Vaccinazione antipapillomavirus e prevenzione di lesioni precancerose vaginali e vulvari

Data 19 settembre 2008
Categoria ginecologia

Il vaccino tetravalente anti HPV si è dimostrato efficace nel prevenire le lesioni precancerose vaginali e vulvari ad alto grado in donne giovani.

Obiettivo

Valutare l'efficacia del vaccino tetravalente anti HPV in una popolazione di giovani donne nella prevenzione delle neoplasia intraepiteliale vulvare (VIN2-3) e vaginale (VaIN2-3) ad alto grado, associate ad HPV.

Disegno

Analisi combinata di 3 trial controllati randomizzati in doppio cieco precedentemente pubblicati (2 sul New England J Medicine e 1 su Lancet Oncology). Vengono riportati solo alcuni dettagli sulla metodologia dei 3 trial originali. La randomizzazione sembra adeguata, ma sarebbe necessario recuperare i singoli lavori per avere più dettagli su nascondimento della sequenza e cecità. L'analisi principale viene realizzata per protocollo, in condizioni ottimali, includendo solo le donne che hanno completato il ciclo vaccinale di 3 dosi in 12 mesi, senza violazioni rispetto al protocollo, negative per DNA virale all'inizio dello studio e che lo erano ancora dopo la terza dose di vaccino. Gli autori presentano comunque anche un'analisi in una popolazione meno selezionata (donne HPV16 o 18 DNA negative al giorno 1 e con violazioni del protocollo) e un'analisi per intention to treat, che include tutte le donne reclutate indipendentemente dalla situazione sierologica dell'HPV o dall'evidenza di malattia anogenitale HPV correlata al momentodell'arruolamento.

Setting

Il reclutamento è avvenuto in 157 siti in 24 paesi delle Americhe, dell'Europa e dell'Asia. La maggior parte delle donne sono state reclutate in strutture universitarie e in cliniche urbane.

Pazienti/Patologia

Sono state arruolate donne di età compresa tra 16 e 26 anni, non in gravidanza, con non più di 4 partners sessuali riferiti nel periodo precedente l'inizio dello studio. Veniva chiesto alle partecipanti di usare sistemi contraccettivi sicuri per tutta la durata dello schema vaccinale e di non sottoporsi ad altri vaccini 14 giorni prima o dopo ogni dose del vaccinoHPV.

Intervento

Le donne reclutate sono state randomizzate a ricevere vaccino tetravalente HPV o placebo in 3 somministrazioni (giorno 1, mese 2 e mese 6).

Outcomesmisurati

L'outcome primario dello studio era l'incidenza combinata di neoplasia intraepiteliale vulvare (VIN2-3) e di neoplasia intraepiteliale vaginale (VaIN2-3) ad alto grado, associate ad HPV 16 o 18. All'arruolamento le donne erano sottoposte a esame obiettivo della regione anogenitale (area perianale, vulvare, vaginale). Quando necessario veniva eseguita una colposcopia. Venivano inoltre effettuati il Pap test cervicale per screening citologico e un tampone anogenitale e cervicale per ricerca del DNA HPV. Esame obiettivo, Pap test e HPV DNA venivano ripetuti alle visite di follow-up. L'infezione da HPV6/11/16/18 veniva determinata con la PCR e la sierologia. Le lesioni sospette venivano biopsiate e lette da un panel di 4 anatomo-patologi in cieco rispetto alle diagnosi effettuate dal laboratorio o clinicamente, al gruppo cui era stato somministrato il vaccino e allo stato HPV. Outcome secondario era la valutazione degli effetti collaterali legati al vaccino.

Followup

Le donne venivano valutate all'arruolamento, 1 mese dopo la terza dose e successivamente ad intervalli di 6-12 mesi fino a 48 mesi. Il tempo medio di follow up è stato di 3 anni.

