

Vacuna contra el Virus del Papil.loma Humà: una vacuna per a la prevenció del càncer?

Eva Comín Bertrán

Grup de Malalties Infeccioses PAPPS- semFYC

CAP Pare Claret - Barcelona

Epidemiologia del VPH

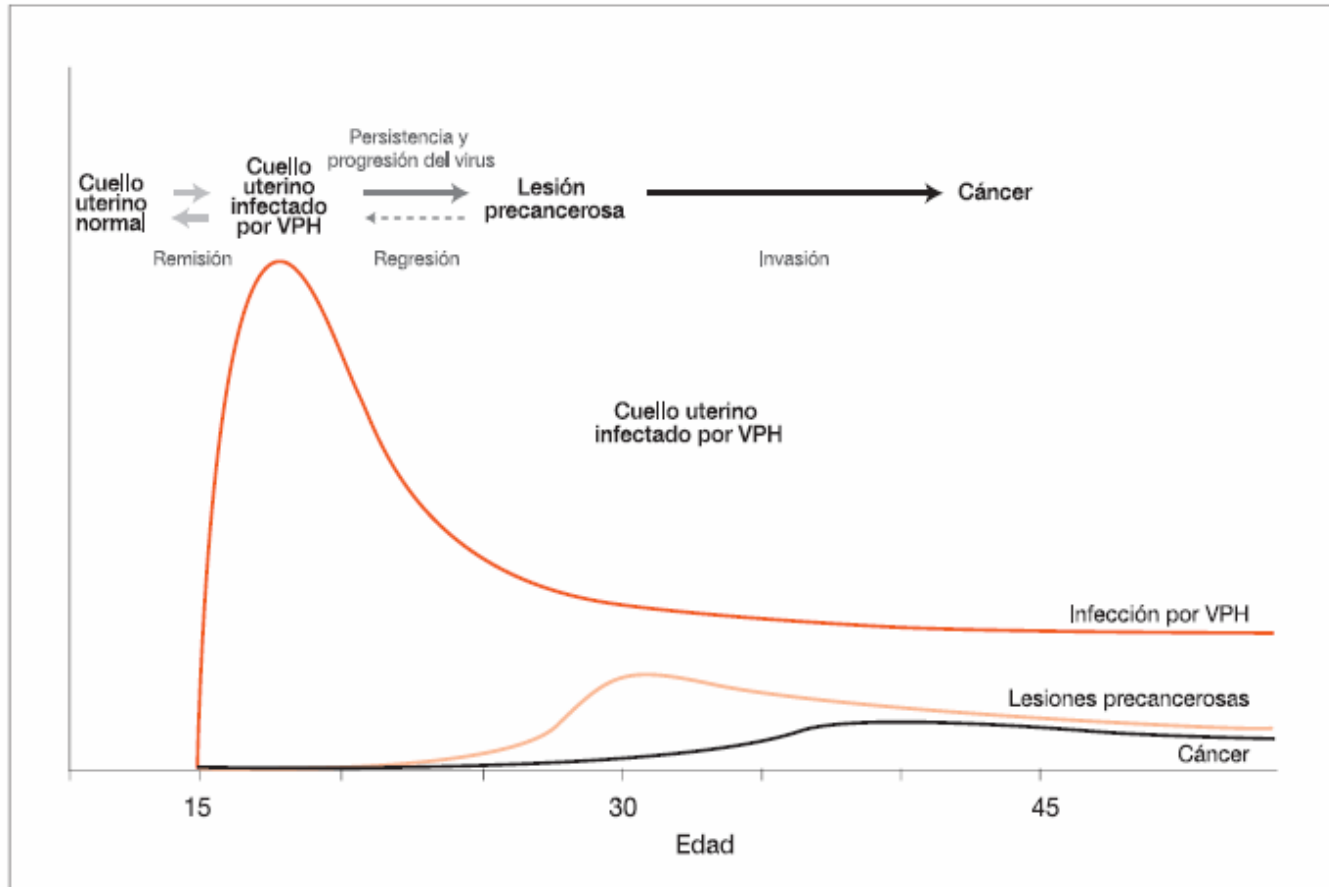
El virus del papil·loma humà (VPH) és l'agent causal de la malaltia de transmissió sexual (ETS) més freqüent a nivell mundial

