

Història del virus del papil·loma humà, de la descoberta de la relació causal amb el càncer de coll uterí a la campanya d'eliminació d'aquest càncer

Laia Alemany i Laia Bruni

¹ Programa de Recerca en Epidemiologia del Càncer, Institut Català d'Oncologia (ICO), Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL), l'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

² Consorci de Recerca Biomèdica en Epidemiologia i Salut Pública - CIBERESP, Instituto de Salud Carlos III, Madrid

Correspondència: Laia Alemany. ICO/IDIBELL. Av. de la Granvia de l'Hospitalet, 199. 08908 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona. Tel.: +34 932 607 812. Adreça electrònica: lalemany@iconcologia.net.

DOI: 10.2436/20.1501.02.231

ISSN (ed. impresa): 0212-3037

ISSN (ed. digital): 2013-9802

<https://revistes.iec.cat/index.php/TSCB>

Rebut: 07/04/2024

Acceptat: 09/04/2024

Resum

Determinats genotips del virus del papil·loma humà (VPH) són causa necessària del càncer de coll uterí i es poden relacionar amb l'etiologia d'una fracció de carcinomes anogenitals i de cap i coll. Actualment, dotze tipus de VPH han estat classificats com a definitivament cancerígens per l'Agència Internacional de Recerca del Càncer, d'entre els quals el VPH16 és el genotip més carcinogènic. La classificació carcinogènica dels VPH es basa en amplis estudis epidemiològics i evidències biològiques realitzats durant les darreres dècades i gràcies a la forta col·laboració entre científics que pretenia descobrir l'etiologia del càncer de coll uterí. El VPH16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 i 58 són els VPH més cancerígens i són responsables d'aproximadament el 90% dels càncers de coll uterí. Des de 2006, s'han autoritzat tres vacunes profilàctiques efectives. La demostració del VPH com a causa necessària del càncer de coll uterí també s'ha traduït en el perfeccionament de les estratègies de cribatge mitjançant la prova del VPH. La investigació integral del càncer, des de l'etiologia fins a la prevenció, ha tingut un impacte important en les polítiques de salut pública mundials, tant és així que el 2020 l'Organització Mundial de la Salut va iniciar la campanya d'eliminació del càncer de coll uterí, una fita possible mai no plantejada anteriorment en el camp de l'oncologia.

Paraules clau: virus del papil·loma humà, càncer, prevenció.

El virus del papil·loma humà (VPH) és causa necessària del càncer de coll uterí; els estudis d'història natural del VPH han revelat que la infecció per VPH és la infecció de transmissió sexual més comuna. La demostració que la infecció per certs tipus de VPH és causa necessària del càncer de coll uterí ha provocat grans avenços en la prevenció de la infecció i de malalties associades, com el desenvolupament de vacunes profilàctiques contra el VPH i l'augment de la precisió en proves específiques de cribatge del càncer de coll uterí basades en la detecció del VPH. Després del descobriment del VPH com a causa del càncer de

coll uterí i com a infecció de transmissió sexual, s'han realitzat múltiples estudis en altres localitzacions anatòmiques anogenitals i de cap i coll, ja que comparteixen la mateixa via de transmissió. Aquests estudis també han demostrat el paper cancerígen del VPH en els càncers originats en aquests altres llocs no cervicals, com la vulva, la vagina, el canal anal, el penis i l'àrea del cap i el coll, especialment l'orofaringe. Aquest descobriment ha suposat una revolució en el desenvolupament de noves estratègies de prevenció d'aquestes lesions. Des de 2006, s'han autoritzat tres vacunes profilàctiques. La demostració del VPH

com a causa necessària del càncer de coll uterí també s'ha traduït en el perfeccionament de les estratègies de cribatge mitjançant la prova del VPH. La investigació integral del càncer, realitzada des de l'etiologia fins a la prevenció, ha tingut un impacte important en les polítiques de salut pública mundials, tant és així que el 2020 l'Organització Mundial de la Salut (OMS) va iniciar la campanya d'eliminació del càncer de coll uterí, una fita possible mai no plantejada anteriorment en el camp de l'oncologia.

En aquest article, resumirem els estudis epidemiològics implicats en el descobriment

The history of the human papillomavirus and the discovery of its causal relationship with cervical cancer in the campaign to eradicate this disease

Abstract

Certain genotypes of human papillomavirus (HPV) are the necessary cause of cervical cancer and the etiological cause of some anogenital and head and neck carcinomas. At present, twelve types of HPVs have been classified as definitely known carcinogens by the International Agency for Research on Cancer, and HPV16 is the most carcinogenic genotype. The carcinogenic classification of the HPVs is based on extensive epidemiological studies that have been conducted and biological evidence collected in recent decades thanks to the close cooperation between scientists who sought to discover the etiological cause of cervical cancer. HPV16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 and 58 are the most carcinogenic HPVs, being responsible for approximately 90% of all cervical cancers. Since 2006, three effective prophylactic vaccines have been authorised. The demonstration of the fact that HPV is the necessary cause of cervical cancer has also translated into the improvement of screening strategies with the HPV test. The integral research carried out on this cancer and its etiological cause and prevention has had a significant impact on public health policies worldwide, to such an extent that in 2020 the World Health Organisation launched a campaign to eliminate cervical cancer, a possible milestone that had never before been envisaged in the field of oncology.

