

ELS PREMIS NOBEL

DE L'ANY 2008

SOBRE EL

PREMI NOBEL DE FISIOLOGIA O MEDICINA

CONCEDIT A

HARALD ZUR HAUSEN,

FRANÇOISE BARRÉ-SINOUSI

I LUC MONTAGNIER,

A CÀRREC DE FRANCESC XAVIER BOSCH,

SILVIA DE SANJOSÉ I XAVIER CASTELLSAGUÉ,

DE L'INSTITUT CATALÀ D'ONCOLOGIA (ICO)

DE BARCELONA

RESUM

56

Les vacunes contra el virus del papil·loma humà (VPH) han obert una nova dimensió en la prevenció de molts càncers, sobretot del càncer de coll uterí, que és un dels objectius més paradigmàtics a llarg termini en la prevenció del càncer. Ja fa dècades que la prevenció d'aquest càncer s'ha basat parcialment en l'expansió de la citologia cervical (test de Papanicolaou), repetida sovint en desenes de milions de dones asimptomàtiques a tot el món. La pràctica i la millora de programes de citologia cervical també han contribuït notablement a desenvolupar el concepte de cribratge de lesions precanceroses; han ajudat a desenvolupar la metodologia per a l'avaluació de programes; han establert exhaustivament les interaccions en la salut pública entre el diagnòstic precoç, el diagnòstic clínic, el tractament de lesions precanceroses, els requisits de tractament del càncer i el seguiment, i han proporcionat alguns dels primers models d'avaluació de cost-benefici d'intervencions de salut pública massives. El cribratge de lesions precanceroses cervicals mitjançant citologies repetides ha reduït significativament la incidència i la mortalitat pel càncer de coll uterí en les zones del món desenvolupat en què s'han implementat programes coordinats i ininterromputs durant períodes de temps prolongats. En aquests contextos variables, les vacunes contra el VPH han de trobar el seu espai i integrar-s'hi. Les decisions sobre el moment adequat d'introducció són essencials.

PARAULES CLAU: càncer cervical, càncer de coll uterí, VPH, virus del papil·loma humà, prevenció, revisió, vacunes.

ABSTRACT

Human papillomavirus (HPV) vaccines have opened a new perspective to the prevention of many cancers, mainly cervical cancer, one of the most paradigmatic long-term goals of cancer-prevention. For decades, prevention has been partially based on the expansion of the practice of cervical cytology (the Pap smear), which is repeated frequently in tens of millions of asymptomatic women worldwide. The practice and the improvement of programs of cervical cytology have been also instrumental in developing the concept of screening for precancerous lesions, have helped in developing the methodology for program evaluation, comprehensively establishing public-health interactions between early diagnosis, clinical diagnosis, precancer treatment, cancer treatment requirements and follow-up, and have provided some of the first models of cost-benefit evaluation of massive public-health interventions. Cervical precancer screening using repeated cytology has significantly contributed to the reduction of cervical cancer incidence and mortality in the areas of the developed world in which coordinated programs have been implemented and sustained for extended periods of time. In these variable contexts, HPV vaccines have to find their space and integration. Decisions regarding the appropriate time to introduction are essential.

KEYWORDS: cervical cancer, HPV, Human papillomavirus, prevention, screening, vaccines.

INTRODUCCIÓ

El Premi Nobel de Fisiologia o Medicina de l'any 2008 s'ha atorgat a tres científics. La meitat del premi s'ha concedit a Harald Zur Hausen, «per la descoberta dels virus que causen

el càncer cervical», i l'altra meitat, conjuntament, a Françoise Barré-Sinoussi i Luc Montagnier, «per la descoberta del virus de la immunodeficiència humana».

Harald Zur Hausen es considera l'impulsor d'un esforç massiu de recerca que va establir l'etiologia viral de molts càncers genitals, especialment del càncer cervical, i va obrir el camí al desenvolupament de vacunes per al virus del papil·loma humà (VPH), per a la prevenció primària d'aquestes malalties.

Luc Montagnier i Françoise Barré-Sinoussi van generar la prova crucial que va conduir a la identificació del virus de la immunodeficiència humana (VIH) com a agent etiològic de la sida, un virus responsable d'una de les pandèmies actuals, i van estimular la recerca de noves tècniques de diagnòsi i tractament.

Des del punt de vista de l'epidemiologia i de la salut pública, aquests virus comparteixen algunes característiques sociològiques i etiològiques importants. Una de les vies de transmissió més freqüents són els contactes sexuals i els patrons de conducta sexual individual i de la població. Aquestes pràctiques són esteses arreu del món i afecten desproporcionadament les poblacions en països en procés de desenvolupament, fet que origina grans demandes a l'agenda de la comunitat internacional.

Després de la feina fonamental dels guardonats, s'ha fet un progrés significatiu que ja ha modificat les estratègies de gestió sanitàries en diverses direccions, com ara la prevenció d'infeccions de transmissió sexual (VIH i VPH), les estratègies per aconseguir diagnòstics precoços, el tractament d'individus exposats al VIH i de dones exposades persistentment al VPH i les opcions de prevenció primària per al VPH utilitzant immunització profilàctica específica.

