR, incidence rate ratio.

- **Risk reduction was greatest for those vaccinated at the age of <20 years (86% reduction for girls vaccinated ≤16 years 68% reduction for girls vaccinated between 17-19 years) compared with those vaccinated at the age of 20 to 30 years**

| Vaccination Status | No. of Cases | Age-Adjusted IRR<br>(95% CI) | Fully Adjusted IRR<br>(95% CI) |
|--------------------|--------------|------------------------------|--------------------------------|
| Unvaccinated       | 325          | 1.00 (Reference)             | 1.00 (Reference)               |
| Vaccinated         |              |                              |                                |
| ≤16 years of age   | 6            | 0.13 (0.04, 0.40)            | 0.14 (0.04, 0.53)              |
| 17-19 years of age | 5            | 0.29 (0.08, 1.01)            | 0.32 (0.08, 1.28)              |
| 20-30 years of age | 168          | 1.15 (0.88, 1.50)            | 1.19 (0.80, 1.79)              |

# Human Papillomavirus 4-Valent Vaccine HPV Vaccine

## Impact on Cervical Abnormalities: Sweden

A register-based cohort study **by Herweijer et al.2020** examined the effect of the 4-valent HPV vaccine on the incidence of CIN2+ and CIN3+ in Swedish women.

### Study Methods

- Data for a nationwide cohort of 1,333,691 girls and young women aged 13 to 29 years residing in Sweden from 2006 to 2013 were collected using the Swedish nationwide healthcare registers.
- Vaccine effectiveness was determined by comparing fully vaccinated with unvaccinated individuals.

### Results

- Vaccine effectiveness against both CIN2+ and CIN3+ was highest in women who initiated vaccination before the age of 17 years and was less pronounced for those who initiated vaccination at older ages.

Vaccine Effectiveness Against CIN2+ and CIN3+

CI, confidence interval; CIN2+, cervical intraepithelial neoplasia grades 2 and 3 and adenocarcinoma in situ; CIN, cervical intraepithelial neoplasia; CIN3+, cervical intraepithelial neoplasia grade 3, adenocarcinoma in situ, or invasive cervical cancer; HR, hazards ratio; IRR, incidence rate ratio.

| Age at Initiation of Vaccination | Vaccine Effectiveness, % | IRR (95% CI)      |
|----------------------------------|--------------------------|-------------------|
| CIN2+                            |                          |                   |
| Before 17 years of age           | 75                       | 0.25 (0.18, 0.35) |
| 17-19 years of age               | 46                       | 0.54 (0.46, 0.64) |
| 20-29 years of age               | 22                       | 0.78 (0.65, 0.93) |
| CIN3+                            |                          |                   |
| Before 17 years of age           | 84                       | 0.16 (0.08, 0.32) |
| 17-19 years of age               | 57                       | 0.43 (0.33, 0.57) |
| 20-29 years of age               | 25                       | 0.75(0.59, 0.96)  |



# Screening for Cervical Cancer

**Terresa J. Eun, ABa,b, Rebecca B. Perkins,  
MD, MSca,b,\***

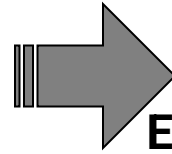
*Med Clin North Am* 11/2020

aDepartment of Sociology, Stanford  
University, 120, 450 Serra Mall  
Wallenberg, Stanford, CA 94305, USA;

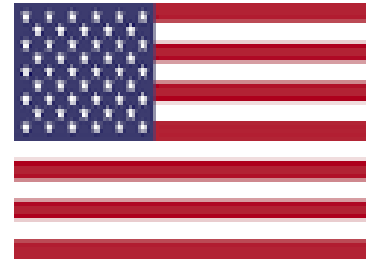
bDepartment of Obstetrics and Gynecology,  
Boston University School of Medicine,  
Boston Medical Center, 85 East Concord  
Street, 6th Floor, Boston, MA 02118, USA

1. 13.000 ♀ → Cervical Cancer  
4.000 ♀ → die

2. HPV16 + HPV18 = 70% of cervical cancer



Every year



3. **80% of HPV infections that go on to cause cancer are acquired before age 26**

4. Peak prevalence of precancers (CIN2 - CIN3) 5-10 years from oncogenic infection between ages 25-35

5. 30% of high grade precancers → invasive cancer

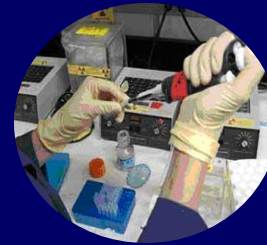
6. Invasive cancer decline among the 15-24 year -old population due to vaccine

7. Vaccination of young adults has not been associated with reduction in cervical precancer or cancer

8. **50% reduction in cervical precancer | Vaccine < 18**  
**No reduction | Vaccine > 18**



# ΣΤΑΘΜΟΙ ΣΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ



Test Pap

κολποσκόπηση

HPV test

εμβόλιο HPV

1950

1960

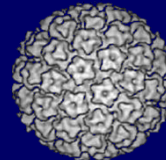
1970

1980

1990

2000

2007



Τι πρέπει να επιτευχθεί ???

