

# Vacunas VPH para la prevención del cáncer de cérvix

**Pere Fusté i Brull**  
**Ramon Carreras**

Servicio  
de Ginecología  
y Obstetricia  
Hospital del Mar  
Barcelona

El cáncer cervical es un paradigma de lesión neoplásica tributaria de diagnóstico precoz. Las campañas de cribado en países desarrollados son las responsables en buena parte del descenso observado en la prevalencia de esta patología. Un nuevo paso si cabe más significativo y trascendente puede acontecer en los próximos años en el terreno de la prevención primaria. La identificación de algunos tipos de VPH, los considerados “de riesgo oncológico”, como responsables o facilitadores primarios del proceso de oncogénesis sin los cuales el cáncer cervical no es posible<sup>1</sup>, permite plantear la hipótesis de la vacunación frente a determinados VPH como estrategia plausible para la prevención primaria del carcinoma cervical y otras lesiones epiteliales ginecológicas asociadas al VPH, como los condilomas acuminados.

En los años 90 una serie de estudios biológicos demostraron la factibilidad de conseguir vacunas frente a VPH, estudiándose en modelos experimentales<sup>2-5</sup>. Desde un punto de vista teórico, las vacunas que asemejan las proteínas de la cápsida viral L1 y L2 son las idóneas para prevención, mientras que las análogas a las oncoproteínas virales transformantes E6 y E7 son candidatas a inmunización activa (vacunas terapéuticas) en procesos neoplásicos (CIN, cáncer) ya establecidos. Numerosos trabajos básicos se han ceñido en aspectos inmunitarios, respuestas serológica y local, seguridad, eficacia en laboratorio y en animales, etc. Todos los datos apuntaban a que se trataba de una estrategia plausible. La vacunación en animales con finalidades clínicas demostró asimismo eficacia e inocuidad y los primeros estudios en humanos resultaron esperanzadores. Aunque la vacunación con finalidad terapéutica resulta muy interesante desde el punto de vista oncológico<sup>6-9</sup>, nos ceñiremos a la vertiente preventiva por ser la que más interés y repercusión general suscita. Por tanto, no es objeto de esta revisión las denominadas “vacu-

nas terapéuticas”. Las vacunas preventivas se han diseñado a partir de ingeniería genética que pone a disposición los denominados “virus-like partículas”, formados a partir de péptidos análogos a las proteínas virales capsulares L1 y L2, con capacidad inmunoreactiva pero no infectiva (ADN ausente). Diversas monografías y revisiones resumen los avances conseguidos y las posibilidades teóricas de aplicación clínica<sup>10-17</sup>. Pero para el clínico, lo que interesa en último término son resultados referidos a población real, con datos de series de pacientes concretas presumiblemente extrapolables a la población general, fase en la que tal vez estamos entrando en estos últimos meses. Mas aún, la publicación reciente de los resultados de estudios completados en fases II y III<sup>18-20</sup> ha trascendido el ámbito meramente científico-clínico, sembrando enormes expectativas incluso entre los mass media y las propias mujeres. Amparados en estos resultados preliminares espectaculares la demanda de comercialización de vacunas frente a VPH-cáncer de cérvix puede rebasar los criterios estrictamente científico-epidemiológicos. Se impone pues una revisión detallada de los resultados de los estudios clínicos actualmente disponibles, de las expectativas creadas y de las variables de eficacia preventiva necesarias que habrá que tener en cuenta en el futuro inmediato. No comentaremos por tanto algunos estudios en fase I y II de otras tantas vacunas en ensayo y nos ceñiremos principalmente a los resultados clínicos de tres trabajos actualmente ya disponibles.

Podemos enumerar sucintamente y a modo de resumen algunas premisas básicas con relación a las vacunas preventivas frente a VPH:

- Los distintos “virus like”, base de las vacunas, protegen sólo frente al virus al que asemeja. Ausencia de reactividad cruzada entre los distintos genotipos virales.