Tot seguit, en aquest article s'avaluen dues vacunes específiques contra el virus del papil·loma humà, Gardasil i Cer-



FIGURA 1. Harald Zur Hausen, Françoise Barré-Sinoussi i Luc Montagnier, guardonats amb el Premi Nobel de Fisiologia o Medicina de l'any 2008. (Fotos: Fundació Nobel.)

varix (noms comercials), en estudis de fase III per a la prevenció de la infecció dels tipus del VPH 16 i 18 (totes dues vacunes) i dels tipus 6 i 11 (Gardasil). Totes dues vacunes són segures i tenen la capacitat d'induir títols elevats d'anticossos i de protegir contra el desenvolupament del precàncer i el càncer de coll uterí durant un període d'almenys cinc anys. S'ha mostrat també que Gardasil protegeix contra les lesions precanceroses vulvars i vaginals i les berrugues genitals. Cervarix té també el potencial per prevenir lesions precanceroses vulvars i vaginals i contra les berrugues genitals. S'estan formulant recomanacions per introduir les vacunes contra el VPH de manera generalitzada. La població prioritària per a l'administració de la vacuna són els grups de noies en edat preadolescent i les adolescents joves. El camp en evolució de la prevenció del càncer de coll uterí requereix una introducció ràpida i generalitzada de les vacunes contra el VPH, així com l'acceleració de la provisió de les vacunes disponibles actualment a les àrees en via de desenvolupament.

Fins ara s'han comercialitzat dues vacunes contra el virus del papil·loma humà: una vacuna bivalent, que actua enfront dels tipus del VPH 16 i 18, comercialitzada amb el nom de Cervarix (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Bèlgica), i una vacuna tetravalent, que actua enfront dels tipus del VPH 6, 11, 16 i 18, que es comercialitza com a Gardasil (Merck, White House Station, Nova Jersey, EUA). Ambdues s'han autoritzat en més de vuitanta països d'arreu del món, han obtingut autoritzacions de l'Agència Europea de Medicaments (European Medicines Agency, EMA) i de l'Administració d'Aliments i Fàrmacs (Food and Drug Administration, FDA) dels EUA (en el cas de Gardasil) i se n'han distribuït i administrat diversos milions de dosis. Es disposa de resultats de la fase III de totes dues vacunes i l'any 2008 s'espera que es publiquin més resultats d'alguns dels assaigs fonamentals de la fase III de totes dues vacunes.

Els tipus del VPH 16 i 18 són responsables d'aproximadament un 70 % dels casos de càncer de coll uterí a tot el món, al voltant d'un 50 % de les neoplàsies intraepiteliales cervicals (NIC) de grau II i III i una proporció de les neoplàsies intraepiteliales vulvars (NIV) i de les neoplàsies intraepiteliales vaginals (NIVA). Els tipus del VPH 6 i 11 són responsables d'una petita proporció de les NIC de baix grau i de la majoria dels casos de berrugues genitals, una afecció no maligna que és freqüent en poblacions joves sexualment actives. Aquesta afecció requereix tractament clínic o quirúrgic i representa una càrrega sanitària important. Ocasionalment, els VPH dels tipus 6 i 11 es transmeten per via maternofilial i, amb baixa freqüència, indueixen el desenvolupament d'una infecció persistent de les vies respiratòries superiors d'aquests nens i adults joves, coneguda com a papil·lomatosi respiratòria recurrent (PRR), una malaltia que pot ser angoixant per als infants i les seves famílies.

El raonament a favor de la vacuna tetravalent inclou la combinació de dos objectius: *a*) protegir davant dels dos tipus oncogènics del VPH més importants i *b*) protegir davant dels dos tipus més relacionats amb les berrugues genitals i la PRR. El primer és un objectiu a mitjà i llarg termini, i el segon, un objectiu que ha d'oferir resultats a més curt termini i que té l'avantatge de ser potencialment beneficiós per a la població masculina.

El raonament a favor de la vacuna bivalent es basa en el fet que està focalitzada en la protecció enfront del VPH de potencial oncogènic més gran (VPH 16 i 18), i el seu objectiu és garantir una resposta immunitària prolongada per mitjà del seu adjuvant, dissenyat específicament per augmentar els títols d'anticossos i estimular la resposta immunitària cel·lular.

Encara que actualment no hi ha indicadors immunològics subrogats de protecció que puguin emprar-se per predir els efectes a llarg termini de cadascuna de les vacunes, hi ha una sèrie d'objectius secundaris importants, que s'enumeren a continuació, que és interessant seguir en el futur. Aquests objectius són: la persistència dels títols d'anticossos; la correlació de títols d'anticossos amb l'eficàcia de la vacuna; la presència d'anticossos en el flux vaginal; el grau de protecció enfront del desenvolupament de lesions i infeccions persistents associades a tipus no inclosos en les vacunes, i les característiques dels fracassos de les vacunes, en cas que es donin en el futur. S'està duent a terme una vigilància continuada de les dones incloses en els assaigs de les vacunes i una vigilància post-introducció de la fase IV, amb la finalitat d'obtenir algunes d'aquestes respostes. Servirà també per supervisar les característiques essencials dels programes; garantir l'eficàcia, la durada de la protecció i la seguretat, i ajudar a definir la integració d'aquestes vacunes en les pràctiques de cribratge.

A partir de la història a llarg termini entre l'adquisició de la infecció pel VPH i el desenvolupament de lesions

precanceroses cervicals i del càncer de coll uterí, així com a partir dels excel·lents resultats mostrats per aquestes dues vacunes en les fases d'assaig, la repercussió de cadascuna de les vacunes no es percebrà amb claredat fins que hagin transcorregut alguns anys més de seguiment de les poblacions vacunades i controlades meticulosament.

