



Impact of Human Papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 Vaccine on All HPV-Associated Genital Diseases in Young Women

Nubia Muñoz, Susanne K. Kjaer, Kristján Sigurdsson, Ole-Erik Iversen, Mauricio Hernandez-Avila, Cosette M. Wheeler, Gonzalo Perez, Darron R. Brown, Laura A. Koutsky, Eng Hseon Tay, Patricia J. Garcia, Kevin A. Ault, Suzanne M. Garland, Sepp Leodolter, Sven-Eric Olsson, Grace W. K. Tang, Daron G. Ferris, Jorma Paavonen, Marc Steben, F. Xavier Bosch, Joakim Dillner, Warner K. Huh, Elmar A. Joura, Robert J. Kurman, Slawomir Majewski, Evan R. Myers, Luisa L. Villa, Frank J. Taddeo, Christine Roberts, Amha Tadesse, Janine T. Bryan, Lisa C. Lupinacci, Katherine E. D. Giacoletti, Heather L. Sings, Margaret K. James, Teresa M. Hesley, Eliav Barr, Richard M. Haupt

J Natl Cancer Inst 2010;102:325–339

Dra. Nayrin A. Súnico B.

Caracas, 14 de marzo de 2012

Introducción

- Cáncer de cuello uterino:
 - 2da causa de cáncer en la mujer
 - 2da causa de muerte en mujeres entre 14-44 años
- VPH con carcinoma de cuello uterino
- Prevención de Ca de cuello uterino:
 - Vacuna profiláctica VPH
 - Citología de cuello uterino



Asociado con carcinoma cervical



Introducción

- VPH, una de las ITS más frecuentes
- Infección por VPH:
 - Resolución
 - Alto riesgo: progresión a cáncer (cuello uterino, vulva, vagina, ano, pene, orofaringe, cavidad oral)
 - Bajo riesgo (6/11):
 - Verrugas genitales
 - Alteración de citología
 - Papilomatosis respiratoria
 - Rara asociación con cáncer

VPH genital: Principal morbilidad

- Estudio 5 años (2004-2009)
- Consulta de Patología de la Vulva (IBM)
- 248 historias



Patología Vulvar	%
Condiloma acuminado/VPH	34
LSC	12
LE	9
Candidiasis	6
D. por contacto	4

INFECCIÓN POR VIRUS EL VIRUS DE PAPILOMA HUMANO (VPH) EN MUJERES: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS

Pulido A¹, Angulo A¹, Quintana R², Avila M³, Cavazza M³, Crespo L⁴, Vásquez W⁴, Súnico N⁴.

¹Residente del Postgrado de Dermatología y Sifilografía. ²Residente del Postgrado de Ginecología. ³Laboratorio de Microbiología Molecular. ⁴Adjunto del Servicio de Dermatología. Universidad Central de Venezuela. Instituto de Biomedicina. Hospital Vargas de Caracas.

Caracas-Venezuela

VPH genital: Genotipos

Genotipos virales detectados en biopsias de piel mediante RCP.
Laboratorio de Microbiología Molecular. Consulta de Patología Vulvar.
Instituto de Biomedicina-Hospital Vargas de Caracas, 2004-2009



Genotipo Viral	Frecuencia	Porcentaje
6	22	57,9%
11	9	23,7%
16	2	5,3%
18	1	2,6%
45	1	2,6%
No tipificable	3	7,9%
Total	38	100,0%

INFECCIÓN POR VIRUS EL VIRUS DE PAPILOMA HUMANO (VPH) EN MUJERES: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS

Pulido A¹, Angulo A¹, Quintana R², Avila M³, Cavazza M³, Crespo L⁴, Vásquez W⁴, Súnico N⁴.

¹Residente del Postgrado de Dermatología y Sifilografía. ²Residente del Postgrado de Ginecología. ³Laboratorio de Microbiología Molecular. ⁴Adjunto del Servicio de Dermatología.
Universidad Central de Venezuela. Instituto de Biomedicina. Hospital Vargas de Caracas.

