

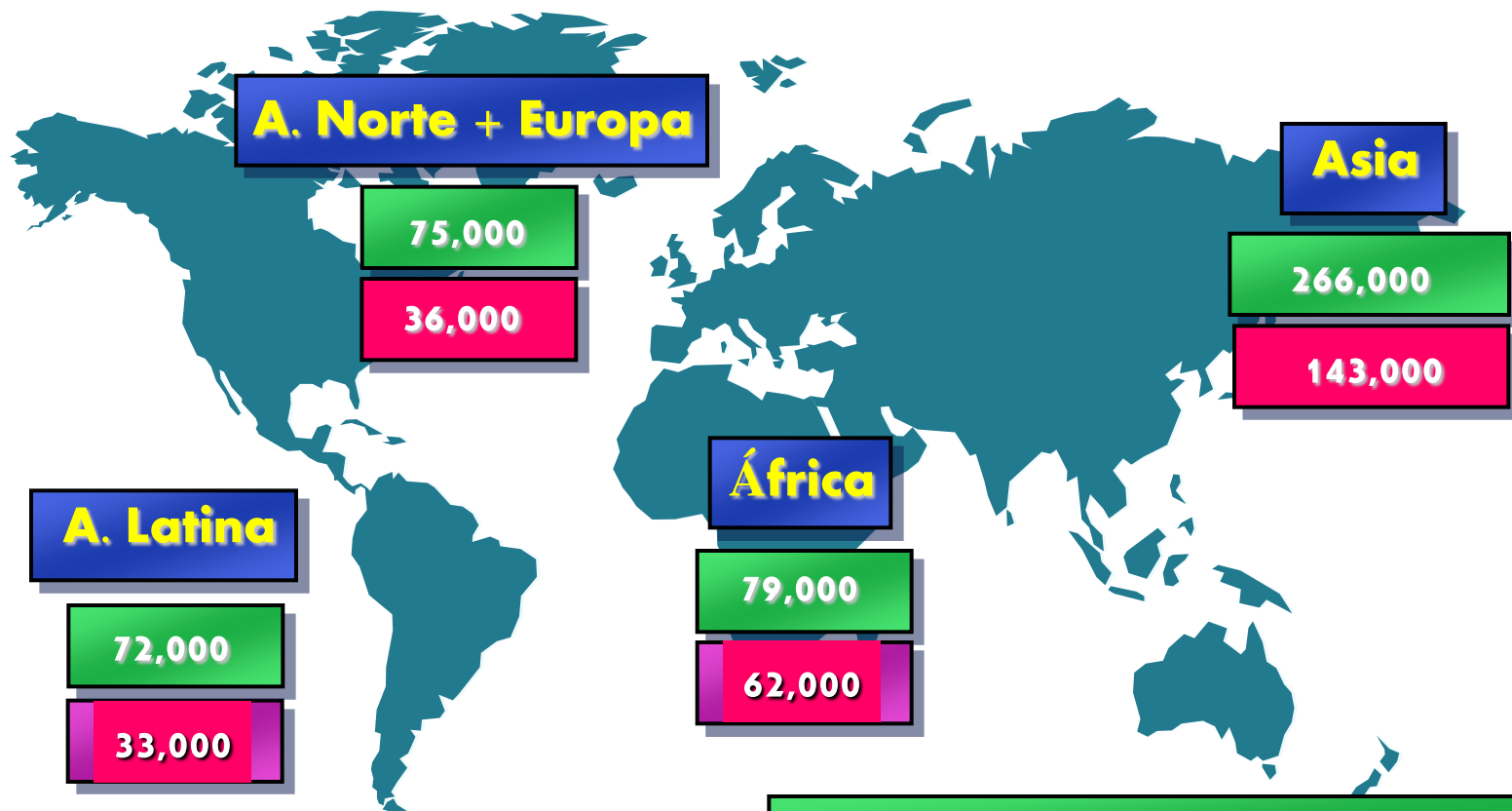
Vacuna HPV: oportunidad para una atención integral.



Presentado por:
Rosanna Lugo MD
Ginecologa Obstetra

Necesidad médica –Epidemiología

**Cada 2 minutos muere una mujer por cáncer cervical
80% en países en vías de desarrollo¹**



Nuevos casos por año: ~500,000

Muertes por año: ~270,000

Incidencia de cáncer del cuello de útero en América Central y Sudamérica



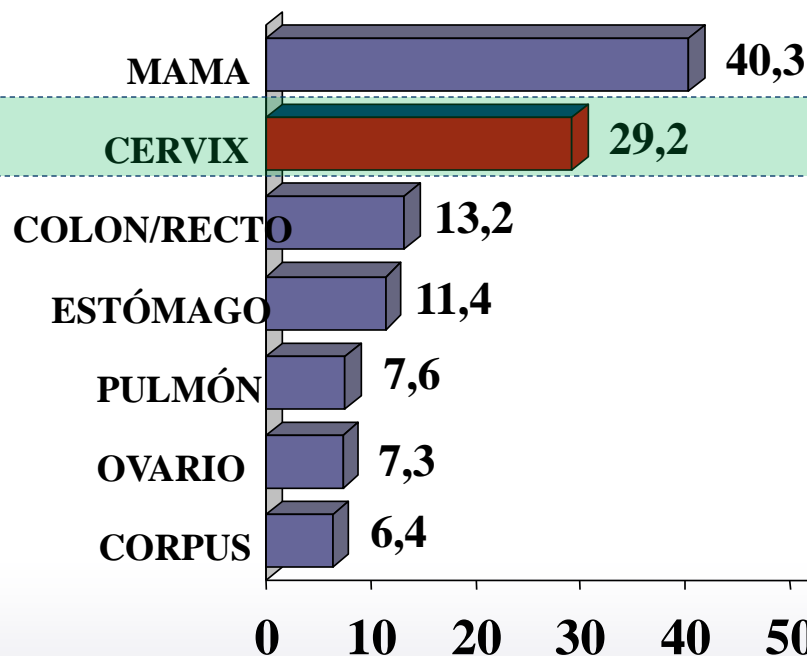
- Cada año, en toda la región de Sur América y América Central:¹
 - 72.000 nuevas mujeres son diagnosticadas con cáncer del cuello de útero
 - 33.000 mujeres morirán por la enfermedad
- Las estimaciones son conservadoras
 - debido a sub-registro y problemas diagnósticos
- En América Latina, una área de alto riesgo, se estima que los casos nuevos aumentarán en un 75% (126.000/año) hasta el 2025²
- Una pérdida en productividad económica de ~ US\$ 3.3 billones por año³



