

Avances en la prevención del cáncer de cuello de útero: vacunas VPH

Uno de los descubrimientos más importantes de la investigación etiológica del cáncer de estos últimos 25 años ha sido la demostración de la relación causal entre la infección persistente por ciertos genotipos del virus del papiloma humano (VPH) y el cáncer de cuello uterino¹.

Los VPH pueden afectar a la piel y a las mucosas del tracto anogenital y orofaríngeo de la mujer y del hombre y pueden producir un amplio espectro de lesiones, neoplasias y carcinomas. Los VPH anogenitales se transmiten primordialmente por contacto sexual y suponen la infección de transmisión sexual más frecuente en la comunidad. La evidencia científica acumulada a partir de estudios virológicos, moleculares, clínicos y epidemiológicos, demuestra de forma inequívoca que el cáncer de cuello uterino es en realidad una secuela a largo plazo de una infección no resuelta por genotipos oncogénicos de VPH¹. Actualmente está ampliamente establecido que el VPH es la causa necesaria del 99% de todos los cánceres de cuello de útero, escamosos o glandulares, y de una fracción variable de los cánceres de vagina, vulva, pene, ano y cavidad oral y orofaríngeo². La existencia de esta relación causal entre la infección por VPH y el cáncer de cérvix hace que la vacunación frente al VPH y la utilización de la detección del VPH en el cribado sean estrategias nuevas para la prevención primaria y secundaria del cáncer de cérvix, un cáncer que afecta cada año a unas 500.000 mujeres en todo el mundo.

Durante más de 30 años, la recomendación universal para la prevención del cáncer del cuello uterino ha tomado como modelo a los países del norte de Europa, las provincias canadienses y algunas otras zonas desarrolladas de los países industrializados. Esta estrategia incluye la realización de citologías frecuentes y repetidas, seguidas de colposcopia y de tratamiento quirúrgico u otras formas de ablación ante la sospecha de que la lesión pueda progresar a cáncer. El balance de estos últimos 50 años es satisfactorio para muchos países desarrollados, pero inviable en la mayor parte de las áreas en vías de desarrollo. La investigación nos ha facilitado una serie de herramientas noveles para la prevención del cáncer de cérvix,

incluyendo métodos de baja tecnología como la VIA (inspección visual con ácido acético) o la VIAM (inspección visual con ácido acético con amplificación), junto con estrategias de intervención más novedosas (cribado y tratamiento). Las investigaciones llevadas a cabo hasta la fecha han aportado el desarrollo de importantes avances alternativos a la prueba de Papanicolaou convencional (citología de base líquida, citología asistida por ordenador y biomarcadores noveles del proceso carcinogénico), así como de nuevas y potentes técnicas diagnósticas (pruebas de detección genéricas o tipo específicas del VPH).

En cuanto a la prevención primaria, la primera buena noticia es que efectivamente ya existen actualmente dos vacunas profilácticas frente al VPH: Gardasil[®], la vacuna tetravalente de SPMSD contra los VPH 6/11/16/18, y Cervarix[®], la vacuna bivalente de GSK contra los VPH 16/18. La segunda muy buena noticia es que después de demostrarse en humanos seguridad clínica e inmunogenicidad, los últimos ensayos clínicos de fase II/III demuestran de forma consistente que ambas vacunas tienen una eficacia de entre un 90 y un 100% en prevenir, no sólo la infección cervical persistente por los VPH incluidos en la vacuna, sino también las lesiones precancerosas de cuello de útero como son la neoplasia intraepitelial cervical (CIN2/3) y el carcinoma *in situ*³⁻⁸. En la tabla I se detallan las principales características de las dos vacunas actualmente disponibles.

El potencial preventivo de las vacunas VPH depende de las partículas similares al virus (VLP) incluidas en la composición de las mismas. Gardasil[®] tiene el potencial de prevenir la fracción de lesiones asociadas a los VPH 6/11/16/18 y Cervarix[®] la fracción de lesiones asociadas a los VPH 16/18. La tabla II muestra el potencial preventivo teórico en función de las VLP incluidas en la vacuna. De todo el potencial preventivo posible los ensayos clínicos de ambas vacunas han mostrado evidencia muy sólida de una elevada eficacia para la prevención de lesiones CIN2/3 y CIS causadas por los tipos vacunales. Gardasil[®] además ha demostrado eficacia para la prevención de neoplasia intraepitelial vulvar (VIN), neoplasia intraepitelial vaginal (VaIN) y verrugas genitales en mujeres^{9,10}. Los ensayos clínicos para demostrar la eficacia de estas vacunas para la prevención de otras lesiones neoplásicas y cancerosas en mujeres y hombres asociadas a los tipos vacunales, así como la reducción de transmisión entre hombres y mujeres, están en curso, esperándose los primeros resultados en el año 2008.