Caracas-Venezuela

Vacuna

- 6/11/16/18
- Gardasil® (Merck) o Silgard®
 - FDA (2006), niñas 9-26a
- Proteínas recombinantes L1 de la cápside mayor
 - VPH 6 (20 mcg/dosis)
 - VPH 11 (40 mcg/dosis)
 - VPH 16 (40 mcg/dosis)
 - VPH 18 /20 mcg/dosis)
- Producidas en *Saccharomyces cerevisiae*
- Adyuvante: sulfato de hidroxifosfato de aluminio
- IM, día 1, 2 meses, 6 meses



Objetivos

- Determinar si la aplicación de la vacuna de VPH 6/11/16/18, comparada con placebo, reduce el riesgo de:
 - NIC de cualquier grado
 - Lesiones externas anogenitales y vaginales de cualquier grado
 - Alteraciones en la citología cervical
 - Procedimientos (colposcopia, ttos definitivos, excisión, Bx)
- Comparar el impacto asociado con VPH 6/11/16/18 e independiente del tipo de VPH

Métodos

- Doble ciego, randomizado, placebo-contróles
- 17622 mujeres, entre 15-26 años, varios países (Brasil, Colombia, México, Perú, Puerto Rico, Australia, Austria, Canadá, Checoslovaquia, Dinamarca, Finlandia, Alemania, Hong Kong, Irlanda, Italia, Nva. Zelanda, Noruega, Polonia, Rusia, Singapur, Suecia, Tailandia, Reino Unido, Estados Unidos)
- 28 Dic 2001- 31 Jul 2007
- Vacuna o Placebo día 1, 2m, 6m
- Citología cervical basal, cada 6-12m
- Aprobado por comité de ética, consentimiento informado
- Exclusión:
 - Citología patológica, verrugas genitales

Población: criterios de inclusión

- **Grupo 1:** Mujeres que no han iniciado actividad sexual, negativo para 14 tipos de VPH
 - Que hayan recibido 1 dosis (placebo o vacuna)
 - Seguimiento
 - Seronegativas, genotipo negativo VPH de la vacuna y 10 adicionales (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), citología normal
- **Grupo 2:** Mujeres, población mixta expuestas y no al VPH (grupo con intención a ser tratado: ITT) para determinar impacto en sexualmente activas (NPS promedio 2)
 - Que hayan recibido 1 dosis
 - Seguimiento

Analizaron

- Lesiones cervicales (NIC 1,2,3), ADC in situ, Ca
- Lesiones anogenitales externas o vaginales: verrugas, NIV (1-3), Ca, NIVa
- Alteraciones en la citología: clasificadas por el sistema Bethesda, LIE de bajo y alto grado, células escamosas atípicas de significado indeterminado, células glandulares atípicas, Ca de células escamosas
- Procedimientos: colposcopia, ttos y excisiones, electrocirugía, cono