Epidemiologia

- Relació demostrada entre la infecció per alguns tipus del VPH i el càncer de cèrvix i altres tumors del tracte anogenital masculí i femení
- El VPH es troba:
 - 100% càncer de cèrvix
 - 30-70 % c. de vulva
 - 40-50% c. vaginals
 - 40-80% c. de penis
 - 90 % tumors del canal anal
 - 12-25% càncer de la cavitat oral i orofaringe

-
- La presència del virus és una causa **necessària** però **no suficient** per al desenvolupament del càncer de cèrvix i les seves lesions precursoras
 - La major part de les infeccions cursen de forma asimptomàtica
 - El 80-90% dels casos es resolen espontàniament, mentre que els casos restants evolucionen a lesions displàsiques o neoplàsia
-

Figura 1. Prevalencia de la infección por VPH, las lesiones precancerosas y el cáncer cervicouterino, por edad de las mujeres.



Fuente: Schiffman M, Castle PE. The promise of global cervical-cancer prevention. *New England Journal of Medicine*, 2005, 353(20): 2101–2103. (© 2005 Massachusetts Medical Society. Adaptación autorizada.)

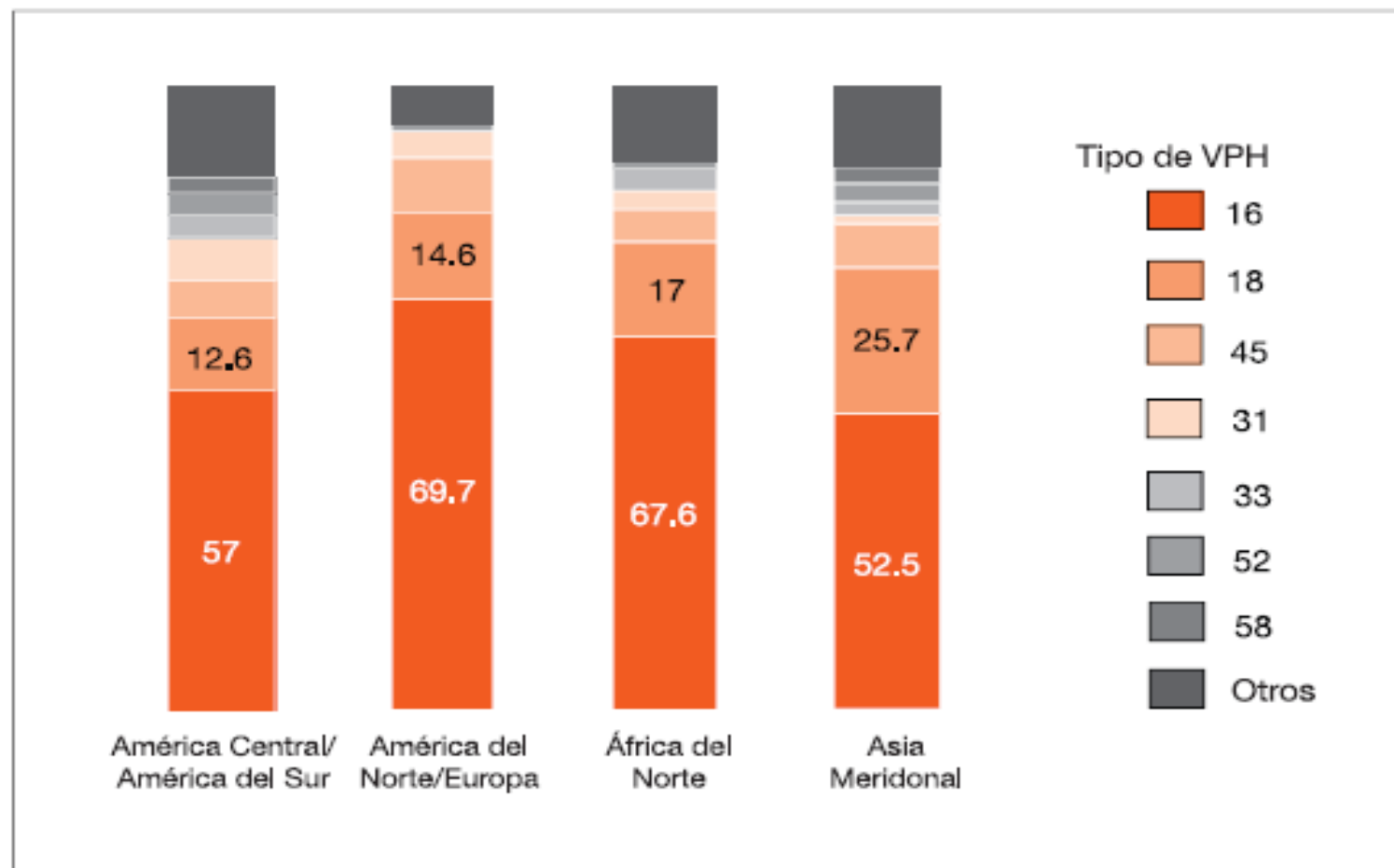
Factors relacionats amb l'evolució de la infecció