Castellsagué X, Bosch FX. Avances en la prevención del cáncer de cuello de útero: vacunas VPH. *Farm Hosp* 2007; 31: 261-263.

Tabla I. Características principales de la vacuna bivalente frente a los VPH 16/18 (Cervarix®) y de la vacuna tetravalente frente a los VPH 6/11/16/18 (Gardasil®)

Características	Vacuna	
	Bivalente	Tetravalente
Laboratorio	GlaxoSmithKline	Merck Research Laboratories
Nombre comercial	Cervarix®	Gardasil®
Principio activo	VLP: 16, 18 (20, 20 µg)	VLP: 16, 18, 6, 11 (20, 40, 40, 20 µg)
Sistema de expresión de la proteína L1 de VPH	Baculovirus	Saccharomyces cerevisiae
Adyuvante	ASO4D (500 µg Al (OH) ₃ y 50 µg de MPL ¹)	225 µg Al (PO ₄) ₃
Pauta de vacunación	0, 1, 6 meses	0, 2, 6 meses
Volumen total de la dosis	0,5 ml	0,5 ml
Vía de administración	Intramuscular	Intramuscular
Estado actual de la implementación (julio 2007)	Aprobada por TGA, Australia	Aprobada por FDA, EMEA y comercializada en más de 70 países

¹MPL: 3-deacylated monophosphoryl lipid A; ²ASCUS: lesiones citológicas cervicales de naturaleza incierta; CIN: neoplasia intraepitelial cervical; CIS: carcinoma *in situ*; AIS: adenocarcinoma *in situ*.

Tabla II. Potencial preventivo teórico de las vacunas VPH en hombres y mujeres según los tipos vacunales contra los que protege

Tipos vacunales	Mujeres	Hombres
16, 18	~70% de cáncer de cérvix ~70% de cáncer anal, vulvar, y vaginal ~65% de CIN 2/3 ~25% de CIN 1 ~65% de AIN 2/3 ~40% de VIN, VaIN ~3-10% de cáncer orofaringe/oral Transmisión a hombres	~70% de cáncer anal ~40% de cáncer peneal ~65% de AIN 2/3 ~40% de PIN ~3-10% de cáncer orofaringe/oral Transmisión a mujeres
6, 11	~90% de verrugas genitales ~90% lesiones RRP ~10% de CIN 1 Transmisión a hombres	~90% de verrugas genitales ~90% lesiones RRP Transmisión a mujeres

CIN: neoplasia intraepitelial cervical; VIN: neoplasia intraepitelial vulvar; VaIN: neoplasia intraepitelial vaginal; AIN: neoplasia intraepitelial anal; PIN: neoplasia intraepitelial peneal; RRP: papilomatosis respiratoria recurrente.

El objetivo primario a largo plazo de las vacunas VPH es la prevención del cáncer invasor de cuello de útero. Las autoridades sanitarias como la OMS, la FDA de Estados Unidos y la EMEA en Europa, exigieron a los fabricantes de las vacunas VPH la necesidad de demostrar eficacia en la prevención del CIN2/3 y CIS, precursores necesarios del carcinoma invasor, para poder concluir y etiquetar a las vacunas como eficaces para la prevención del carcinoma invasor de cuello de útero, estableciendo que no era suficiente la demostración de protección con-

tra infección persistente por los tipos incluidos en la vacuna. Cumpliendo pues con este requisito, los datos aportados de eficacia clínica para ambas vacunas demuestran claramente una protección muy elevada contra estas lesiones precursoras, pudiendo por lo tanto concluir que las mismas van a proteger contra una fracción muy importante (~ 70%) de cáncer de cérvix.