RESULTATS I IMPLICACIONS CLAU DELS ASSAIGS DE VACUNACIÓ DE LA FASE III

Tot i les limitacions del seguiment encara moderat (cinc-sis anys) d'unes poques desenes de milers de dones joves, fins ara les dues vacunes comercialitzades han demostrat una alta eficàcia, seguretat, immunogenicitat i durada a llarg termini de la protecció, a la vegada que han atorgat una notòria inducció de la memòria immunitària.¹

62

Les vacunes disponibles actualment que s'ofereixen a dones no exposades prèviament a infeccions pels VPH dels tipus 16 i 18 (aquelles que mostren ser negatives per al DNA dels VPH 16 i 18 i per als anticossos dels tipus específics del VPH) confereixen una protecció completa (> 95 %) enfront dels dos tipus del virus que causen al voltant d'un 70 % dels casos de càncer de coll uterí i una proporció una mica inferior (propera al 50 %) dels seus precursors. S'han descrit impactes moderats pel que fa a altres tipus del VPH i lesions associades a aquests tipus. Aquests impactes tenen a veure amb tipus estretament relacionats en la seva filogènia (tipus del VPH de la família A7 o A9, com ara els VPH 18 i 45 i els VPH 16 i 33). Tanmateix, el grau i la durada de la protecció creuada, així

1. PAAVONEN *et al.* (2007); THE FUTURE II STUDY GROUP (2007); GARLAND *et al.* (2007); GIANNINI *et al.* (2006); OLSSON *et al.* (2007); HARPER *et al.* (2006).

com les possibles diferències entre totes dues vacunes, se segueixen investigant. Quan s'hagi descrit completament l'efecte de la protecció creuada i es conegui millor la variació geogràfica dels tipus del VPH en el càncer de coll uterí (encara no es disposa de dades sòlides d'aquests tipus en determinades regions del món),² és probable que aquestes estimacions augmentin en algunes zones fins a taxes al voltant d'un 75-80 %.

Els tipus del VPH 16, 18 i 45 són responsables d'una alta proporció d'adenocarcinomes cervicals (entre un 80-85 %),³ el subgrup histològic que és més difícil de detectar mitjançant pràctiques de cribratge. Aquestes vacunes no han mostrat cap capacitat de modificar el pronòstic d'infeccions pel VPH ja presents ni de lesions NIC relacionades amb els tipus del VPH inclosos en les vacunes. Per tant, les seves indicacions clíniques són estrictament profilàctiques,⁴ encara que ja se n'ha demostrat algun efecte beneficiós en dones infectades prèviament i, en bastants països, s'ha recomanat la vacuna a persones que ja han estat exposades a la infecció pel VPH.

S'ha comprovat que una de les vacunes contra el VPH confereix una protecció gairebé completa enfront de lesions precursors de la vulva (NIV II i III) i de la vagina (NIVA II i III).⁵ Encara que fins ara no s'ha avaluat directament en els assaigs, és probable que en el futur també es provi la protecció enfront d'altres càncers induïts pels VPH dels tipus 16 i 18, com ara el càncer anal i una proporció significativa dels càncers de la cavitat oral, l'orofaringe i la laringe. Si la protecció conferida als homes resulta similar a la de les dones, es podria aconseguir també la prevenció de proporcions significatives de càncers de penis. La vacuna tetravalent ha atorgat una taxa alta de

2. CASTELLSAGUÉ *et al.* (2006).
3. CASTELLSAGUÉ *et al.* (2007).
4. HILDESHEIM *et al.* (2007).
5. GARLAND *et al.* (2007); JOURA *et al.* (2007).

protecció enfront de lesions genitals externes induïdes pels VPH 6 i 11.

Segueixen sense descriure's completament alguns aspectes clínicament importants, com ara la magnitud i l'espectre dels VPH inclosos en l'efecte de la protecció creuada, així com els efectes a llarg termini de les vacunes contra el VPH pel que fa a la protecció enfront del desenvolupament del càncer i la seguretat. Per resoldre aquestes qüestions, però, cal un temps de seguiment addicional i l'organització d'assaigs de la fase IV extensos, alguns dels quals ja s'estan realitzant.

En la taula 1 es mostra una selecció dels resultats qualitius obtinguts fins ara per ambdues vacunes. S'insisteix en les avaluacions descrites en adolescents i en dones no exposades prèviament al DNA del VPH en el moment d'admissió en els estudis.

Davant d'aquests resultats, les indicacions prioritàries de les vacunes contra el VPH han estat remarcablement coherents a escala mundial.⁶ S'ha recomanat la vacunació prioritària de noies preadolescents i adolescents joves, un indicador indirecte d'iniciació presexual o d'activitat sexual precoç i, per tant, d'exposició prèvia al VPH mínima o nul·la. Els resultats dels assaigs també han mostrat eficàcia, seguretat i immunogenicitat en dones de fins a vint-i-sis anys d'edat i, per això, les indicacions dels documents reguladors també inclouen aquest límit d'edat artificial. Atès que el grau d'activitat sexual de les dones joves és com més va més elevat, algunes d'aquestes dones ja hauran estat exposades a la infecció pels VPH de tipus 16 o 18, i un percentatge seguirà essent portador crònic de la infecció viral. En aquestes dones, el potencial profilàctic específic de tipus de les vacunes disminueix, i com a conseqüència, es redueix l'eficàcia global d'un programa de

