

Lo screening per il cervico-carcinoma

Vaccinazione anti-HPV alla luce dei nuovi dati

di Carlo Maria Stigliano

L Carcinoma della Cervice Uterina (CCU) è ormai noto essere una forma neoplastica riconosciuta, anche dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, 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 Carcinoma della Cervice Uterina (1-2). La prevalenza dell'infezione da HPV in donne affette da cervicocarcinoma è pari circa al 100%. HPV 16 è il genotipo a maggiore prevalenza nel mondo seguito in ordine decrescente da HPV 18, 33, 45, 31, 58, 52 e 35. Il genotipo 16 ha evidentemente un vantaggio biologico per quanto concerne la trasmissione, la persistenza e la capacità di indurre trasformazione neoplastica.

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 2.900 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 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 an-



La similitudine della Hoya carnosa detta anche Fiore di porcellana come una molecola di papillomavirus

ti-HPV, permette un'efficace protezione prima di un eventuale contagio da HPV oncogeni.

I due vaccini, recentemente registrati in Europa contro l'HPV, si distinguono in un vaccino bivalente adiuvato con AS04 (Cervarix™ - GSK) per HPV 16/18 (i ceppi ad alto rischio oncogeno più diffusi, associati alle lesioni ad elevato grado di malignità) ed uno tetravalente (Gardasil® - SPMSD) 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 (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 pubblica-

to il primo studio di confronto diretto tra i due vaccini che, partendo da una popolazione identica, che comprendeva donne dai 18 ai 45 anni di età, 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. La media geometrica dei titoli degli anticorpi neutralizzanti è risultata pari a valori di 2,3-4,8 volte più elevati per HPV16 e di 6,8-9,1 volte più elevati per HPV18 dopo vaccinazione con il Cervarix rispetto al Gardasil. (7) Le percentuali di positività per la presenza di anticorpi neutralizzanti anti-HPV16 e 18 nelle secrezioni cervico-vaginali e la frequenza di cellule di memoria B circolanti, specifiche per HPV16 e 18 sono risultate anch'esse più elevate in seguito a vaccinazione con il bivalente quando confrontate con il tetravalente. (7)

Recenti evidenze scientifiche

Attualmente disponiamo però di dati, provenienti da un ampio studio internazionale, pubblicato di recente su Lancet (8), circa l'Efficacia Vaccinale (EV) del vaccino bivalente adiuvato con

AS04 in una ampia 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, risulta più rappresentativa del "mondo reale", proprio perché include donne non-naïve, quindi già venute a contatto col virus HPV, e/o con lesioni correlate ad HPV clinicamente documentate. I risultati di questo studio sono pertanto trasferibili sulla popolazione generale delle giovani adulte, allargata rispetto alla coorte delle adolescenti (11-12enni) sottoposte alla vaccinazione obbligatoria.

I risultati di tale sperimentazione confermano 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) comprendente giovani donne sessualmente attive. Da questo stesso studio emerge inoltre un'efficacia protettiva del vaccino bivalente più ampia rispetto a quanto atteso, estesa cioè ad altri ceppi oncogeni oltre a quelli contenuti nel vaccino (HPV16/18). Tale efficacia, giustificata dalla notevole affinità filogenetica esistente tra i diversi ceppi oncogeni, si evidenzia singolarmente verso i 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 (HR = High Risk), dopo i tipi 16 e 18.

La OMS raccomanda che la dimostrazione della presenza di una cross-protezione possa essere possibile solo nel momento in cui si osservano riduzioni nell'incidenza di CIN di qualunque grado e di AIS correlati ai genotipi di HPV presi in esame, e/o l'assenza della persistenza dell'infezione virale, definita come rilevamento, in campioni cervico-vaginali ottenuti a 6, 12 o 18 mesi, dei genotipi HPV presi in esame.

Nel dettaglio, dall'analisi finale dello studio PATRICIA, emerge che il vaccino bivalente ha un'efficacia protettiva pari a 100% verso le lesioni CIN2 associate ad infezione da HPV 31 e 45; del 68.2% per quelle associate ai 5 più frequenti ceppi oncogeni HPV 31, 33, 45, 52, 58; del 68.4% per i 10 più frequenti ceppi oncogeni HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59; del 66.1% per le lesioni CIN2 associate ad HPV appartenenti alla specie A9 HPV 31, 33, 35, 52, 58; e del 77.3% per quelle associate ad HPV della specie A7 HPV 39, 45, 59, 68.

Questi risultati consentono pertanto di affermare che la vaccinazione delle donne naïve ef-

fettuata con Cervarix induce una significativa cross-protezione contro le lesioni CIN2 associate ai genotipi HPV su menzionati non contenuti nel vaccino.

Questo dato riveste un 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% 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 rapida (9) e una metastatizzazione precoce (10). Gli adenocarcinomi si sviluppano nelle ghiandole endocervicali, dove sono meno accessibili per un campionamento citologico. La diagnosi di adenocarcinoma può pertanto risultare ritardata fino a quando non compaiano sintomi, come ad esempio il sanguinamento. (10) 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 consegua una riduzione di oltre il 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 o le conizzazioni.

Per saperne di più

- Muñoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518-27
- Bosch F.X., Burchell A., Schiffman M. et al: Epidemiology and Natural History of Human Papillomavirus Infections and Type-Specific Implications in Cervical Neoplasia Vaccine 26S (20081-K16)
- Ricciardi A et al. Incidence of invasive cervical cancer and direct costs associated with its management in Italy. *Tumori*, 95: 146-152, 2009
- AIRT Working Group. Italian Cancer Figures - Report 2006. Incidence, mortality and estimates. *Epidemiologia & Prevenzione*. January-February 2006 (2)
- Cervarix® European RPC, 2009
- Gardasil® European RPC, 2008
- Einstein M 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. *Human Vaccines* 5:10, 1-15; October 2009
- Paavonen J, Jenkins D, Bosh FX, et al: 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; 369:2161-2170
- Hildesheim A, et al. Risk factors for rapid-onset cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:571-577;
- Krüger Kjaer S, et al. Adenocarcinomas of the Uterine Cervix: The Epidemiology of an Increasing Problem. *Epidemiol Rev* 1993; 15:486-498