Οι στόχοι σήμερα

## Ερωτηματικά που δεν έχουν απαντηθεί:

- Διάρκεια προστασίας – τίτλος αντισωμάτων προστασίας (boost) ανάδυση νέων τύπων HPV (52 στη θέση του 16)

→ ΠΛΗΘΥΣΜΙΑΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

- Δεν προφυλάσσουν από όλες τις περιπτώσεις καρκίνου του τραχήλου και προκαρκινικών αλλοιώσεων

→ Screening ;

- Δεν θεραπεύουν υπάρχουσες λοιμώξεις ή βλάβες

→ Θεραπευτικά εμβόλια

- Δεν προσφέρονται για χρήση σε περιοχές του αναπτυσσόμενου κόσμου που κυρίως τα έχει ανάγκη (κόστος, θερμοκρασία διατήρησης)

→ Νεα cost-effective vaccines

Κάθε 5ετία καθυστέρησης εμβολιασμού στις αναπτυσσόμενες χώρες οδηγεί σε θάνατο 2.000.000 ♀

## Νεα εμβόλια - ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΑ

L2 εμβόλια: ↑ Pan-HPV vaccine πολυπεπτιδικού τύπου

↑ Η L2 πολύ καλά εξελικτικά συντηρημένη

↑ Κοινή για όλους τους τύπους HPV

↑ Σε πειραματόζωα (ποντίκια – αγελάδες) δείχνει αποτελεσματικότητα εναντι πολλαπλών τύπων

↑ Το παραγόμενο αντίσωμα έναντι της L2 αφορά περιοχή της L2 που αποκαλύπτεται μετά τη δέσμευση του ιού και αλλαγή της στερεοδομής του, με σύγχρονη αποκοπή τμήματος της L2 στο N αμινοξυτελικό άκρο από φουρίνη

→ Ο ιός αδυνατεί να εισέλθει στο κύτταρο διότι το L2 αντίσωμα καλύπτει την περιοχή L1 που αναγνωρίζει ο υποδοχέας του κυττάρου

↑ Χαμηλό κόστος παραγωγής

↓ Χαμηλός τίτλος αντισωμάτων. Ανάγκη για νέα γενιά ανοσοενισχυτικών

## Νεα εμβόλια - ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΑ

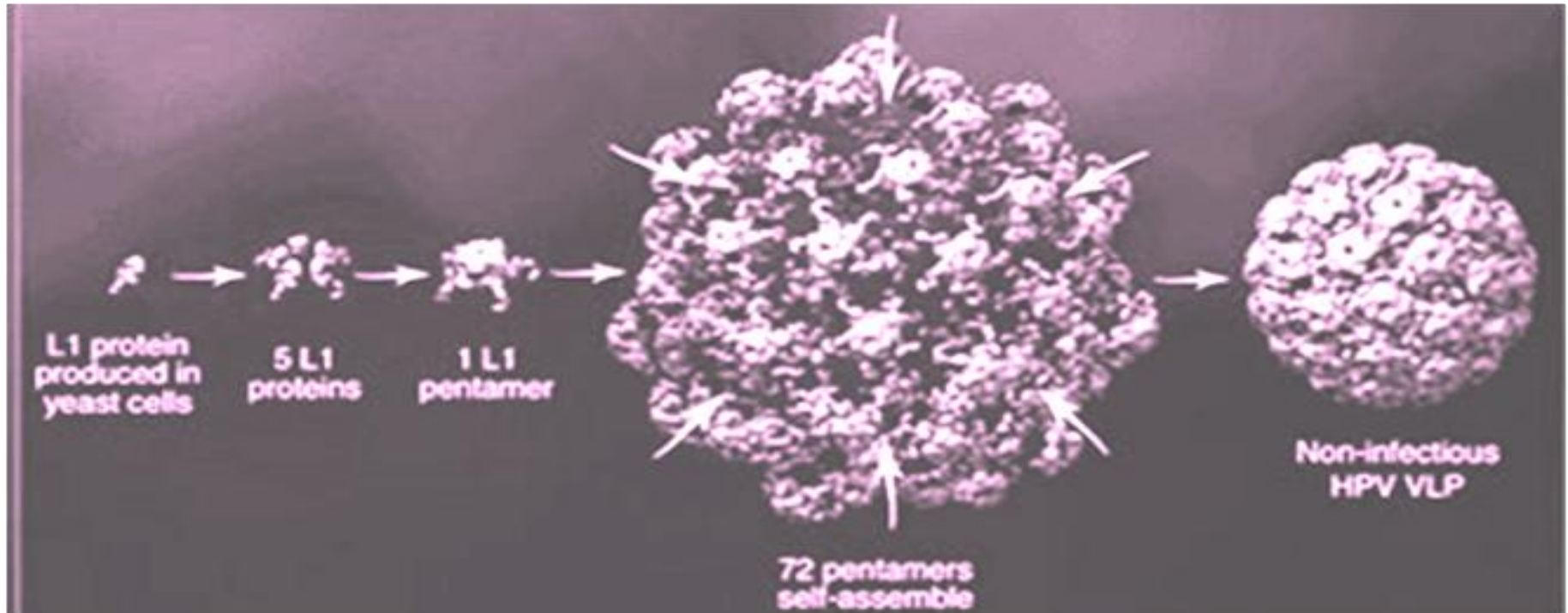
Χαμηλού κόστους εμβόλια

1. Προσπάθεια παραγωγής VLPs L1 από φυτά καπνού, πατάτας, ντομάτας

↓ Χαμηλή παραγωγή αντιγόνων ανα gram

↑ Με νέες τεχνολογίες η απόδοση αναμένεται να βελτιωθεί και να γίνει τελικά η λήψη του εμβολίου εφικτή από το στόμα

