

VACCINATION AGAINST THE HPV POSSIBLE PRIMARY PREVENTION FOR NEOPLASIA

Raluca Gabriela Ioan, Gabriela Adriana Dincă, Mioara Ionescu

“Professor Dr. Alfred Rusescu” Institute for Mother and Child Protection, Bucharest

ABSTRACT

The frequency of different types of cancer (among which the cervical cancer covers 55%) etiologically correlated with the Human Papillomavirus (HPV) infection is worrying particularly amongst early ages. Demonstrating the presence and the oncogene role of some HPV types opened the way to prophylaxis by vaccination in a significantly high percentage of cases. Vaccination against HPV was first used in 2006 and it remarkably brought down the infection prevalence, with a good immunologic response and durable protection.

Key words: papillomavirus, cancer, vaccination

The *Papillomavirus* (HPV) infection affects almost all sexually active persons, and approximately 40% of them are infected during the first 2 years of sexual activity. Out of the over 120 HPV types approximately 40 infect mucosa. 16 and 18 types have a high oncogene risk and have been reported in women (from the USA) with a frequency of 25% at the age of 14-19, 43% at 20-24, 30% at 30-39, 28% at 40-49 and 24% at 50-59 (1). The frequency of different types of cancer etiologically correlated with HPV infection is worrying; out of 20,413 women the following results were reported: 4% vagina, 15% vulva, 55% cervical, 11% oropharyngeal, and 15% anal cancer. The frequency of cancer in men (on a total group of 12,000) was 14% anal, 80% penile, 78% oropharyngeal (2).

The mucosa infection with 6-11 HPV types produces genital warts which develop and reoccur causing a psycho – social stigma, recurrent papillomatosis laringea and cervical intraepithelial neoplasia.

In cutaneous infections about 80 HPV types are etiologically incriminated of producing common warts on the arms and legs.

In 2008 professor Dr. Harald Zur Hausen received the Nobel Prize for Medicine for his contribution to proving HPV's role in cervical cancer genesis.

In 1976 he isolated the viral types from genital warts and in 1983 he separated the two HPV types (16 and 18) that are incriminated of producing cervical cancer. He was thus able to develop curative therapies or cervical cancer prevention.

After identifying 18 HPV DNA, Harald Zur Hausen proved that the two types – 16 and 18 are present in 82% of the invasive cancer cases. (3)

HPV is a heterogeneous group of DNA viruses, capsidless and icosahedral, with a 52-55 nm diameter, of small dimensions, with two DNA chains.

Papillomaviruses have a small size. They lack the cover and are composed of 72 capsomeres disposed in an icosahedral simetry. Their genome is made up of a circular molecule of double catenary with about 800 bases pairs. The genetic information is located on only one DNA spiral and consists of at least 8 phases.

The viral genome can be divided into 3 parts: (4)

- LCR – long control region – representing 7-11%; it is located between sequences L1

Corresponding author:

Dr. Raluca Gabriela Ioan, “Professor Dr. Alfred Rusescu” Institute for Mother and Child Protection, 120 Lacul Tei Bv., Bucharest
e-mail: ioan_raluca@yahoo.com

and E6/E7 and contains the promoters of the precocious genes P97 for HPV 16 and P105 for HPV 18; it contains the regulating sequences for replication and viral transcription.

- The precocious region – large (E), containing 50% of the genome length that encodes proteins involved in cell transformation (E6, E7, E5);
- The Late Region – late (L) encoding the capsid proteins, the major ones L1 and the minor ones L2.

THE ONCOLOGIC ROLE OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS

In the presence of micro-lesions HPV infects the basal cells of the skin or of the mucosa membranes. 10% of these infections generate condylomas, papillomas or dysplasia. It is known that some types of HPV are etiological agents specific both to cervical cancer and preneoplastic lesions. (5) HPV with a high oncogene risk associated with cervical cancer produces 2 oncoproteins E6 and E7 that interact with proteins of cell P53 and pRB (6). The virally and endogenically derived proteins interact and produce the regulation of the cell cycle progression by developing the cervical cancer. The basal cells do not allow HPV replication, but as the keratinocyte differentiation progresses, replication of HPV DNA and synthesis of HPV structured proteins are initiated in the superior structures of the epithelia. Malign tumors induced by HPV are monoclonal and the time between the HPV infection and the carcinoma development varies between several months and over 13 years. (7)

THE RISK FACTORS

Among the assembly of mechanisms connected to the cervical carcinogenesis there are a few factors with a relatively well defined role categorized as risk factors: smoking, nutritional factors (lack of carotene and vitamin A), long term contraception, pregnancy (first birth at a very young age (16), as well as parity, immunosuppression, genetic factors or infected partner.

