

# Biomédica Instituto Nacional de Salud

Volumen 26, No. 4 - Bogotá, D. C., Colombia - Diciembre, 2006

---

## Editorial

### **Nuevas perspectivas para la prevención del cáncer de cuello uterino basadas en el virus del papiloma humano**

El cáncer de cuello uterino es el segundo más frecuente en mujeres y una de las causas más importantes de años perdidos de vida potencial, toda vez que afecta una gran proporción de mujeres jóvenes y de edad media. Anualmente, en el mundo se diagnostica medio millón de casos y mueren 274.000 mujeres por esta causa. Es un problema importante de salud pública en los países en desarrollo, en donde ocurre el 83% de estos casos y estas muertes. En Colombia en el 2002 se diagnosticaron 6.815 casos nuevos y murieron 3.300 mujeres, es decir, mueren diariamente 9 mujeres por esta causa. El 70% de los casos nuevos y el 80% de las muertes se presentaron en mujeres mayores de 45 años (1).

En la mayoría de los países desarrollados, la incidencia y la mortalidad del cáncer de cuello uterino ha disminuido hasta en 70%, en parte, gracias a los programas de tamización bien organizados que cubren la mayoría de las mujeres en riesgo, complementados por un buen diagnóstico y tratamiento de las lesiones precancerosas y un buen control de calidad de todas las etapas. Programas de tamizaje con estas características no son fáciles de organizar y son costosos y no existen en Colombia ni en la mayoría de los países en desarrollo. Se prevé que en los países en desarrollo la incidencia de cáncer de cuello uterino continuará aumentando debido al envejecimiento de la población y a la ausencia de programas eficaces de tamizaje (2).

La identificación del virus del papiloma humano (VPH) como la causa principal y necesaria (3) del cáncer de cuello uterino ha abierto nuevas perspectivas para la prevención en dos frentes principales: en la prevención primaria, gracias a la introducción de vacunas profilácticas, y en la prevención secundaria, integrando las pruebas de detección de VPH en los programas de tamizaje.

El VPH es un virus ADN pequeño de una amplia diversidad molecular; hasta la fecha se han identificado 120 genotipos. El mecanismo patológico más importante es su capacidad de inducir proliferación celular, la cual en la mayoría de las ocasiones es benigna pero en otras puede llevar a un crecimiento celular incontrolado que termina en cáncer. Infecta los epitelios y las mucosas de los órganos genitales, los tractos respiratorio y digestivo superiores y en la piel. Con relación a su potencial oncogénico se consideran dos grandes grupos de VPH: el grupo de alto riesgo, o tipos oncogénicos, cuyos prototipos son los VPH 16 y 18, y los de bajo riesgo cuyos prototipos son los VPH 6 y 11. En los órganos genitales los VPH de bajo riesgo causan las verrugas genitales o condilomas, y los tipos de alto riesgo causan los cánceres de cuello uterino, ano, pene, vulva y vagina. En el tracto respiratorio y digestivo, los tipos de bajo riesgo causan lesiones proliferativas benignas como la papilomatosis respiratoria recurrente que ocasiona la muerte debida a la obstrucción de las vías respiratorias, y lesiones orales como la hiperplasia epitelial focal; los tipos de alto riesgo son los agentes causales de una cierta proporción de cánceres de la cavidad oral, de la faringe y las amígdalas. En la piel causan cáncer escamocelular que se presenta con mayor frecuencia en los pacientes con epidermodisplasia verruciforme, una enfermedad rara y hereditaria (4).

La infección genital por VPH se adquiere por la vía sexual; por esta razón, la mayor frecuencia ocurre después del inicio de las relaciones sexuales, entre los 15 y los 25 años; luego, disminuye con la edad para aumentar de nuevo después de la cuarta o quinta década, sobre todo en los países latinoamericanos

(5). El principal factor de riesgo es el número de compañeros sexuales; entre más parejas sexuales, mayor es el riesgo de adquirir la infección (6). Es una de las enfermedades de transmisión más frecuentes; se estima que 70% de las personas con actividad sexual normal adquieren la infección a lo largo de la vida. Afortunadamente, la mayoría de estas infecciones son asintomáticas y se resuelven espontáneamente, sólo una pequeña proporción se manifiesta clínica o microscópicamente como lesiones de bajo grado que, usualmente, se resuelven de manera espontánea, o lesiones precancerosas de alto grado que tienen mayor riesgo de progresar hacia cáncer.