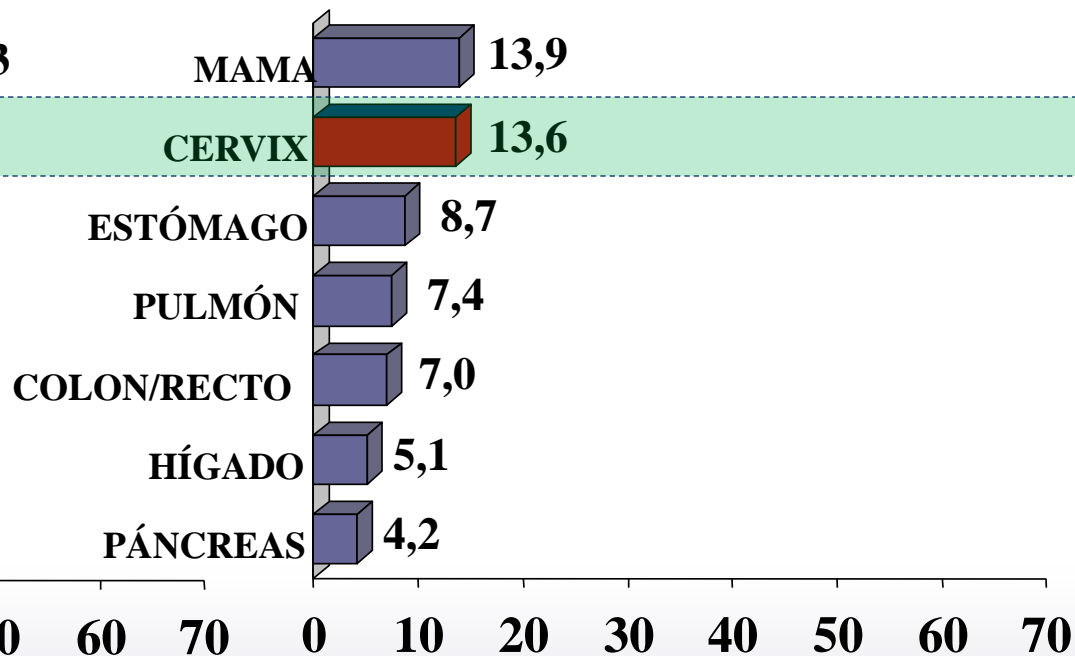
LOS 7 CANCERES MÁS FRECUENTES EN LA MUJER: INCIDENCIA Y MORTALIDAD

América Central y del Sur

Incidencia



Mortalidad



Cortesía de Prof. X Bosch

Incidencia de cáncer del cuello de útero en Republica Dominicana

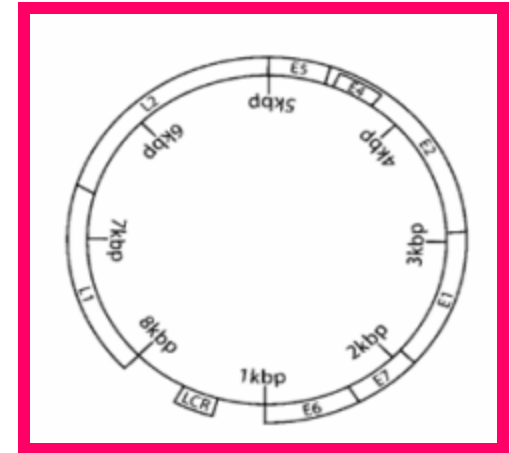


- **En la R.D el CACU se encuentra entre los dos canceres mas frecuentes en la mujer.**
- **Constituye El 22.4% según registro nacional de tumores.**

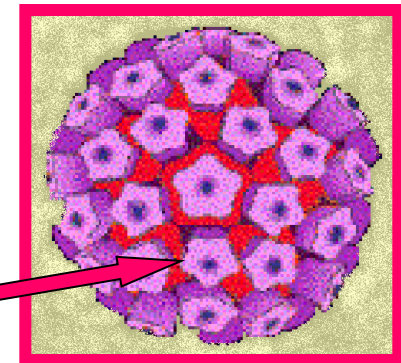


EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (HPV)

- ❑ Infección epitelial local
 - ❑ Trofismo por epitelio escamoso
- ❑ Genoma es una molécula de ADN circular de doble cadena
 - ❑ 3 Regiones:
 - ❑ De control larga
 - ❑ Proteínas tempranas (E) patogenicidad
 - ❑ Proteínas tardías (L) estructural
- ❑ E6: oncogén – inactiva p53 transforma e inmortaliza (supresora de tumores /reparación de ADN)
- ❑ E7: oncogén – se une a pRB (libera factor de transcripción E2F → estimula Fase-S)
- ❑ L1: proteína mayor (80%) de la cápside viral – inmunogénica
- ❑ L2: proteína menor de la cápside viral – inmunogénica



L1
pentámero

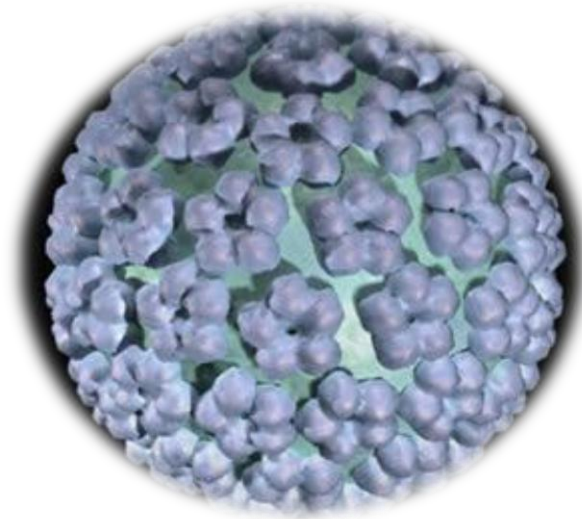


55nm
Rosanna Lugo, MD

EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (HPV)