– *HPV infection.* The cervix cancer is first of all caused by oncogene HPV infection. After analyzing 932 samples from women coming from 22 countries, it was proved that DNA prevails in HPV in cervical cancer cases worldwide.

– *The young age* is one of the most important risk factors. Induced HPV intraepithelial cervical neoplasia is most frequently seen in women aged

between 18 and 35. There is such an exposure to the virus during teenage (12-16 years) that conditions the occurrence of ICN after 18 (8). The first contact with the virus at an early age is a decisive element for the upcoming development. Nowadays the age girls begin their sex life is considered to be between 14 and 16, that is why the HPV infection frequency is very high under the age of 20. The frequently studied local conditions (ectopy) for sexually active young women can explain the high receptivity to infections (9). This assessment goes along with the epidemiologic data for cervical cancer risk the earlier the first sexual contacts happen – during childhood and teenage. Contracted HPV can produce minimal cervical lesions, it can progress towards intraepithelial cervical lesions (around the age of 20) or cancer (around the age of 40) (10).

Other risk factors: high parity and very young age of the first birth, the high number of sexual partners, smoking, oral contraceptives, immunosuppression, genetic factors, infected partner, lack of betacarotene and vitamin A.

Cervical cancer represents a major health problem with almost 500,000 new cases and approximately 200,000 deaths per year at a worldwide level (11); it is the second malign cause in the world and the most frequent neoplasia in the developed countries. (12). In this context the possibility of finding a way of prevention in a high percentage of genital cancers (almost 44%) means hope.

Vaccination against HPV was first used in 2006 and approved by FDA both for the bivalent vaccine and for the tetravalent one. As HPV infection can occur even in the case of a single sexual partner vaccination before the beginning of the sexual life is recommended.

The vaccination age for girls and boys is around 11-12 (it can start at 9) with 3 doses in 6 months (the second dose 1-2 months after the first, and the third dose 6 months after the first one). Persons who haven't completed the vaccination (with 3 doses) will do it between 13 and 26 years old for girls and between 13 and 21 years old for boys. 22-26 aged men will also be included if they had sexual intercourse with other men, are HIV infected or suffer from other diseases that require immunosuppressive treatment.

In the USA the ACIP (Advisory Community on Immunization Practices) recommends HPV vaccination at the age of 10-14, because after vaccination antibodies titers are obtained with a double level of both HPV 16 and 18, compared to the one specific to the age group of 15-25.

Types 16 and 18 are the most common in sexually active women; the age for starting the sexual life differs from a country to another (according to the culture, social and socio-economic status) and the recommendation for vaccination against HPV was introduced to Europe in 2007.

Based on clinical studies the vaccine is immunogenic for both girls and women aged between 10 and 55.

According to the numbers reported by CDC referring to the vaccinated population, the decline of the infection occurrence for the HPV types contained by the vaccine was remarkable and the recommended age for the vaccination provides a good immunologic response and a durable protection. There are no records of the protective effect of the HPV vaccine when only one or two doses were applied.

It is TO REMEMBER that the current vaccines do not protect against all HPV types. There is still a risk of 30% for the vaccinated women to develop cervical cancer that is why the Pap test is obligatory.

Other measures of prevention against the cervical cancer are added to a correct Pap test: the use of condoms, limiting the sexual partners or having a partner with a low number of previous sexual part-

ners. It is not recommended to apply the vaccine to people suffering from allergies to vaccine components or from severe allergies (high attention to the yeast), pregnant women or people suffering from other diseases associated with a moderate or severe evolution.

During 6 years of HPV vaccine use in the USA undesired effects were reported: moderate or low fever, headaches and nervous behavior that can be prevented by asking the patient to sit or lay down for 15 minutes after the vaccination. Monitoring the vaccinated person will be done similarly to any other vaccination.

The vaccine “is not good” is a phrase that lacks any medical coverage, clinical studies demonstrate that it has a good safety profile, no differences were noticed regarding the local or general adverse reactions, or the adverse effects compared to other vaccine types.

CONCLUSIONS

Acquiring specific protective antibodies by vaccinating the teenagers, young adults and persons with a high risk reduces the burden of neoplasia induced by the virus types contained in the HPV vaccines.

