

Vaccinazione anti-papilloma virus umano alla luce dei nuovi dati

Alessandro Rossi, Raffaella Michieli*

Area Infettivologica, SIMG; * Area Salute della Donna, SIMG

Premessa

Il papilloma virus umano (Human Papilloma Virus, HPV) è la più comune causa di infezione a trasmissione sessuale in Italia e nel mondo, anche se è una molto più rara malattia a trasmissione sessuale (MTS). Il cancro della cervice è la più importante manifestazione patologica dell'infezione da HPV. Tale forma neoplastica è riconosciuta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) completamente riconducibile ad un'infezione virale, causata dal virus HPV. Com'è noto, a seguito della Seduta del Consiglio Superiore di Sanità 11 gennaio 2007 è stata avviata anche in Italia l'offerta attiva del vaccino anti-HPV, avente come obiettivo primario dichiarato la protezione contro il carcinoma della cervice uterina (CCU). L'approvazione dei vaccini per la prevenzione dell'infezione da HPV e la sua introduzione in Italia nelle pratiche vaccinali correnti a partire dal gennaio 2008 con la vaccinazione della coorte delle dodicenni, ha aperto ad un nuovo scenario nella prevenzione delle MTS e, relativamente alla loro estrema conseguenza, nella prevenzione del cancro della cervice ¹.

Com'è noto infatti, a seguito della Seduta del Consiglio Superiore di Sanità – 11 gennaio 2007 – è stata avviata anche in Italia l'offerta attiva del vaccino anti-HPV, avente come obiettivo primario dichiarato la protezione contro il carcinoma della cervice uterina.

Tale forma neoplastica è riconosciuta dall'OMS completamente riconducibile ad un'infezione virale, causata dal virus HPV.

Esistono oltre 100 tipi di HPV infettanti l'uomo: una quindicina di ceppi dotati di potere oncogeno. Tra questi ultimi, i tipi 16, 18 e 45 risultano essere, cumulativamente considerati, agenti causali di oltre 80% dei casi di CCU ¹⁻².

Circa il 75% delle donne sessualmente attive si infettano nel corso della vita con un virus HPV ad alto rischio oncogeno, ma la persistenza decennale dell'infezione costituisce la condizione necessaria per l'evoluzione verso il carcinoma. La prevenzione secondaria, basata sui programmi di screening, può consentire l'identificazione di buona parte delle lesioni precancerose e un eventuale intervento tempestivo.

Gli ultimi studi epidemiologici stimano circa 2900 nuovi casi di CCU l'anno in Italia, con un trend in crescita per la forma adenocarcinomatosa (ADC) ³. Nello specifico, l'ADC della cervice uterina, che si sviluppa dall'epitelio ghiandolare dell'endocervice,

si distingue poiché, a differenza dalla forma squamocellulare, è difficilmente diagnosticabile con i metodi di screening utilizzati routinariamente. I dati AIRT (Associazione Italiana Registro Tumori) segnalano, anche in Italia, un aumento dei casi di ADC, soprattutto tra le giovani donne, di età inferiore a 35 anni ⁴.

Vaccini preventivi

La prevenzione primaria, realizzabile con la vaccinazione anti-HPV, permette un'efficace protezione prima di un eventuale contagio da HPV oncogeni.

È necessario, quindi, disporre di una protezione forte e duratura, soprattutto considerando che la vaccinazione viene somministrata in giovane età.

I due vaccini, recentemente registrati in Europa contro l'HPV, si distinguono in un vaccino bivalente per HPV 16/18 (i ceppi ad alto rischio oncogeno più diffusi, associati alle lesioni ad elevato grado di malignità) ed uno tetravalente per HPV 6/11 (legati ad infezioni benigne) e HPV 16/18.

Ambedue i vaccini, sebbene differiscano per il contenuto antigenico e per le tecnologie produttive, sono risultati comunque altamente efficaci verso le lesioni pre-neoplastiche (*Cervical Intraepithelial Neoplasia*, CIN) da HPV16/18. Inoltre tali vaccini hanno dimostrato di ingenerare elevati titoli di anticorpi specifici, di cui rimane attualmente ignota la durata nel tempo. Negli studi sia il vaccino bivalente che il vaccino quadrivalente hanno indotto la sierconversione di oltre 90% della popolazione vaccinata, con livelli di anticorpi decisamente più alti di quelli misurabili nella popolazione di controllo e persistenti fino a oltre 6,5 anni (per il vaccino bivalente) ⁵ e fino a 5 anni (per il vaccino quadrivalente) ⁶.

Recentemente è stato pubblicato il primo studio di confronto diretto tra i due vaccini che, partendo da una popolazione identica e ricorrendo alle stesse metodologie analitiche, ha consentito di evidenziare una significativa superiorità del vaccino bivalente in termini di titoli anticorpali, sia a livello ematico che a livello cervico-vaginale, per i due ceppi oncogeni: HPV16 e HPV18 ⁷.

Gli studi effettuati per la registrazione di ambedue i prodotti hanno interessato una popolazione adolescente, naïve, cioè mai venuta a contatto in precedenza con il papilloma virus. In questa popolazione si è osservata una risposta, in termini di efficacia vaccinale

(EV) molto elevata, tanto per il vaccino quadrivalente [98% IC: 93-100]⁸ quanto per il vaccino bivalente [100% IC: 42,4-100]⁹, rispetto a un endpoint clinico (lesione CIN da HPV 16/18).