Keywords: human papillomavirus, cancer, prevention.

de l'associació del VPH amb diferents càncers i la importància dels diferents VPH com a agents causants, i descriurem en què consisteix la campanya d'eliminació del càncer de coll uterí.

1. Vincle causal del virus del papil·loma humà i les lesions associades

Un descobriment important en l'etiologia del càncer humà va ser el reconeixement que el càncer de coll uterí és una conseqüència poc freqüent d'una infecció persistent per alguns tipus de VPH. Aquesta infecció, si no es resol, pot evolucionar a lesió preneoplàstica que, si no es detecta a temps, en una petita proporció pot evolucionar a carcinoma invasiu. En termes de salut pública, la importància d'aquesta troballa és comparable a l'associació entre les infeccions cròniques dels virus de l'hepatitis B i C i el risc de càncer de fetge o entre el tabaquisme i el càncer de pulmó.

El descobriment del VPH com a causa de càncer de coll uterí es remunta als anys 1974-1976, quan Nubia Muñoz, epidemiòloga a la unitat de carcinogènesi biològica de l'Agència Internacional de Recerca del Càncer (IARC, de l'anglès International Agency for Research on Cancer), i el seu equip van recollir un gran nombre de mostres de càncer de coll uterí de Colòmbia, Uganda, Brasil i Iran. Aquests estudis tenien com a objectiu detectar fragments de genoma de tres virus que se sospitava que podrien estar associats amb càncer de coll uterí: VPH, herpes simple tipus 2 (HSV-2) i citomegalovirus (CMV) (Muñoz, 1976). El VPH es va detectar amb alta prevalença en els càncers de coll uterí d'algunes regions d'Amèrica del Sud. D'altra banda, les mostres de tumors van acabar sent majoritàriament negatives per a HSV-2 i CMV. Paral·lelament a aquesta investigació, Lutz Gissmann i Harald zur Hausen van descobrir que alguns tipus específics de VPH causaven diferents lesions anogenitals en una sèrie de casos. Aquest treball va començar el 1972 i es va basar en informes anecdòtics de malignització de berrugues genitals en carcinomes de cèl·lules escamoses (Zur Hausen, 1976). En un inici, es va utilitzar la microscòpia electrònica com a tècnica per detectar els virus, però posteriorment es va realitzar la caracterització molecular i la clonació dels primers tipus de VPH, a principis de la dècada de 1980, que van fer possible el desenvolupament d'assajos d'hibridació per buscar fragments de gens del VPH en el teixit humà. El 1983, utilitzant el VPH11 com a sonda, va ser possible ai-

llar el VPH16 de biòpsies de càncer de coll uterí i en un grup de càncers de vulva i penis (Dürst *et al.*, 1983). Aquests assajos d'hibridació capaços de detectar diferents tipus de VPH es varen poder utilitzar per avaluar l'exposició al VPH en estudis epidemiològics moleculars i van conduir a la vinculació de VPH6 i 11 amb lesions benignes (condilomes anogenitals) i VPH16 i 18 amb càncer de coll uterí. En aquell moment, altres tipus de VPH, com el 31, el 33 o el 35, poques vegades es detectaven.

Tot i els grans avenços, a finals de la dècada de 1980 encara faltava evidència epidemiològica formal de l'associació entre el VPH i el càncer de coll uterí (Muñoz *et al.*, 1988). L'any 1985, la unitat d'estudis de camp i d'intervenció de la IARC va iniciar una sèrie d'estudis de casos i controls de càncer de coll uterí que es descriuen a continuació. La primera dificultat a la qual es van enfrontar va ser la selecció d'una prova precisa per detectar l'ADN del VPH, ja que un estudi pilot que comparava els dos assajos disponibles en aquell moment, la transferència de punts (*dot blot*) i la hibridació *in situ*, va donar resultats contradictoris. La transferència de punts donava positiva per a l'ADN del VPH en gairebé tots els casos de càncer de coll uterí i en molt poques dones control sense càncer. En canvi, l'assaig d'hibridació *in situ* no va mostrar diferències en la positivitat de l'ADN del VPH entre casos i controls. El 1988 i el 1992, la IARC va revisar críticament l'evidència epidemiològica disponible que vinculava el VPH amb el càncer de coll uterí i va estimular l'inici dels estudis epidemiològics moleculars col·laboratius necessaris per aclarir la causa viral. Es van implementar diversos estudis de validació dels assajos d'hibridació disponibles i es van dissenyar estudis multicèntrics de casos i controls i estudis de cohorts sobre VPH i neoplàsia cervical a diferents països d'Amèrica del Sud i a Espanya. En aquest punt, es van dur a terme diversos estudis de casos i controls en col·laboració amb Keerti Shah, de la Universitat Johns Hopkins, de Baltimore, i altres investigadors sobre el terreny per avaluar l'associació del VPH amb el càncer de coll uterí.