REFERENCES

1. **Carrie M. Nielson, Robin B. Harris, Alan G.** Nyitray-Consistent Condom Use Is Associated with Lower Prevalence of Human Papillomavirus Infection in Men, *The Journal of Infectious Diseases* 2010; 202: 445
2. **Jemal A, Simard EP, Dorell C, et al.** Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus associated cancers and HPV vaccination coverage levels. *Journal of the National Cancer Institute* 2013; 105:175-201.
3. **Zur Hausen H.** Molecular pathogenesis of cancer of the cervix and its causation by specific human papillomavirus types. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1994; 186:131-156.
4. **Monsonoga J.** Papillomavirus in Human Pathology, 1995
5. **Lehtinen M., Luukkaala T., Wallin K.L., et al.** Human papillomavirus infection, risk for subsequent development of cervical neoplasia and associated population attributable fraction.; *J Clin Virol.* 2001 Aug;22(1):117-24.
6. **Lungu O., X.W. Sun, J. Felix, R.M. Richart, et al.** Relationship of human papillomavirus type to grade of cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA*; 1992 267:2493-2496.
7. **Bosch F.X., Rohan T., Schneider A., Frazer I et al.** Papillomavirus research update: Highlights of the Barcelona HPV international papillomavirus conference. *J Clin Pathol.* 2001; 54:163-75.
8. **Ancăr V., Hălălău F., Vlădescu T. etc.** Screeningul cancerului de col uterin – Ghid de practică medicală, CPSS-2002
9. **Anghel R., Bălănescu I.** Cancerul colului uterin 1996, Editura Medicală Amaltea
10. **Wright T.C., Schiffman M.N.** Adding a Test for Human Papillomavirus DNA to Cervical-Cancer Screening, *The New England Journal of Medicine*, 2003; 348:489-90
11. **Muñoz N., Bosch F.X., Shah K.V., Meheus A. editors.** The epidemiology of human papillomavirus and cervical cancer. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer. *IARC Sci Publ No.* 119;1992.
12. **Muñoz N., Bosch F.X., de Sanjosé S., Herrero R., et al.** International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer., *N Engl J Med.* 2003 Feb 6; 348(6):518-27.

VACCINAREA ANTI-HPV: O POSIBILITATE DE PREVENȚIE PRIMARĂ A UNOR NEOPLAZII

Dr. Raluca Gabriela Ioan, Dr. Gabriela Adriana Dincă, Dr. Mioara Ionescu
Institutul de Ocrotire a Mamei și Copilului „Profesor Dr. Alfred Rusescu”, București

REZUMAT

Frecvența diferitelor formelor de cancer (în care cancerul de col uterin deține 55%), corelate etiologic cu infecția cu Papilloma Virus Uman (HPV) este îngrijorătoare, mai ales prin afectarea vârstelor tinere. Demonstrarea prezenței și a rolului oncogen al unor tulpini a deschis drumul către profilaxie prin vaccinare pentru un procent important de cazuri. Vaccinarea anti-HPV introdusă în anul 2006 s-a însoțit de declinul remarcabil al prevalenței infecției, răspuns imunologic bun și protecție durabilă.

Cuvinte cheie: papilloma virus, cancer, vaccinare

Infecția cu *Papilloma Virus* (HPV) afectează aproape toate persoanele active sexual, apreciindu-se că aproximativ 40% sunt infectate în primii 2 ani după debutul activității sexuale. Din cele peste 120 tipuri HPV, aproximativ 40 infectează mucoasele; tipurile 16 și 18, cu risc oncogen crescut, au fost raportate (femei din SUA) cu o frecvență de: 25% la vârsta de 14-19 ani, 43% la 20-24 ani, 30% la 30-39 ani, 28% la 40-49 ani și 24% la 50-59 ani (1).

Frecvența diferitelor forme de cancer corelate etiologic cu infecția HPV este îngrijorătoare; pe un lot de 20.413 femei s-au înregistrat: 4% cancer vaginal, 15% vulvar, 55% cervical, 11% orofaringian, 15% anal. La bărbați (lot de 12.000) frecvența cancerului a fost de 14% anal, 80% penian, 78% orofaringian (2).

Infecția mucoasă cu tipurile 6-11 HPV produce veruci genitale care evoluează cu recăderi, reprezentând un stigmat psiho-social, papilomatoză recurentă laringiană, neoplazii cervicale intraepiteliale.

În infecția cutanată sunt incriminate etiologic aproximativ 80 de tipuri HPV care produc veruci comune pe mâini și picioare.

