

Valutazione del potenziale clinico dei tipi di HPV legati al Vaccino (16-18) e degli altri tipi ad alto rischio nel follow-up di donne con Lesioni Intraepiteliali Squamose della portio

V. Lezzi, C. Carriero, M. Chironna*, T. Mancini, A. Profeta, I. Cobuzzi, M. Quarto*

Dipartimento di Ginecologia, Ostetricia e Neonatologia, *Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana - Sezione di Igiene Università degli studi di Bari

La Colposcopia in Italia Anno XXII – N. 4 pagg. 21-23

Premessa

A partire dall'introduzione del vaccino profilattico contro l'HPV, il tema della prevalenza e del potenziale di progressione di lesioni con differenti tipi di HPV ad alto rischio (in particolare 16 e 18) è diventato realmente rilevante (1-4).

Nel nostro Centro di Colposcopia, nel Dipartimento di Ginecologia, Ostetricia e Neonatologia dell'Università di Bari, esiste un database delle pazienti con Lesioni Intraepiteliali Squamose (SIL) del basso tratto genitale che include, oltre a tutti i dati clinici, cito-colposcopici ed istologici, raccolti nei vari controlli durante il follow-up, anche i risultati relativi alla tipizzazione dell'HPV-DNA, eseguiti in collaborazione con la cattedra di Virologia del Dipartimento di Scienze Biomediche ed Oncologia Umana della nostra Università.

Uno studio retrospettivo è stato condotto sulle pazienti affette da SIL della portio, in cui fossero disponibili i dati virologici, in modo da poter confrontare l'impatto della presenza dei due tipi 16 e 18, rispetto agli altri HR-HPV, sulla prognosi di queste lesioni.

Materiale e metodi

Abbiamo diviso le pazienti eleggibili per lo studio (186) in due coorti, a seconda della presenza di HPV 16 o 18 (gruppo "16-18") o la presenza di altri HR-HPV DNA virali (gruppo "Altri").

La popolazione studiata comprende 114 donne con SIL di basso grado (L-SIL = HPV±CIN1) seguite senza trattamento per un periodo di 12-36 mesi, e 72 pazienti con SIL di alto grado (H-SIL=CIN2-CIN3) con un follow-up post-trattamento per un periodo analogo.

Il trattamento delle H-SIL è stato escissionale: trattamento con ansa a radiofrequenza o conizzazione a lama fredda.

Il follow-up, in tutte le pazienti, è consistito in un controllo cito-colposcopico semestrale.

La definizione dell'esito dei controlli durante il follow-up è stata così classificata:

| | | | |
|-------|---|---------------|---|
| L-SIL | → | progressione: | verso CIN2+ con conferma istologica, |
| | | regressione: | clinica e cito-colposcopica, |
| | | persistence: | clinica e cito-colposcopica |
| H-SIL | → | recidiva: | lesione residua (< 6 mesi) o lesione ricorrente dopo trattamento di H-SIL. |

Risultati

La prevalenza delle lesioni L-SIL e H-SIL non ha rilevato una differenza statisticamente significativa nei due gruppi di HR-HPV (OR=0,87 p=0,76):

L-SIL: HPV 16-18 = 69 casi, HR-HPV = 45 casi
H-SIL: HPV 16-18 = 46 casi, HR-HPV = 26 casi

Tabella 1. - Risultati dell'analisi statistica
(Fisher's exact test e Mantel-Haenzsel log rank test)

| | | HPV 16-18 | Altri HR-HPV | Totali | Fisher's exact test P (two-sided) | Kaplan-Meier Mantel-Haenzsel l. r. test |
|-----------------------------------|----|--------------|-----------------|--------|--|---|
| L-SIL Progressione CIN2+ | SI | 7 | 4 | 11 | OR = 1.16 (0.32- 4.21) P = 1.0 (N.S.) | x ² = 0,012 P = 0,91 (N.S.) |
| | NO | 62 | 41 | 103 | | |
| L-SIL Regressione no-tratt. | SI | 40 | 29 | 69 | OR = 0.76 (0.35- 1.65) P = 0.5588 (N.S.) | x ² = 0,070 P = 0,40 (N.S.) |
| | NO | 29 | 16 | 45 | | |
| H-SIL Recidiva post-tratt. | SI | 6 | 3 | 9 | OR = 1.15 (0.26- 5.0) P = 1.0 (N.S.) | x ² = 0,035 P = 0,85 (N.S.) |
| | NO | 40 | 23 | 63 | | |