El 1992 i el 1995, dos estudis de casos i controls van reportar la forta associació de VPH16, 18, 31, 33 i 35 amb el càncer de coll uterí i la neoplàsia intraepitelial cervical de grau 3 (CIN3). Aquests estudis es van realitzar a Colòmbia i Espanya, dos països amb taxes d'incidència de càncer de coll uterí molt diferents: Colòmbia amb una taxa d'incidència unes vuit vegades superior a Espanya. En el

primer estudi de casos i controls es va estudiar la presència d'ADN del VPH en 436 casos de càncer cervical invasiu i 387 controls poblacionals seleccionats aleatòriament. En el segon estudi també es van investigar 525 casos de CIN3 i 512 controls. Per al càncer invasiu les oportunitats relatives (*odds ratio*) ajustades i els intervals de confiança del 95% van ser els següents: 46,2 (18,5-115,1) a Espanya i 15,6 (6,9-34,7) a Colòmbia, i per a CIN3: 56,9 (24,8-130,6) a Espanya i 15,5 (8,0-29,4) a Colòmbia. En aquest segon estudi de casos i controls, a més del VPH16, 18, 31, 33 i 35, també es van detectar altres tipus de VPH encara no caracteritzats (Muñoz *et al.*, 1992 i 1994).

El 1995, per primera vegada, el grup de l'estudi biològic internacional sobre càncer de coll uterí (IBSCC, International Biological Study on Cervical Cancer Study Group) va publicar la prevalença mundial del VPH d'aquest tipus de càncer (Bosch *et al.*, 1995). En aquest estudi, es van recollir més de mil mostres de càncer de coll uterí de 22 països i van reportar una prevalença mundial del VPH del 93% basat en l'assaig de PCR MY09/11 que té com a diana un fragment de 450 pb dins de l'ORF L1 del VPH capaç de detectar més de 25 VPH diferents. El VPH16 estava present en el 50% de les mostres; el VPH18, en el 14%; el VPH45, en el 8%, i el VPH31, en el 5%. No es va detectar cap variació significativa de la positivitat del VPH entre països i el VPH16 va ser el tipus predominant a tots els països excepte a Indonèsia, on el VPH18 era més comú. Aquest estudi va demostrar que el càncer de coll uterí s'associava a més de 20 tipus diferents de VPH genital. Com a resultat d'aquests estudis, el VPH16 i el 18 van ser classificats com a carcinògens humans per la monografia de la IARC de 1995.

El 1999, en col·laboració amb Walboomers (Walboomers, 1999), els casos negatius del VPH de l'estudi IBSCC es van reanalitzar mitjançant tres assaigs diferents de PCR del VPH. Es va sospitar que la prevalença del VPH del 93% de l'IBSCC era una infraestimació a causa de la inadequació de la mostra o els esdeveniments d'integració que afectaven el gen *L1* del VPH, que era l'objectiu de l'assaig de PCR utilitzat. Combinant les dades de l'estudi Walboomers i l'IBSCC, i exclouent-ne les mostres inadequades, la prevalença del VPH en el carcinoma cervical va ser del 99,7%. La presència del VPH en pràcticament tots els càncers de coll uterí implicava la fracció atribuïble més alta a tot el món, fins ara informada, per a una causa específica de qualsevol càncer humà.

Així, es va determinar que el VPH no només era la principal causa de càncer de coll uterí, sinó també una causa necessària.

L'any 2003 es va publicar la classificació del risc epidemiològic del VPH (Muñoz *et al.*, 2003). Aquest estudi va agrupar dades d'11 estudis de casos i controls que van incloure 1.918 dones amb càncer de coll uterí i 1.928 dones com a controls. Com a resultat, el nombre de genotips de VPH estudiats es va ampliar i es va demostrar que alguns VPH tenen més risc carcinogènic cervical que altres. Així, la distribució relativa del VPH entre dones amb citologia normal i dones que pateixen càncer de coll uterí va permetre identificar: 15 genotips de VPH d'alt risc (VPH-AR) (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 i 82); 3 genotips classificats com a probablement VPH-AR (26, 53 i 66), i, d'altra banda, 12 genotips com a VPH de baix risc (VPH-BR) (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 i 89) i 3 tipus de VPH (34, 57 i 83) que es van considerar de risc indeterminat perquè no es van trobar en cap mostra tumoral.