Correspondencia:  
Pere Fusté i Brull  
S. Ginecología  
Hospital del Mar  
Passeig Marítim, 25-29  
08003 Barcelona

- La respuesta inmunitaria se produce tanto local como sistémicamente. Se detectan anticuerpos anti VPH en plasma.
- La administración es parenteral (aunque se experimentan formas enterales) y resultan bien toleradas.
- La combinación de distintos virus-like en una misma formación galénica es posible y las vacunas protegen frente a cada uno de los virus implicados asociados.
- La protección a corto plazo ante la infección persistente por VPH en pacientes basalmente VPH negativas y frente a las lesiones intraepiteliales asociadas está bien documentada y el grado de protección es elevado, pero no disponemos aún de datos concluyentes sobre protección en pacientes ya infectadas o sobre protección a largo plazo.

En definitiva, no existen datos inequívocos que aseguren la protección real sobre la aparición de cáncer cervical invasor, la finalidad preventiva última que la vacuna persigue, aunque los datos de protección a corto-medio plazo sobre variables subrogadas razonables (CIN III asociado al tipo de PVH de interés) reflejan una alta eficacia de las vacunas.

El primer gran estudio multicéntrico, randomizado a doble ciego, con resultados en fase tres se publicó en *N Engl J Med* en Noviembre de 2002<sup>18</sup>. Se analizó la eficacia de una vacuna para prevenir la infección genital in vivo del papilomavirus humano tipo 16 (PVH-16). Se incluyeron inicialmente 2392 mujeres entre 16 y 23 años y se utilizó como vacuna VPH-16 L1 virus-like particle (Laboratorios Merck), partículas altamente purificadas de L1 (proteína de la cápside viral) de VPH-16. La inmunización (o alternativamente el placebo) consistía en tres inyectables intramusculares administrados a los 0, 2 y 6 meses. Inicialmente se tomaron muestras para citología cervical, determinación de PVH en epitelios genitales y plasma para valorar la respuesta serológica. El seguimiento consistió en controles a 1 mes desde la tercera dosis de vacunación (7 meses del inicio del estudio), a los seis meses desde la finalización de la vacunación (12 meses del inicio) y cada seis meses posteriores hasta completar 48 meses. En los controles se recogieron muestras para citología, VPH DNA tests y serología anti VPH-16. Ninguno de los resultados para VPH modificó la actitud clínica. La identificación viral consistió en una PCR amplificadora seguida de hibridación tipo-específica. La hipótesis inicial del estudio fue que la inmunización mediante vacuna para VPH-16 reduciría la incidencia de infección persistente de VPH-16. Se

define la aparición de un caso de infección persistente cuando siendo negativa la determinación para VPH-16 en el día 0 y al mes 7 (un mes tras la última dosis), aparecen dos determinaciones positivas en los controles posteriores, o ante biopsia de CIN con presencia de PVH y determinación positiva en el control anterior o posterior, o con una sola determinación positiva en la última visita realizada (sólo una caso cumplía este tercer criterio). Un total de 41 mujeres cumplían estas condiciones, y fueron los casos totales acaecidos incluidos para un primer análisis estadístico. Un segundo análisis incluyó 60 mujeres más que inicialmente se descartaron del primer análisis estadístico por presentar alguna violación del protocolo establecido. Entre estas 60 mujeres apareció un caso incidental más de infección persistente. 1533 mujeres (64% de la cohorte inicial), con una edad media de 20 años formaron parte del análisis estadístico primario (768 vacunadas vs. 765 placebo). El seguimiento medio fue de 17.4 meses desde la última dosis de vacuna. La incidencia de infección persistente en las mujeres que recibieron placebo fue de 3.8 por cien mujeres/año y del 0% en las vacunadas (eficacia del 100%). Todos los 41 casos de infección VPH-16 persistente acaecieron en el grupo placebo. En estos 41 casos de detectaron 5 CIN I y 4 CIN II. Aparecieron otros 44 casos de CIN no asociados a VPH-16, 22 en el grupo placebo y 22 en el grupo inmunizado. Estos datos, en consonancia con otros estudios, corroboran que la inmunidad es tipo-específica, sin protección cruzada significativa entre los distintos tipos virales. La tolerancia fue en general buena y similar en ambos grupos, con escasos efectos adversos relevantes. La seroconversión se produjo en el 97% de las pacientes inmunizadas a títulos altos, aunque descienden con el tiempo. En un estudio de vigilancia inmunológica, los mismos autores publican que la respuesta inmunogénica persiste 1.5 años después de la última dosis<sup>21</sup>. Como se observa en el estudio Villa, *et al.*<sup>20</sup> para la vacuna tetravalente los títulos serológicos descienden significativamente con el paso del tiempo.