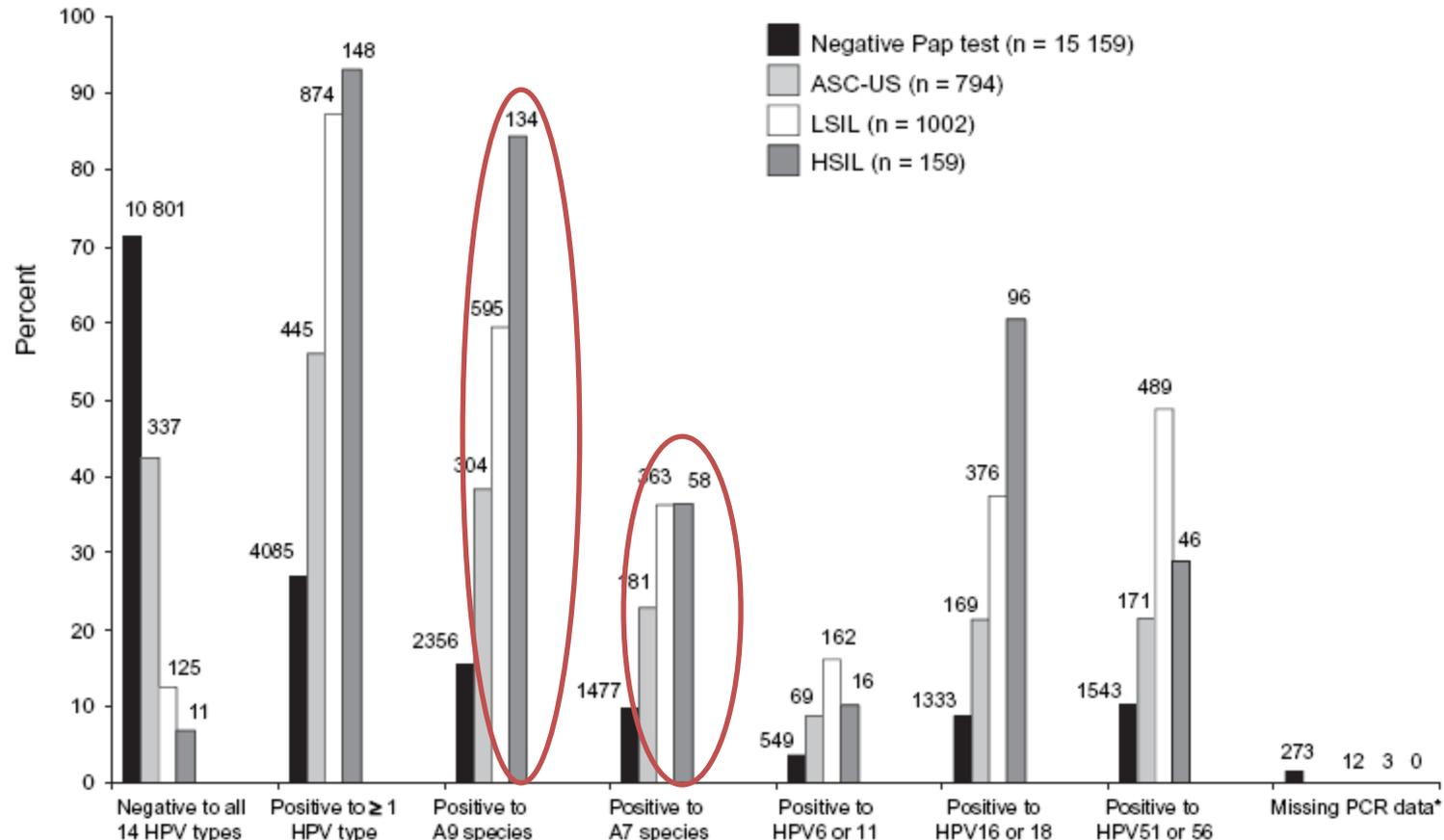
Resultados

- Seguimiento promedio: 3,6 años (máx 4,9 a)

Citología día 1

17114

5552 (32,4%) positivo para VPH



- Especies alfa papilomavirus 9 (16,31, 33, 35, 52, 58) más frecuente que las alfa papilomavirus 7 (18, 39, 45, 59)
- 16 y 18 patologías cervicales de mayor severidad en comparación con 6 y 11

Table 2. Reductions in cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and external genital lesions related to human papillomavirus (HPV) 6, 11, 16, and/or 18*

Endpoint and population	Vaccine group			Placebo group			% Reduction (95% CI)
	No. of women	No. of women with a lesion	Rate†	No. of women	No. of women with a lesion	Rate†	
Negative to 14 HPV types population‡							
CIN1 related to							
HPV6, 11, 16, and/or 18	4616	3	<0.1	4680	136	0.8	97.8 (93.4 to 99.5)
HPV6 and/or 11	4616	0	0	4680	34	0.2	100 (88.4 to 100)
HPV16 and/or 18	4616	3	<0.1	4680	107	0.6	97.2 (91.5 to 99.4)
HPV16	4616	3	<0.1	4680	89	0.5	96.6 (89.7 to 99.3)
HPV18	4616	0	0	4680	28	0.2	100 (85.7 to 100.0)
CIN2 related to							
HPV6, 11, 16, and/or 18	4616	0	0	4680	48	0.3	100 (91.9 to 100)
HPV6 and/or 11							100 (<0 to 100)
HPV16 and/or 18							100 (91.4 to 100)
HPV16							100 (88.7 to 100)
HPV18							100 (66.8 to 100)
CIN3 related to							
HPV6, 11, 16, and/or 18							100 (90.5 to 100)
HPV6 and/or 11							100 (<0 to 100)
HPV16 and/or 18							100 (90.5 to 100)
HPV16							100 (90.2 to 100)
HPV18							100 (<0 to 100)
AIS related to							
HPV6, 11, 16, and/or 18							100 (<0 to 100)
HPV6 and/or 11							NA
HPV16 and/or 18	4616	0	0	4680	3	<0.1	100 (<0 to 100)
HPV16	4616	0	0	4680	3	<0.1	100 (<0 to 100)
HPV18	4616	0	0	4680	0	0	NA
Genital warts related to							
HPV6, 11, 16, and/or 18	4689	5	<0.1	4735	140	0.8	96.4 (91.4 to 98.9)
HPV6 and/or 11	4689	4	<0.1	4735	138	0.8	97.1 (92.4 to 99.2)
HPV16 and/or 18	4689	1	<0.1	4735	26	0.2	96.1 (76.3 to 99.9)
HPV16	4689	1	<0.1	4735	17	0.1	94.0 (62.0 to 99.9)
HPV18	4689	0	0	4735	11	0.1	100 (59.6 to 100)
VIN1 or VaIN1 related to							
HPV6, 11, 16, and/or 18	4689	1	<0.1	4735	21	0.1	95.2 (70.0 to 99.9)
HPV6 and/or 11	4689	1	<0.1	4735	12	0.1	91.6 (42.9 to 99.8)
HPV16 and/or 18	4689	0	0	4735	13	0.1	100 (66.8 to 100)
HPV16	4689	0	0	4735	9	0.1	100 (48.6 to 100)
HPV18	4689	0	0	4735	4	<0.1	100 (<0 to 100)
VIN2–3 or VaIN2–3 related to							
HPV6, 11, 16, and/or 18	4689	1	<0.1	4735	22	0.1	95.4 (71.5 to 99.9)
HPV6 and/or 11	4689	0	0	4735	5	<0.1	100 (<0 to 100)
HPV16 and/or 18	4689	1	<0.1	4735	20	0.1	94.9 (68.3 to 99.9)
HPV16	4689	1	<0.1	4735	20	0.1	94.9 (68.3 to 99.9)
HPV18	4689	0	0	4735	1	<0.1	100 (<0 to 100)