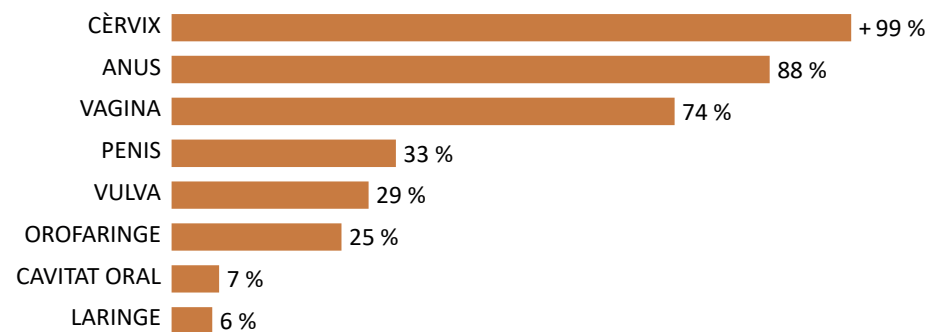
Posteriorment, s'han publicat diversos estudis sobre la distribució de tipus en lesions cervicals. La IARC ha realitzat revisions sistemàtiques i anàlisis agrupades amb l'objectiu d'estimar la distribució dels tipus de VPH en càncer de coll uterí invasiu per predir l'impacte potencial de les vacunes específiques dels tipus de VPH i les proves de cribratge, i per entendre la carcinogenicitat dels tipus de VPH. L'any 2011 van publicar una actualització d'aquestes anàlisis agrupades, dades publicades entre 1990 i 2010, que inclouen un total de 243 estudis i 30.848 casos de càncer de coll uterí. La proporció de casos associada amb VPH16 i/o 18 va ser entre el 68 % i el 82 % a totes les regions del món excepte Àsia. Els 12 tipus de VPH més comuns identificats, per ordre de prevalença decreixent, van ser VPH16 (57%), 18 (16%), 58, 33, 45, 31, 52, 35, 59, 39, 51 i 56 (Li *et al.*, 2011).

A més, a l'Institut Català d'Oncologia (ICO), a partir del 2003, es va realitzar un estudi internacional amb l'objectiu de donar estimacions sòlides sobre la prevalença del VPH i la contribució relativa del tipus específic (distribució dels tipus entre els casos positius del VPH) en càncers relacionats amb el VPH i anàlisis de tendències temporals del 2003 al 2014 per al càncer de coll uterí. Les dades dels estudis internacionals de l'ICO sobre el VPH en càncers relacionats amb el VPH van incloure 10.575 casos de càncer de coll uterí, 496 d'anal, 1.709 de vulva, 408 de vagina, 1.010 de penis i 3.685 de cap i de coll (Sanjosé *et al.*, 2019). En

aquests estudis es va utilitzar la mateixa metodologia (SPF10 PCR-DEIA-LiPA25) per proporcionar estimacions precises de la prevalença i la distribució de l'ADN del VPH en mostres de càncers conservats en parafina. En altres llocs anatòmics diferents del coll uterí, la positivitat del VPH es va basar en almenys dos biomarcadors relacionats amb el VPH (positivitat de l'ADN del VPH i almenys p16^{INK4a} o ARNm E6*I positiu). En altres localitzacions anatòmiques s'afegeixen altres biomarcadors per discriminar infeccions del VPH transitòries de les associades etiològicament al càncer estudiat. En els casos de càncer de coll uterí, la positivitat de l'ADN del VPH a tot el món va ser del 85 % i oscil·lava entre el 88 % en el càncer anal i al voltant del 6-7 % en els càncers de la laringe i la cavitat oral, respectivament. Els percentatges de positivitat del VPH en altres tumors van ser: 74 % de vagina, 33 % de penis, 29 % de vulva i 25 % de càncer d'orofaringe (figura 1). Aquestes estimacions són similars a la revisió sistemàtica més actualitzada de Martel *et al.* (2017). Per als càncers no cervicals, quan es va considerar la positivitat d'almenys ARNm o p16^{INK4a} a més de la detecció de l'ADN del VPH, les proporcions relacionades amb el VPH van ser del 83 % en càncer anal, 71 % de vagina, 28 % de penis, 25 % de vulva i 22 % d'orofaringe, i al voltant del 4 % en càncers de laringe i cavitat oral. Pel que fa a la detecció del VPH en càncer d'orofaringe, val la pena assenyalar que es descriu una gran variació geogràfica en la fracció atribuïble al VPH. Per a les contribucions específiques de tipus, vam estimar que els VPH16 i 18 representen el 70 % dels càncers de coll uterí a tot el món. Els 5 tipus addicionals d'alt risc inclosos a la vacuna 9-valent van representar, juntament amb els VPH16 i 18, gairebé el 90 % de la càrrega total del càncer de coll uterí al món. Aquestes estimacions van variar lleugerament