Es un virus ADN, evasor del sistema inmune

**Es el organismo de
transmisión sexual
más frecuente**

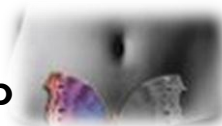
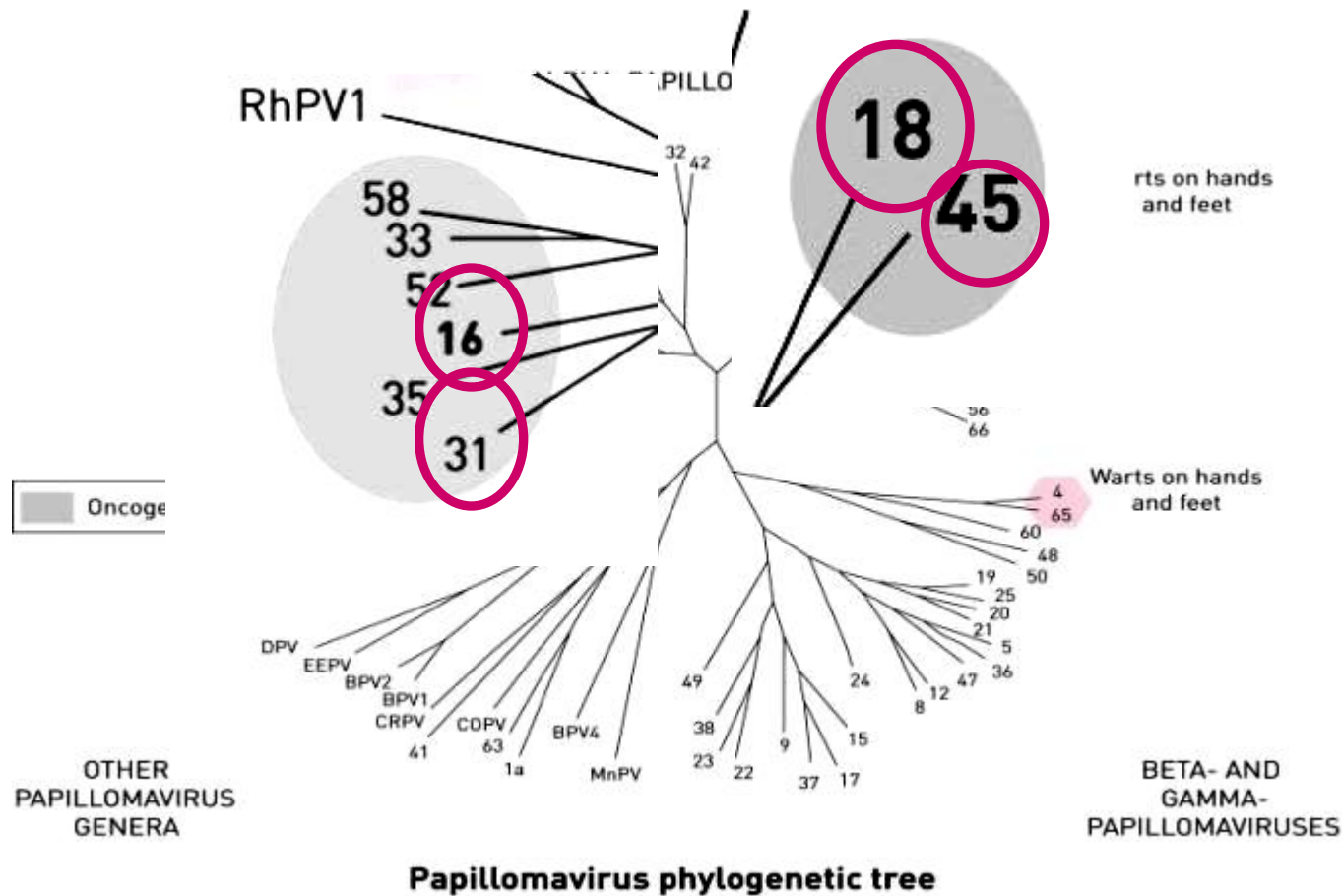


Es de fácil transmisión

Es la causa necesaria de cáncer cervical



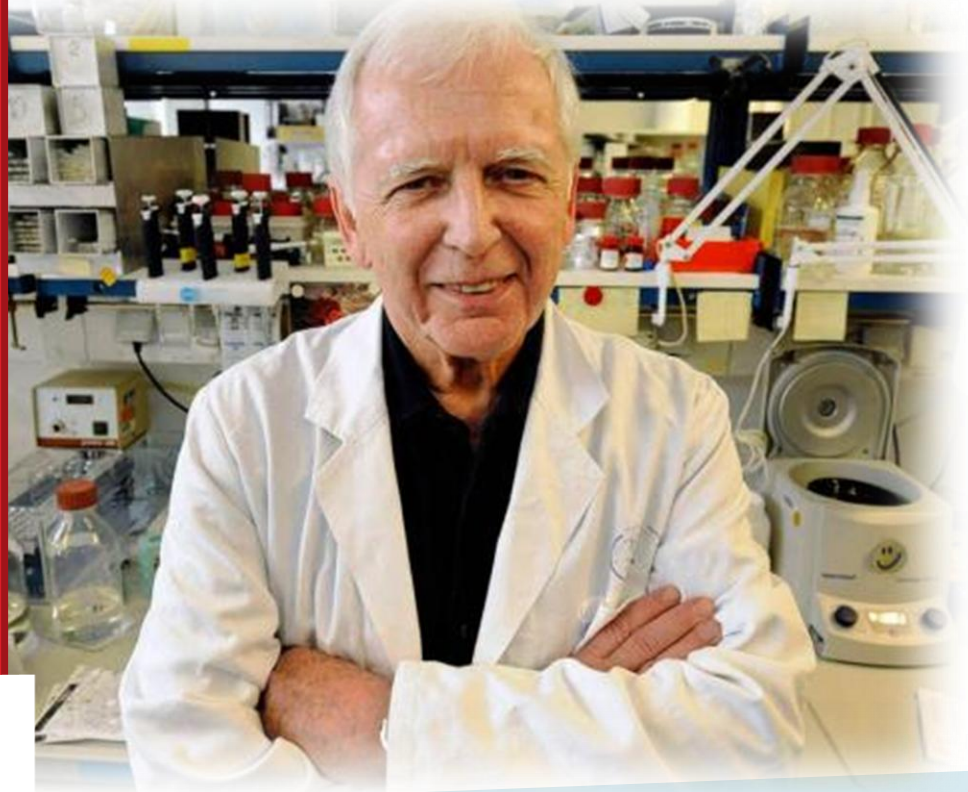
Virus de papiloma – filogenética



1972

Harold Zur Hausen
(Alemán) postuló la hipótesis de que la infección por el VpH presente en los condilomas pudiera ser el agente etiológico del

Cáncer Cérvico Uterino



2008

Premio Nobel de Medicina

Detrás del cáncer de cuello de útero siempre hay un VPH

**El virus del papiloma humano
se identifica en el 99,7% de los
cánceres cervicouterinos^{1,2}**



1. Muñoz N. *J Clin Virol* 2000;19:1-5. 2-Walboomers JM et al. *J Pathol* 1999;189:12-19.



Prevalencia del VPH

- **Prevalencia ajustada global del VPH¹**
 - 10,41%
- **En el mundo aproximadamente 291 millones de mujeres portan el ADN del VPH en un momento dado.**
 - 23% de esas infecciones se relacionan con el VPH 16.
 - 8,5% se relacionan con el VPH 18²

La prevalencia es el número o proporción de individuos con una infección en un momento dado *O* dentro de un intervalo definido (por ejemplo, punto o periodo de prevalencia)



VPH de tipo oncogénico y de bajo grado

Al menos 30 tipos de VPH tienen afinidad por la mucosa genital¹

Al menos 15 tipos de VPH son clasificados como oncogénicos (alto riesgo)¹

Los tipos de bajo riesgo (no-oncogénicos) causan lesiones benignas, verrugas genitales

Los tipos de bajo riesgo (no-oncogénicos) causan lesiones benignas, verrugas genitales

Más de aproximadamente el 90% de las verrugas genitales son causadas por VPH tipo 6 y un pequeño porcentaje (aproximadamente 10%) son causadas por VPH tipo 11²

1. Munoz N, et al. *N Engl J Med* 2003; 348:518–527;

2. Greer CE, et al. *J Clin Microbiol* 1995; 33:2058.



>90% de los Cánceres Atribuibles a VPH en Mujeres son Cáncer de Cuello de Útero.