- Immunitat de l'hoste
 - Estil de vida:
 - inici precoç de les relacions sexuals
 - nombre de parelles sexuals
 - contacte amb parelles d'alt risc
 - elevada paritat
 - consum de tabac
 - ús prolongat d'anticonceptius orals
 - Antecedents d'infecció amb el Virus de l'Herpes simple tipus 2 o *Chlamydia trachomatis*
-

Tipus de VPH

Baix Risc Oncogènic	Alt Risc Oncogènic
6,11 40,42,43, 44,54,61,70,72,81	16,18 31,33,35,39,45,51 52,56,58,59,68,69,73,82

Figura 2. Prevalencia (%) de distintos tipos de VPH en mujeres con cáncer, por región



Fuente de los datos: Muñoz N et al. Against which human papillomavirus type shall we vaccinate and screen? The international perspective. *International Journal of Cancer*, 2004, 111:278–285.

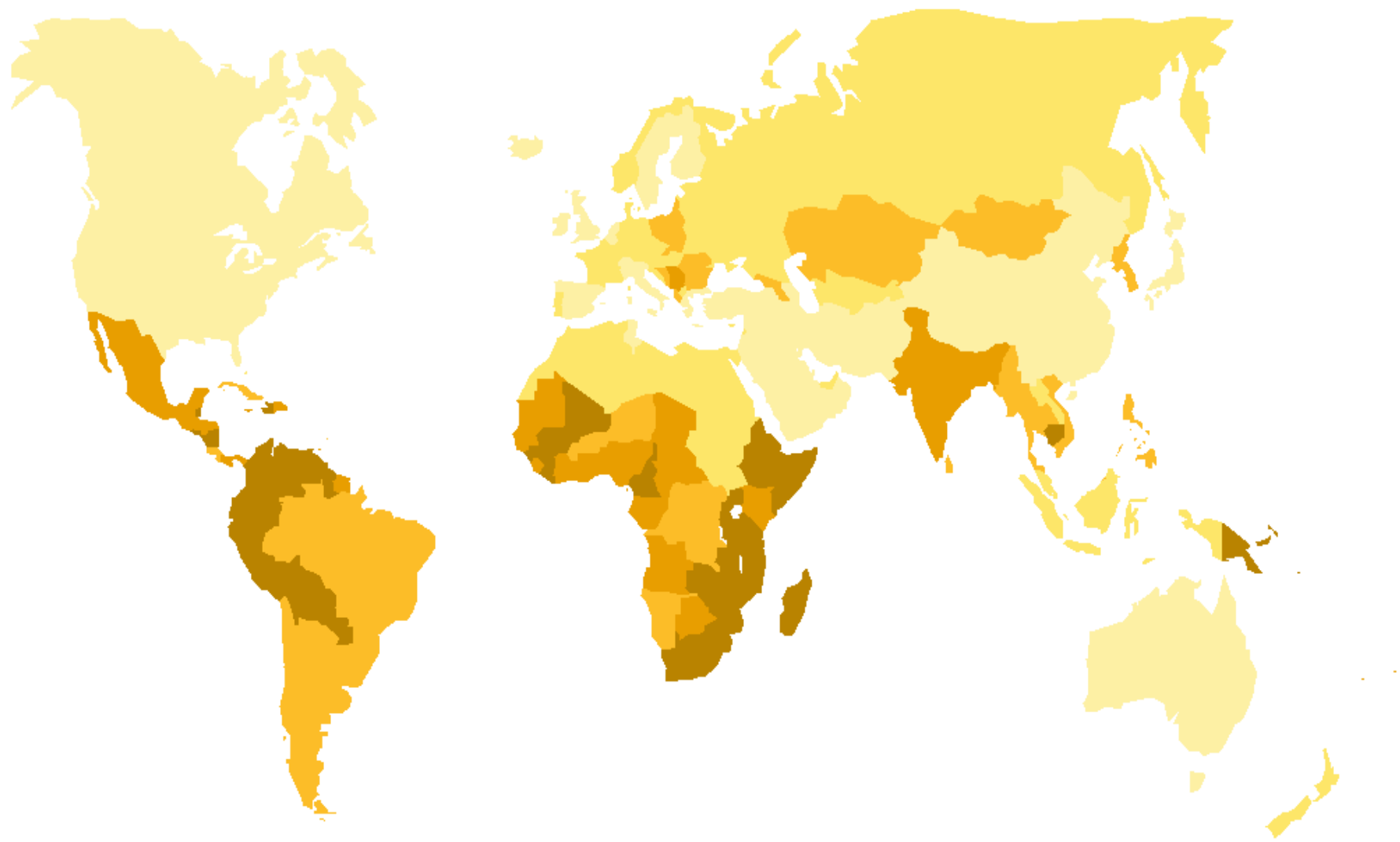
Epidemiologia del càncer de cèrvix

Any 2000:

- ❑ 470.606 nous casos de càncer de cèrvix a nivell mundial
- ❑ 233.372 morts, el 80% d'elles en països amb baixos ingressos
- ❑ constitueix, junt amb el càncer de mama, la principal neoplàsia entre dones