i van ser consistents en totes les regions geogràfiques. Per a altres càncers anogenitals i de cap i coll, el VPH16 va ser, amb diferència, el tipus detectat amb més freqüència a totes les localitzacions anatòmiques. Els VPH16, 18, 31, 33, 45, 52, 58, 6 i 11 van representar més del 80 % dels casos positius de VPH en totes les localitzacions anatòmiques, i arriben a superar el 90 % en localitzacions com l'anús i l'orofaringe, localitzacions en què el VPH16 és molt freqüent.

Avui dia, s'han identificat i s'han caracteritzat més de 200 tipus de VPH. Hi ha una forta concordança entre la filogènia del VPH, la història natural viral i la carcinogenicitat. Per als humans, el gènere clínicament més rellevant és l'alfa (Bernard *et al.*, 2010). Actualment, els VPH es classifiquen en VPH-AR i VPH-BR en funció de la força de l'associació de cada tipus amb el càncer de coll uterí, en què el risc implica el potencial de transformació maligna (Bouvard *et al.*, 2009). La IARC classifica els carcinògens com a cancerígens (grup 1), probablement cancerígens (grup 2A), possiblement cancerígens (grup 2B), no classificables (grup 3) o probablement no cancerígens (grup 4). La categorització de diferents genotips de VPH en aquesta classificació de risc carcinogènic es basa en evidències epidemiològiques segons un algorisme que incloïa la comparació de la prevalença específica del tipus de VPH en càncer de coll uterí amb la de dones amb citologia normal. Altres tipus de VPH es van classificar com a possiblement carcinògens basant-se únicament en la relació filogenètica. Dels aproximadament 60 tipus d'alfa-VPH, 12 s'han classificat com a cancerígens (VPH-AR). Aquests inclouen VPH16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 i 59. Els BR-VPH6 i 11 es van considerar no classificables per la IARC. El VPH16 és el tipus de VPH més cancerigen i, juntament amb el VPH18, com



↑ Figura 1. Prevalença d'ADN del VPH segons la localització anatòmica. Elaboració pròpia.

hem comentat anteriorment, està associat amb aproximadament el 70% de tots els càncers de coll uterí. La carcinogenicitat del VPH només s'ha establert per al càncer de coll uterí, ja que els estudis de carcinogenicitat del VPH en altres localitzacions es limiten a evidències epidemiològiques. Però, en la majoria dels altres càncers anogenitals relacionats amb el VPH, el VPH16 és el tipus de VPH més freqüent i, per tant, el més cancerígen.

2. Campanya d'eliminació del càncer de coll uterí

L'OMS va llançar el 2020 la campanya d'eliminació del càncer de coll uterí. Estem al davant d'una fita històrica que suposa plantejar l'eliminació d'un càncer, el càncer de coll uterí, gràcies als grans avenços que s'han fet en la disposició d'estratègies preventives i del maneig d'aquest càncer. En aquest apartat repasarem com hem arribat a aquest èxit històric en el camp de l'oncologia i en què consisteix la campanya.

El primer que tractarem és com s'ha arribat a aquesta campanya. Bàsicament, com hem comentat en l'apartat anterior, pel descobriment que el VPH és causa necessària de pràcticament tots els càncers de coll uterí. Aquest descobriment ha suposat una revolució en el panorama de la prevenció d'aquest càncer i aquesta revolució es va articular principalment en dos eixos: 1) el desenvolupament de vacunes profilàctiques davant del VPH i 2) el desenvolupament de tècniques de detecció del VPH per ser implementades als programes de detecció precoç. Pel que fa a les vacunes, el 2006 es van comercialitzar les primeres (Cervarix, per als VPH16 i 18; Gardasil, per als VPH6, 11, 16 i 18) i, posteriorment, es va introduir Gardasil 9, per als VPH6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 i 58. L'any 2009 l'OMS va recomanar l'ús de forma rutinària de la vacunació davant del VPH per a la prevenció de lesions associades al virus. A la taula 1 es resumeixen les característiques principals de les diferents vacunes profilàctiques actualment comercialitzades.¹ Recentment, l'Administració d'Aliments i Fàrmacs (FDA, de l'anglès Food and Drug Administration)² ha aprovat la indicació de Gardasil per a la prevenció de càncers de cap i coll associats al VPH, supeditada als resultats d'un assaig clínic que s'està desenvolupant. Pel que fa a la prova de detecció del VPH, el 2003 es va aprovar el seu ús en

cribratge, i més endavant, el 2012, es va aprovar l'ús dels tests com a prova primària, prèvia a la citologia, en la detecció precoç del càncer de coll uterí. Actualment, els programes de cribratge estan implementant l'ús de la detecció de l'ADN del VPH com a prova primària, alhora que se substitueixen els cribratges oportunistes per cribratges poblacionals. Aquesta aprovació es basa principalment en el fet que la prova de detecció de VPH és més sensible i reproducible que la citologia (Koliopoulos, 2017).