El objetivo a corto y medio plazo de las vacunas VPH es la prevención de las lesiones precursoras del cáncer de cuello de útero y de las otras localizaciones anogenitales. Gardasil®, además de proteger contra las verrugas genitales, tiene el potencial, clínicamente aún no demostrado, de prevenir la papilomatosis respiratoria recurrente causada por los VPH 6 y 11 incluidos en la vacuna. Se espera que el impacto apreciable a corto plazo provocado por las vacunas VPH sea la gran disminución de resultados cervicales anómalos que incluyen atipias inciertas (ASCUS) y lesiones intraepiteliales de bajo grado, las cuales traducen la respuesta aguda a la presencia viral pasajera en la mayoría de veces. La evaluación y seguimiento de estas lesiones representa una carga elevada de ansiedad para la mujer, de trabajo para el profesional médico y de costes para el sistema sanitario en cuanto al elevado número de citologías de repetición, colposcopias, biopsias y tratamientos locales inducidos por la infección por VPH.

Parece claro que las recomendaciones futuras girarán en torno a la vacunación contra el VPH, unidas a otras recomendaciones sobre el seguimiento de aquellas mujeres que hayan sido vacunadas, y a opciones de cribado noveles y más eficaces para las mujeres no vacunadas.

La población diana prioritaria para alcanzar el máximo potencial preventivo de las vacunas VPH incluirá a la niñas pre-adolescentes de entre 10 y 14 años. Al no tener estas vacunas ningún efecto terapéutico en mujeres ya infectas o con lesiones (las vacunas VPH son exclusivamente profilácticas), esta estrategia conferirá una elevada protección antes del inicio de sus primeras relaciones sexuales, es decir, antes de su primera exposición potencial al VPH. Evidentemente las adolescentes y mujeres sexualmente activas también podrán beneficiarse de las vacunas VPH, pero la eficacia poblacional a partir de los 15 años va necesariamente a disminuir al estar vacunando a una fracción de la población con infección o lesión cervical prevalente causadas por tipos vacunales en el momento de la vacunación.

Sin embargo, todavía quedan varias cuestiones importantes por aprender y la comunidad implicada en la prevención y control del cáncer debe hacerse eco de los conocimientos, logros y experiencias obtenidos en el campo de la vacunación. Es poco probable que una sola alternativa sea aplicable a todo el mundo. Los países empiezan a tener la oportunidad de poder seleccionar entre distintas opciones y combinaciones de opciones adaptadas a sus particularidades locales. Propuestas como la vacunación generalizada de niños enmarcada dentro de los programas EPI (*Expanded Programme on*

Immunization) de vacunación o campañas masivas en periodos de tiempo cortos e intensivos, dirigidas a la población adolescente y a mujeres jóvenes, han demostrado su eficacia según la experiencia acumulada por otras vacunas en países desarrollados. La realización de estudios adicionales sobre dosificación podría ayudar a reducir el coste asociado a la administración de la vacuna. En la actualidad se están explorando originales acuerdos financieros y otros mecanismos que permitan alcanzar una administración generalizada de la vacuna en los países en vías de desarrollo.

La investigación en salud pública está avanzando rápidamente hacia la realización de ensayos de intervención y programas de demostración a gran escala. En la mayoría de ellos, las vacunas VPH serán percibidas como un componente éticamente obligado: un nuevo punto de partida para la prevención del cáncer del cuello uterino en la mujer.

Muy probablemente estemos delante de una estrategia de prevención primaria histórica, la cual, de implementarse adecuadamente y en combinación con el cribado viral y/o citológico, tiene el potencial de erradicar, o si más no reducir de forma drástica el lastre devastador de un cáncer que siendo prevenible afecta y mata aún a demasiadas mujeres en el mundo, y además en unas edades de plena actividad reproductiva, social, familiar y profesional.

Las vacunas VPH, por lo tanto, son las vacunas de la esperanza para la erradicación mundial de un importante cáncer que afecta dramáticamente a la salud de la mujer en todo el mundo.

X. Castellsagué, F. X. Bosch

Institut Català d'Oncologia. Barcelona

Bibliografía

1. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55: 244-65.
2. Muñoz N, Castellsagué X, de González AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006; 24S3: S1-S10.
3. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: A randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1757-65.
4. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006; 367: 1247-55.
5. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, 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: 2161-70.
6. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: A randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005; 6: 271-8.
7. Ault KA. 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; 369: 1861-8.
8. The Future II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007; 356: 1915-27.
9. Garland SM, Hernández-Ávila M, Wheeler CM, Pérez G, Harper DM, Leodolter S, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007; 356: 1928-43.
10. Joura EA, Leodolter S, Hernández-Ávila M, Wheeler CM, Pérez G, Koutsky LA, 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; 369: 1693-702.