Eficacia:
 NIC 97,8%-100%
 Todos los NIC 3 asociados con 16 y 18
 In situ 100%
 Verrugas genitales 96,4%
 NIV-NIVa 95%

Endpoint and population	Vaccine group			Placebo group			% Reduction (95% CI)
	No. of women	No. of women with a lesion	Rate†	No. of women	No. of women with a lesion	Rate†	
ITT population§							
CIN1 related to							
HPV6, 11, 16, and/or 18	8562	114	0.4	8598	366	1.2	69.0 (61.6 to 75.1)
HPV6 and/or 11	8562	19	0.1	8598	87	0.3	78.2 (63.9 to 87.5)
HPV16 and/or 18	8562	99	0.3	8598	304	1.0	67.5 (59.1 to 74.4)
HPV16	8562	81	0.3	8598	240	0.8	66.3 (56.5 to 74.1)
HPV18	8562	20	0.1	8598	91	0.3	78.0 (64.1 to 87.2)
CIN2 related to							
HPV6, 11, 16, and/or 18	8562	80	0.3	8598	177	0.6	54.8 (40.8 to 65.7)
HPV6 and/or 11	8562	1	<0.1	8598	14	<0.1	92.9 (53.0 to 99.8)
HPV16 and/or 18	8562	79	0.3	8598	168	0.6	53.0 (38.2 to 64.5)
HPV16	8562	74	0.2	8598	142	0.5	47.9 (30.5 to 61.2)
HPV18	8562	5	<0.1	8598	40	0.1	87.5 (68.3 to 96.1)
CIN3 related to							
HPV6, 11, 16, and/or 18	8562	100	0.3	8598	183	0.6	45.3 (29.8 to 57.6)
HPV6 and/or 11	8562	1	<0.1	8598	16	0.1	93.7 (59.7 to 99.9)
<hr/>							
HPV16 and/or 18	8562	100	0.3	8598	177	0.6	43.5 (27.3 to 56.2)
HPV16	8562	97	0.3	8598	164	0.6	40.8 (23.5 to 54.4)
HPV18	8562	3	<0.1	8598	24	0.1	87.5 (58.8 to 97.6)
AIS related to							
HPV6, 11, 16, and/or 18	8562	6	<0.1	8598	15	0.1	60.0 (<0 to 87.3)
HPV6 and/or 11	8562	0	0	8598	0	0	NA
HPV16 and/or 18	8562	6	<0.1	8598	15	0.1	60.0 (<0 to 87.3)
HPV16	8562	3	<0.1	8598	12	<0.1	75.0 (7.3 to 95.5)
HPV18	8562	3	<0.1	8598	7	<0.1	57.1 (<0 to 92.8)
Genital warts related to							
HPV6, 11, 16, and/or 18	8689	63	0.2	8702	305	1.0	79.5 (73.0 to 84.6)
HPV6 and/or 11	8689	62	0.2	8702	298	1.0	79.3 (72.7 to 84.5)
HPV16 and/or 18	8689	4	<0.1	8702	52	0.2	92.3 (79.1 to 98.0)
HPV16	8689	3	<0.1	8702	32	0.1	90.6 (70.0 to 98.2)
HPV18	8689	1	<0.1	8702	22	0.1	95.4 (71.8 to 99.9)
VIN1 or ValN1 related to							
HPV6, 11, 16, and/or 18	8689	12	<0.1	8702	50	0.2	76.0 (54.2 to 88.3)
HPV6 and/or 11	8689	10	<0.1	8702	31	0.1	67.6 (32.3 to 85.9)
HPV16 and/or 18	8689	3	<0.1	8702	24	0.1	87.5 (58.7 to 97.6)
HPV16	8689	2	<0.1	8702	18	0.1	88.9 (53.4 to 98.7)
HPV18	8689	1	<0.1	8702	6	<0.1	83.3 (<0 to 99.6)
VIN2–3 or ValN2–3 related to							
HPV6, 11, 16, and/or 18	8689	9	<0.1	8702	42	0.1	78.5 (55.2 to 90.8)
HPV6 and/or 11	8689	1	<0.1	8702	11	<0.1	90.9 (37.2 to 99.8)
HPV16 and/or 18	8689	9	<0.1	8702	37	0.1	75.6 (48.5 to 89.6)
HPV16	8689	8	<0.1	8702	35	0.1	77.1 (49.7 to 90.8)
HPV18	8689	1	<0.1	8702	3	<0.1	66.5 (<0 to 99.4)