Principalirisultati

Di 18174 donne arruolate, 18150 hanno ricevuto almeno una dose di vaccino o di placebo. L'efficacia del vaccino all'analisi per protocollo (15596 donne) era del 100% (IC 95% 72-100), all'analisi per intention to treat (18174 donne) era del 71% (IC 95% 37-88). Il vaccino ha presentato un'efficacia complessiva del 49% (IC 95% 18-69) contro tutte le neoplasie intraepiteliali vaginali (VaIN2-3) e vulvari (VIN2-3), indipendentemente dalla rilevazione di HPV DNA nelle

lesioni. Gli effetti collaterali più comuni, valutati 14 giorni dopo ogni iniezione, sono stati reazioni locali e febbre.

Conclusioni

Il vaccino tetravalente anti HPV si è dimostrato efficace nel prevenire le lesioni precancerose vaginali e vulvari ad alto grado in donne giovani che non presentavano tali lesioni al momento della vaccinazione. Quest'ultima potrebbe quindi portare ad una ridotta frequenza di cancri vulvari e vaginali legati ad HPV.

Fonte: Lancet 2007;369:1693-1702

Commento

Il papillomavirus umano (HPV) infetta comunemente il tratto genitale femminile. L'outcome dell'infezione dipende dal genotipo virale (che può essere a basso o ad alto rischio di sviluppo tumorale) e dalla sede (la giunzione cervicale è più suscettibile all'infezione). L'HPV carcinogenico può causare cancri cervicali, anali, vulvari e vaginali. Il carcinoma della cervice uterina è il settimo tumore maligno per incidenza e mortalità nella popolazione femminile in Europa. Come riportato in un recente approfondimento sull'argomento pubblicato su Quaderni ACP, "dei 500.000 casi stimati ogni anno dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, l'80% si verifica nei paesi poveri dove rappresenta la prima causa di morte delle donne. In Italia risultano circa 3500 nuovi casi ogni anno (1998-2002) con un'incidenza di 10 x 100.000 donne ed una letalità dello 0,8%, che appaiono entrambe in costante calo". I carcinomi vulvari e vaginali sono meno frequenti rispetto a quelli della cervice. Cardine della prevenzione del carcinoma cervicale è lo screening con test di Papanicolaou (Pap test). Non esistono invece programmi di screening per i tumori vulvari e vaginali. Recentemente è stato messo a punto un vaccino contro l'HPV. Una sintesi delle informazioni relative a infezioni da HPV, cervicocarcinoma, screening e vaccino può essere consultata sul sito del Centro di Documentazione per la Salute Perinatale e Riproduttiva, SaPeRiDoc, disponibile all'URL: http://www.saperidoc.it/doc_116.html.

Le evidenze disponibili sull'efficacia del vaccino si riferiscono in gran parte al tumore della cervice uterina e mostrano un'efficacia protettiva rispetto alle displasie di basso grado causate da HPV praticamente del 100% nell'analisi per protocollo. L'efficacia appare invece ridursi sia nell'analisi intention to treat, sia in particolare quando vengano considerate le lesioni displasiche di alto grado (CIN 3), che possono essere un proxy migliore per la neoplasia cervicale rispetto ai CIN 1 e CIN 2 (lesioni precancerose destinate nella maggior parte dei casi a risolversi spontaneamente senza terapia). Va inoltre considerato che il tumore della cervice ha il suo picco di incidenza attorno ai 45 anni mentre gli studi sull'efficacia del vaccino sono stati condotti su giovani donne di età inferiore ai 26 anni ed il tempo massimo di osservazione è stato di 5 anni. Al momento è quindi difficile trarre conclusioni sull'efficacia del vaccino nella prevenzione del cervicocarcinoma, anche se la speranza è ovviamente che questa possa essere dimostrata. Rispetto alla sicurezza del vaccino, i dati sul breve termine sono tranquillizzanti mentre mancano quelli relativi a possibili effetti teratogeni nelle donne vaccinate durante la gravidanza, alla durata della protezione e all'eventuale impatto sull'epidemiologia dei tipi virali circolanti. Lo studio recensito, sponsorizzato dalla casa produttrice del vaccino tetravalente, realizza un'analisi combinata di 3 trial controllati randomizzati in doppio cieco e evidenzia l'efficacia del vaccino anche su lesioni precancerose vulvari e vaginali. Vista la relativa rarità del cancro vulvare e vaginale nella fascia di età considerata, non è stato possibile dimostrare l'efficacia del vaccino direttamente su tale condizione, ma solo su outcomes sostitutivi (le lesioni precancerose). Il follow-up breve non permette inoltre di valutare la durata dell'efficacia vaccinale e la necessità di dosi di richiamo. Lo studio si inserisce comunque all'interno del dibattito sull'opportunità di vaccinare su ampia scala contro l'HPV. Quale sia la migliore politica da adottare è ancora motivo di incertezza e ne è la dimostrazione il fatto che paesi diversi abbiano adottato strategie diverse. L'Italia è per il momento l'unico paese che ha optato per l'offerta attiva gratuita del vaccino. La Finlandia ha invece intrapreso una politica diversa: riconoscendo la potenziale utilità del vaccino e la sostanziale carenza di dati di efficacia ha deciso di arruolare oltre 20.000 adolescenti in un trial. Le adolescenti in questione, opportunamente informate e dopo aver dato il loro consenso, vengono sottoposte o a vaccinazione anti HPV, o a vaccinazione anti HAV o a placebo. Solo nel 2020, dicono i ricercatori finlandesi, si avranno i dati per poter decidere in maniera informata se e come implementare la vaccinazione anti HPV nel paese. Oltre a questo aspetto vanno considerati altri punti critici:

1) l'età più opportuna per la vaccinazione non è ancora chiaramente definita. La fascia di età dovrebbe essere quella che precede l'inizio dei rapporti sessuali ma le proposte sono diverse (età prescolare, 9 anni, 11-12 anni); a questo proposito, non sapendo quanto dura l'efficacia della vaccinazione, potrebbe verificarsi il caso che, proprio una volta raggiunta l'età in cui è massimo il rischio di contrarre l'infezione (fra i 20-25 anni) la protezione conferita dalla vaccinazione sia già ridotta o annullata;

2) non ci sono studi sull'opportunità di vaccinare anche i maschi;

3) si teme che, una volta introdotta la vaccinazione anti HPV, le donne sviluppino un senso di falsa sicurezza e riducano l'adesione allo screening citologico con Pap-test, unica prevenzione che al momento ha mostrato di essere veramente efficace contro il tumore della cervice uterina;

4) il problema delle infezioni da HPV è drammatico soprattutto nei paesi poveri e nelle fasce sociali più fragili delle società benestanti. Il potenziale vantaggio della vaccinazione dipenderà dalla capacità di raggiungere i gruppi e le popolazioni più vulnerabili;

5) i costi sono ingenti, specie per i paesi poveri, ma il dato è preoccupante anche "da noi", visto che la spesa nazionale prevista per l'Italia è di 75 milioni di euro: in pratica, una regione come l'Emilia-Romagna spenderà, per il solo costo vivo

dell’acquisto delle fiale del vaccino per vaccinare la coorte di 12enni, una cifra pari ad un terzo dei fondi necessari a tutte le vaccinazioni per l’infanzia attualmente offerte. In Basilicata, dove sembra che la regione abbia optato per la vaccinazione di 4 coorti di ragazze, la spesa pura, non considerando quindi il personale, le strutture, etc, supererà largamente il costo di tutte le vaccinazione attualmente offerte; 6) andrebbe adeguatamente studiata l’integrazione con gli altri programmi di vaccinazione e di prevenzione.

Referenze

1) Grandori L. Vaccinare contro il papillomavirus: dove, quando, come. Quaderni acp 2006; 13(5)225.
2) Grandori L. Il vaccino contro il papillomavirus arriva a primavera; intanto laviamoci le mani. Quaderni acp 2007; 14(2): 85.
3) Il vaccino anti-HPV. Bif 2007; 14(1):12-16.
4) Di Mario S, Basevi V, Magrini N. Vaccinazione anti-HPV: alcuni interrogativi per il pediatra. Medico e Bambino 2007; 26(5):279-280

Contenuto gentilmente concesso da: Associazione Culturale Pediatri (ACP) - Centro per la Salute del Bambino/ONLUS CSB - Servizio di Epidemiologia, Direzione Scientifica, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste; tratto da: Newsletter pediatrica. Bollettino bimestrale- Aprile-Maggio 2007.