Queste evidenze, ulteriormente supportate da un favorevole profilo di tollerabilità, hanno rappresentato il razionale su cui poggia la scelta dei diversi paesi di intraprendere una campagna di vaccinazione di massa, proprio nelle ragazze molto giovani, prima di un'eventuale esposizione al contagio del papilloma virus.

Recenti evidenze scientifiche

Attualmente disponiamo però anche di dati, provenienti da un ampio studio internazionale, pubblicato di recente su *Lancet*¹⁰, circa l'EV del vaccino bivalente in una popolazione sessualmente attiva, quindi potenzialmente già esposta al virus.

Lo studio – denominato PATRICIA (*Papilloma Trial Against Cancer in Young Adults*) – randomizzato 1:1, in doppio cieco è stato condotto in tutto il mondo, interessando oltre 18.600 donne di varia provenienza etnica e geografica, seguite in un follow-up triennale.

Questa popolazione, di età compresa tra 15 e 25 anni, come da scheda tecnica del prodotto, risulta più rappresentativa del “mondo reale”, proprio perché include donne non-naïve e/o con lesioni da HPV clinicamente documentate e donne con numero diverso di partner sessuali (da 0 a > 3). I risultati di questo studio sono pertanto potenzialmente trasferibili sulla popolazione generale delle giovani adulte, allargata rispetto alla coorte delle adolescenti (11-12enni) sottoposte alla vaccinazione obbligatoria.

Con tale sperimentazione viene confermata un'elevata efficacia del vaccino bivalente verso le lesioni pre-neoplastiche di grado moderato-severo da HPV16/18 [98,1% IC: 88,4-100], nella popolazione ATP (*According To Protocol*) vale a dire che non si prendono in considerazione i soggetti fuoriusciti dallo studio e/o quelli che non abbiano rispettato in modo rigoroso le indicazioni del protocollo) comprendente giovani donne sessualmente attive. Inoltre emerge un'efficacia protettiva del vaccino bivalente più ampia, estesa cioè ad altri ceppi oncogeni, oltre quelli verso cui è specificamente indirizzato (HPV16/18). Tale effetto protettivo, giustificato dalla notevole affinità filogenetica esistente tra i diversi ceppi oncogeni, si evidenzia verso i singoli ceppi HPV 31-33-45, che costituiscono rispettivamente il terzo, quarto e quinto tipo in ordine di frequenza tra i ceppi ad elevato rischio oncogeno (*High Risk*, HR), dopo i tipi 16 e 18.

Questo dato risulta di particolare rilievo clinico se si considera che il ceppo 45, assieme ai ceppi 16, 18 e 31, sebbene poco diffuso tra la popolazione generale, si associa a più del 90%² dei casi di una delle forme più temibili di carcinoma della cervice uterina: l'adenocarcinoma, caratterizzato da una diagnosi spesso tardiva, oltre che da una progressione rapida¹¹ e una metastatizzazione precoce¹².

Infine nello studio PATRICIA è stata effettuata una stima degli effetti di tale vaccinazione per la sanità pubblica, attraverso l'analisi delle procedure diagnostiche e dei trattamenti locali evitati, a seguito dell'impiego del vaccino bivalente. Precisamente si stima

che, nella popolazione naïve (target della vaccinazione di massa), sulla scorta delle lesioni cliniche evitate, si possa ottenere una riduzione di oltre 26% [26,3% IC: 14,7-36,4] delle colposcopie e di circa il 70% [68,8% IC: 50,0-81,2] delle procedure di escissione locale di ogni genere, incluse le LEEP (*Loop Electrosurgical Excision Procedure*) o le conizzazioni.

Conclusioni

I risultati di queste recenti evidenze riconfermano come la strategia di vaccinazione rappresenti una fondamentale misura preventiva per il cancro della cervice uterina per la popolazione delle giovani donne in generale. A tale pratica preventiva andrà associato lo screening da svolgere regolarmente attraverso il Pap Test.

Bibliografia

- Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, 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;348:518-27.
- Bosch FX, Burchell A, Schiffman M, Giuliano AR, de Sanjosé S, Bruni L, et al. *Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia*. *Vaccine* 2008;26(Suppl. 10):1-16.
- Ricciardi A, Llargeron N, Giorgi Rossi P, Raffaele M, Cohet C, Federici A, et al. *Incidence of invasive cervical cancer and direct costs associated with its management in Italy*. *Tumori* 2009;95:146-52.
- AIRT Working Group. *Italian cancer figures - Report 2006. Incidence, mortality and estimates*. *Epidemiol Prev* 2006;30(Suppl. 2):8-10, 12-28, 30-101.
- Cervarix® European RPC, 2009.
- Gardasil® European RPC, 2008.
- Einstein M, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Edwards RP, Zepp F, Carletti I, et al. *Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix™ and Gardasil® human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18–45 years*. *Hum Vaccin* 2009 Oct 14;5(10). [Epub ahead of print].
- FUTURE II Study Group. *Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions*. *N Engl J Med* 2007;356:1915-27.
- Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al. *Sustained efficacy up to 4-5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial*. *Lancet* 2006;367:1247-55.
- Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, et al.; HPV PATRICIA study group. *Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial*. *Lancet* 2007;369:2161-70.
- Hildesheim A, Hadjimichael O, Schwartz PE, Wheeler CM, Barnes W, Lowell DM, et al. *Risk factors for rapid-onset cervical cancer*. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:571-7.
- Kjaer SK, Brinton LA. *adenocarcinomas of the uterine cervix: the epidemiology of an increasing Problem*. *Epidemiol Rev* 1993;15:486-98.