He tenido el privilegio de ser uno de los investigadores responsables por los grandes adelantos que han revolucionado el campo de la prevención del cáncer de cuello uterino. Mi aporte esencial ha sido en la epidemiología del VPH y de este cáncer. Desde mi antigua Unidad de Epidemiología en la *Internacional Agency for Research on Cancer* (IARC) en Lyon, Francia, diseñé y dirigí varios estudios de epidemiología molecular en unos 25 países del mundo. Las conclusiones principales de estos estudios se pueden resumir así:

- 1- Una prevalencia de 99,7% de VPH en cáncer de cuello uterino tanto del tipo escamoso como del adenocarcinoma en todas las regiones geográficas estudiadas y en países con alta incidencia de cáncer de cuello uterino, como los países latinoamericanos y africanos, en países de bajo riesgo como España, y países de riesgo intermedio como Filipinas y Tailandia, nos llevó a concluir que el VPH es no sólo la causa central sino también necesaria de este cáncer (3).
- 2- Propuse una clasificación epidemiológica de los varios tipos de VPH asociados con el cáncer de cuello uterino: 15 tipos fueron clasificados como de alto riesgo o tipos oncogénicos (VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82), 12 tipos fueron clasificados de bajo riesgo (VPH 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 y CP6108) y 3 tipos como probablemente carcinogénicos (VPH 23, 53 y 66) (7). Recientemente he propuesto una pequeña modificación de esta clasificación moviendo los tres últimos tipos de alto riesgo, que son los de menor prevalencia (68, 73 y 82) al grupo de probablemente carcinogénicos (8).
- 3- Dos de los tipos oncogénicos de VPH (16 y 18) son los responsables de 70% de los cánceres de cuello uterino a nivel mundial, y de 65% en América Latina. Siguen en orden descendente de frecuencia VPH 45, 31, 33, 52, 58 y 35. Estos 8 tipos de VPH son responsables de 90% de los cánceres de cuello uterino a nivel mundial (9). Esta información fue esencial para decidir qué tipos de VPH irían en la fabricación de las vacunas.
- 4- El VPH es una causa necesaria pero no suficiente de cáncer de cuello uterino pues sólo una pequeña proporción de mujeres infectadas con VPH evolucionan a cáncer de cuello uterino. Nuestros estudios identificaron los siguientes cofactores que aumentan el riesgo de progresar de infección hacia cáncer: tabaco, paridad alta, uso prolongado de contraceptivos orales y coinfecciones con herpes genital y *Chlamydia trachomatis* (10).

Con estos antecedentes, revisaré brevemente el estado actual del desarrollo de las vacunas profilácticas. El principio fundamental de estas vacunas es la inhibición de la entrada del virus a la célula hospedera, usualmente mediante la inducción de anticuerpos neutralizantes. En el caso del VPH, en la década de los 90 se logró la producción *in vitro* de las *virus-like particles* (VLP) o partículas similares al virus, las cuales son estructural y antigénicamente similares a los viriones nativos pero que no contienen el genoma del virus y, por lo tanto, no tienen la capacidad de replicarse, causar infección y, mucho menos, cáncer. Estas partículas son producidas mediante la expresión del gen *L1*, el cual codifica para la proteína mayor de la cápside, en sistemas recombinantes como baculovirus, levaduras y bacterias.

Hasta el momento se han desarrollado dos vacunas profilácticas: una cuadrivalente (Gardasil®, Merck and Co., Inc.) que contiene VLP de dos genotipos de alto riesgo (16 y 18), responsables del 70% de los

cánceres de cuello uterino, y dos de bajo riesgo (11 y 6), responsables del 90% de las verrugas genitales y de la papilomatosis respiratoria recurrente, y una vacuna bivalente (Cervarix®, GlaxoSmithKline Biologicals) que contiene VLP de VPH16 y 18.

Los ensayos clínicos controlados y aleatorios han demostrado que ambas vacunas son eficaces, seguras e inmunogénicas, pues no producen efectos adversos serios e inducen una fuerte respuesta humoral con títulos de anticuerpos neutralizantes mucho más altos que los inducidos por una infección natural. El indicador final primario de evaluación de eficacia idealmente debería ser la prevención del cáncer; sin embargo, es imposible usar el cáncer de cuello uterino como punto de evaluación, pues no sería ético observar mujeres hasta que desarrollen el cáncer de cuello uterino. Por esta razón, la Organización Mundial de la Salud y la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos recomendaron las lesiones precancerosas de alto grado (NIC 23- VIN 2-3, VaIN 2-3) como puntos finales de evaluación de los ensayos fase 3.

La vacuna cuadrivalente (Gardasil®, Merck and Co., Inc.) se está evaluando en 29.000 individuos de 33 países a través del mundo. Los resultados de los ensayos de fases 2 y 3 en mujeres de 16 a 26 años no expuestas a los cuatro tipos virales, han demostrado una eficacia del 99% al 100% para la protección contra la infección, las lesiones precancerosas de alto grado del cuello uterino (NIC 2-3), de la vulva y vagina causadas por VPH16 y 18 y contra las verrugas genitales causadas por VPH6 y 11. Con base en los excelentes resultados anteriores esta vacuna, se ha aprobado en Estados Unidos, Canadá, Australia, Nueva Zelanda, Brasil, México, Perú, Argentina, Taiwán, Malasia, Chad, Togo y en los países europeos, y se espera que lo será en Colombia a finales del 2006 o principios del 2007. En la mayoría de estos países también se ha aprobado también para uso en hombres (11, 12).

