Vaccinazione per l'HPV: nuovi dati e alcuni dubbi

Data 12 maggio 2007
Categoria ginecologia

La vaccinazione per l'HPV protegge contro lo sviluppo di lesioni precancerose e l'adenocarcinoma cervicale in situ dopo un follow-up di circa 3 anni, ma la protezione a lungo termine rimane ignota.

Il New England Journal of Medicine dedica praticamente tutto un intero numero alla vaccinazione quadrivalente anti HPV (human papillomavirus). In un primo studio contro placebo sono state arruolate 5.455 donne di 16 paesi (età 16-24 anni), delle quali circa il 27% aveva delle lesioni cervicali da HPV dovute a qualcuno dei sierotipi inseriti nel vaccino (HPV tipo 6,11,16 e 18). Il vaccino è stato somministrato in tre dosi (la seconda al secondo mese e la terza al sesto mese). Dopo un follow-up medio di almeno 3 anni le lesioni vulvari, vaginali e perianali (incluse verruche, lesioni precancerose e cancro) risultarono significativamente minori nelle pazienti del gruppo trattato senza evidenza di precedente infezione. Minori risultarono anche le neoplasie cervicali intra-epiteliali (CIN) di gradi 1-3 e l'adenocarcinoma in situ. Effettuando l'analisi intention to treat (comprendendo quindi anche le donne con precedenti lesioni) il vaccino ridusse del 34% le lesioni vulvari, vaginali e perianali e del 20% le lesioni cervicali.
In un secondo studio contro placebo effettuato su 12.167 donne (età 15-26 anni) si è dimostrato che, dopo un follow-up medio di 3 anni, il vaccino offriva una protezione del 95-98% contro l'adenocarcinoma in situ e il CIN 2-3 nelle donne senza evidenza di pregressa infezione da HPV. Includendo invece anche le donne con pregressa infezione l'efficacia si riduceva al 44%.
Le reazioni al vaccino, nei due studi, sono state lievi e limitate a reazioni locali o rialzo febbrile. In un caso si ebbe una crisi di broncospasmo.
In un terzo studio di tipo caso-controllo viene sottolineata l'associazione tra l'esposizione all'infezione orale da HPV e il cancro orofaringeo. La diffusione del virus HPV al cavo orale dipende ovviamente dai vari comportamenti sessuali mentre il fumo e l'alcol sembrano non aggravarla, anche se nei soggetti senza evidenza di infezioni orali da HPV vi era una suggestiva associazione tra cancro orofaringeo, il fumo e l'alcol.
Quasi subito dopo la pubblicazione di questi studi interviene anche il Lancet. In una prima un'analisi combinata di 3 RCT (per un totale di oltre 18.000 donne) si evidenzia che il vaccino quadrivalente riduce le lesioni di altro grado vaginali e vulvari e potrebbe, col tempo, ridurre lo sviluppo di cancri vulvari e vaginali . In una seconda analisi combinata di 4 RCT (per un totale di oltre 20.000 donne) il vaccino anti HPV ha dimostrato di ridurre, ad un follow-up medio di 3 anni, potrebbe ridurre in modo sostanziale l'incidenza di lesioni precancerose cervicali e di cancro cervicale, sia nelle donne HPV negative sia in quelle già sessualmente attive .

Fonte:
1. Garland SM et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. N Engl J Med 2007 May 10; 356:1928-43.
2. The FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. N Engl J Med 2007 May 10; 356:1915-27.
3. D'Souza G et al. Case–Control Study of Human Papillomavirus and Oropharyngeal Cancer
N Engl J Med 2007 May 10; 356: 1944-1956.
4. Joura EA et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. Lancet 2007 May 19; 369:1693-1702
5. Ault KA et al. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. Lancet 2007 Jun 2; 369:1861-1868

Commento di Renato Rossi

Anche in Italia è stato recentemente introdotto il vaccino anti HPV per le dodicenni, con gran pubblicità da parte dei mezzi di comunicazione. Gli studi pubblicati dal NEJM sembrano fornire una risposta chiara: se la donna viene vaccinata prima di aver contratto l'infezione da HPV si ottiene una notevole protezione contro lo sviluppo di lesioni precancerose e, probabilmente, anche contro il carcinoma cervicale. L'entusiasmo di giornali e televisioni è quindi comprensibile.
Tuttavia alcuni editorialisti fanno notare che il relativo breve periodo di follow-up non permette di stabilire la durata della protezione del vaccino e neppure si sa, in realtà, se nel lungo periodo si riuscirà a ridurre l'incidenza di cancro cervicale e soprattutto la mortalità, anche se è ragionevole ipotizzarlo.
Non è noto neppure se la vaccinazione sia in grado di ridurre l'incidenza del cancro orofaringeo. In più effetti avversi importanti del vaccino potrebbero emergere in futuro con l'uso su vasti strati della popolazione femminile. Inoltre, dati gli alti costi del vaccino e la scarsa efficacia nelle donne che hanno già contratto l'infezione da HPV, la vaccinazione dovrebbe essere effettuata nelle giovani di 11-12 anni che non hanno ancora avuto rapporti sessuali (e quindi presumibilmente non contratto il virus) mentre se si decide di vaccinare una donna sessualmente attiva bisognerebbe accertarsi che non vi siano lesioni da HPV (il che complica la questione).
Un altro punto da osservare è che i sierotipi HPV 16 e 18 sono responsabili di circa il 70% dei casi di cancro cervicale

per cui, anche ammesso che il vaccino prevenga il cancro e lo faccia per un periodo indefinito, non andrebbe smesso lo screening perchè è sempre possibile un tumore della cervice dovuto ad altri sierotipi di HPV, come si faceva notare in una pillola precedente .
Si può pensare anche alla possibiltà che emergano altri sierotipi di HPV, che ora sono considerati di scarsa importanza oncologica e che, col passare degli anni e con l'estendersi della vaccinazione di massa, potrebbero prendere il posto dei sierotipi vaccinali oggi coinvolti nella maggior parte dei cancri della cervice uterina. Non si sa se questo ad un certo punto potrebbe portare ad un aumento dei casi di cancro cervicale. Inoltre se si considera che col tempo il vaccino potrebbe perdere di efficacia si possono prevedere dei richiami periodici ma per ora nessuno conosce nè se ciò sia necessario nè il timing di tali richiami nè l' eventuale compliance. Infine un punto critico è la possibilità che la vaccinazione porti le donne a partecipare con minor frequenza allo screening, ritenendosi completamente protette perchè immunizzate. Da ultimo vanno considerati i costi economici ed organizzativi della vaccinazione di massa per una patologia che comunque, già adesso, possiede un efficace mezzo di diagnosi precoce. Probabilmente i reali benefici del vaccino, sia in termini di vite umane salvate che di costi, potranno essere misurati solo fra qualche decennio.

Referenze

1. Vaccinare tutti contro l'HPV?