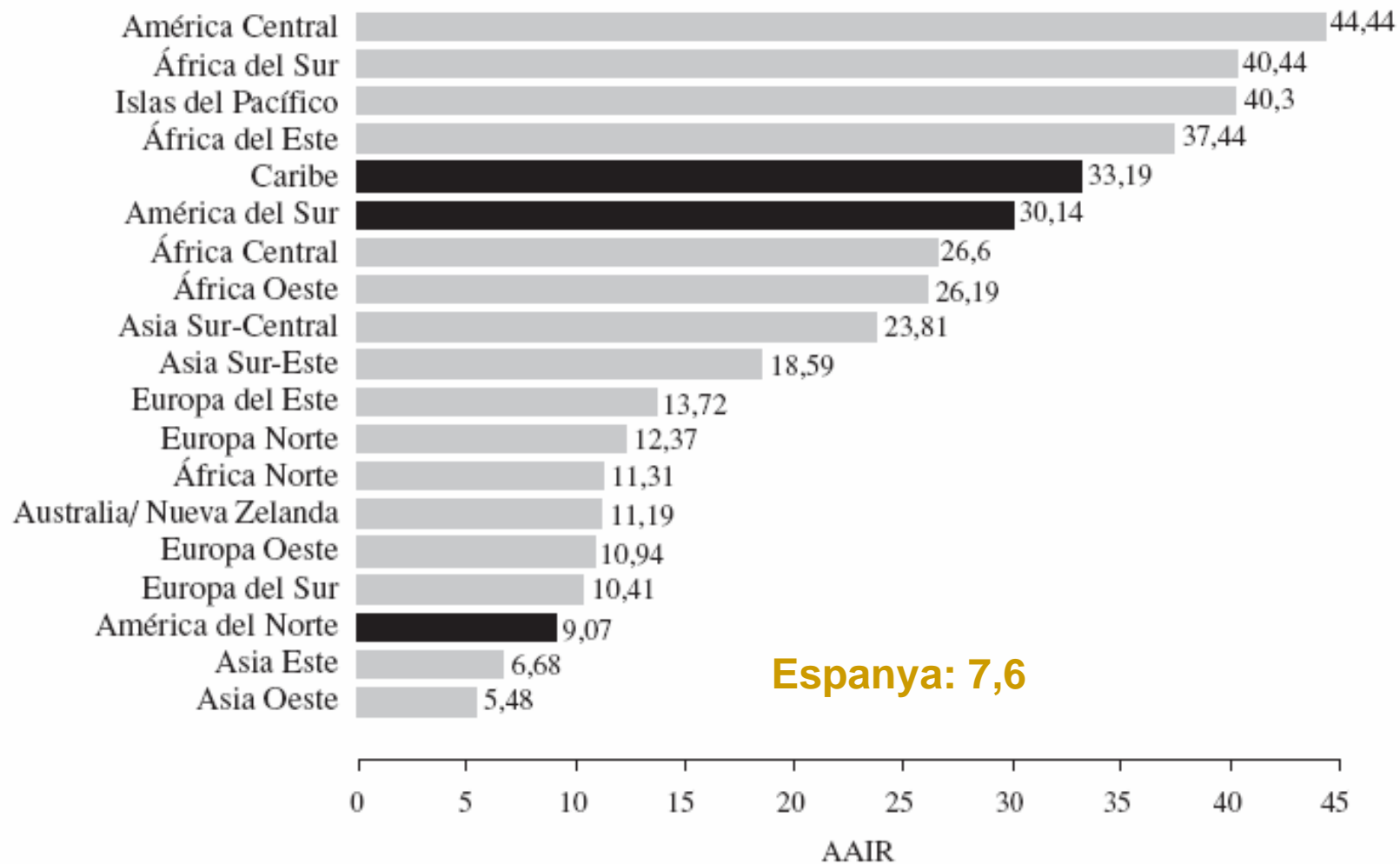
Epidemiologia del càncer de cèrvix- Espanya

- Espanya es un dels països amb una menor incidència i mortalitat per càncer de cèrvix (2002):
 - 7,6 nous casos / 100.000 dones / any
 - 2,2 morts / 100.000 dones / any
- Entre 700.000 i 1,4 milions de dones (3-6%) estan infectades pel VPH



■ < 9.4 ■ < 16.8 ■ < 25.8 ■ < 33.4 ■ < 87.3

GLOBOCAN 2002, IARC



Ref. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM, editores. Globocan 2000.

Figura 1. Tasas de incidencia de cáncer de cuello uterino por área geográfica ajustadas por edad.

Estat actual de la prevenció del càncer de cèrvix

La introducció del cribratge del càncer de cèrvix i les seves lesions precursoras ha suposat una important reducció en la incidència de càncer de cèrvix als països desenvolupats, però no als països en desenvolupament on l'accessibilitat al cribratge es molt menor

Vacunes contra el VPH

- Vacunes inactivades de proteïnes recombinants :

70% n. cèrvix

- **Bivalent:** tipus 16 i 18

- **Tetraivalent:** tipus 16 i 18

25% espanyoles infectades

6 i 11 (berrugues genitals)

- Possible immunitat creuada de la vacuna bivalent amb altres genotips de VPH d'alt grau (VPH 45 y VPH 31) ?