SITIO	TOTAL canceres	% HPV	Atribuible a HPV	% todos canceres x HPV	Atribuible a HPV 16/18	% de HPV 16/18
Cervix	492,800	100	492,800	93.5	344,900	70+
Vulva, Vagina	40,000	40	16,000	3	12,800	80
Ano	15,900	90	14,300	2.7	13,100	92
Orofaringe	9,600	11+	1,100	0.2	1,000	91
Boca	98,400	3	2,900	0.5	2,800	97
TOTAL			527,100		374,600	

TOTAL DE INFECCIONES ATRIBUIBLES A CANCER EN PAISES EN DESARROLLO Y DESARROLLADOS EN 2002

Rosanna Lugo, MD



Tipos de Cáncer Cervical

- Hay dos tipos principales de cáncer cervical

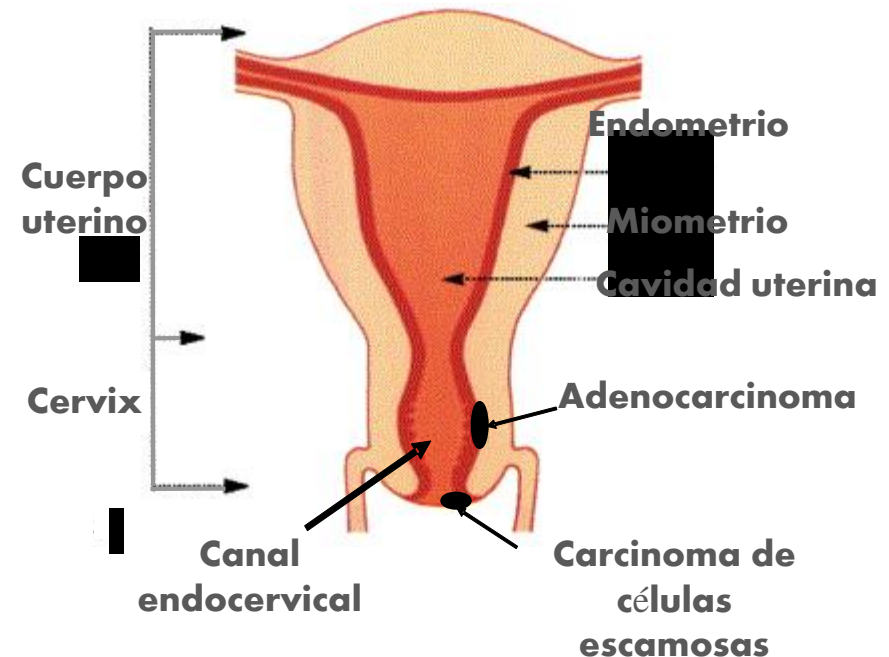
- ▣ Carcinoma de Células Escamosas

- Se origina en las células del epitelio escamoso usualmente se encuentra en la superficie externa del cérvix^{1,2}

- ▣ Adenocarcinoma*

- Se origina en las células de las glándulas adenomatosas típicamente localizado en la parte alta del cérvix, en el canal endocervical^{1,2}

Localización histológica del adenocarcinoma y del carcinoma de células escamosas



• Nota: puede incluir carcinoma adenoescamoso llevando una mezcla de células glandulares y escamosas.



Adenocarcinoma de cuello uterino

- Los adenocarcinomas derivan del tejido epitelial glandular del endocérvix uterino, mientras que los carcinomas escamocelulares aparecen en el epitelio escamoso del ectocérvix¹
- Los adenocarcinomas representan hasta el 25% de todos los tipos de cáncer invasivos²
- Hasta un 30% se diagnostica en mujeres de < 35 años de edad³
- Tienen más probabilidades de recurrencia frente a los carcinomas escamocelulares⁴
- Los adenocarcinomas se relacionan más frecuentemente con los tipos 16, 18 y 45 de VPH⁵⁻⁸

1. Cancer Research UK 2008. Available at <http://www.cancerhelp.org.uk/help/default.asp?page=2758> (accessed September 2009);

2. Parkin DM, et al. *Vaccine* 2006; 24(Suppl 3):11-25;

3. DeCherney AH & Nathan L. Premalignant & malignant disorders of the uterine cervix. In *Current Obstetric and Gynecological Diagnosis and Treatment*. 9th ed. Edited by S Reinhardt, H Lebowitz and KG Edmonson. USA: McGraw- Hill Companies, 2003;

4. Smith HO, et al. *Gynecol Oncol* 2000; 78:97-105;

5. Altekruze SF, et al. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:657-663;

6. Smith JS, et al. *Int J Cancer* 2007; 121:621-632;

7. Bosch XF, et al. *Vaccine* 2008; 26S:K1-K16;

8. de Sanjosé S, et al. *IPvC* 2007; Abstract.

HPV Evade el Sistema inmune.¹⁻⁴

Pobre exposición a células presentadoras de antígeno

Usa **No inflamación, no atracción células inmunes**
VIRUS. NO CAUSA MUERTE CELULAR.