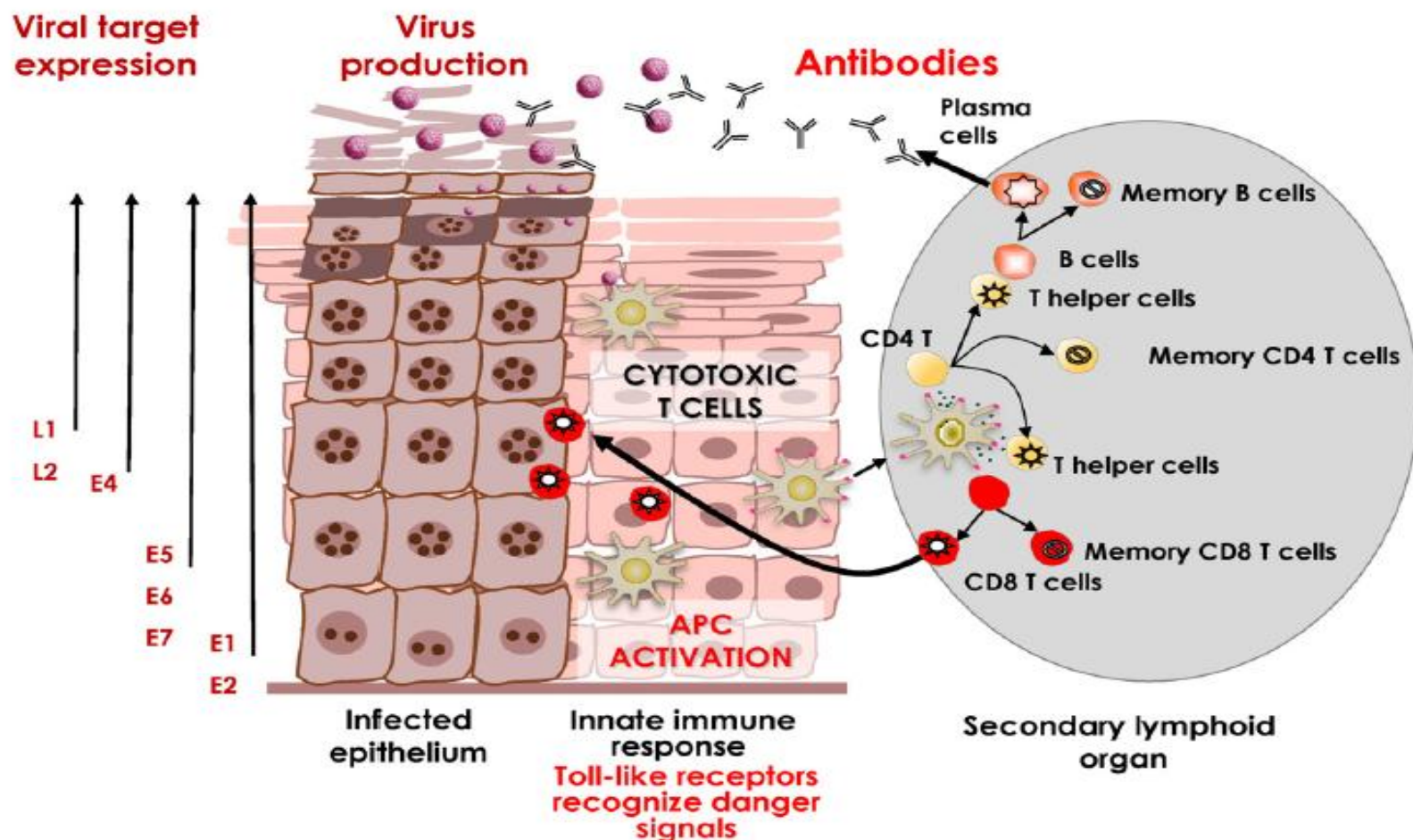
2. Παραγωγή πενταμερών L1 καψομεριδίων εκφρασμένα σε *E.coli*





## ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΕΜΒΟΛΙΑ

Ενίσχυση του κυτταρικού σκέλους της ειδικής ανοσίας έναντι κυρίως των ογκοπρωτεϊνών E6+E7 που υπερεκφράζονται σε προκαρκινικά – καρκινικά κύτταρα



## ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΕΜΒΟΛΙΑ

### 1) HPV 16SLP (Synthetic long peptides)

9( *HPV-16* ) E6 + 4 ( *HPV-16* ) E7 synthetic peptides (25-35 mer)

20 ασθενείς με VIN3 (vulvar intraepithelial neoplasia Stage III)

Clinical response (12 μήνες από τον τελευταίο εμβολιασμό)

9/19 ♀ πλήρως

6/19 ♀ μερικώς

Ανέπτυξαν

1) HPV-16 E6/E7 ειδική ανοσολογική απάντηση: CD8+

2) IFN $\gamma$ -producing CD4+ Tcells σε 19/20

# ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΕΜΒΟΛΙΑ

## 1) Webb's vaccine

→ Ενεργοποίηση CD8+ λόγω μίμησης πραγματικής λοίμωξης

↑ Δεν χρειάζεται ψύξη για να διατηρηθεί

Pentarix: Αντιγόνο/πρωτεΐνη E7, 5 τύπων (16,18,31,33,45) εν σειρά

+

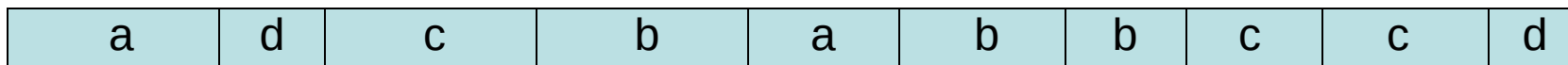
poly (I :C) (polyinosinic: polyrytidylic acid)

poly (I :C) διεγείρει τον TLR3 (PRR: pattern recognition receptor)

και λειτουργεί ως dsRNA (PAMP: pathogen associated molecular pattern)

# ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΕΜΒΟΛΙΑ DNA

## 2) Μεθοδολογία Gene Shuffling για DNA εμβόλια



Τροποποίηση γονιδίου E7 ώστε να εκφράσει τροποποιημένη πρωτεΐνη η οποία θα έχει αλλαγμένη τρισδιάστατη δομή και όλους του απαραίτητους επιτόπους για ανοσολογική ανταπόκριση.