Població estudiada

- 60.000 dones de 40 països
 - Dones: 15 i 26 anys
 - Nens i adolescents d'ambdós sexes de 9 a 15 anys: no diferències en la seroconversió
 - No estudis publicats en homes adults
 - Taxa de seroconversió: 100%
-

Pauta de vacunació

3 dosis via IM

- **Gardasil** (tetravalent): 0, 2 i 6 mesos
- **Cervarix** (bivalent): 0, 1 i 6 mesos
Administrades entre 6 i 12 mesos

- No contenen tiomersal ni antibiòtics
- Autorització en dones entre:
 - Gardasil: 9-26a
 - Cervarix >9 anys
- Evitar en embarassades, no cal interrupció embaràs
- Gardasil es pot administrar durant la lactància
- Dispensació en farmàcies amb recepta mèdica

Vacunes contra el VPH

- 10.000.000 dosis administrades
- Durada de l'efectivitat: mínim 4,5 anys
- Seguretat:
 - No s'han observat efectes secundaris rellevants (dolor local, eritema, *cefalea*, *miàlgies*...)
 - Noves alertes (pendent confirmar):
 - S. Guillain-Barré?
 - Morts (trombosis)?
 - Síncopes - reaccions vasovagals?

Vacunes contra el VPH

- Es desconeix si **Gardasil** i **Cervarix** són intercanviables
- La informació sobre **Cervarix** és més limitada
- Administració conjunta de **Gardasil** amb altres vacunes:
 - Es pot administrar conjuntament amb la vacuna de la hepatitis B, però esta pendent estudiar la compatibilitat amb altres vacunes
 - Interacciona amb la vacuna antimeningocòccica tetravalent (USA)?
- Cost Gardasil: elevat (312€ - 465€ 3 dosis)

Eficàcia de la vacuna tetravalent

Prevenió: genotips inclosos a la vacuna

- Infeccions persistents pels genotips inclosos a la vacuna
- Lesions precursoras del càncer de cèrvix (CIN2/3)
- Manifestacions precoces de l'adenocarcinoma de cèrvix
- Displàsies vulvars d'alt grau (VIN2/3)*
- Berrugues genitals externes-condilomes *

*no indicació bivalent

Vacuna tetravalent- Eficàcia:

- | | |
|---------------------------|-------------|
| ■ Infecció persistent | ■ 93-100% |
| ■ CIN 2/3 o AIS | ■ 92,9-100% |
| ■ Berrugues genitals ext. | ■ 93,7-100% |
| ■ Neoplàsia vulvar | ■ 41,4-100% |
| ■ Neoplàsia vaginal | ■ 0-100% |

L'eficàcia disminueix en estudis en població general: pacients prèviament infectats?

Vacuna VPH

- La magnitud de l'efecte de la immunització en la incidència de càncer de cèrvix només es podrà observar a llarg termini, atesa la llarga latència de la infecció pel VPH fins a desenvolupar la malaltia
 - La vacuna és **preventiva**: s'està investigant el desenvolupament de vacunes terapèutiques
-

Vacuna VPH

- La vacuna és efectiva per a prevenir lesions si s'administra **abans** de la infecció, però no modifica l'evolució de la malaltia un cop s'ha produït el contagi- **no és terapèutica**
 - Estratègia vacunal: immunització en la preadolescència abans de l'inici de l'activitat sexual
-

Qüestions pendents

- **Efectivitat i eficiència** a llarg termini de la vacuna
 - **Durada** de la immunitat produïda
 - Possibilitat de desplaçament dels genotips predominants
 - Necessitat d'administrar **dosis de record**
 - Efectivitat en **grups específics**:
 - Embarassades
 - Immunodeprimits (VIH)
 - Homes
 - Dones d'edats superiors a les prioritzades
 - Homosexuals
 - Seguretat de les vacunes
 - Inclusió d'un major nombre de genotips d'alt risc oncogènic
 - Vacunes combinades preventives i terapèutiques alhora
-

Si la vacuna es demostrés realment efectiva per a reduir la prevalença de càncer de cèrvix, el valor predictiu de la prova de Papanicolau també disminuiria, de forma que podria ser necessari canviar els mètodes de detecció precoç per altres més sensibles i més cars (prova del VPH)

¿Cal vacunar a

Espanya?