Otro grupo de trabajo publica recientemente (Lancet, noviembre 2004) resultados similares para una vacuna con L1 virus-like VPH-16/18 (GlaxoSmithKline)<sup>19</sup>. Son los primeros resultados a gran escala para una vacuna bivalente. Se randomizaron a doble ciego 1113 mujeres de Canadá, EEUU y Brasil entre 15 y 25 años, recibiendo tres dosis de vacuna/placebo a los 0, 1 mes y seis meses, con un seguimiento posterior de 27 meses. La vacuna mostró una eficacia del 91,6% y del 100% frente a la infección incidental y persistente respectivamente de VPH 16-18.

Incluso cuando se analizan todas las pacientes con intención de tratamiento (sin excluir ninguna paciente por vulneración de protocolo) la protección frente a infección persistente para VPH 16-18 fue de 95,1% y de 92,9% para las anomalías citológicas asociadas a VPH 16-18. La tolerancia fue buena y mostró alta inmunogenicidad.

Muy recientemente, en Lancet de este año se publicaron los resultados (fase II-III) de una vacuna tetravalente para VPH 6,11, 16 y 18<sup>20</sup>. Se inmunizaron a 277 jóvenes (de 16 a 23 años, con media de 20 años) de Norte y Sudamérica y Europa frente a 275 que recibieron placebo. Se valoró la protección para infección persistente de VPH 6,11, 16 y 18 y de las lesiones vulvares y cervicales asociadas (condilomas, VIN, CIN). Las cohortes se siguieron hasta los 36 meses. Se definió la infección persistente como la positividad frente a VPH a los 7 meses tras vacunación a durante dos o más determinaciones consecutivas. No se constató ninguna lesión vaginal ni cervical asociados a los VPH mencionados en el grupo vacunado, frente a 3 condilomas y 3 CIN en el grupo control. En el grupo inmunizado aparecieron 4 infecciones (sin lesión) por VPH 16-18 y ninguna para VPH 6-11, frente a 30 infecciones para VPH16-18 y 16 infecciones VPH 6,11 en el grupo control. Globalmente, la protección de la vacuna frente a infección por PVH/lesiones asociadas de VPH 6,11,16 y 18 fue del 90%. Cabe comentar el seguimiento del estudio, de 18 meses, y la demostración de la eficacia de una vacuna tetravalente como aportaciones mayores del estudio. Como dato a reseñar, señalar el insuficiente número de incidencias de CIN o lesión vulvar en el grupo control, lo que hace disminuir el valor de la comparación de resultados para esta variable aislada. La respuesta serológica fue notablemente elevada, aunque los títulos disminuyen significativamente con el tiempo.

El interés que ha despertado la inmunización activa frente a la infección genital por VPH viene condicionado por la naturaleza de la patología potencialmente asociada a la infección (neoplasia cervical), a la que teóricamente es capaz de prevenir. Aunque como demuestra el estudio de Villa, *et al.*<sup>20</sup> las vacunas polivalentes pueden tener efecto preventivo para los condilomas acuminados no cabe duda que es el cáncer cervical la patología por excelencia para la cual las vacunas frente a VPH tienen razón de ser, por lo que centraremos la discusión en este punto. Los datos de estudios previos basados en modelos experimentales y animales, así como los estudios preliminares en humanos resultaban esperanzadores, pero los resultados definitivos de estos ensayos clínicos randomizados conducidos a doble ciego sobre