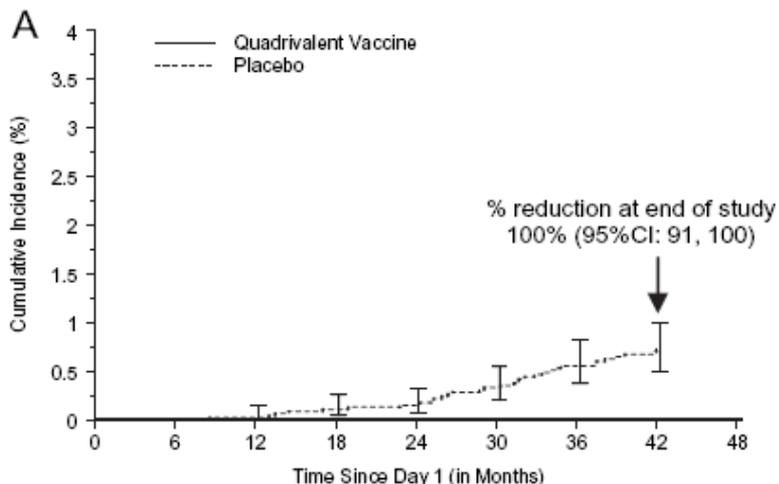
Table 3. Reductions in any cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and any external genital lesion irrespective of causal human papillomavirus (HPV) type*

Endpoint and population	Vaccine group			Placebo group			% Reduction (95% CI)
	No. of women	No. of women with a lesion	Rate†	No. of women	No. of women with a lesion	Rate†	
Negative to 14 HPV types population‡							
Any CIN1 or worse irrespective of causal HPV type	4616	272	1.7	4680	390	2.4	29.7 (17.7 to 40.0)
Any CIN2 or worse irrespective of causal HPV type	4616	77	0.5	4680	136	0.8	42.7 (23.7 to 57.3)
By lesion severity							
CIN1						2.1	29.7 (16.9 to 40.6)
CIN2						0.6	42.9 (20.2 to 59.5)
CIN3						0.4	43 (13.0 to 63.2)
AIS	4616	0	0	4680	3	<0.1	100 (<0 to 100)
Any genital wart irrespective of causal HPV type	4689	29	0.2	4735	169	1.0	82.8 (74.3 to 88.8)
Any VIN1 or ValN1 irrespective of causal HPV type	4689	25	0.2	4735	56	0.3	54.8 (26.4 to 73.0)
Any VIN2–3 or ValN2–3 irrespective of causal HPV type	4689	7	<0.1	4735	31	0.2	77.1 (47.1 to 91.5)
ITT population§							
Any CIN1 or worse irrespective of causal HPV type	8562	975	3.4	8598	1199	4.2	19.1 (11.9 to 25.7)
Any CIN2 or worse irrespective of causal HPV type	8562	421	1.4	8598	520	1.8	19.0 (7.7 to 28.9)
By lesion severity							
CIN1	8562	778	2.7	8598	984	3.4	20.3 (12.4 to 27.5)
CIN2						1.2	19.3 (5.7 to 31.0)
CIN3						1.0	16.4 (0.4 to 30.0)
AIS						0.1	62.5 (<0 to 88.0)
Any genital wart irrespective of causal HPV type						1.2	62.0 (53.5 to 69.1)
Any VIN1 or ValN1 irrespective of causal HPV type	8689	89	0.3	8702	127	0.4	29.7 (7.2 to 47.0)
Any VIN2–3 or ValN2–3 irrespective of causal HPV type	8689	30	0.1	8702	61	0.2	50.7 (22.5 to 69.3)