6. ECDC (2008); MARKOWITZ (2007); GLOBAL ADVISORY COMMITTEE ON VACCINE SAFETY (2007).

TAULA 1
*Resultats clau dels assaigs de la fase III de les vacunes
 contra el virus del papil·loma humà*

<i>Resultats</i>	<i>Gardasil</i>	<i>Cervarix</i> ¹
Temps de seguiment	36 mesos (avançat)	15 mesos (preliminar)
Tipus del VPH inclosos en la vacuna	6, 11, 16, 18	16, 18
Dosis d'antigen	20/40/40/20 µg	20/20 µg
<i>Eficàcia enfront de NIC II+ associada als VPH 16 o 18</i>	<i>Provada</i>	<i>Provada</i>
— Eficàcia enfront de NIC II+ associada al VPH 16	Provada	Provada
— Eficàcia enfront de NIC II+ associada al VPH 18	Provada	Provada ²
— Eficàcia enfront de NIC II+ associada als VPH 16 o 18	Provada	Provada
— Eficàcia enfront de NIC III+ associada als VPH 16 o 18	Provada	Encara no comunicada
— Eficàcia enfront de NIV II o III associada als VPH 16 o 18	Provada	Encara no comunicada
— Eficàcia enfront de NIVA II o III associada als VPH 16 o 18	Provada	Encara no comunicada
— Eficàcia enfront de berrugues genitals associades als VPH 6 o 11	Provada	Objectiu no previst
Eficàcia terapèutica	Cap	Cap
Seguretat transcorreguts sis anys de seguiment ³	Segura	Segura
Tolerabilitat	Ben tolerada	Ben tolerada
Protecció enfront d'infecció persistent durant 6 mesos per tipus del VPH diferents dels VPH 16 o 18	Enfront de tipus combinats 31/33/45/52/58	Enfront de tipus específics 45, 31 i 52
Protecció enfront de NIC II o III associada a tipus del VPH diferents dels VPH 16 o 18	Descrita	Encara no comunicada
Durada de la protecció ⁴	5-6 anys i més	5-6+ anys
Immunogenicitat induïda en preadolescents i dones grans	Provada	Provada
Immunogenicitat induïda en homes adolescents	Provada	Encara no comunicada
Proves de desenvolupament de la memòria immunitària	Efecte de reforç d'una quarta dosi en el cinquè any	Augment de la producció de cèl·lules B de memòria

1. Resultats previstos de l'assaig de la fase III de l'any 2008.
 2. Provada en el seguiment a llarg termini dels assaigs de la fase II.
 3. En assaigs clínics i en l'avaluació posterior a l'autorització. Font: Global Advisory Committee on Vaccine Safety (2007).
 4. Correspon a la durada dels assaigs de l'any 2007.
- NIC: neoplàsia intraepitelial cervical; NIV: neoplàsia intraepitelial vulvar; NIVA: neoplàsia intraepitelial vaginal; VPH: virus del papil·loma humà.

vacunació que inclogui dones sexualment actives. Per la seva banda, les dades preliminars dels assaigs en marxa ja estan evidenciant la prevenció potencial de lesions en dones de més de vint-i-sis anys.

MAGNITUD DEL PROBLEMA DEL CÀNCER DE COLL UTERÍ I REQUISITS PER SOLUCIONAR-LO

Actualment es diagnostiquen cada any prop de cinc-cents mil casos de càncer de coll uterí i uns quaranta mil casos de càncers de vulva i vagina.⁷ El nombre depèn tant de les taxes d'incidència subjacents com de la distribució d'edats i de la grandària de la població en els grups d'edat rellevants. D'aquesta manera, en aquests càncers, que normalment es concentren en grups d'edat d'entre quaranta i seixanta anys o més, l'esperança de vida prevista és un aspecte essencial a considerar. Quan se sap de la manca de programes de cribratge i de les limitacions dels recursos mèdics, ens trobem que almenys el 75 % dels casos de càncer s'agrupen en els països en via de desenvolupament, igual que la mortalitat que se'ls pot atribuir i la repercussió en els anys de vida perduts.

Després del notori augment de la població en els països en via de desenvolupament en el segle XX, les prediccions demogràfiques per als anys 2000-2050 indiquen una estabilització de la població femenina (majors de quinze anys d'edat), tant en els països en via de desenvolupament com en els desenvolupats. Pel que fa a la població de nenes de deu a catorze anys i d'adolescents i joves de quinze a vint-i-quatre anys, es preveu que se'n produeixi una estabilització en els països en via de desenvolupament i una lleugera disminució en els països desenvolupats. Aquests càlculs poblacionals són atribuïbles en

7. CASTELLSACUÉ *et al.* (2006); FERLAY *et al.* (2005).

gran mesura a l'augment de l'esperança de vida de les dones en els països en via de desenvolupament. Com a conseqüència, les prediccions de l'Agència Internacional de Recerca contra el Càncer (International Agency for Research on Cancer, IARC) respecte del nombre de casos de càncer de coll uterí previsible per a l'any 2020, si no hi intervenen altres factors, apunten una taxa d'increment global d'un 40 %. Aquest augment d'un 40 % dels casos està estretament associat al nivell socioeconòmic, i està previst que les taxes augmentin entre un 50-55 % en països d'Àfrica, de l'Amèrica Llatina i d'Àsia. Les prediccions indiquen que Europa i l'Amèrica del Nord també experimentaran un augment moderat del nombre de casos: prop del 6 % a Europa i del 23 % a l'Amèrica del Nord.⁸