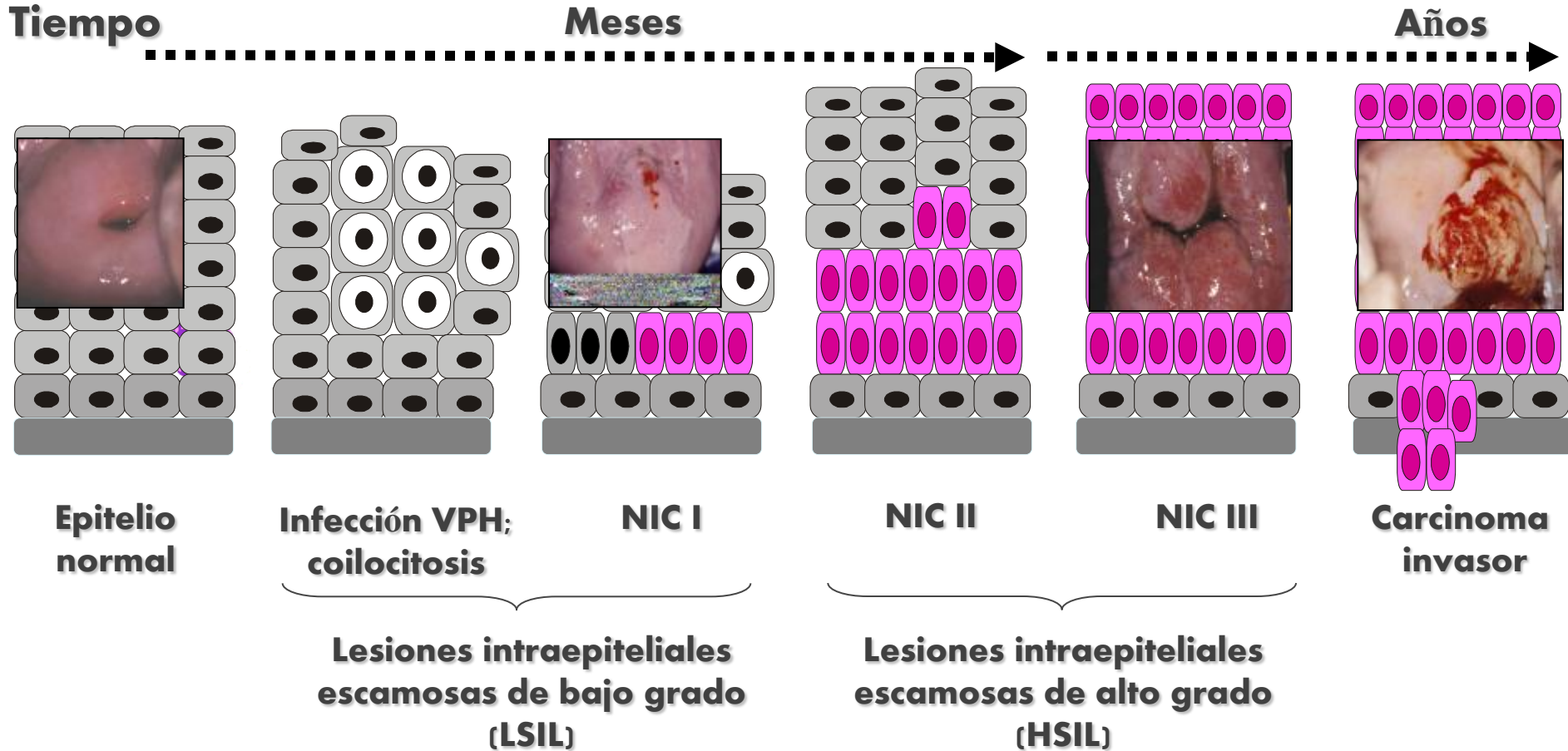
Entra célula
Replica

Inmunosupresión local.¹⁻⁴ hospedera.¹⁻⁴

No viremia



Evolución de la Enfermedad por VPH



Tamizado
Tratamiento

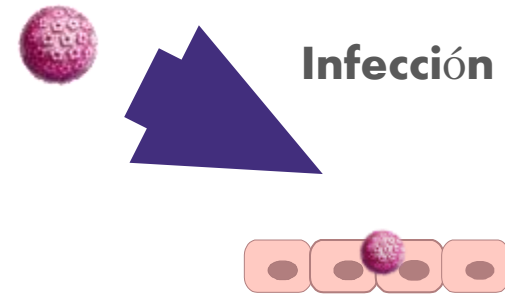
Infección Persistente VPH

Rosanna Lugo, MD

La necesidad de anticuerpos neutralizantes en secreciones cérvico-vaginales

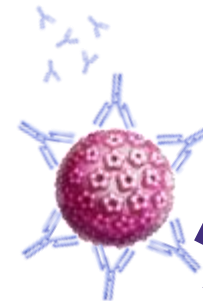
- ▶ Los anticuerpos se unen a la cápside y previenen la infección de las células epiteliales¹
- ▶ El tiempo que transcurre entre la exposición a la unión del virus con la célula blanco es de 15 minutos a 48 horas²
- ▶ Los anticuerpos necesitan estar presentes

VPH infecta las células de la capa basal del epitelio



Infección

Anticuerpos neutralizantes previenen la infección



No infección





- Stanley M, et al. *Vaccine* 2006; 24(Suppl 3):S106–S113.
- Antonsson A. *J Clin Microbiol* 2003 Page: 2513
- Zinkernagel R, Hengartner H. *Immunological Reviews* 2006; 211:310–319.

Rosanna Lugo, MD



¿Qué hace una buena vacuna contra el cáncer cervical?



Antígenos (partículas parecidas al virus) que pueden imitar la estructura del virus

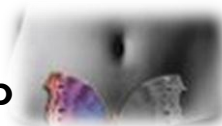
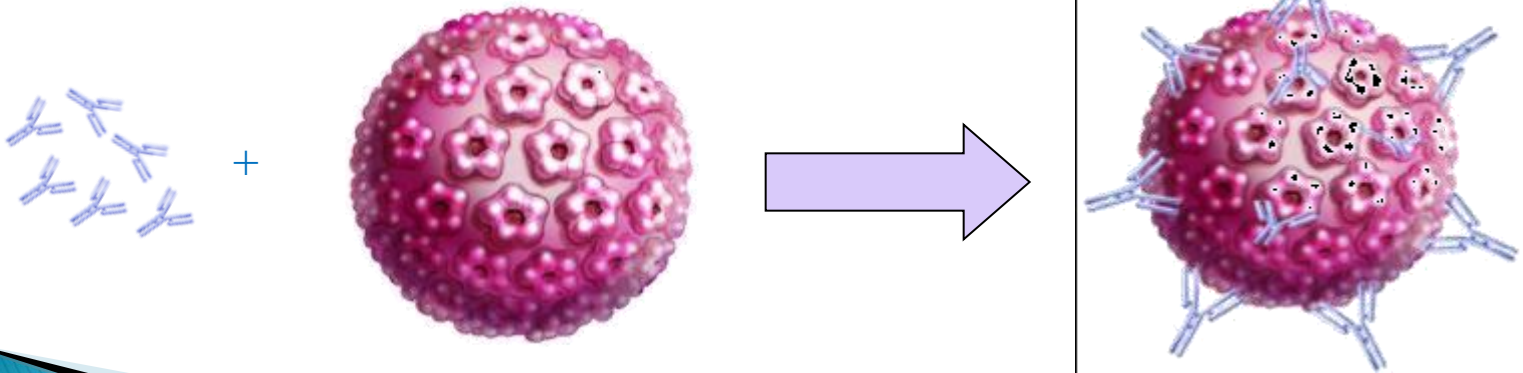
Generar anticuerpos neutralizantes que actúan como mediadores de protección

Altos niveles de anticuerpos en suero que pueden trasudar al sitio de la infección, resultando en:

- Una respuesta inmune que mejora la inmunidad natural, ya que la inmunidad natural no garantiza protección
- La mayor protección posible contra los tipos de VPH que causan cáncer cervical
- Protección duradera proporcionada por una respuesta inmune sostenida

Bases inmunológicas de las vacunas contra cáncer de cérvix

- Las vacunas profilácticas se centran en la prevención de la infección al evitar el ingreso de los virus a las células
- Altos niveles de anticuerpos neutralizantes desempeñan un papel clave en la protección¹⁻⁶.