Reduce incidencia de NIC y todas las lesiones NIC 3, reduce 43%

ITT: Reduce incidencia de NIC 19%, verrugas 62%, NIV 50,7%

HPV6/11/16/18-related CIN3/AIS

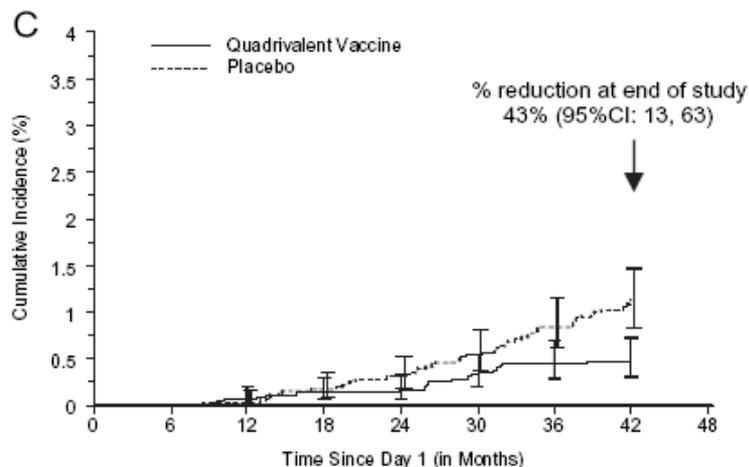


Number of Subjects at Risk

Quadrivalent Vaccine	4616	4613	4567	4521	4480	4423	4319	3336	287
Placebo	4680	4675	4627	4581	4524	4463	4351	3375	264

Con el tiempo, aumenta incidencia de NIC 3 y Ca in situ

All CIN3/AIS irrespective of causal HPV type

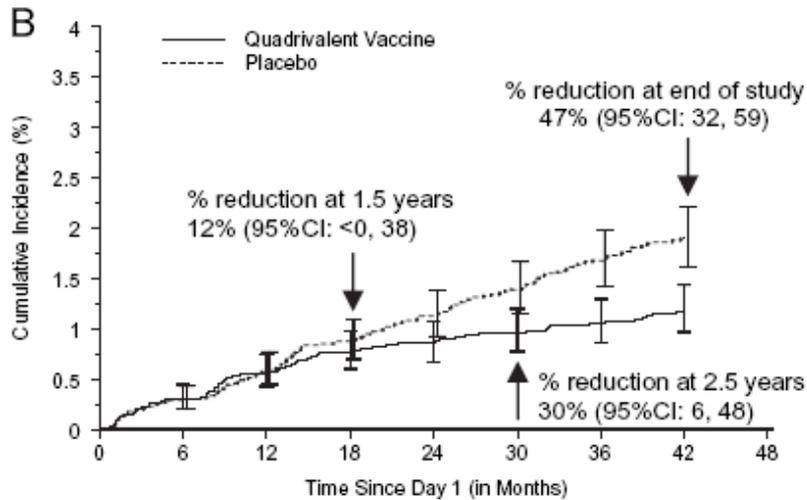


Number of Subjects at Risk

Quadrivalent Vaccine	4616	4613	4566	4519	4479	4420	4317	3336	286
Placebo	4680	4675	4627	4580	4523	4462	4349	3372	264

La incidencia de NIC3 y Ca in situ se aplanan con el tiempo en el grupo de la vacuna

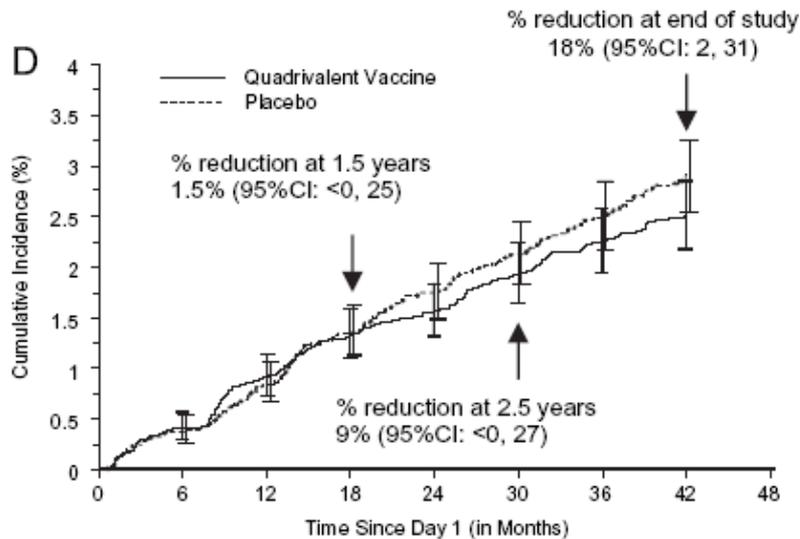
HPV6/11/16/18-related CIN3/AIS



Number of Subjects at Risk

Quadrivalent Vaccine	8562	8493	8353	8202	8072	7934	7724	5888	530
Placebo	8598	8526	8363	8211	8067	7920	7680	5875	513