În anul 2008, profesorul Dr. Harald Zur Hausen primește premiul Nobel pentru Medicină, pentru

contribuția adusă de acesta în demonstrarea rolului HPV în geneza cancerului de col uterin.

În anul 1976, acesta izolează tulpinile virale de la nivelul verucilor genitale, pentru ca în anul 1983 să separe cele două tulpini HPV (16,18) care sunt incriminate în producerea cancerului de col uterin, practic putând dezvolta terapii curative sau realizând prevenția cancerului de col uterin.

După identificarea ADN HPV 18, Harald Zur Hausen a demonstrat că cele două tulpini (16 și 18) sunt în 82% cazuri prezente în cancerurile invazive. (3)

HPV reprezintă un grup heterogen de virusuri, neîncapsulați, compuși din 72 capsomere dispuse într-o simetrie icosaedrică, cu diametre între 52-55 nm. Genomul lor este constituit dintr-o moleculă circulară de ADN dublu catenar de circa 800 perechi de baze. Informația genetică este localizată numai pe una din cele două spirale de ADN și constă în cel puțin 8 faze.

Genomul viral poate fi împărțit în 3 părți (4):

- LCR – long control region – ce reprezintă 7-11%, este situată între secvențele L1 și E6/E7 și conține promotorii genelor precoce P97 pentru HPV 16 și P105 pentru HPV 18;

Adresa de corespondență:

Dr. Raluca Gabriela Ioan, Institutul de Ocrotire a Mamei și Copilului „Profesor Dr. Alfred Rusescu”, B-dul. Lacul Tei, Nr. 120, București
 e-mail: ioan_raluca@yahoo.com

conține secvențele de reglare a replicării și transcripției virale;

- Regiunea precoce – larg (E), ce cuprinde 50% din lungimea genomului care codează proteinele implicate în transformarea celulară (E6, E7, E5);
- Regiunea tardivă – late (L) care codifică proteinele capsidului, cele majore L1 și cele minore L2.

ROLUL ONCOLOGIC AL PAPILOMA VIRUSULUI UMAN

În prezența unor microleziuni, HPV infectează celulele bazale ale pielii sau membranelor mucoasei. 10% din totalitatea acestor infecții dau condiloame, papiloame sau displazii. Se știe că anumite tipuri de HPV sunt agenți etiologici specifici atât pentru cancerul cervical, cât și pentru leziunile preneoplazice (5). HPV cu risc oncogen crescut asociat cu cancerul cervical produce 2 oncoproteine E6 și E7, care interacționează cu proteinele celulei P53 și pRB (6). Proteinele derivate viral și endogen interacționează și produc reglarea progresiei ciclului celular, cu dezvoltarea cancerului cervical. Celulele bazale nu permit replicarea HPV, dar după cum diferențierea keratinocitelor progresează, replicarea ADN HPV și sinteza proteinelor structural HPV sunt inițiate în structurile superioare ale epitelului. Tumorile maligne HPV induse sunt monoclonale și intervalul de timp între infecția HPV și dezvoltarea spre carcinom variază între mai multe luni și peste 13 ani. (7)

FACTORII DE RISC

În ansamblul diverselor mecanisme legate de carcinogeneza cervicală există câțiva factori care au rol relativ bine definit, încadrați ca factori de risc: fumatul, factorii nutriționali (carența în betacaroten și vitamina A), contracepția prelungită, sarcina (prima naștere la vârstă foarte tânără – 16 ani) și paritatea, imunodepresia, factori genetici, partener infectat.

– *Infecția cu HPV.* Cancerul de col uterin este cauzat în primul rând de infecția cu HPV oncogen. Analiza a 932 de specimene provenite de la femei din 22 de țări demonstrează prevalența ADN-ului în HPV în cancerule de col uterin.

– *Vârsta tânără* este unul din factorii de risc cei mai importanți. Neoplazia cervicală intraepitelială HPV indusă se întâlnește cel mai frecvent la femeile cu vârste cuprinse între 18 și 35 ani. Există însă o expunere la virus în adolescență (12-16 ani) care

condiționează apariția leziunilor CIN după 18 ani (8).

Vârsta tânără a primului contact cu virusul este un element determinant în evoluția ulterioară. În prezent, vârsta la care fetele își încep viața sexuală este apreciată la 14-16 ani, de aici și frecvența crescută a infecțiilor HPV la vârste sub 20 ani. Condițiile locale (ectopia) frecvent observată la tinere active sexual pot explica receptivitatea crescută la infecții. (9) Aceasta constatare se coroborează cu datele epidemiologice ale riscului de cancer de col uterin cu cât vârsta primelor raporturi sexuale se află în copilărie și adolescență. HPV contractat poate produce leziuni cervicale minime, poate progresa înspre leziuni cervicale intraepiteliale (aproximativ 20 de ani) sau cancer (aproximativ 40 de ani) (10).