cohortes numéricamente relevante han resultado contundentes<sup>18-20</sup>. La eficacia de la vacuna preventiva frente a la infección persistente por VPH-16/18 partiendo de un estado basal negativo es incuestionable, aunque cabe decir que la valoración de la eficacia se establece tras un periodo relativamente corto de tiempo. En los distintos estudios prácticamente todos los casos de infección persistente y lesiones CIN relacionadas aparecen en el grupo placebo, lo que representa una eficacia cercana al 100%. Incluso algunos datos sugieren que la vacuna puede estimular la inmunidad en caso de infección ya presente en el momento de la inmunización, por lo que puede resultar eficaz aún con infección VPH presente, si bien los estudios no están diseñados para responder a esta cuestión.

Sin embargo, a pesar de los resultados publicados algunos puntos deben ser aclarados. En primer lugar, el tiempo medio de seguimiento inferior a tres años en todos los estudios resulta insuficiente para valorar el grado de inmunidad prolongada. Tendremos que esperar aún algunos años para comprobar si la protección persiste a largo término (o si serán necesarias dosis de recuerdo, por ejemplo), lo que equivale al seguimiento estricto y prolongado de las cohortes y valorar los resultados en función de la determinación de VPH-DNA y la aparición de SIL relacionado. Por otra parte, atendiendo a las respuestas serológicas observadas se postula que tal vez la vigilancia serológica correlacione con el grado de inmunidad local, punto todavía no aclarado. Si las mediciones indirectas de niveles de anticuerpos plasmáticos guardasen una buena correlación con el grado de protección a nivel de mucosas a lo largo del tiempo (hipótesis no comprobada) la monitorización serológica sería un instrumento muy útil para el seguimiento del grado de protección inmunitaria, en caso de ser necesario. Como indican los autores del estudio de Koutsky<sup>18</sup>, la persistencia de los niveles de anticuerpos y la protección que ofrecen están por determinar. Cabe añadir que los referentes animales en los que se dispone de vacunas equivalentes muestran protección eficaz a largo plazo. En caso de precisarse de dosis de recuerdo la protección poblacional generalizada puede quedar comprometida por problemas de cumplimiento.

Resulta obvio que estos esperanzadores resultados necesitan ser reproducidos en grandes estudios poblacionales, así como en distintas zonas geográficas habida cuenta que subtipos diferentes de VPH-16 con diferente capacidad oncogénica se describen en distintas poblaciones. Por otra parte, ¿existe el riesgo de selección de subtipos virulentos que escapan a las vacunas o se harán más prevalentes algu-

nos tipos de VPH hoy muy poco frecuentes pero muy oncogénicos?. Cabe puntualizar que la mayoría de estudios analizan la eficacia de la vacuna en función de variables como la infección persistente por VPH o la presencia de CIN asociado, por ser objetivos más fácilmente alcanzables y representar end-points subrogados muy razonables, pero no hay que olvidar que la finalidad última es proteger frente al cáncer invasor, y que idealmente se tendría que demostrar que efectivamente esa disminución se produce, aunque para ello fueran precisos amplios estudios poblacionales. Estos interrogantes no tendrán respuesta hasta que la vacunación en masa sea efectiva, por lo que de momento sólo pueden aventurarse sobre la base de analogías epidemiológicas y modelos matemáticos<sup>22</sup>.

