

MeB – Pagine Elettroniche

Volume X

Febbraio 2007

numero 2

APPUNTI DI TERAPIA

Il vaccino contro i papillomavirus per la prevenzione del cancro del collo dell'utero e dei conditomi acuminati

Giorgio Bartolozzi

Membro della Commissione Nazionale Vaccini

Indirizzo per corrispondenza: bartolozzi@unifi.it

Il cancro della cervice è la più importante manifestazione patologica dell'infezione da papillomavirus ed è una delle principali cause di morte nelle donne di tutto il mondo, seconda nei Paesi occidentali solo al cancro del seno. Anche se lo screening con il PAP test riduce il rischio di cancro della cervice, esso non previene l'infezione da HPV e lo sviluppo di lesioni precancerose, che necessitano di precisi continui controlli e spesso di escissione (1).

Le infezioni ano-genitali da parte dei papillomavirus umani sono la più frequente infezione virale della regione ano-genitale, diffusa in tutto il mondo, con un rischio d'infezione cumulativo durante la vita di circa il 70%. Fortunatamente molto spesso l'infezione da HPV scompare spontaneamente, senza lasciare sequele cliniche. Tuttavia se non scompare, l'infezione può portare alla malattia clinica, che va dalla semplice lieve displasia e dai condilomi acuminati ano-genitali alla grave displasia e al cancro del collo dell'utero. Nel mondo oltre 500.000 casi di cancro delle vie genitali sono attribuibili all'infezione da papillomavirus ogni anno, con oltre 273.000 morti, dovute al cancro del collo dell'utero. Il rischio per tutta la durata della vita di acquisire delle verruche genitali supera il 10%.

La famiglia dei papillomavirus (HPV) comprende oltre 100 tipi di virus, da 35 a 40 dei quali capaci d'infettare l'epitelio della regione ano-genitale. Anche se tutti questi tipi possono causare displasia e lesioni visibili, solo un piccolo gruppo di HPV causa le forme più gravi di displasia che possono portare al cancro. Gli HPV 16 e 18 causano ~ il 70% dei cancri della cervice e degli altri cancri genitali e anali.

Gli HPV 6 e 11 causano ~ il 90% di tutti i condilomi acuminati classici, insieme al 10-15% delle lesioni displastiche di basso grado e > 90% della papillomatosi ricorrente a inizio giovanile.

La sintesi ricombinante della proteina HPV L1, la maggior costituente del capsido virale, determina un assemblamento di diverse parti per costituire una particella virus-simile (VLP), che, quando viene somministrata con un adiuvante è

un potente immunogeno, tale da indurre una risposta immunologica di oltre 100 volte superiore a quella che si manifesta dopo un'infezione naturale. In uno studio su oltre 12.000 donne fra i 16 e i 24 anni, furono osservate risposte immuni tali da prevenire il 100% delle neoplasie intraepiteliali, da HPV 16 e 18, di grado 2/3 e di adenocarcinoma in situ, in confronto al placebo.

Questi risultati suggeriscono che la vaccinazione di soggetti, che non siano stati ancora infettati con HPV, riduce fortemente il loro rischio di sviluppare cancro del collo dell'utero e condilomi acuminati durante tutta vita. Il rischio maggiore di acquisire un'infezione da HPV è nei primi 5 anni dall'inizio dei primi contatti sessuali. Quindi il vaccino HPV deve essere somministrato a bambini da 11 anni a 16 anni, anche se il suo uso è giustificato fino a 26 anni. L'anticipazione della vaccinazione è anche giustificata dal fatto che, come vedremo, in uno studio immunologico di confronto fra adolescenti (10-15 anni) di sesso femminile e maschile, e di donne (16-23 anni di età) è stata rilevata, a distanza di 7 mesi dal completamento della vaccinazione con il vaccino quadrivalente, una sierconversione $\geq 99\%$ in ogni gruppo; tuttavia nei due gruppi di adolescenti i titoli medi geometrici furono più elevati di 1,7 e di 2,7 volte quelli riscontrati nelle donne (Block SL, Nolan T, Sattler C et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (Type 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics* 2006, 118:2135-45).