**ΧΩΡΙΣ ΟΜΩΣ ΟΓΚΟΓΕΝΕΤΙΚΟ ΔΥΝΑΜΙΚΟ**

## HPV Vaccine: Windows for “ATTACK”

Prophylaxis

Therapy



Infection → Persistence → → CIN 2/3 → → → Cancer

| Age (Y) | 15 | 20 |       | 50         |
|---------|----|----|-------|------------|
| +       | +  | +  | - - - | Antibodies |
| + ?     | +  | +  | + + + | T Cells    |

Συνδυασμός θεραπευτικού – προφυλακτικού εμβολίου για το στάδιο της εμμένουσας HPV λοίμωξης

# ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ + ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΑ ΕΜΒΟΛΙΑ

## Chimeric vaccine

HPV L1 VLPs. Στα άκρα της L1 έχουν συρραφεί 60 πεπτιδία HPV-16 E7 πρωτεΐνης χωρίς να καταστραφεί η δομή.

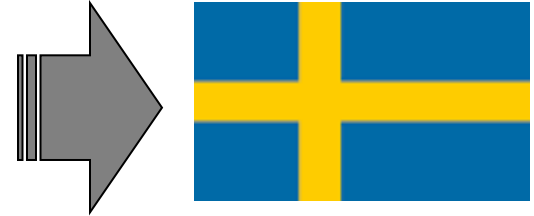


Κλινική δοκιμή: 39 ♀ με CIN2/3 λόγω HPV-16

Αποτελέσματα: 40% των εμβολιασθέντων υπέστρεψαν σε CIN I ή φυσιολογική ιστολογική → 56% HPV DNA (-)

25% του group PLACEBO υπέστρεψε σε CIN I ή φυσιολογική ιστολογική

9. **Vaccine effectiveness 64% <17**  
**Vaccine effectiveness 25% : 17-19**  
**No benefit for 20-29**



**sweden**



# KIM J.J. ET AL JNCI 2016

## Harvard University

Προστασία έναντι καρκίνου του τραχήλου της μήτρας για κορίτσια που εμβολιάζονται με το 9V Vaccine

**Only vaccination at 12: 85%**

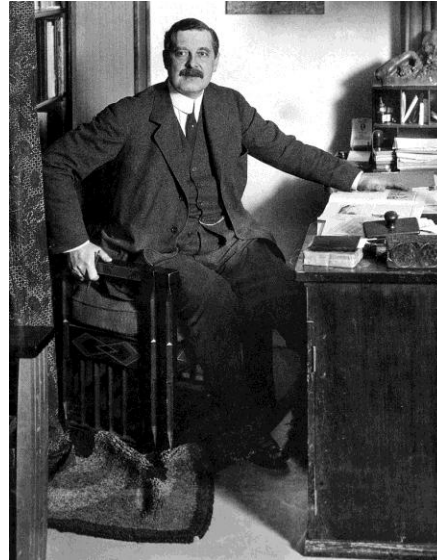
**Vaccination at 12 + 1 HPV test at 40: 91%**

**Vaccination at 12 + 4 HPV tests (35,45,55,65): 98%**

**Vaccination at 12 + 5 HPV tests (30,35,45,55,65): 99%**

# Architecture

## Less is more



Peter Behrens  
AEG Turbine Factory  
Berlin 1907-1910



Mies van der Rohe  
Farnsworth House  
Illinois 1945-1951

# Cervical Cancer Prevention in the 21th Century

***12+5=99 %***

**WHEN LESS IS MORE**



## Precancerous cervical lesions caused by non-vaccine-preventable HPV types after vaccination with the bivalent AS04-adjuvanted HPV vaccine: an analysis of the long-term follow-up study from the randomised Costa Rica HPV Vaccine Trial

**Interpretation:** Higher rates of CIN2+ events and CIN3+ events due to non-preventable HPV types in vaccinated versus unvaccinated participants suggests clinical unmasking could attenuate long-term reductions in high-grade disease following successful implementation of HPV vaccination programmes in screened populations. Importantly, the net benefit of vaccination remains considerable; therefore, HPV vaccination should still be prioritised as primary prevention for cervical cancer.



# Prevalence of HPV Genotypes among Greek Women in Association with Their Potential to Cause Precancerous Lesions.

**Kafasi, A., Kaparos, G.,** Pitiriga, V. C., Spanakis, N., Vlachos, N., Thomakos, N., Stournaras, S., & **Tsakris, A.**

Microorganisms, 12(7), 1404 (2024)