S'ha estimat que el nombre de nenes en qualsevol cohort d'edat d'un any entre els deu i els catorze anys és de prop de seixanta milions, de les quals cinquanta-dos milions aproximadament (87 %) viuen en països en via de desenvolupament. La vacunació de les cinc cohorts de preadolescents d'entre els deu i els catorze anys d'edat requeriria aproximadament mil milions de dosis de vacunes contra el VPH (considerant una pèrdua del 10 %). Si es portés a terme una estratègia de vacunació de rescat, l'ampliació de les edats per a l'administració de la vacuna a nenes i dones d'entre deu i vint-i-cinc anys augmentaria la necessitat de vacunes contra el VPH per dur a terme les primeres rondes de vacunació fins aproximadament tres mil milions de dosis. És necessari abordar les fases d'aquesta introducció al principi del procés i tractar-les amb els fabricants. Per exemple, com produir aquestes quantitats, on es troben els països de producció estratègica i quant de temps es trigarà a tenir-les disponibles en els llocs programats. Això és indispensable per tal d'anticipar el temps necessari perquè la introducció mundial de les vacunes contra el VPH sigui un

8. FERLAY *et al.* (2005).

objectiu assolible. A part de la capacitat de producció, el repte principal és dur a terme un programa de vacunació adreçat a nenes preadolescents. L'any 2007, el cost de les vacunes contra el VPH superava les possibilitats de molts països, llevat que es prevegin i es facin disponibles mecanismes de finançament innovadors. Per tant, s'anticipa que, durant algun temps després de la introducció, l'accés a la vacunació constitueixi també un reflex de les diferents possibilitats associades al nivell socioeconòmic. L'experiència aportada per la introducció de la vacuna contra l'hepatitis B en els països en via de desenvolupament indica que, per garantir l'èxit de la introducció de la vacuna, el seu cost és un element essencial, alhora que determina el moment de introducció en moltes parts del món.⁹ Per tant, és plausible esperar que, llevat que es produeixi una intervenció internacional massiva, categòrica i específica, l'accessibilitat significativa mundial a les vacunes contra el VPH tardi dècades a produir-se. S'estan organitzant importants mesures internacionals, com, per exemple, els Compromisos de Mercat Anticipats (Advanced Market Commitments), els acords de finançament emesos per l'Aliança GAVI (Global Alliance for Vaccination and Immunization) i els Fons de Nacions Unides per a la Infància (UNICEF) per accelerar la introducció de les vacunes contra el VPH en països en via de desenvolupament.¹⁰ Com a conseqüència, per a la majoria de les dones el cribratge segueix essent l'acció principal per a la prevenció del càncer de coll uterí. Caldrà mantenir les activitats de cribratge, en vista de les limitacions de les vacunes contra el VPH disponibles actualment, tant per manca d'efecte terapèutic (no protegeixen les dones amb afectacions neoplàstiques en curs) com pel nombre limitat de tipus del VPH que inclouen (no ofereixen protecció enfront del 25-30 % dels casos de càncer

9. KANE *et al.* (2006).

10. BATSON, MEHEUS i BROOKE (2006).

de coll uterí relacionats amb tipus del VPH diferents dels VPH 16 o 18). La proporció exacta dependrà, en darrer terme, del grau de protecció creuada, que es confirmarà en els assaigs de les dues vacunes actualment en curs.

SINGULARITAT DE LES VACUNES CONTRA EL VIRUS DEL PAPIELOMA HUMÀ

Pel que fa a les vacunes contra el VPH, hi ha almenys tres característiques particulars que és interessant considerar i que es comenten en els apartats següents.

Vacunació d'adolescents versus nenes

El grup prioritari de vacunació està constituït per la població de nenes preadolescents i adolescents joves. A molts llocs del món no es disposa de programes organitzats que incloguin adolescents, mentre que els de vacunació infantil són universals. El Programa Expandit d'Immunització (Expanded Program on Immunization, EPI) constitueix un dels esforços actuals de salut pública amb més èxit. Globalment, assegura la vacunació del 70-75 % de la població infantil amb tres dosis de vacuna contra la diftèria, el tètanus i la tos ferina (vacuna DTP). La diferència socioeconòmica entre els països més rics i els més pobres és de prop del 25-30 %, mentre que la diferència del producte nacional brut (PNB) i altres indicadors sanitaris és diverses vegades més gran. Per tant, la vacunació infantil és factible en els països en via de desenvolupament i els programes de vacunació, com l'EPI, han desenvolupat una considerable xarxa d'infraestructures i logística. En canvi, la vacunació d'adolescents representaria un repte més gran per a moltes poblacions en via de desenvolupament, i estan en

marxa diversos projectes exploratoris i de demostració.¹¹ Per a la introducció de les vacunes contra el VPH en el programa EPI, caldrà, en primer lloc, que se'n confirmi la seguretat en la població infantil, així com la capacitat de conferir i mantenir la protecció a llarg termini contra el VPH. A canvi, l'estructura de l'EPI garantirà una cobertura ràpida i generalitzada en tots els països. Es podrien considerar alternatives, com ara una plataforma per a la vacunació d'adolescents (per exemple, a les escoles) en alguns països amb una infraestructura adequada.