Ministerio de Sanidad y Consumo/ Consejo Interterritorial del SNS

El *Consejo Interterritorial* ha aprobado la inclusión de la vacuna del VPH en el calendario vacunal del SNS

Ministerio de Sanidad y Consumo/ Consejo Interterritorial del SNS

- Vacunar: nenes entre 11 i 14 anys, en una **única** cohort que decidirà la *Comisión de Salud Pública*
 - La vacunació s'implantarà abans de 2010 segons necessitats, prioritats i logística de cada CCAA
 - Prevenció del càncer de cèrvix:
 - detecció precoç mitjançant cribratge sistemàtic
 - educació sanitària i sexual
 - utilització de mesures profilàctiques per a evitar el contagi d'infeccions de transmissió sexual
-

Ministerio de Sanidad y Consumo

- **S'establirà un sistema de vigilància:**
 - evolució dels genotips circulants
 - reavaluacions de l'estratègia de vacunació implantada
- **S'establirà un grup de treball:**
 - revisar recomanacions pertinents
 - establirà propostes que reforcin els programes de cribratge de càncer de cèrvix

Recomanacions del grup de Malalties Infeccioses del PAPPS

Tenint en consideració l'epidemiologia de la infecció pel VPH i del càncer de cèrvix al nostre país i les dades conegudes fins ara sobre la vacuna, creiem que la decisió d'incloure-la en el calendari vacunal és precipitada

Justificació de les recomanacions del PAPPS

- ❑ La **incidència i morbimortalitat** per neoplàsia de cèrvix és baixa al nostre país
- ❑ La vacuna no és terapèutica
- ❑ Només és eficaç per a prevenir lesions displàsiques pels genotips inclosos a la vacuna
- ❑ Es desconeix l'efectivitat **real** de la vacuna en el grup d'edat en el que se recomana la seva aplicació com a vacuna sistemàtica (9-14 anys)
- ❑ Es desconeix la durada de la immunitat i la necessitat de dosis de record
- ❑ No es disposa de dades de **seguretat** a llarg termini
- ❑ El seu **cost-efectivitat** és discutible

Justificació de las recomanacions del PAPPS

- Actualment no estem enfront una situació sanitària que faci necessària una intervenció immediata
 - L'impacte de la vacunació possiblement serà bastant menor que en els països en vies de desenvolupament
-

Recomanacions del grup de Malalties Infeccioses del PAPPS

- Existeix la necessitat de seguir investigant
 - Cal fer estudis epidemiològics i de seguiment de seguretat
 - Cal investigar l'efectivitat en altres grups: homes, immunodeprimits...
- La vacunació no substitueix la necessitat de seguir realitzant cribratge en dones vacunades i no vacunades
- La vacunació és una activitat preventiva complementària a d'altres activitats (preservatiu, cribratge...) en una **estratègia preventiva global**

Recomanacions del grup de Malalties Infeccioses del PAPPS

Quan s'inclogui la vacuna del VPH en el calendari vacunal, es recomana **restringir el seu ús únicament** a les indicacions aprovades pel *Consejo Interterritorial*

La vacunació no pot substituir l'adopció de mesures preventives:

cal seguir recomanant la utilització de preservatius i la realització periòdica del cribratge de càncer de cèrvix en dones sexualment actives



Vacuna contra el Virus del Papil·loma Humà: una vacuna per a la prevenció del càncer?