Aún en la hipótesis que no aumente la prevalencia de algunos tipos de VPH de riesgo muy poco frecuentes hoy, las vacunas basadas en viurs-like para 16-18 pueden teóricamente proteger para aproximadamente 65-70% de los casos de cáncer de cérvix, con diferencias según la región de que se tratase. En el propio estudio de Koutsky, *et al.*<sup>18</sup> se especifica que aparecen 44 neoplasias cervicales (22 en el grupo control y 22 en el inmunizado) no relacionadas con VPH-16 frente a 10 relacionadas con VPH-16 del grupo control. El principal problema para la inmunización plenamente eficaz será conseguir una vacuna polivalente que proteja simultáneamente frente a distintos tipos de VPH. Aún demostrándose la eficacia de una teórica vacuna polivalente para los cuatro o cinco tipos de VPH de alto riesgo más frecuentes (de momento, la vacuna tetravalente de Villa, *et al.*<sup>20</sup> incluye los dos tipos para condilomas, 6 y 11, y dos para cáncer de cérvix, 16 y 18) sólo conseguiríamos abarcar hasta el 80% de los casos, pero no más. Además se tendrá que tener en cuenta la distribución epidemiológica regional de los diferentes tipos. Una vacuna con los 7 tipos más frecuentes conseguiría una tasa de protección de aproximadamente el 87% de casos, sin apenas diferencias entre las distintas regiones del mundo<sup>23</sup>. Si queremos acercarnos al 100% de protección teórica total, deberían incluirse un número demasiado elevado de tipos VPH diferentes, lo que puede complicar en exceso el proceso de elaboración, los costes y la propia eficacia. Consecuentemente con lo expuesto, se plantean cuestiones que entran en el terreno de la ética y la salud pública. Ante una vacuna que va a dejar un porcentaje apreciable de casos sin protección, ¿aceptarán los gestores de políticas sanitario-preventivas, los médicos y las propias mujeres abandonar los esquemas de cribado cervical sabiendo que aparecerán casos residuales de cáncer de cérvix en un número no marginal? En

caso de respuesta negativa, ¿cómo va a ser el cribado o cómo va a poder soportar un sistema de salud público el peso de la inmunización generalizada, que tal vez deba incluir a los varones, y del cribado sistemático simultáneamente<sup>22</sup>. Es más, si no se abandona el cribado se asume en cierto sentido un fracaso de la política de inmunización generalizada.

Se estima que anualmente se diagnostican más de 500.000 nuevos casos de cáncer cervical, el 80% en países pobres sin políticas de cribado. Más allá del interés que ha despertado la vacuna en países desarrollados, el gran beneficio de las vacunas podría obtenerse en muchos de estos países en vías de desarrollo, con tasas de cáncer cervical muy elevadas y en los cuales el cribado cervical apenas está implantado<sup>24</sup>. La vacunación sistemática en estas zonas puede reducir de manera muy notoria las tasas de cáncer cervical, siempre que el coste pueda ser asumible. En este sentido, los estudios de coste-beneficio son aún limitados.

El momento de la inmunización se pretende que sea en la adolescencia, antes de iniciar las primeras relaciones sexuales, pero también podría vacunarse cualquier mujer sin historia de CIN reciente y que sea VPH-negativa. Sin embargo, como sugieren algunos de los hallazgos de los estudios cabe la posibilidad de considerar la inmunoterapia aún en infección presente, lo que abre la expectativa a la vacunación sin la comprobación previa fehaciente de la ausencia de infección VPH. La vacunación de los varones queda fuera del ámbito de esta revisión, aunque modelos matemáticos infieren mayor eficacia en la reducción del cáncer de cérvix si la vacunación se hace extensiva a los varones<sup>22</sup>. Por otra parte, las vacunas que incluyen VPH 6 y 11 para la protección de condilomas van dirigidas potencialmente a ambos sexos.

Finalmente, los análisis de coste/beneficio frente a las estrategias actuales de prevención del cáncer de cérvix, sobre todo si se hacen necesarias dosis de recuerdo y determinaciones seriadas de VPH-DNA en epitelios cervicales resultaran cruciales. En este sentido, si la ratio coste/beneficio resulta favorable las repercusiones en términos de salud pública pueden teóricamente ser muy relevantes, especialmente para países en vías de desarrollo.

En cualquier caso, como primeros pasos de un camino que parece recorrerse más rápidamente de lo que en un principio cabría suponer, los resultados de estos estudios suponen un avance firme en lo que puede ser la próxima inmunoterapia preventiva frente al cáncer cervical.