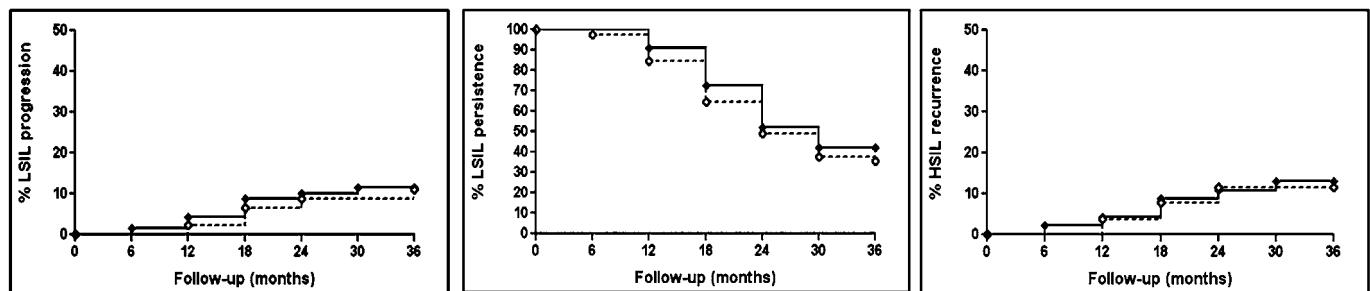


Figura 1. - Curve di Kaplan-Meier rispetto alla progressione o alla persistenza di L-SIL e alla recidiva di H-SIL (linea continua = HPV 16-18, linea tratteggiata = altri HR-HPV).

La Tabella 1 riporta l'analisi di progressione o regressione nei casi di L-SIL e l'evenienza di recidiva nei casi H-SIL, con la valutazione statistica affidata al Fisher's exact test. Si evidenzia la mancanza di rilevanza statistica nelle due coorti differenziate per tipo virale. Anche con le curve di Kaplan-Meier (figura 1) valutate nell'arco del follow-up di 36 mesi, considerando time-0 il momento della diagnosi di L-SIL o il trattamento nei casi di H-SIL, sia la progressione/regressione delle L-SIL non trattate, sia le recidive di H-SIL dopo trattamento non hanno evidenziato differenze significative tra i gruppi 16-18 e gli altri HR-HPV (Mantel-Haenzsel log rank test).

Conclusioni

Questa analisi retrospettiva non ha evidenziato un potenziale di progressione clinica significativamente superiore nelle lesioni legate ai tipi virali 16-18, che pure

rappresentano la maggioranza dei casi, rispetto agli altri tipi di HPV ad alto rischio, che assommano a circa il 38%.

Il vaccino profilattico già disponibile, basato sui tipi 16-18, probabilmente è destinato a rivoluzionare le strategie di prevenzione del cervico-carcinoma, che oggi si basano prevalentemente sulla prevenzione secondaria (screening colposcopic). Tuttavia l'importanza di altri tipi virali ad alto rischio, anche se più rari, non deve essere sottovalutata, in mancanza di evidenze di protezione crociata e allargata da parte del vaccino attuale (5).

In effetti, ci si augura che la prevenzione cervicale possa rimanere poggiata su tre pilastri fondamentali, quali: citologia, HPV-DNA (o RNA) test e vaccino. Inoltre si attendono auspicabili progressi sia nell'ambito dei vaccini profilattici di seconda generazione, con ampliamento della protezione a più tipi virali (6-7), sia nel campo dei vaccini terapeutici anti-HPV (8).

Bibliografia

1. Clifford GM, Smith JS, Aguado T, Franceschi S. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003;89:101-5.
2. Clifford GM, Rana RK, Franceschi S, et al. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2005;14:1157-64.
3. Clifford GM, Gallus S, Herrero R et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet* 2005, 366:991-8.
4. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S et al. International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. *N Engl J Med* 2003; 348:518-27.
5. Smith JF, Brownlow MK, Brown MJ, Esser MT, Ruiz W, Brown DR. Gardasil antibodies cross-neutralize pseudovirion infection of vaccine-related HPV types. 23rd International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop Abstract PL 1-6, Prague, September 1-7 2006.
6. Gambhira R, Karanam B, Roden RBS, et al. A Protective and Broadly Cross-Neutralizing Epitope of Human Papillomavirus L2. *J Virol* 2007, 81:13927-31.
7. Schiller JT, Nardelli-Haeffliger D. Chapter 17: Second generation HPV vaccines to prevent cervical cancer. *Vaccine* 2006, 24:S3/147-153.
8. Frazer IH. HPV vaccines. *Int J Gynecol Obstet* 2006, 94:S81-S88.