En aquest context, el 2018 l'OMS declara que el càncer de coll uterí pot ser eliminat gràcies a les estratègies preventives disponibles. Al maig de 2018, el director general de l'OMS va anunciar una acció global cap a l'eliminació del càncer de coll uterí, subratllant la voluntat política per fer de l'eliminació una realitat, i va fer una crida a totes les parts interessades per unir-se al darrere d'aquesta fita comuna. Al gener de 2019, a la seva 144a reunió, la Junta Executiva de l'OMS va sol·licitar al director general desenvolupar, en consulta amb els estats membres i altres parts interessades rellevants, un esborrany de l'estratègia global per accelerar l'eliminació del càncer de coll uterí, amb objectius clars per al període 2020-2030. En aquell moment grups d'experts en la matèria es van posar a treballar per poder elaborar el document; es van establir diferents grups de treball relacionats amb diferents aspectes de la patologia (grups d'experts quant a recerca, vacunes, programes de detecció precoç, avaluació, modelització cost-efectivitat, difusió de la informació i formació, etc.). Cada grup va treballar en la part del seu àmbit d'especialització i es va redactar un esborrany que va ser revisat per totes les regions; finalment, el document es va aprovar l'agost de 2020 i el llançament oficial de la campanya va ser el 17 de novembre de 2020 (WHO, 2020).

Els punts clau de la proposta estan vinculats al coneixement de la història natural de la infecció pel VPH i les estratègies preventives i de maneig del càncer de coll uterí (Sanjosé *et al.*, 2018).

Segons aquest coneixement, pràcticament totes les persones que tenen relacions sexuals tindran en algun moment contacte amb el virus, però la majoria resoldrà de manera espontània la infecció. En un petit percentatge aquesta persistirà i, si no es resol, evolucionarà a una lesió preneoplàstica. Si aquesta lesió no reverteix de forma espontània ni es detecta i s'erradica de manera precoç, evolucionarà a càncer de cèrvix. El VPH és un virus d'ADN de

dobla cadena d'uns 8.000 parells de bases, amb un genoma molt ben caracteritzat constituït per gens *L* (*late*), que codifiquen les proteïnes estructurals que formen la càpsida (L1/L2), i gens *E* (*early*), que codifiquen les proteïnes que són necessàries per a diferents funcions del virus i que inclouen els oncogens E6 i E7. L'oncoproteïna E6 interacciona amb p53, i l'E7 amb pRb, fet que produeix la desregulació del cicle cel·lular.

Els pilars de l'estratègia d'eliminació són els següents:

- *Prevenció primària.* La intervenció es realitza abans que es produeixi la malaltia, eliminant els factors que la poden causar. En aquest sentit, en la prevenció primària del càncer de coll uterí tenen un paper clau les vacunes profilàctiques enfront del VPH.
- *Prevenció secundària.* La intervenció té com a objectiu principal impedir o retardar el desenvolupament de la malaltia, detectant-la en estats primerencs i aplicant un tractament. Els programes de detecció precoç del càncer de coll uterí tenen aquest paper.
- *Prevenció terciària.* La intervenció té com a objectiu, un cop diagnosticada la malaltia, eliminar o reduir complicacions o recidives. Aquí entra el maneig adequat de la malaltia, incloent-hi el tractament, el monitoratge i les cures pal·liatives.

Tenint en compte els pilars comentats, els tres objectius (l'anomenada *estratègia 90-70-90*) marcats a la campanya són aconseguir per al 2030 (figura 2) que:

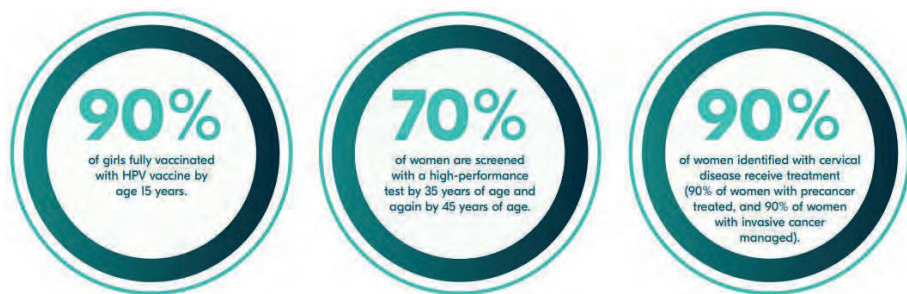
- El 90% de les noies estiguin vacunades amb pauta completa abans dels 15 anys.
- El 70% de les dones entre els 35 i 45 anys s'hagin sotmes a un cribratge amb una prova d'alta precisió.
- El 90% de les pacients diagnosticades amb càncer de coll uterí siguin tractades i següides de forma adequada.