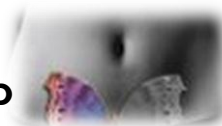
Vacunas VPH



VPH: tridimensional, 55 nm,
Contiene ADN



VLP: tridimensional, 40-50 nm,
No infeccioso





**Menos tamaño y
vacía en su interior**



Intensa respuesta inmune



Ausencia de inmunidad



Infección natural

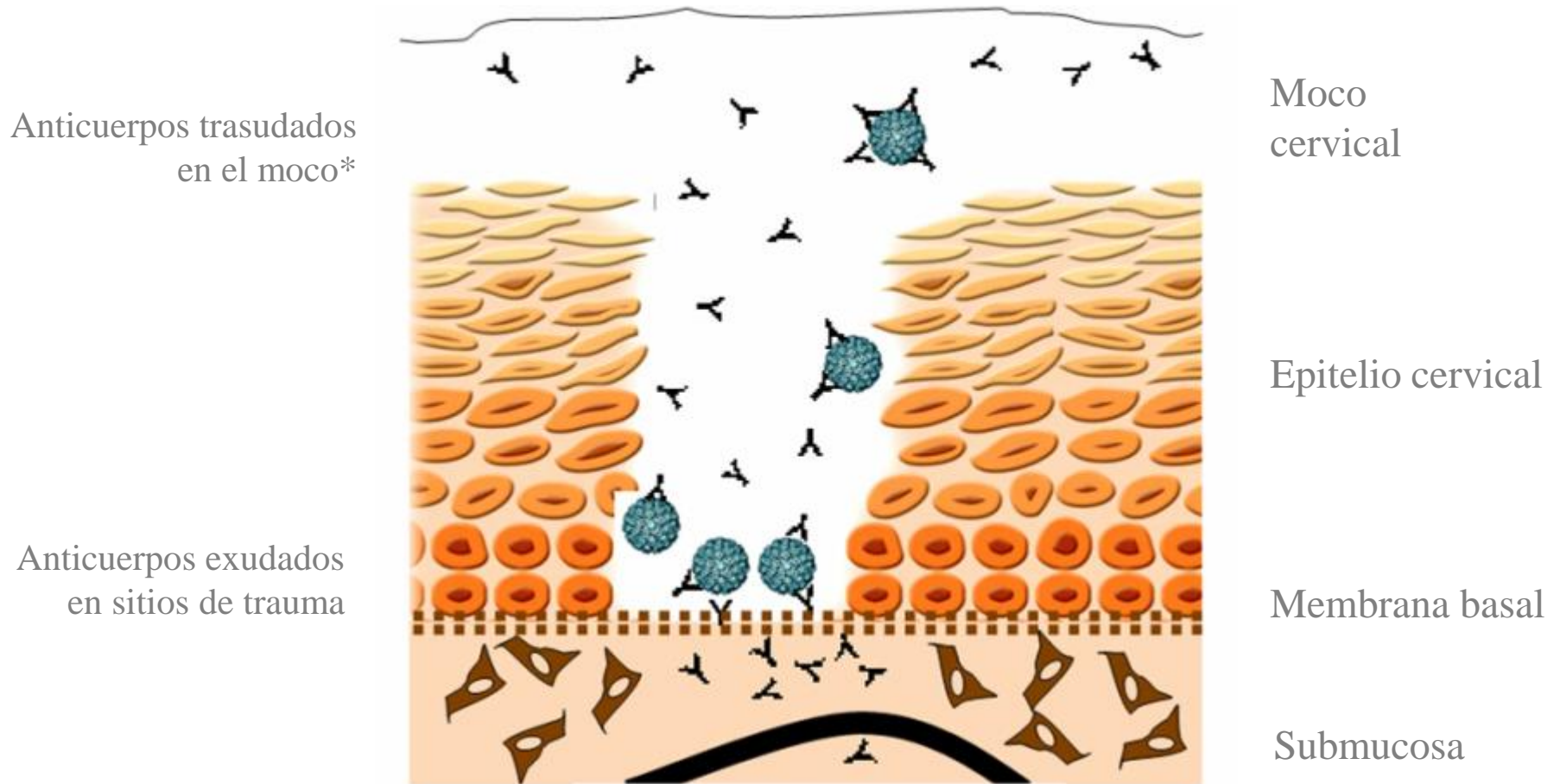


Altos títulos en el sitio
de infección

Rosanna Lugo, MD



¿Cómo una vacuna puede prevenir la infección de la mucosa en el cérvix?



* IgG específica para VLP en moco cervical ~10-veces menor que en suero luego de la vacunación.²