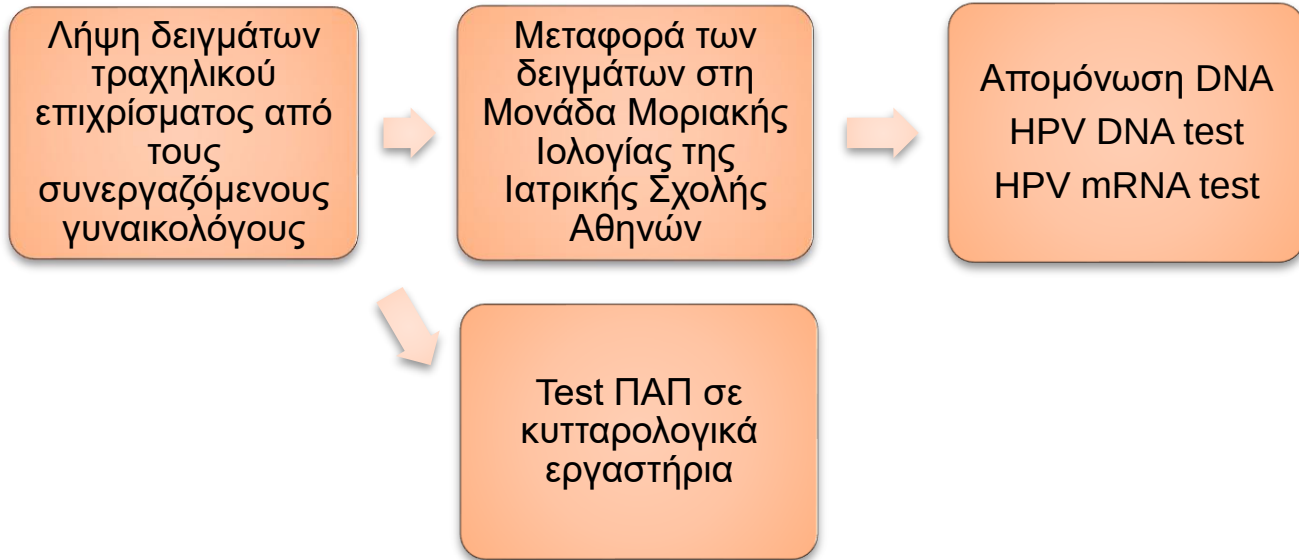
**Abstract:** The escalating global rates of precancerous lesions associated with human papillomavirus (HPV) types not targeted by current vaccines underscore the need to explore the prevalence of HPV types within the Greek female population and their involvement in precancerous lesion development. In the current study, we enrolled a cohort of 253 women aged 18 to 65 years, residing in Greece, who underwent routine screening in three tertiary care referral hospitals. Each participant completed a demographic questionnaire. An HPV DNA test was administered using the VisionArray® HPV kit (ZytoVision GmbH) to qualitatively detect and genotype 41 clinically relevant HPV genotypes. Of all 253 women examined, 114 (45.1%) tested positive for HPV DNA. The primary type detected was HPV51 (high-risk), present in 21 women (8.3% of the total), followed by HPV54 (low-risk) in 17 women (6.7%); HPV16 (high-risk) ranked third, identified in 14 women (5.5%). Among the HPV-positive women, 65 were positive for high-risk HPV types (57% of HPV-positive women) and were referred for colposcopy and cervical biopsy. These procedures identified 24 women with cervical intraepithelial neoplasia 1 (CIN1) lesions and 2 with cervical intraepithelial neoplasia 2 (CIN2) lesions. The most prevalent HPV type among women with CIN1 lesions was HPV16, found in nine (37.5%) women, while HPV51 ranked second, identified in six (25%) women. Both women with CIN2 lesions tested positive for HPV16, whereas one of them was also tested positive for HPV45. Our study is the first to report the prevalence of HPV51 among HPV-positive women in the Greek female population. This highlights the need for further research to fully understand the potential of HPV types not covered by current vaccines, such as HPV51, to cause high-grade lesions or cervical cancer.

# Στόχοι της παρούσας μελέτης

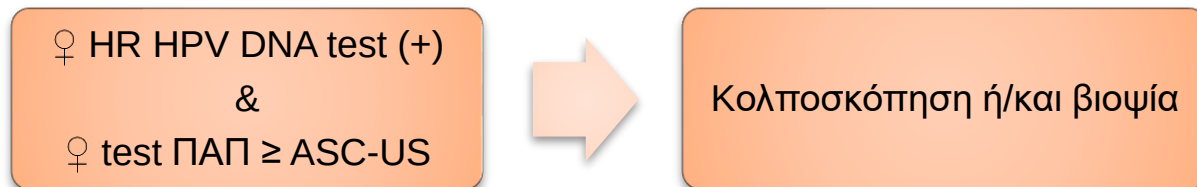
- Να αναδειχθεί μέσω HPV DNA test πλήρους γονοτύπησης 41 τύπων HPV ο επιπολασμός τους στον ελληνικό γυναικείο πληθυσμό καθώς και η συμμετοχή αυτών σε ήπιες ή υψηλόβαθμες προκαρκινικές αλλοιώσεις
- Να αξιολογηθούν οι μεθοδολογίες test ΠΑΠ – HPV DNA test ως προς την κλινική τους ευαισθησία και ειδικότητα στον πρωταρχικό προσυμπτωματικό έλεγχο για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας
- Να αξιολογηθεί η χρησιμότητα του HPV mRNA test ως μέθοδος πρωταρχικού προσυμπτωματικού ελέγχου ή ως μέθοδος διαλογής (triage) γυναικών με ευρήματα PAP test  $\geq$  ASC-US ή και HR HPV DNA test θετικού, έτσι ώστε να περιορισθεί ο αριθμός των απαιτούμενων κολποσκοπήσεων – βιοψιών.
- Να διερευνηθεί το πιθανό ποσοστό κάλυψης που παρέχει στον ελληνικό γυναικείο πληθυσμό η εισαγωγή του νέου 9δύναμου εμβολίου, λόγω του ότι οι HR HPV τύποι που δεν καλύπτονται από το 9δύναμο εμβόλιο (HPV 35, 39, 51, 56, 59) έχουν διαφορετική κατανομή από ήπειρο σε ήπειρο και πιθανά από χώρα σε χώρα.
- Να αναδειχθεί το πλεονέκτημα του εμβολιασμού προ ενάρξεως της σεξουαλικής ζωής.
- Να συσχετισθούν τα αποτελέσματα της έρευνας με συλλεχθέντα δημογραφικά στοιχεία.