*Vacunació contra una infecció viral de transmissió sexual
o un agent causal de càncer*

El VPH és un virus de transmissió sexual i, per tant, els factors de risc associats a la infecció es relacionen amb el nombre de parelles sexuals, el nombre de parelles de l'home, l'inici de l'activitat sexual a edats molt joves i altres aspectes del comportament sexual. Per això, sorgeixen algunes inquietuds en diferents societats i entorns culturals. Les societats més conservadores solen percebre la introducció de les vacunes contra el VPH com el reconeixement de l'inici de l'activitat sexual en grups d'edat als quals socialment se'n requereix abstenició (societats restrictives) o la tolerància d'una iniciació sexual precoç. Els debats relacionats amb la possibilitat de fer que aquestes vacunes siguin d'administració obligatòria en el sistema escolar dels EUA constitueixen un clar exemple d'aquest fet. El resultat d'algunes enquestes i l'experiència en països que han iniciat la vacunació contra el VPH, incloent-hi els EUA, el Canadà i —el que és molt important— Austràlia, indiquen que el comportament sexual dels adolescents està influït en un grau limitat per

11. PROGRAM FOR APPROPRIATE TECHNOLOGY IN HEALTH (2008).

la informació que es proporciona en el moment de proposar la vacunació.¹² A més, alguns educadors sanitaris estan associant l'administració d'aquesta vacuna a una gran oportunitat per facilitar l'educació sexual i com a mètode per prevenir una infecció de transmissió sexual en la població adolescent.

Vacunació versus opcions de cribratge alternatives

En tercer lloc, les opcions de cribratge per a la prevenció del càncer de coll uterí estan experimentant una evolució i uns canvis significatius. Atès que en molts països desenvolupats s'han establert programes de cribratge, els esforços d'organització, formació professional, mecanismes de finançament i millores de les estratègies de cribratge són opcions importants que podrien fer dubtar de la necessitat de la introducció de les vacunes contra el VPH. Concretament, les vacunes han d'oferir efectes beneficiosos de salut diferents i millors que els obtinguts actualment amb els programes de cribratge (és a dir, reduccions de fins al 70 % de la mortalitat per càncer de coll uterí en uns pocs països). Les anàlisis de cost-benefici són essencials per identificar amb claredat les estratègies més adequades per combinar les vacunes i les activitats de cribratge. Entre els avenços en la tecnologia de cribratge, es poden considerar tant les tecnologies altament sofisticades com les opcions basades en l'ús de tecnologies senzilles que siguin sostenibles en regions del món en via de desenvolupament. Les tècniques més sofisticades inclouen la citologia líquida, la lectura citològica per ordinador, les proves de detecció del DNA i RNA del VPH i l'ús d'altres biomarcadors que poden indicar alteracions precoces en el teixit amb valor pronòstic. Diverses revisions internacionals han posat de manifest de manera

12. ZIMET *et al.* (2006); DALEY *et al.* (2006).

consistent que l'ús de les proves de detecció del DNA del VPH com a mètode de detecció primària suposa una alternativa significativament més sensible que el cribratge basat en la pràctica de la citologia, ja sigui convencional o líquida.¹³ Els programes de cribratge del VPH centralitzats es podrien considerar complementaris a la vacunació contra el VPH, sobretot perquè les vacunes disponibles fins ara segueixen requerint el manteniment d'activitats de cribratge. Les tècniques de cribratge amb tecnologies més senzilles també s'estan avaluant com a eines d'introducció del cribratge en poblacions sense les estructures socials i sanitàries necessàries perquè el cribratge es duguí a terme satisfactòriament. S'estan realitzant investigacions sobre mètodes d'inspecció visual amb àcid acètic (VIA), estratègies per a l'autopresa de mostres per a la detecció del DNA del VPH, reducció dels protocols de cribratge a mètodes basats en dues fases (detectar i tractar) en comptes de tres (detectar, diagnosticar i tractar) i desenvolupament de proves de cribratge de menor cost i tecnologies més senzilles per a la detecció del VPH. Per exemple, a l'Índia, un programa basat en l'ús del VIA ha resultat eficaç per reduir la incidència del càncer de coll uterí, del càncer de coll uterí en estat avançat i de la mortalitat pel càncer de coll uterí.¹⁴ La recerca operativa ha de considerar acuradament estratègies que amplii els intervals d'edat de les intervencions preventives. Per exemple, els programes podrien oferir conjuntament la vacuna contra el VPH a adolescents (o nenes) i alguna forma de cribratge a les seves mares durant les sessions de vacunació que ja es realitzen en la majoria dels països en via de desenvolupament. Aquestes accions suposen alternatives clares mentre els costos de la vacuna la facin inaccessible.

13. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (2005); CUZICK *et al.* (2006); RONCO *et al.* (2006).

14. SANKARANARAYANAN *et al.* (2007).

La prevenció del càncer de coll uterí requereix una introducció ràpida i generalitzada de les vacunes contra el VPH, i també accelerar l'arribada de les vacunes disponibles avui dia a les zones mundials en via de desenvolupament. Els criteris desenvolupats per les agències reguladores per emetre avaluacions i recomanacions es van discutir intensament a principis d'aquest segle. Grups d'experts de l'Organització Mundial de la Salut (OMS), de la FDA als EUA, de l'EMA i, posteriorment, les agències reguladores de més de vuitanta països del món van concloure que la demostració de l'eficàcia enfront del desenvolupament de les NIC II i III, mitjançant examen histològic, era el criteri de valoració (llindar) requerit per afirmar una contribució a la prevenció del càncer de coll uterí. Aquest criteri reconeixia clarament la complexitat de l'extensa història natural i les dificultats insuperables en la logística, el cost i la viabilitat d'un assaig aleatori que definís el càncer de coll uterí com a criteri de valoració i en precisés un cribratge apropiat en el grup de control. Els assaigs de les fases II i III d'ambdues vacunes van superar àmpliament aquest criteri i, en conseqüència, es va concedir la llicència.