Per l'esecuzione di questa prova furono arruolati 506 ragazze e 510 ragazzi da 10 a 15 anni di età e 513 donne in età fra 16 e 23 anni. I partecipanti vennero vaccinati al tempo 0, dopo un mese e dopo 6 mesi; venne eseguiti studi sierologici al tempo 0 e a 3 e a 7 mesi con il prelievo di campioni in cieco. Venne determinata la concentrazione di anticorpi neutralizzanti, usando una prova immunologica tipo-specifica e valutando i titoli medi geometrici e le percentuali di sierconversione.

Il vaccino è stato sempre ben tollerato: l'effetto collaterale locale, nella sede d'iniezione, fu molto frequente ($>97\%$), ma fu d'intensità da lieve a moderata. La febbre insorse più spesso nei ragazzi (13,8%) e nelle ragazze (12,8%) che nelle donne (7,3%) entro 5 giorni dalla vaccinazione. La maggior parte delle febbri furono lievi ($<39^\circ\text{C}$ nel 96,4% dei casi).

A 7 mesi dalla vaccinazione (un mese dopo la terza dose), le percentuali di sierconversione furono $\geq 99\%$ per tutti e quattro i tipi di HPV. A 7 mesi sono stati confrontati i titoli medi geometrici, contro i papillomavirus umani, nelle ragazze e nei ragazzi: non furono mai inferiori a quelli riscontrati nelle donne, anzi furono superiori da 1,7 a 2,7 volte.

TABLE 2 Noninferiority of GMTs in Girls and Boys Versus Women at Month 7 in the PPI Population								
Assay (cLIA)	Girls		Boys		Women		GMT Ratio (95% CI)	
	n	GMT ^a (mMU/mL)	n	GMT ^a (mMU/mL)	n	GMT ^a (mMU/mL)	Girls/Women	Boys/Women
Anti-HPV 6	423	959	428	1042	320	575	1.67 ^b (1.46–1.91)	1.81 ^b (1.58–2.08)
Anti-HPV 11	423	1220	428	1318	320	706	1.73 ^b (1.50–2.00)	1.87 ^b (1.60–2.17)
Anti-HPV 16	424	4697	427	5638	306	2548	1.84 ^b (1.54–2.20)	2.21 ^b (1.84–2.66)
Anti-HPV 18	426	916	429	1212	340	453	2.02 ^b (1.71–2.39)	2.68 ^b (2.24–3.19)

^a Based on a statistical model adjusting for region.

^b Noninferiority $P < .001$.

Tabella. Il GMT nelle ragazze e nei ragazzi versus le donne dopo 7 mesi dalla vaccinazione con il vaccino HPV

Gli Autori rilevano le elevate risposte immunologiche nelle ragazze, nei ragazzi e nelle donne con il vaccino quadrivalente contro l'HPV: Rilevano inoltre che la risposta dell'immunità umorale fu superiore nei soggetti di età inferiore e che la risposta fu elevata anche nei maschi: ciò può risultare interessante in previsione di un'eventuale allargamento della vaccinazione anche ai soggetti di sesso maschile.