# Σχεδιασμός της μελέτης

1<sup>η</sup>  
φάση



2<sup>η</sup>  
φάση



3<sup>η</sup>  
φάση





# Δείγμα

Στην έρευνα συμμετείχαν 253 γυναίκες ηλικίας 18-65 ετών που κατοικούν μόνιμα στην Ελλάδα

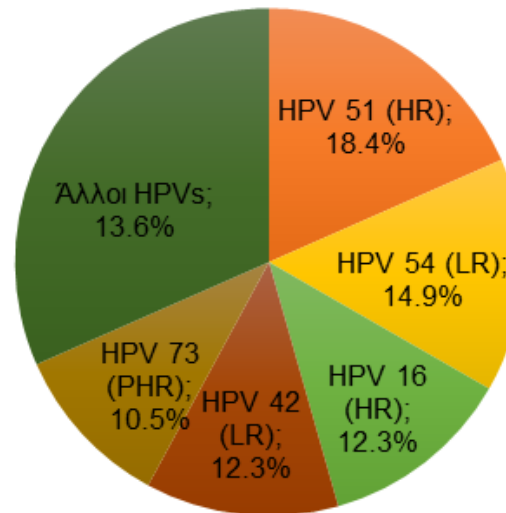
Κριτήρια αποκλεισμού:

- οι γυναίκες με ηλικία  $< 18$  ετών και  $> 65$
- οι κυοφορούσες
- οι γυναίκες με υστερεκτομή
- οι γυναίκες με ιστορικό επεμβατικής θεραπευτικής αντιμετώπισης για CIN την τελευταία 7ετία
- οι γυναίκες στις οποίες είχε χορηγηθεί διδύναμο ή εννεαδύναμο εμβόλιο για τον HPV
- οι γυναίκες που είχαν κάνει HPV DNA test στο παρελθόν
- οι γυναίκες που στο τελευταίο test ΠΑΠ είχαν αποτέλεσμα HGSIL
- οι HIV θετικές γυναίκες
- οι γυναίκες σε ανοσοκαταστολή
- οι γυναίκες με ιστορικό χημειοθεραπείας την τελευταία 5ετία
- οι γυναίκες με ιστορικό κονδυλωμάτων

# Αποτελέσματα HPV DNA test

- 139 γυναίκες με αρνητικό αποτέλεσμα και 114 γυναίκες με θετικό αποτέλεσμα

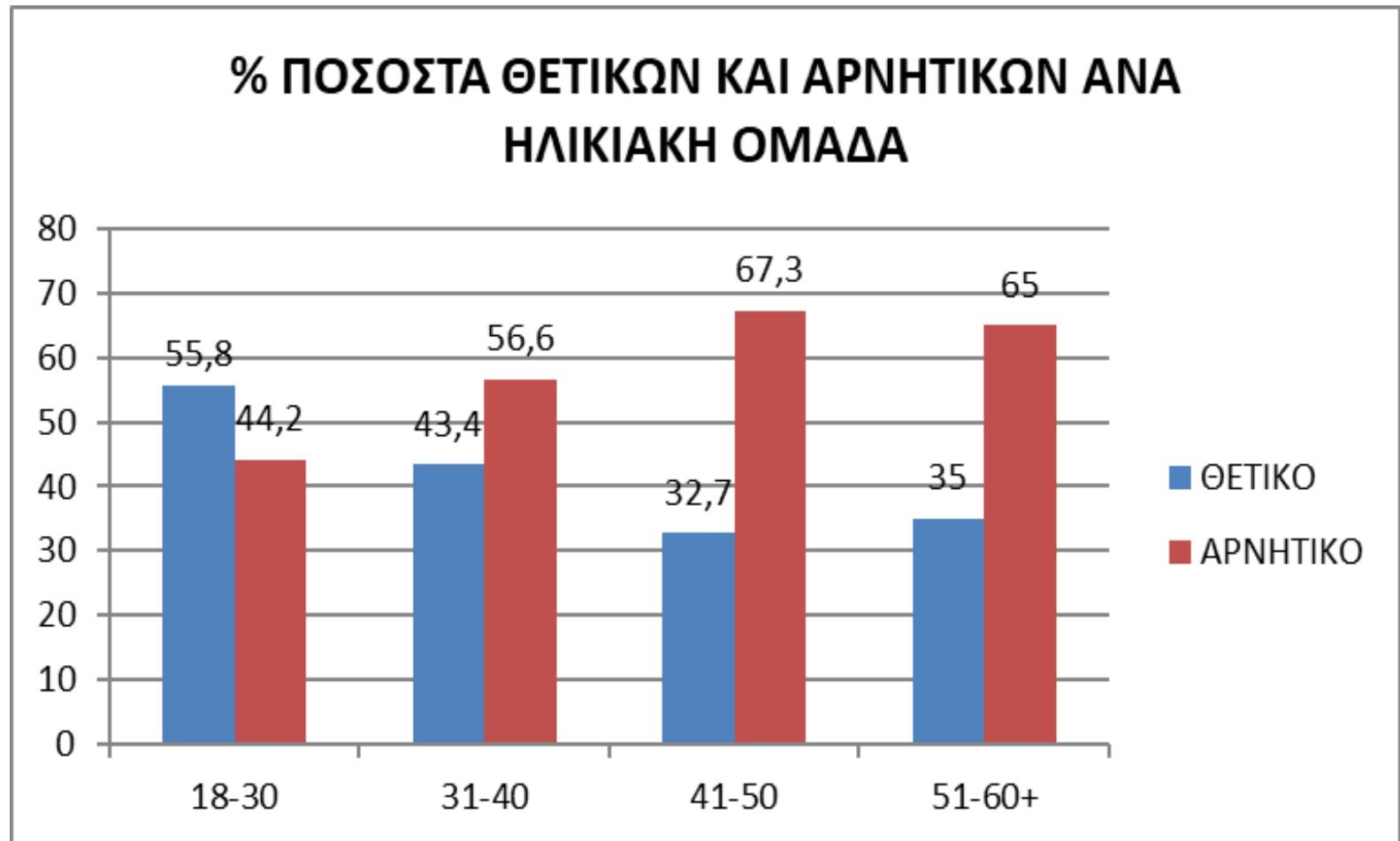
**ΠΟΣΟΣΤΟ (%) ΤΩΝ ΤΥΠΩΝ HPV ΠΟΥ  
ΑΝΙΧΝΕΥΘΗΚΑΝ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΘΕΤΙΚΩΝ  
ΓΥΝΑΙΚΩΝ (n=114)**