La vacuna bivalente (Cervarix®, GlaxoSmithKline Biologicals) contiene VLP de VPH16 y 18 y su eficacia se está evaluando en ensayos fase 3 en unas 25.000 mujeres de 15 a 25 años en 25 países. Aún no hay resultados de fase 3 de la vacuna bivalente pero los publicados de ensayos fase 2 indican que la eficacia de esta vacuna para la prevención de infección incidente y lesiones preneoplásicas del cuello uterino es del 98% y el 100% (13). No se sabe cuánto tiempo durará la protección conferida por ambas vacunas, pero los resultados publicados muestran que la protección dura, al menos, de 4 a 5 años. La estabilidad de los títulos de anticuerpos después de 18 meses de la primera inyección hace pensar que la protección será de larga duración. A las mujeres que han participado en los ensayos con la vacuna cuadrivalente en los países escandinavos se les hará seguimiento por varias décadas para determinar la protección a largo plazo.

La edad recomendada para la vacunación variará de país a país; en Estados Unidos está siendo recomendada en uso rutinario en niñas de 11 a 12 años, aunque las recomendaciones también cobijan niñas desde los 9 años y mujeres jóvenes entre los 13 y los 26. En Australia, la vacuna se ha aprobado para niñas y mujeres de 9 a 26 años y para niños de 9 a 15. La edad promedio de inicio de las relaciones sexuales en las diferentes poblaciones será un elemento importante en las recomendaciones de la edad de vacunación.

Claramente, el descubrimiento, desarrollo y evaluación de una vacuna contra el VPH constituye uno de los avances más importantes en la prevención del cáncer de cuello uterino. Un elemento importante que se debe considerar en la introducción de estas vacunas en los países pobres, que son los que más las necesitan, es el precio. En Norteamérica y Europa el precio de catálogo de las tres dosis de la vacuna cuadrivalente es de US\$ 360, lo cual es prohibitivo para los países pobres. Las dos compañías productoras de la vacuna han expresado su interés en facilitar la introducción de ellas a los países en vías de desarrollo negociando los precios o trabajando junto a otras organizaciones tales como el *Program of Appropriate Technology in Health* (PATH) y la Fundación Gates. Esperamos que la tragedia que vivimos con la introducción tardía de la vacuna contra la hepatitis B a los países que más la necesitaban, no se repita.

Finalmente, debemos tener en mente que estas vacunas solucionan gran parte del problema, pues en condiciones ideales sólo pueden prevenir los cánceres causados por VPH 16 y 18 (70%) y, por consiguiente, los programas de prevención deben ser complementados con un buen programa de tamizaje. Como mencioné anteriormente, los buenos programas basados en citología han sido difíciles de organizar en los países en desarrollo; en estos países debemos, entonces, considerar estrategias nuevas basadas en baja tecnología, como la inspección visual con ácido acético o lugol o las nuevas pruebas rápidas y baratas de detección de VPH que PATH está desarrollando y que planea evaluar el próximo año en India y China (14). El uso de una de estas pruebas seguido inmediatamente por el tratamiento de las lesiones precancerosas detectadas (estrategia de ver y tratar) junto con la vacunación de las adolescentes y las mujeres jóvenes, podría ser la solución ideal para los países en desarrollo.

### Agradecimientos

A Gloria I. Sánchez del Grupo de Infección y Cáncer de la Universidad de Antioquia por su gran ayuda en la preparación de este manuscrito.

Nubia Muñoz, M.D., M.P.H., IARC, Lyon, Francia

### Referencias

1. **Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM.** GLOBOCAN 2002. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. CancerBase No. 5, version 2.0. IARC; 2004.
2. **Parkin DM, Bray F.** Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006;24 (Suppl. 3):S11-25.
3. **Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV et al.** Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-9.
4. **Bernard HU.** The clinical importance of the nomenclature, evolution and taxonomy of human papillomaviruses. *J Clin Virol* 2005;32(Suppl.1):S1-6.
5. **Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Muñoz, N, Snijders PJ, Vaccarella S 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.
6. **Muñoz, N, Mendez F, Posso H, Molano M, van den Brule AJ, Ronderos M, et al.** Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. *J Infect Dis* 2004;190:2077-87.
7. **Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Caltellsagué X, Shah KV et al.** Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-27.
8. **Muñoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, Gissmann L.** HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006;24(Suppl.3):S1-S10.
9. **Muñoz, N, Bosch FX, Castellsague X, Diaz M, de Sanjose S, Hammouda D et al.** Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004;111:278-85.
10. **Castellsague X, Muñoz N.** Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis—role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;31:20-8.
11. **Koutsky LA, Harper DM.** Current findings from prophylactic HPV vaccine trials. *Vaccine* 2006;24 (Suppl.3):S114-21.
12. **Food and Drug Administration, Public Health Service, Department of Health and Human Services.** Quadrivalent Human Papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) Recombinant vaccine Gardasil®. Product Approval Information - Licensing Action. June 8, 2006. [Consultado: 3 de noviembre de 2006]. Disponible en: <http://www.fda.gov/cber/approvltr/hpvmer060806L.htm>
13. **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.
14. **Cuzick J, Mayrand MH, Ronco G, Snijders P, Wardle J.** New dimensions in cervical cancer screening. *Vaccine* 2006;24 (Suppl.3):S90-7.