## Bibliografía

1. Bosch FX, de Sanjose S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer-burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;(31):3-13.
2. Zhou J, Sun XY, Stenzel DJ, Frazer IH. Expression of vaccinia recombinant HPV 16 L1 and L2 ORF proteins in epithelial cells is sufficient for assembly of HPV virion-like particles. *Virology* 1991;185(1):251-7.
3. Hagensee ME, Yaegashi N, Galloway DA. Self-assembly of human papillomavirus type 1 capsids by expression of the L1 protein alone or by coexpression of the L1 and L2 capsid proteins. *J Virol* 1993;67(1):315-22.
4. Carter JJ, Hagensee MB, Lee SK, McKnight B, Koutsky LA, Galloway DA. Use of HPV 1 capsids produced by recombinant vaccinia viruses in an ELISA to detect serum antibodies in people with foot warts. *Virology* 1994;199(2):284-91.
5. Hines JF, Ghim SJ, Christensen ND, Kreider JW, Barnes WA, Schlegel R, Jenson AB. The expressed L1 proteins of HPV-1, HPV-6, and HPV-11 display type-specific epitopes with native conformation and reactivity with neutralizing and nonneutralizing antibodies. *Pathobiology* 1994;62(4):165-71.
6. Borysiewicz LK, Fiander A, Nimako M, Man S, Wilkinson GW, Westmoreland D, et al. A recombinant vaccinia virus encoding human papillomavirus types 16 and 18, E6 and E7 proteins as immunotherapy for cervical cancer. *Lancet* 1996; 347(9014):1523-7.
7. Galloway DA. Papillomavirus oncoproteins as vaccine candidates. *Lancet* 1996;347(9014):1498-9.
8. Bubenik J. Therapeutic vaccines against HPV16-associated tumors. Minireview. *Neoplasia* 2002;49(5):285-9.
9. Kaufmann AM, Stern PL, Rankin EM, Sommer H, Nuessler V, Schneider A, et al. Safety and immunogenicity of TA-HPV, a recombinant vaccinia virus expressing modified human papillomavirus (HPV)-16 and HPV-18 E6 and E7 genes, in women with progressive cervical cancer. *Clin Cancer Res* 2002; 8(12):3676-85.
10. Galloway DA. Papillomavirus vaccines in clinical trials. *Lancet Infect Dis* 2003;3(8):469-75.
11. Roden R, Wu TC. Preventative and therapeutic vaccines for cervical cancer. *Expert Rev Vaccines* 2003;2(4): 495-516.
12. Rohan TE, Burk RD, Franco EL. Toward a reduction of the global burden of cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189(4 Suppl):S37-9.
13. Stanley M. Immune intervention in HPV infections: current progress and future developments. *Expert Rev Vaccines* 2003;2(5):615-7.
14. Jansen KU, Shaw AR. Human papillomavirus vaccines and prevention of cervical cancer. *Annu Rev Med* 2004; 55:319-31.
15. Schreckenberger C, Kaufmann AM. Vaccination strategies for the treatment and prevention of cervical cancer. *Curr Opin Oncol* 2004;16(5):485-91.
16. Franco EL, Harper DM. Vaccination against human papillomavirus infection: a new paradigm in cervical cancer control. *Vaccine* 2005;23(17-18):2388-94.
17. Padilla-Paz LA. Human papillomavirus vaccine: history, immunology, current status, and future prospects. *Clin Obstet Gynecol* 2005;48(1):226-40.
18. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002; 347(21):1645-51.
19. 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(9447): 1757-65.
20. 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(5):271-8.
21. Poland GA, Jacobson RM, Koutsky LA, Tamms GM, Railkar R, Smith JF, et al. Immunogenicity and reactogenicity of a novel vaccine for human papillomavirus 16: a 2-year randomized controlled clinical trial. *Mayo Clin Proc* 2005;80(5):601-10.
22. Hughes JP, Garnett GP, Koutsky L. The theoretical population-level impact of a prophylactic human papilloma virus vaccine. *Epidemiology* 2002;13(6): 631-9.
23. Munoz N, Bosch FX, Castellsague X, Diaz M, de Sanjose S, Hammouda D, Shah KV, Meijer CJ. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004;111(2):278-85.
24. Franceschi S, Clifford G, Plummer M. Prospects for primary prevention of cervical cancer in developing countries. *Salud Publica Mex* 2003;45 Suppl 3: S430-6.