■ HPV 51 (HR) ■ HPV 54 (LR) ■ HPV 16 (HR) ■ HPV 42 (LR) ■ HPV 73 (PHR) ■ Αλλοι HPVs

HR: High-Risk, PHR: Probably High-Risk, LR: Low-Risk

# Αποτελέσματα HPV DNA test σε σχέση με την ηλικία



$\chi^2(3) = 8,710, p = 0,033 (<0,05)$

## ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΟΥ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ ΜΕΛΕΤΗΣ

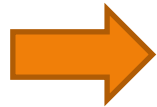
|                             |             |
|-----------------------------|-------------|
| Ηλικία                      |             |
| Μέσος όρος                  | 35          |
| Εύρος                       | 18-67       |
| Παιδιά                      |             |
| Όχι                         | 150 (59,3%) |
| Ναι                         | 103 (40,7%) |
| Κάπνισμα                    |             |
| Όχι                         | 166 (65,6%) |
| Ναι                         | 82 (32,4%)  |
| Περιστασιακά                | 5 (2%)      |
| Test ΠΑΠ (253 γυναίκες)     |             |
| Αρνητικό                    | 218 (86,2%) |
| ASC-US                      | 19 (7,5%)   |
| LSIL                        | 14 (5,5%)   |
| HSIL                        | 2 (0,8%)    |
| DNA HPV (HR) (253 γυναίκες) |             |
| Αρνητικό                    | 188 (74,3%) |
| Θετικό                      | 65 (25,7%)  |
| Βιοψία (77 γυναίκες)        |             |
| Αρνητική                    | 50 (64,9%)  |
| CIN 1                       | 25 (32,5%)  |
| CIN 2                       | 2 (2,6%)    |

# Αναλύοντας τα αποτελέσματα του HPV DNA test

- Ο επιπολασμός του HPV ήταν ιδιαίτερα αυξημένος αγγίζοντας το 45% (114 γυναίκες) και μάλιστα το 25,7% (65 γυναίκες) ήταν θετικές σε έναν ή περισσότερους HR τύπους
- Ευρήματα από προηγούμενες μεγάλες μελέτες ανέφεραν ποσοστά HR HPV κυμαινόμενα από 15,1% έως 17,7% (ATHENA, PIPAVIR, IMPACT). Σε προηγούμενη μεγάλη μελέτη στην Κίνα, ο επιπολασμός των HR HPV ήταν στο 8,8%. Επιπλέον, σύμφωνα με μια μετα-ανάλυση, το συνολικό ποσοστό μόλυνσης από HR HPV σε γυναίκες της ηπειρωτικής Κίνας ήταν 19,0%
- Γιατί υπάρχει αυτή η διαφορά στη δική μας μελέτη;
  1. Χαμηλή εμβολιαστική κάλυψη. Μόνο το 25% των γυναικών στη μελέτη μας είχε εμβολιαστεί
  2. Το 53,1% είχαν εμβολιαστεί μετά την έναρξη της σεξουαλικής ζωής
  3. Το 35% είχαν ηλικία έναρξης της σεξουαλικής τους ζωής μεταξύ 12-17 έτη
  4. Η ηλικιακή διαστρωμάτωση του δείγματος, όπου το 37,5% είχαν ηλικία μεταξύ 18-30 έτη και το 32,8% μεταξύ 31-40 έτη

# HPV51

- Ο πιο κοινός από τους τύπους HPV που ανιχνεύθηκαν, επηρεάζοντας το 8,3% των συμμετεχόντων και αποτελώντας το ένα τέταρτο όλων των τύπων HR που εντοπίστηκαν
- Δεν περιλαμβάνεται στο 9V εμβόλιο λόγω της απουσίας του μεταξύ των δέκα κορυφαίων τύπων HPV που ανιχνεύονται σε καρκίνους του τραχήλου της μήτρας παγκοσμίως (ICO/IARC 2023)
- Παγκοσμίως κατατάσσεται στην 6<sup>η</sup> θέση μεταξύ των γυναικών με φυσιολογικό test ΠΑΠ, 3<sup>ος</sup> στις γυναίκες με LGSIL και 7<sup>ος</sup> στις γυναίκες με HGSIL (ICO/IARC 2023)
- Στην Ελλάδα, κατατάσσεται στην 2<sup>η</sup> θέση μεταξύ των γυναικών με LGSIL, 4<sup>ος</sup> στις γυναίκες με HGSIL και 5<sup>ος</sup> στους καρκίνους του τραχήλου της μήτρας (ICO/IARC 2023)