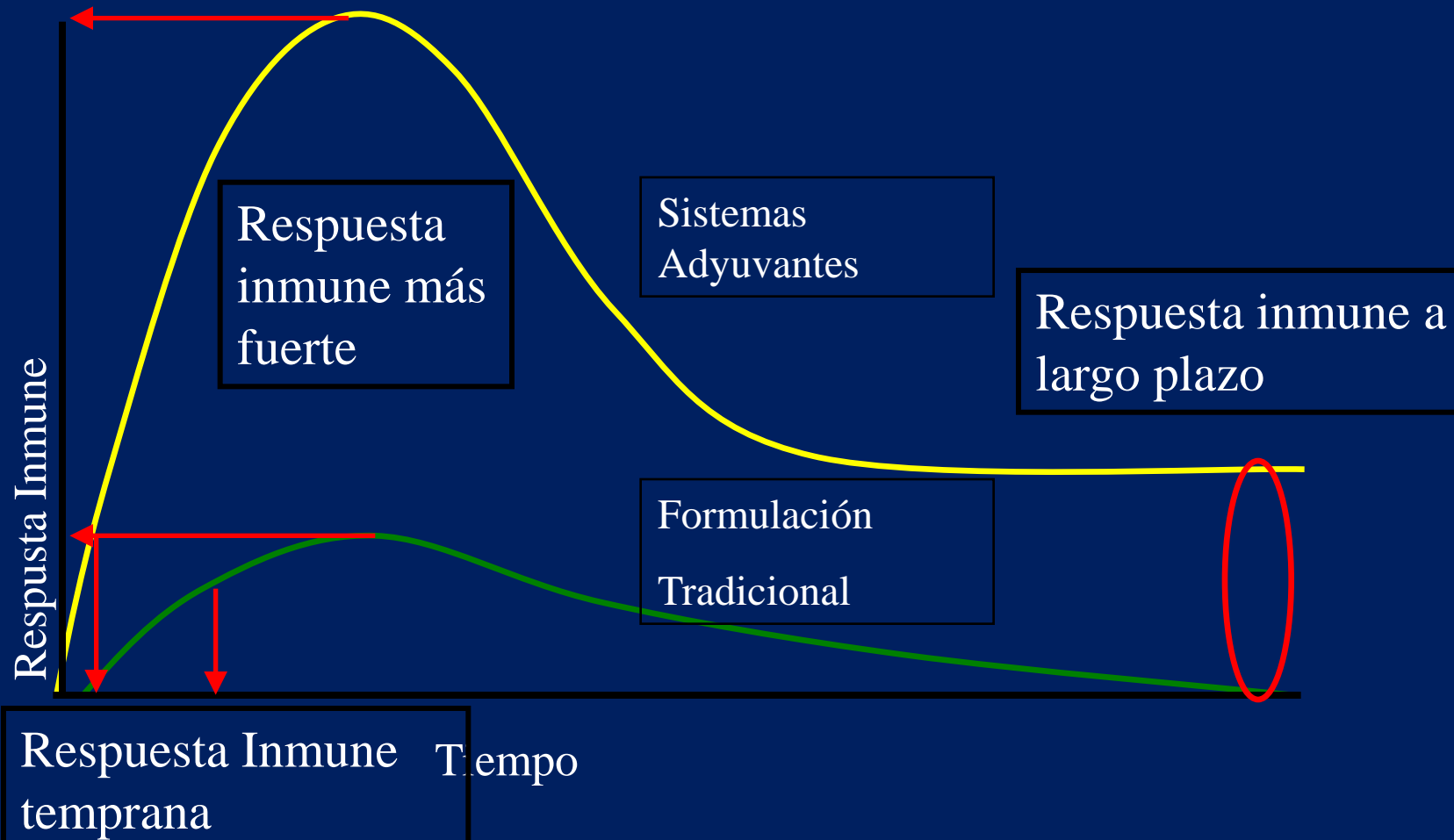
1. Munoz N, *et al.* Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006; 24(Suppl 3):S1–S10;
2. Nardelli Haefliger D, *et al.* *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95:1128–1137; 3. Giannini S, *et al.* *Vaccine* 2006; 24:5937–5949;
4. Poncelet S, *et al.* Abstract, Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases, May 2–4, Porto, Portugal, 2007.

¿Qué es un Adyuvante?

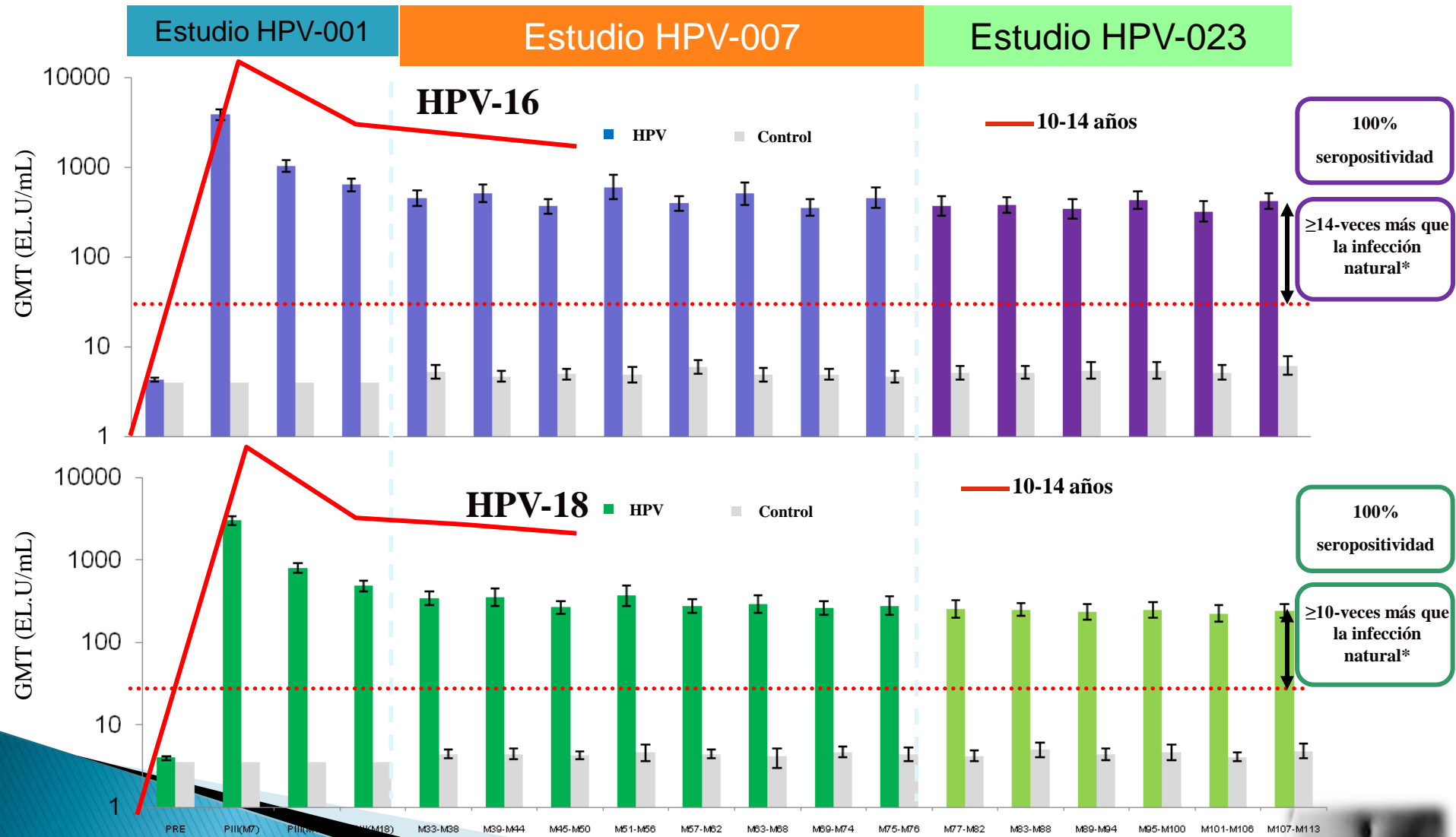
- Del Latín '*adjuvare*': ayudar
- Puede ser un Sistema de entrega / inmuno estimulante
 - Sistema de entrega
 - Prolonga la exposición del antígeno al sistema inmune
 - y/o incrementa la toma del antígeno por las CPA
 - Inmuno estimulante
 - actúa directamente o indirectamente en células inmuno-competentes
 - Incrementa la respuesta inmune a un antígeno determinado
- Diseñado para incrementar la intensidad, calidad y alcance de la respuesta inmune específica



Ventajas esperadas de las vacunas formuladas con Sistemas Adyuvantes sobre las formulaciones tradicionales