Una de les qüestions clau és definir el llindar d'eliminació del càncer de coll uterí, que, després de revisar la informació s'ha establert en 4 per cada 100.000 dones per any. Hi ha alguns països que ja estan per sota d'aquest llindar, d'altres són a prop, però uns quants encara són lluny, sobretot països de l'Àfrica subsahariana. Tot i això, si s'estableixen les mesures proposades i s'aconsegueixen els objectius plantejats, tots els països podrien aconseguir arribar al llindar abans que finalitzi el segle XXI.

Segons les projeccions estadístiques, aquesta estratègia seria capaç de prevenir més

1. <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>.

2. <http://www.fda.gov>.



↑ Figura 2. Objectius de la campanya d'eliminació del càncer de coll uterí. World Health Organization (WHO) (2020), *Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem* (en línia), Ginebra, WHO, <<https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>>, sota llicència Creative Commons CC BY-NC-SA 3.0 IGO, <<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo/deed.ca>> (consulta: 5 novembre 2024).

de 60 milions de morts en els propers cent anys. L'eliminació del càncer de coll uterí també tindria efectes socials i econòmics positius, ja que només a Catalunya el 2030 s'aconseguiria que 250.000 dones en edat laboral poguessin continuar treballant i participant de la societat (Sanjosé *et al.*, 2018).

2.1. Recomanacions, reptes i acceleradors dels objectius de la campanya

L'OMS i els diferents grups de treball presenten per a cadascun dels tres objectius (vacunació, cribratge i tractament) quines són les recomanacions, els reptes i els acceleradors.

2.1.1. Vacunes

Recomanació: vacunar amb dues dosis, separades per sis mesos, les noies entre 9 i 14 anys; introduir la vacunació multicohort entre els 9 i 14 anys (entre els 15 i 18 anys, si és possible); vacunar amb tres dosis les noies immunocompromeses de 15 anys o més.

Reptes: combatre l'escassetat i el preu de les vacunes, la reticència vacunal o problemes de subministrament, entre d'altres.

Acceleradors: superar el desproveïment de vacunes aconseguint el compromís de l'em-

presa privada i els sistemes públics, fer esforços dels productors de les vacunes i les entitats financeres per facilitar la implementació de les vacunes amb preus ajustats, planificar les implementacions i el sistema de subministrament i les campanyes de vacunació.

En aquest sentit, l'OMS estima que actualment la cobertura global de la immunització contra el VPH és només del 15%. Aquest abast tan limitat és degut, en bona part, al fet que molts països grans encara no han introduït la vacuna o aquesta no està accessible per a tothom. Un 80% de les noies catalanes ja reben la vacuna i, a Espanya, aquesta xifra ja supera el 70%.

2.1.2. Cribratge

Recomanació: les dones haurien de rebre com a mínim un cribratge un cop a la vida, preferiblement cada cinc anys (les dones amb VIH cada tres anys), i sempre assegurar que hi ha un tractament disponible després del diagnòstic.

Reptes: reduir el cost de les estratègies de cribratge-tractament i millorar el desenvolupament de la tecnologia que faciliti les anàlisis prop del pacient (*point-of-care testing*).

Acceleradors: aconseguir nous productes a millor preu, simplificar els algorismes, planifi-

car la introducció dels cribratges i disposar de tractament, i no perdre les dones abans que rebin el tractament.

Actualment, el repte és important, ja que hi ha molts països on la cobertura de realització d'almenys un cribratge en dones abans dels 45 anys està molt per sota del 70%.

2.1.3. Tractament

Recomanació: confirmar el diagnòstic de càncer de coll uterí mitjançant histopatologia; disposar d'un tractament eficaç; prioritzar la cirurgia i la radoteràpia com a tractaments principals i disposar de cures pal·liatives; reduir retards en el diagnòstic i el tractament.

Reptes: reduir el percentatge (actualment és del 80%) de casos de càncer de coll uterí que es diagnostiquen en estadis avançats i que no tenen accés a cures pal·liatives en països de renda baixa i mitjana (LMIC, de l'anglès *low-income and lower-middle-income countries*).

Acceleradors: tenir accés a equips i medicaments; disposar de personal qualificat; integrar les cures pal·liatives; fer el diagnòstic i el tractament a temps, entre d'altres.