η μελέτη μας δείχνει ότι υπάρχει “clinical unmasking” με τον εμβολιασμό έναντι του HPV, που σημαίνει ότι η προστασία από τα στελέχη που καλύπτονται από το εμβόλιο αφήνει περιθώρια για άλλους HR HPV, όπως ο HPV51, να αναδυθούν

# Συμπεράσματα

- ✓ Σε πληθυσμό 253 γυναικών, όπου το 35% εξ αυτών είχε ηλικία έναρξης της σεξουαλικής ζωής τα 12-17 έτη, παρατηρήθηκε υψηλός επιπολασμός HR HPV και υψηλό ποσοστό αλλοιώσεων CIN I σε σχέση με άλλες μελέτες
- ✓ Πιστοποιήθηκε η υψηλότερη κλινική ευαισθησία που μας παρέχει η χρήση του HPV DNA test (HR HPV ή πλήρους γονοτύπησης) ως μεθοδολογία πρωταρχικού προσυμπτωματικού ελέγχου
- ✓ Κυρίαρχος τύπος στις βλάβες CIN I-CIN II με ποσοστό 36% ήταν ο HPV 16 και οι γυναίκες αυτές ήταν ανεμβολίαστες ή εμβολιάστηκαν μετά την έναρξη της σεξουαλικής ζωής τους. Δεύτερος σε επιπολασμό τύπος HPV σε γυναίκες με βιοψία CIN I ήταν ο HPV 51 με ποσοστό 24% και σε 3 από αυτές ως μονολοίμωξη
- ✓ Ο κυτταρολογικός έλεγχος αναγνώρισε επιτυχώς ως HGSIL και τα δύο περιστατικά που η βιοψία κατέταξε ως CIN II. **Παράλληλα, από τις 14 γυναίκες με διάγνωση LGSIL οι 13 είχαν βιοψία CIN I και μόνο μία εμφάνισε βιοψία αρνητική επιβεβαιώνοντας την υψηλή κλινική ειδικότητα του test ΠΑΠ σε επίπεδο διάγνωσης LGSIL και HGSIL. Συγχρόνως, αναδεικνύεται και η χαμηλή κλινική ευαισθησία του test ΠΑΠ για end point διάγνωση CIN I**



# Συμπεράσματα

- ✓ Οι οδηγίες της ΕΜΓΕ μειονεκτούν συγκριτικά με τις οδηγίες άλλων εταιρειών διότι εισάγουν τη χρήση του HPV DNA test μια 5ετία αργότερα (στα 30 έτη έναντι των 25), ενώ ο έλεγχος μεταξύ 25-29 ετών γίνεται μόνο με test ΠΑΠ ανά τριετία. Η προσέγγιση αυτή δεν είναι αποτελεσματική για γυναίκες που δεν είναι εμβολιασμένες ή εμβολιάσθηκαν καθυστερημένα σε σχέση με την έναρξη της σεξουαλικής ζωής τους
- ✓ Με τη χρήση του 9V εμβολίου θα είχαμε μείωση 100% των περιστατικών CIN II που προκλήθηκαν από τους HPV16, HPV45, με παράλληλη μείωση των CIN I από 25 σε μόλις 6 (μείωση 72%). Μεγάλο όφελος θα προέκυπτε και από τη μείωση των παραπομπών για κολποσκόπηση-βιοψία καθώς 27 γυναίκες από τις 77 (ποσοστό 35%) δε θα υποβάλλονταν στην εξέταση αυτή

# Συμπεράσματα

- ✓ Η έρευνά μας αποκαλύπτει υψηλό επιπολασμό του HPV51, ο οποίος δεν καλύπτεται από τα διαθέσιμα εμβόλια. Ο HPV51 εμφανίστηκε ως ο πιο διαδεδομένος τύπος HPV μεταξύ των HPV υψηλού κινδύνου στο δείγμα μας και ήταν ο δεύτερος πιο συχνός σε βιοψίες που παρουσίαζαν αλλοιώσεις CIN I
- ✓ Τα ποσοστά του HPV51 σε Ελληνίδες που παρουσιάζουν φυσιολογική κυτταρολογία, χαμηλού και υψηλού βαθμού αλλοιώσεις, καθώς και καρκίνο του τραχήλου της μήτρας είναι υψηλότερα σε σύγκριση με τους παγκόσμιους μέσους όρους. Αυτό υπογραμμίζει την ανάγκη για συνεχή ενημέρωση σχετικά με τον επιπολασμό των τύπων HPV, εστιάζοντας ιδιαίτερα στους τύπους που δεν καλύπτονται από το 9-δύναμο εμβόλιο, δεδομένης της εξελισσόμενης κάλυψης του εμβολιασμού
- ✓ Δεδομένου ότι η ακρίβεια του χαρακτηρισμού της βλάβης βασίζεται σε μεγάλο βαθμό στην εμπειρία και τις δεξιότητες του αξιολογητή, είναι σημαντικό να μελετηθούν οι τύποι HPV που εμπλέκονται στην πρόκληση βλαβών CIN I για τη βελτίωση της διάγνωσης και των θεραπευτικών αποτελεσμάτων

**NEVER USE THESE FLOWERS AS A GIFT**

