

## HUMAN PAPILLOMAVIRUS VACCINE AND CERVICAL CANCER PREVENTION

A. Oaknin, MP Barretina. *Clin Transl Oncol* (2008) 10:804-811.

Este artículo revisa el papel de las vacunas del papiloma humano en la prevención del cáncer de cérvix.

El carcinoma de cuello uterino es uno de los tumores femeninos más frecuentes y supone la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres. La infección por algunas cepas con capacidad oncogénica del virus del papiloma humano (HPV) se asocia con la aparición de lesiones premalignas y cáncer de cérvix.

Hasta ahora la mejor estrategia para prevenir el cáncer de cérvix es el screening mediante la citología cervical que ha conseguido una disminución de la tasa de cáncer de cérvix de entre el 60-90% a los 3 años de su implantación. A pesar de este éxito, la imperfecta sensibilidad se considera la responsable del 30% de todos los tumores cervicales. Este hecho y la identificación de tipos de HPV de alto riesgo para la aparición del cáncer, han favorecido el estudio y desarrollo de mecanismos de prevención primaria.

### HISTORIA NATURAL DEL CÁNCER DE CÉRVIX

La infección por el HPV es la enfermedad de transmisión sexual más común, la mayoría de las mujeres se infectan al poco

tiempo de comenzar con relaciones sexuales (fundamentalmente antes de los 25 años) y a lo largo de su vida sexual, la mitad de los hombres y de las mujeres habrán adquirido la enfermedad.

El DNA del HPV se observa en el 99.7% de todos los carcinomas de cérvix y aunque se han identificado unos 100 tipos de HPV, los de alto riesgo para malignidad incluyen el HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52 y 58.

El HPV induce una infección crónica evitando el sistema inmunológico del huésped ya que su infección se limita al compartimento epitelial. La progresión de lesiones de bajo grado intraepiteliales a lesiones de alto grado (CIN 2, CIN 3) y a lesiones invasivas, se asocian con la integración del genoma del HPV en los cromosomas del huésped.

### VACUNAS PARA EL HPV

Se han desarrollado dos vacunas para el HPV. Una de ellas, Gardasil® (Merk&Co) protege frente a HPV subtipo 6, 11, 16 y 18 (tetraivalente) y la otra, Cevaxix® (GlaxoSmithKline), protege frente a los subtipos 16 y 18 (bivalente).

Ambas vacunas se basan en la expresión recombinante de una

proteína de la cápside que induce una respuesta inmunológica específica.

### VACUNA TETRAVALENTE: Gardasil®

Después de mostrar su actividad en varios estudios fase II, se llevó a cabo un gran estudio fase III, el FUTURE II. En él se incluyeron 12.167 mujeres de 90 centros en 13 países desde junio de 2002 hasta mayo de 2003. Las mujeres debían tener entre 16 y 23 años, una citología previa con un test de Papanicolaou negativo y una historia sexual de 4 o menos compañeros sexuales. Se randomizaron a recibir la vacuna HPV 6/11/16/18 o placebo los días 1, el segundo mes y el sexto.

El objetivo primario fue la reducción de la incidencia de lesiones CIN grado 2 relacionadas con HPV 16 o 18, de adenocarcinoma in situ y de carcinoma invasivo de cérvix.

A los 3 años desde la administración de la primera dosis, la vacuna previno el 98% de las lesiones cervicales de alto grado (una mujer en el grupo de la vacuna y 42 en el grupo de placebo fueron diagnosticadas de CIN 2/3 o adenocarcinoma in situ asociado a HPV 16, 18 o ambos).

El análisis por intención de tratar (en mujeres randomizadas con o

sin infección por HPV previo a la vacuna) mostró una eficacia de la vacuna del 44%. La mayoría de casos que desarrollaron lesiones causadas por HPV 16 y 18 eran mujeres con infección previa a la vacunación lo que confirma la hipótesis de que la vacuna sólo tiene efecto preventivo y no terapéutico.

## **VACUNA BIVALENTE: Cevaxix®**

Igual que con la vacuna tetravalente, tras varios fase II que mostraron su eficacia, se realizó un gran fase III (PATRICIA) en el que participaron 18.644 mujeres de entre 15 y 25 años con 6 o menos compañeros sexuales y ningún frotis cervical positivo previo. Las mujeres se randomizaron a recibir la vacuna VHP 16/18 o un control de la vacuna de la hepatitis A.

La eficacia de la vacuna para prevenir lesiones intraepiteliales de alto grado se estimó en 90.4% (97.9% CI 53.4-99.3;  $p < 0.0001$ ).

Un 99% de las mujeres que recibieron la vacuna inicialmente seronegativas presentaron seroconversión.

En cuanto a los efectos secundarios, en ambos casos (Gardasil® y Cevaxix®) fueron leves y transitorios y relacionados con el lugar de punción.

Con respecto a la duración de la protección, todavía no hay datos claramente definidos. Los resul-

tados de uno de los estudios fase II sugieren que Cevaxix® protege al menos 5 años y medio.

En cuanto a la edad de vacunación, puesto que la infección suele ocurrir pronto tras el debut sexual y la vacuna no tiene efecto terapéutico, parece lógico que la vacunación sea antes del inicio de las relaciones sexuales. Gardasil® está aprobada por la FDA para mujeres de 9 a 26 años y la EMEA ha aprobado Gardasil® y Cevaxix® para mujeres de 11 a 14 años. Aunque no hay evidencia para recomendar la vacunación de forma generalizada a mujeres de 19 a 26 años, mujeres de 18 años o mayores que no hayan tenido relaciones sexuales, podrían beneficiarse de la vacunación. Con respecto al límite inferior de vacunación, está en 9 años porque no hay estudios con niñas menores de esa edad.

Hasta ahora, los datos sobre el papel de otros tipos de HPV

oncogénicos no incluidos en las vacunas no están claros, aunque hay cierta protección cruzada parcial sobre algunos tipos de HPV. En cualquier caso, es importante mantener por ahora los programas de screening (tal vez haya que revisar estos programas cuando se publiquen los datos de los ensayos a largo plazo).

No está clara la actitud que debe tomarse en pacientes VIH positivos. Aquellos con su enfermedad controlada podrían beneficiarse de la vacuna pero todavía está por determinarse la seguridad y la eficacia en estos pacientes.

Se ha hecho un estudio sobre coste-efectividad pero concluye que dependerá de la duración de la inmunogenicidad de la vacuna.

El artículo concluye que para que la vacunación sea un éxito completo debe conseguirse que llegue también a las mujeres con menos acceso a los programas de cribado.