Actualment, ens trobem debats addicionals en relació amb la definició dels criteris de valoració precisos per provar una eficàcia independent enfront d'altres tipus del VPH (protecció creuada específica de tipus individual). Aquests debats continuaran quan es dissenyin assaigs de vacunes multivalentes. La discussió es basa en la menor freqüència d'exposició a qualsevol dels tipus restants i en el més gran interval de temps necessari perquè es produeixin casos de NIC II+, en comparació amb els casos de NIC II+ relacionats amb els tipus del VPH 16 i 18. Com a conseqüència, ara és clar que els assaigs a curt termini (quatre-cinc anys) amb la participació d'entre quin-

ze mil i vint mil dones joves (de quinze a vint-i-sis anys d'edat) han proporcionat un gran nombre de dades vàlides per estimar l'eficàcia enfront dels criteris de valoració dels VPH 16 i 18. En gran mesura, però, seran insuficients per estimar l'eficàcia enfront de qualsevol altre tipus amb el mateix criteri de valoració histològic. Són dificultats que, fins i tot, poden augmentar, perquè en qualsevol dels assaigs futurs es requerirà l'administració de vacunes contra el VPH en el grup control. Per tant, els criteris de valoració compostos (viroològics i histològics) i combinats (protecció enfront de grups de diversos tipus del VPH) seran cada vegada més importants.

A banda del fet que s'hagin mostrat els nivells necessaris d'eficàcia i seguretat, hi ha altres motius que destaquen la importància que té la ràpida introducció de les vacunes contra el VPH.

La primera consideració és que les vacunes confereixen protecció immediatament després de completar els mesos del programa de vacunació (suposant que la vacunació en tres dosis ofereixi suficient protecció a llarg termini). Per tant, les afirmacions que la reducció de la incidència del càncer no es podrà observar fins que transcorrin diverses dècades des de la vacunació només són aplicables a un criteri de valoració basat en la protecció contra el càncer, atès que els beneficis de la protecció es produeixen de manera immediata un cop finalitzada la vacunació.

En segon lloc, aquestes vacunes també tenen aplicacions en la prevenció de lesions cervicals preneoplàstiques NIC II i III (i en un cert grau, NIC I). Això comportarà una disminució del nombre de citologies repetides per l'obtenció de resultats ambigus —citologies inadequades, detecció de cèl·lules epidermoides amb atípies de resultat indeterminat (ASC-US) o de lesions epidermoides intraepiteliales de baix grau (LGSIL). També es reduiran significativament (al voltant d'un 40-50 %) les remissions de pacients i la pràctica de les conseqüents

colposcòpies, a més del nombre de biòpsies i conitzacions. La disminució del nombre de citologies amb resultats anòmals farà efecte en la percepció del valor i l'eficiència del cribratge basat en la citologia, atès que en reduirà significativament el valor predictiu positiu.¹⁵ A banda del cost econòmic d'aquestes intervencions i de les conseqüències obstètriques associades a la cirurgia cervical, aquests procediments comporten preocupació i inquietud a les dones a les quals es practiquen. Això indica la superioritat de la prevenció primària sobre les formes actuals de prevenció secundària.

En tercer lloc, una de les vacunes contra el VPH ha mostrat que protegeix enfront del desenvolupament de lesions preneoplàstiques rellevants de vulva i de vagina. És probable que la vacuna bivalent mostri resultats similars en el futur. Les activitats de cribratge del càncer de coll uterí no han influït en la incidència d'aquells càncers, que, quan es detecten en una fase avançada, requereixen intervencions quirúrgiques complexes i mutilants. Per tant, la introducció d'una opció de prevenció primària representa un benefici clar.

En quart lloc, les vacunes contra els VPH dels tipus 16 i 18 tenen un potencial (encara no demostrat) per prevenir altres càncers induïts per aquests tipus del VPH. Aquest potencial inclou la prevenció d'aproximadament un 25 % dels càncers de cavitat oral i de l'orofaringe, un 40 % dels càncers de penis i més d'un 80 % dels càncers de canal anal. Això es valorarà probablement en els estudis de vigilància de les vacunes en les pròximes dècades i en els estudis específics d'eficàcia de les vacunes en homes. Actualment, cap d'aquests càncers no té una opció preventiva que no sigui deixar de fumar.

En cinquè lloc, s'ha demostrat que la vacuna tetravalent confereix protecció enfront de les berrugues genitals, que afecten homes i dones i que tenen poques opcions preventives,

15. FRANCO *et al.* (2006).

tret de l'abstinència sexual i, en un cert grau, l'ús regular del preservatiu.

Finalment, en l'estat actual de desenvolupament, és probable que en el futur les vacunes que ara es comercialitzen siguin substituïdes per d'altres de noves. Les noves vacunes hauran d'incloure opcions polivalents que podrien tenir el potencial d'eliminar la necessitat de cribratges subsegüents en països desenvolupats, així com formulacions que facin que les vacunes siguin més sostenibles en països en via de desenvolupament. Tots els esforços que s'estan fent avui dia per a la introducció de les vacunes disponibles actualment facilitaran en gran mesura la introducció d'altres de més potents. I cal considerar que ja s'està oferint protecció immediata a generacions senceres de dones vacunades.