Alți factori de risc: paritate ridicată și vârsta foarte mică la care apare prima naștere, numărul mare de parteneri sexuali, fumatul, utilizarea de contraceptive orale, imunodepresia, factori genetici, partener infectat, deficitul în betacaroten și vitamina A.

Cancerul de col uterin reprezintă o problemă majoră de sănătate cu aproape 500.000 cazuri noi și aproximativ 200.000 decese anual în lume (11), este a doua cauză de malignitate în lume și cea mai frecventă neoplazie pentru țările dezvoltate (12). În acest context apariția unei posibilități de profilaxie la un procent însemnat de cancer genitale (aproximativ 78%) reprezintă o speranță.

Vaccinarea anti-HPV a fost introdusă în anul 2006, fiind aprobată de FDA atât pentru vaccinul bivalent, cât și pentru cel tetravalent. Deoarece infecția HPV se poate contracta chiar și numai cu un singur partener de sex, se recomandă vaccinarea înainte de debutul activității sexuale.

Vârsta vaccinării la fete și la băieți este de 11-12 ani (se poate începe la 9 ani) cu 3 doze în 6 luni (a doua doză la 1-2 luni după prima și a treia doză la 6 luni după prima doză). Cei care nu au fost vaccinați complet (cu 3 doze) vor completa vaccinarea în intervalul 13-26 ani la fete și 13-21 ani la băieți. De asemenea, vor fi incluși bărbați de 22-26 ani care au avut contact sexual cu alți bărbați, au infecție HIV sau alte boli cu tratamente imunosupresive.

În SUA, ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) recomandă vaccinarea anti-HPV la vârsta de 10-14 ani, deoarece, postvaccinare, se obțin titruri de anticorpi cu un nivel dublu pentru HPV 16, cât și pentru HPV 18, față de cel întâlnit în grupa de vârstă 15-25 ani.

Tulpinile 16, 18 sunt cel mai des întâlnite la femeile active sexual, vârsta la care debutează viața sexuală diferă de la țară la țară (în funcție de cultură,

status social, socio-economic), iar recomandarea de vaccinare anti-HPV în Europa este din 2007.

Bazat pe studii clinice, vaccinul este imunogenic pentru fete și femei între 10-55 de ani.

Conform datelor raportate de CDC, în populația vaccinată, declinul prevalenței infecției cu tipurile HPV din vaccin, a fost remarcabil; vârsta recomandată pentru vaccinare asigură un răspuns imunologic bun și o protecție durabilă. Nu s-au acumulat rapoartări privind efectul protector obținut cu numai una sau două doze de vaccin HPV.

DE REȚINUT este faptul că vaccinurile actuale nu protejează pentru toate tipurile HPV. Rămâne un risc ca aproximativ 30% dintre vaccinate să nu fie protejate pentru cancerul cervical, de aceea controlul prin testul Papanicolau este obligatoriu.

Alte măsuri de prevenție a cancerului de col uterin se alătură efectuării corecte a testului Papanicolau: folosirea prezervativului, limitarea numărului de parteneri sau relația cu parteneri cu activitate sexuală anterioară redusă. Nu vor primi vaccin indivizii cu reacții alergice la componente ale vaccinului sau cei cu alergii severe (atenție la drojdie), gravidele sau persoane cu alte boli asociate cu evoluție moderată sau severă.

În 6 ani de aplicare a vaccinului HPV în SUA s-au acumulat rapoartări ale unor efecte secundare nedorite: febră moderată sau ușoară, cefalee și manifestări nervoase care pot fi prevenite prin poziționarea pacientului așezat sau culcat timp de 15 minute după vaccin. De altfel, monitorizarea persoanei vaccinate va fi aceeași ca după orice vaccinare.

Vaccinul „nu este bun“ este o sintagmă care nu are acoperire medicală; studiile clinice au demonstrat că are un profil de siguranță bun, nu s-au observat diferențe în privința efectelor adverse locale, generale, efecte adverse comparativ cu alte tipuri de vaccinuri.

CONCLUZII

Dobândirea de anticorpi specifici protectori prin vaccinare a adolescenților, a adulților tineri și a persoanelor cu risc crescut reduce povara neoplaziilor induse de tulpinile de virus conținute în vaccinurile HPV.