All CIN3/AIS irrespective of causal HPV type

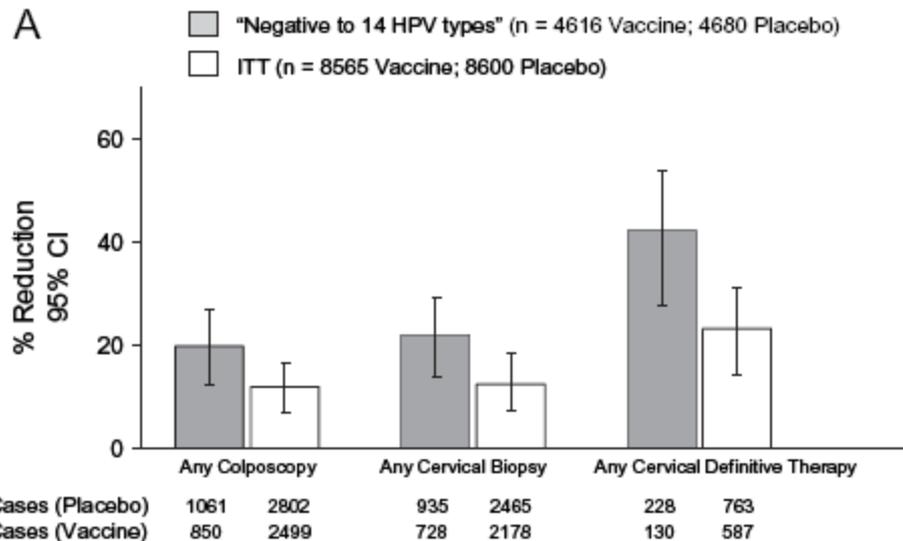


Number of Subjects at Risk

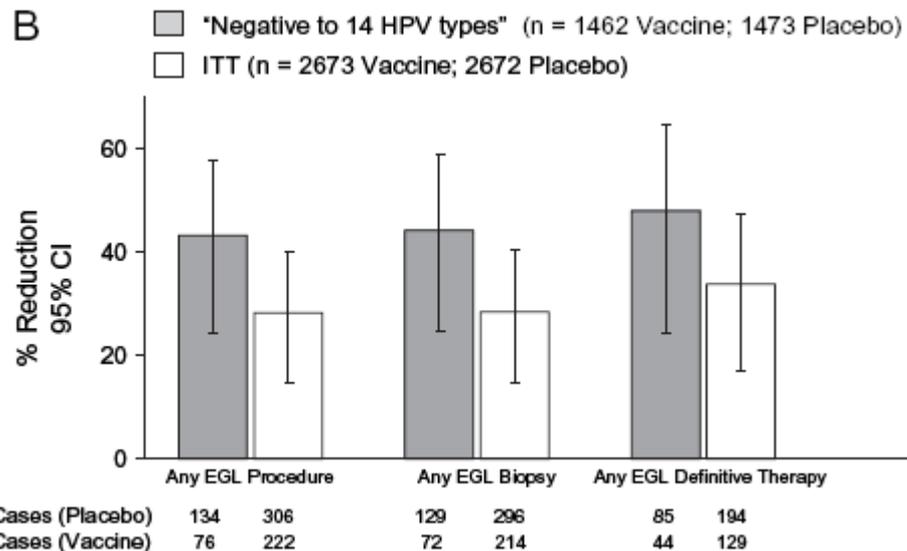
Quadrivalent Vaccine	8562	8490	8346	8192	8061	7920	7709	5879	527
Placebo	8598	8523	8355	8203	8060	7912	7671	5866	510

- Con el tiempo, aumenta incidencia de NIC 3 y Ca in situ
- El grupo placebo no alcanza aplanamiento