CONSIDERAZIONI PERSONALI

Perché la vaccinazione contro il cancro del collo dell'utero abbia successo nei Paesi industrializzati è necessario che siano presenti 6 componenti:

- Disponibilità e acquisto del vaccino
- Distribuzione ai servizi e loro identificazione
- Alte coperture
- Sorveglianza delle coperture raggiunte
- Politiche economiche per la vaccinazione
- Volontà politica per la sua esecuzione

A questi 6 elementi fondamentali è necessario aggiungerne un altro che riguarda gli aspetti psico-sociali nell'accettabilità della vaccinazione contro l'HPV da parte della popolazione. Il primo punto critico è rappresentato dal fatto che la maggior parte delle donne e dei medici, che si interessano della vaccinazione, hanno poche conoscenze sull'HPV, ma, nonostante questo, dovranno raccomandare il vaccino ai genitori perché diano il consenso a vaccinare i loro bambini. E' necessario sottolineare inoltre che la vaccinazione contro gli HPV non giustifica alcun cambiamento nel comportamento sessuale dei vaccinati e, soprattutto l'immunizzazione non deve dare un falso senso di sicurezza nei confronti della suscettibilità alle malattie sessualmente trasmesse.

Fortunatamente, dopo i tipi 16 e 18, i successivi 6 tipi più comuni (31, 33, 35, 45, 52 e 58), nel dare il cancro del collo dell'utero, hanno una frequenza di molte volte inferiore e sono quasi esattamente gli stessi in tutte le parti del mondo. Questi tipi, sommati ai tipi 16 e 18, coprono il 90% dei canceri del collo dell'utero nel mondo; ciò equivale a 444.000 casi prevenibili ogni anno. Se non fosse possibile includere questi sei ulteriori tipi nei vaccini di prossima generazione, siano almeno preparati vaccini diversi, che tengano conto di alcune differenze regionali (intese come regioni OMS) nelle priorità per alcuni tipi di HPV.

Un gruppo di oltre 100 esperti (fra i quali un italiano, il dottor G Ronco dell'Unità di Epidemiologia del Cancro, del Centro per la Prevenzione Oncologica Piemonte, Torino) si

è riunito nella primavera del 2006 per stabilire le basi della vaccinazione contro gli HPV.

È stato concluso che abbiamo a disposizione due vaccini che ci permettono d'incidere in modo significativo sulla frequenza del cancro del collo dell'utero e dei condilomi acuminati. La reattogenicità e l'immunogenicità dei due vaccini sono ottime.

La vaccinazione va offerta prioritariamente ai soggetti di sesso femminile in età fra 9 e 13 anni e deve essere seguita da estesi accertamenti epidemiologici. E' comunque consigliata la vaccinazione delle donne di età inferiore o uguale a 26 anni.

Per avere successo questa vaccinazione richiede l'impegno non solo della popolazione e delle classi mediche, ma deve essere preceduta e accompagnata da una chiara volontà politica, per fornire le risorse economiche necessarie per la sua preparazione, esecuzione e controllo a distanza.

Nel futuro si prospettano due sfide:

- La vaccinazione nei giovani adolescenti di sesso maschile;

La preparazione di vaccini contenenti gli altri tipi di HPV, associati alla comparsa di cancro del collo dell'utero.

Perché la vaccinazione contro il cancro del collo dell'utero abbia successo nei Paesi industrializzati è necessario che siano presenti 6 componenti (14):

- Acquisto e disponibilità del vaccino
- Distribuzione ai servizi e loro identificazione
- Alte coperture
- Sorveglianza delle coperture raggiunte
- Politiche economiche per la vaccinazione
- Volontà politica per la sua esecuzione

A questi 6 elementi fondamentali è necessario aggiungerne un altro che riguarda gli aspetti psico-sociali nell'accettabilità della vaccinazione contro l'HPV da parte della popolazione (57, 60). Purtroppo un punto critico è rappresentato dal fatto che la maggior parte delle donne e dei medici, che si interessano della vaccinazione, hanno poche conoscenze sull'HPV, ma, nonostante questo, dovranno raccomandare il vaccino ai genitori perché diano il consenso a vaccinare i loro bambini. E' necessario sottolineare che la vaccinazione contro gli HPV non giustifica alcun cambiamento nel comportamento sessuale dei vaccinati e, soprattutto l'immunizzazione non deve dare un falso senso di sicurezza nei confronti della suscettibilità alle malattie sessualmente trasmesse.