CONCLUSIÓ

Cal que es desenvolupin esforços internacionals organitzats conjuntament per tal d'accelerar la introducció de les vacunes contra el VPH a tot el món, insistint a facilitar-ne l'arribada als països en via de desenvolupament.¹⁶

16. Declaració de possibles conflictes d'interès i econòmics. Francesc Xavier Bosch ha participat en comitès assessors de GlaxoSmithKline, Merck & Co., Inc., i Sanofi Pasteur MSD i en el departament de conferenciants de GlaxoSmithKline i ha rebut beques per al desenvolupament d'alguns dels seus estudis d'investigació de Merck Sharp & Dohme, Sanofi Pasteur MSD i GlaxoSmithKline. Xavier Castellsagué ha participat en els comitès assessors de GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme i Sanofi Pasteur MSD, en el departament de conferenciants de GlaxoSmithKline i Sanofi Pasteur MSD i en el comitè executiu de GlaxoSmithKline i Sanofi Pasteur MSD. Silvia de Sanjosé ha rebut beques per al desenvolupament d'alguns dels seus estudis d'investigació de Merck and Co., Inc., i de Sanofi Pasteur MSD. Els autors no tenen altres afiliacions rellevants ni implicacions econòmiques amb cap organització o entitat amb un interès econòmic o en conflicte financer amb el tema o els continguts discutits en

BIBLIOGRAFIA

- BATSON, A.; MEHEUS, F.; BROOKE, S. (2006). «Chapter 26: Innovative financing mechanisms to accelerate the introduction of HPV vaccines in developing countries». *Vaccine*, vol. 24, supl. 3, p. S219-S225.
- CASTELLSAGUÉ, X. [et al.] (2006). «Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention». *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 98, núm. 5, p. 303-315.
- CASTELLSAGUÉ, X. [et al.] (ed.). *Vaccine* (2007), vol. 25, supl. 3: *HPV and cervical cancer in the World: 2007 Report*.
- CUZICK, J. [et al.] (2006). «Chapter 10: New dimensions in cervical cancer screening». *Vaccine*, vol. 24, supl. 3, p. S90-S97.
- DALEY, M. F. [et al.] (2006). «A national survey of pediatrician knowledge and attitudes regarding human papillomavirus vaccination». *Pediatrics*, vol. 118, núm. 6, p. 2280-2289.
- ECDC (2012). «Introduction of HPV vaccines in European union countries: an update» [en línia]. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/20120905_GUI_HPV_vaccine_update.pdf>
- FERLAY, F. [et al.] (2005). *GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide*. Lió: IARC Press.
- FRANCO, E. L. [et al.] (2006). «Chapter 20: Issues in planning cervical cancer screening in the era of HPV vaccination». *Vaccine*, vol. 24, supl. 3, p. S171-S177.
- GARLAND, S. M. [et al.] (2007). «Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases». *N. Engl. J. Med.*, vol. 356, núm. 19, p. 1928-1943.
- GIANNINI, S. L. [et al.] (2006). «Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP

- vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only». *Vaccine*, vol. 24, núm. 33-34, p. 5937-5949.
- GLOBAL ADVISORY COMMITTEE ON VACCINE SAFETY (GACVS) (2007). [en línia]. <www.who.int/vaccine_safety/committee/en>. [Consulta: 2007]
- HARPER, D. M. [et al.] (2006). «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*, vol. 367, núm. 9518, p. 1247-1255.
- HILDESHEIM, A. [et al.] (2007). «Effect of human papillomavirus 16/18 L1 viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial». *JAMA*, vol. 298, núm. 7, p. 743-753.
- INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC) (2005). *Cervix cancer screening*. Lió: IARC Press. (IARC Handbooks of Cancer Prevention; 10)
- JOURA, E. A. [et al.] (2007). «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*, vol. 369, núm. 9574, p. 1693-1702.
- KANE, M. A. [et al.] (2006). «Chapter 15: HPV vaccine use in the developing world». *Vaccine*, vol. 24, supl. 3, p. S132-S139.
- MARKOWITZ, L. E. [et al.] (2007). «Quadrivalent human papillomavirus vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)». *Morbidity and Mortality Weekly Report*, vol. 56, núm. RR02, p. 1-24. També disponible en línia a: <<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5602a1.htm>>.
- OLSSON, S. E. [et al.] (2007). «Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-

- like particle (VLP) vaccine». *Vaccine*, vol. 25, núm. 26, p. 4931-4939.
- PAAVONEN, J. [*et al.*] (2007). «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*, vol. 369, núm. 9580, p. 2161-2170.
- PROGRAM FOR APPROPRIATE TECHNOLOGY IN HEALTH (PATH) (2008). *PATH: Press releases and announcements* [en línea]. <www.path.org/news>. [Consulta: 2008]
- RONCO, G. [*et al.*] (2006). «Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial». *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 98, núm. 11, p. 765-774.
- SANKARANARAYANAN, R. [*et al.*] (2007). «Effect of visual screening on cervical cancer incidence and mortality in Tamil Nadu, India: a cluster-randomised trial». *Lancet*, vol. 370, núm. 9585, p. 398-406.
- THE FUTURE II STUDY GROUP (2007). «Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions». *N. Engl. J. Med.*, vol. 356, núm. 14, p. 1915-1927.
- ZIMET, G. D. [*et al.*] (2006). «Chapter 24: Psychosocial aspects of vaccine acceptability». *Vaccine*, vol. 24, supl. 3, p. S201-S209.