- Reducción de NIC 3 y Ca in situ al final del estudio: 18%

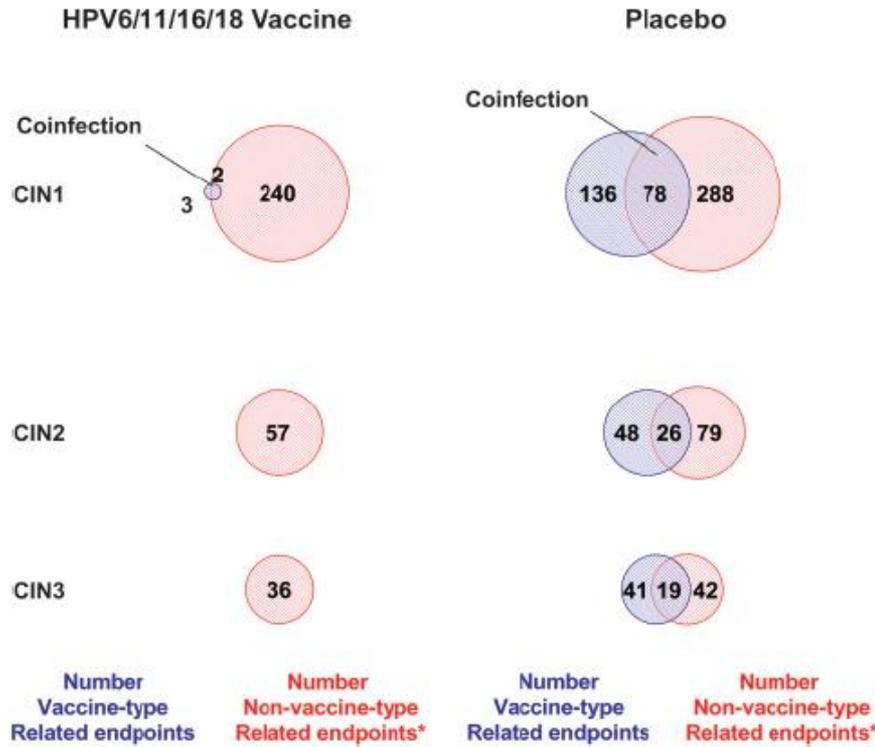


Procedimientos cervicales:
 Colposcopia 19,8%
 Biopsia cervical: 22%
 Tto cervical definitivo: 42,3% Vs
 23%

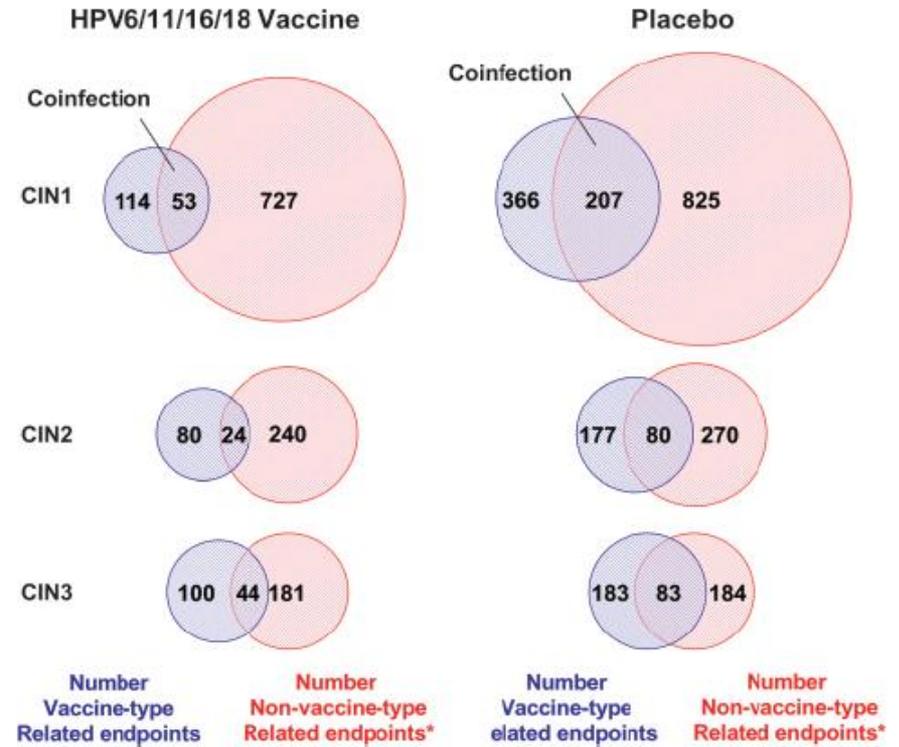


Procedimientos de lesiones
 genitales externas: 43,3% Vs
 28,3%

Negative to 14 HPV types



ITT



Coinfección más frecuente en placebo en ambos grupos.

Conclusiones

- Profilaxis de vacuna cuatrivalente VPH es altamente eficaz en la prevención de NIC, NIV, NIVa y verrugas genitales en mujeres con tipos negativos para VPH estudiados y citología basal normal
- Efectividad 95-100% en disminuir lesiones de alto grado asociadas a VPH 16/18
- Efectividad 97% en disminuir verrugas genitales asociadas con VPH 6/11

Conclusiones

- Reduce el número de citologías patológicas asociadas a VPH 16/18 e independientemente del tipo de VPH
- Reduce procedimientos diagnósticos y terapéuticos y verrugas genitales independientemente del tipo de VPH
- Administrar antes de iniciar actividad sexual para obtener mayor impacto en la salud pública

Conclusiones

- Los programas con alta cobertura de vacunación para VPH en adolescentes y mujeres jóvenes...
 - Reducción de verrugas genitales
 - Reducción de alteraciones en la citología cervical
 - Reducción de procedimientos Dx y terapéuticos
 - A largo plazo...
- "REDUCCIÓN EN LA TASA DE CANCER DE CUELLO UTERINO, VULVA Y VAGINA"**