Eliminar el càncer cervical com a problema de salut pública és una fita possible d'aconseguir a finals de segle. No obstant això, per aconseguir l'eliminació a tots els LMIC per sota del llinar més ambiciós (menys de 4 casos per cada 100.000 dones per any), caldrà augmentar tant la vacunació com el cribratge, cosa que exigirà un compromís internacional considerable. S'estima que si s'aconsegueix implementar l'estratègia 90-70-90 el 2030, el 2050 ja es podria haver disminuït la incidència de càncer cervical a la meitat, i per a final de segle s'evitarien més de 74 milions de casos de càncer de coll uterí als LMIC i es salvaria la vida de més de 62 milions de dones (Sanjosé *et al.*, 2018; Canfell *et al.*, 2020).

↓ Taula 1. Característiques de les vacunes contra el VPH. Elaboració pròpia.

	Bivalent Cervarix®-GSK	Tetravalent Gardasil®-MSD	Nonavalent Gardasil®-MSD
Tipus de VLP	16/18	6/11/16/18	6/11/16/18/31/33/45/52/58
Dosi	20/20 µg	20/40/40/20 µg	30/40/60/40/20/20/20/20 µg
Adjuvant	AS04 (hidròxid d'alumini monofosforil lípid A)	225 µg hidroxifosfat sulfat d'alumini	500 µg hidroxifosfat sulfat d'alumini
Pauta	0, 1 m, 6 m	0, 2 m, 6 m	0, 2 m, 6 m
	0, 6-12 m (9-14 anys)	0, 6 m (9-13 anys)	0, 6-12 m (9-14 anys)
Indicació	Lesions de cervix, vulva, vagina i anus, càncer de cervix i anus	Lesions de cervix, vulva, vagina i anus, càncer de cervix i anus, condilomes	Lesions i càncer de cervix, vulva, vagina i anus, condilomes

Bibliografia

- BERNARD, H. U. [et al.] (2010). «Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments». *Virology*, 401 (1): 70-79.
- BOSCH, F. X. [et al.] (1995). «Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: A worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group». *J. Natl. Cancer Inst.*, 87 (11): 796-802.
- BOUVARD, V. [et al.] (2009). «A review of human carcinogens - Part B: Biological agents». *Lancet Oncol.*, 10 (4): 321-322.
- BRISSE, M. [et al.] (2020). «Impact of HPV vaccination and cervical screening on cervical cancer elimination: A comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries». *Lancet*, 395 (10224): 575-590.
- CANFELL, K. [et al.] (2020). «Mortality impact of achieving WHO cervical cancer elimination targets: A comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries». *Lancet*, 395 (10224): 591-603.
- DÜRST, M. [et al.] (1983). «A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions». *PNAS*, 80 (12): 3812-3815.
- KOLIOPOULOS, G. [et al.] (2017). «Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population». *Cochrane Database Syst. Rev.*, 8 (8): CD008587.
- LI, N. [et al.] (2011). «Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication». *Int. J. Cancer.*, 128 (4): 927-935.
- MARTEL, C. de [et al.] (2017). «Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type». *Int. J. Cancer.*, 141 (4): 664-670.
- MUÑOZ, N. (1976). «Model systems for cervical cancer». *Cancer Res.*, 36: 792-793.
- MUÑOZ, N. [et al.] (1988). «Does human papillomavirus cause cervical cancer? The state of the epidemiological evidence». *Br. J. Cancer*, 57 (1): 1-5.
- (1992). «The causal link between human papillomavirus and invasive cervical cancer: A population-based case-control study in Colombia and Spain». *Int. J. Cancer*, 52 (5): 743-749.
- (1994). «The role of HPV in the etiology of cervical cancer». *Mutation Research*, 305 (2): 293-301.
- (2003). «Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer». *N. Engl. J. Med.*, 348 (6): 518-527.
- SANJOSÉ, S. de [et al.] (2018). «The natural history of human papillomavirus infection». *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, 47: 2-13.
- (2019). «Burden of human papillomavirus (HPV)-related cancers attributable to HPV types 6/11/16/18/31/33/45/52 and 58». *JNCI Cancer Spectr.*, 2 (4): pky045.
- US FOOD & DRUG ADMINISTRATION (FDA) [en línia]. <<http://www.fda.gov>>.
- WALBOOMERS, J. M. [et al.] (1999). «Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide». *J. Pathol.*, 189 (1): 12-19.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) (2020). *Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem* [en línia]. Ginebra: WHO. <<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/336583/9789240014107-eng.pdf?sequence=1>>.
- ZUR HAUSEN, H. (1976). «Condylomata acuminata and human genital cancer». *Cancer Res.*, 36: 794.