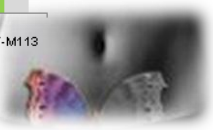


Puente inmune para niñas de 10–14 años demuestra una respuesta inmune 2 veces mayor²



1.) Naud P. et al. Abstract IPV Berlin Sept 17-22 2011 2011, 2.) Paavonen J et al. Int J Cancer, 2010 3) Schwarz, TF et al. Journal of Adolescent Health 50 (2012) 369-375

*Antibody levels in women from a phase III study who cleared a natural HPV infection at enrolment (Paavonen J et al. Lancet 2007;369:2161–2170)



Eficacia de la Vacuna Cervarix® en mujeres con o sin exposición previa

Eficacia de la vacuna para NIC1+ y NIC2+

Criterio de valoración	HPV-16			HPV-18			HPV-16/18		
	Vacuna	Control	Eficacia(*) % (IC 95%)	Vacuna	Control	Eficacia(*) % (IC 95%)	Vacuna	Control	Eficacia(*) % (IC 95%)
NIC1+	1	26	96 (77–100)	0	11	100 (60–100)	1	37	97 (84–100)
NIC2+	0	20	100 (80–100)	0	7	100 (31–100)	0	27	100 (85–100)

Datos agrupando resultados de la fase de seguimiento extendido del estudio de eficacia a largo plazo (ITT) GSK HPV- 007 y el estudio PATRICIA, GSK HPV- 008

(*). Método condicional exacto

Mujeres seropositivas para uno de los tipos de HPV en la vacuna pueden protegerse contra el otro tipo u otros tipos a través de la protección cruzada

Cervarix® es una marca registrada del grupo de compañías de GlaxoSmithKline.

Rosanna Lugo, MD



Eficacia contra lesiones NIC₂+ causados por tipos no vacunales

*Población sin evidencia de infección previa por HPV

Tipo de HPV	<i>Cervarix</i> ^{®(1,3)} Skinner R, et al. IPvC 2009; Paavonen J, et al. Lancet 2009 (~39 Mos)	<i>Gardasil</i> ^{®(2)} Brown DR, et al. JID 2009 (~43 Mos)
Eficacia % (IC a 95%)		
HPV-31 o -45	100% 82 - 100	58.7% 14.1 - 81.5
HPV-31, -33, -45, -52, o -58	68% 40 - 84	32.5% -0.3 - 55.0
HPV-31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, 56, -58, o -59	68% 45 - 82	32.5% 6.0 - 51.9
HPV-45	100% -67.8 - 100	-51.9% -1717.8 - 82.6

Cervarix[®] es una marca registrada del grupo de compañías GlaxoSmithKline. *Gardasil*[®] es una marca registrada de Merck & Co. Inc.

Esta no es una comparación directa de eficacia de las vacunas en un único estudio, es en general una analogía de los datos observados en cohortes semejantes de estudios distintos

Rosanna Lugo, MD



Conclusiones del Estudio Patricia

***Cervarix*[®]** indujo niveles de anticuerpos altos y sostenidos a largo plazo

Estos anticuerpos son estimados mantenerse varias veces por encima de la respuesta natural por \geq 20 años

100% de eficacia a largo plazo contra infecciones persistentes y lesiones NIC₂+ por HPV-16/18 en mujeres sin exposición previa

Eficacia sustancial contra lesiones NIC₂+ independiente del tipo de HPV (70% en mujeres sin exposición previa)

9 en cada 10 mujeres sin exposición previa vacunadas con *Cervarix*[®] deberán estar protegidas con lesiones NIC₃+



Tamizaje Cervical

- ❑ El tamizaje cervical o prueba de Papanicolau es una prueba que recoge células del cérvix para luego examinarlas y buscar anormalidades
- ❑ Es una forma de prevención secundaria
- ❑ Es necesario para la detección de lesiones precancerosas o cancerosas en estadíos tempranos
- ❑ A pesar del impacto del Tamizaje (test de Papanicolau) en muchos países, las mujeres siguen estando en riesgo



La mejor estrategia de prevención del cáncer de cuello uterino



Vacunación

Detección por Papanicolaou

La **vacunación**, combinada con la **detección oportuna**, reducirá de forma significativa la incidencia del cáncer cérvico-uterino y las necesidades de seguimiento o tratamiento de citologías anormales.



Basado en evidencia científica

>90% del cáncer atribuible al VPH en la mujer corresponde al Cáncer Cervical

VPH 16-18-45-31-33 son responsable del 82% de los Cánceres Cervicales y VPH 16-18-45 son los tipos más agresivos

CONCLUSIONES

VPH 16-18-45 son responsables del ~ 90% de adenocarcinoma cervical – cáncer de difícil detección en pruebas de tamizaje

La prevención del Cáncer Cervical es una Prioridad

Cervarix®:

- ▶ Ofrece **93.2%** de eficacia en mujeres sin exposición previa, contra NIC3+ (marcador clínico más cerca del cáncer del cuello de útero) independientemente del tipo de VPH en la lesión, a los 43.7 meses de seguimiento
- ▶ Con su exclusivo sistema adyuvante (AS04) es la única vacuna que protege contra el VPH 45, brindando protección contra los 5 principales tipos de VPH causantes del cáncer del cuello de útero (**VPHs 16, 18, 31, 33 y 45**)
- ▶ Disminuye en un **70.2%** los procedimientos excisionales del cervix y en un **29%** las referencias a colposcopia
- ▶ Induce niveles de anticuerpos varias veces por encima de la respuesta natural para los VPHs 16/18 por al menos 8,4 años
- ▶ En modelos matemáticos, se ha estimado persistencia de los anticuerpos contra los VPH-16 y VPH-18 por al menos **20 años**
- ▶ Es en general segura y bien tolerada



***Vacuna* ha demostrado a 7.3 años**

- **100% de eficacia contra infección persistente por VPH 16 / 18, NIC 1+ y NIC2+ año tras año**
- **Protección cruzada específica y sostenida contra infección transitoria por HPV 45 , 31 y 33**
- **Inmunogenicidad alta y sostenida contra VPH 16 y 18**
 - ✓ Seropositividad $\geq 98 \%$
 - ✓ Anticuerpos totales al menos 11 veces más altos que la infección natural
 - ✓ Niveles de anticuerpos neutralizantes altos y sostenidos
 - ✓ Alta correlación entre títulos de anticuerpos séricos y secreción cérvico-vaginal
- **La protección más amplia y duradera reportada para cualquier vacuna contra el cáncer cérvico-uterino.**



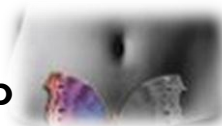
QUEREMOS SER PARTE DEL PROBLEMA???



LA SOLUCION!!!!



- ▶ **La salud es uno de los derechos fundamentales del ser humano, y es una verdadera inversion que contribuye al bienestar familiar, social y economico de una nacion!!**



¿Cuántas caras ves?



GRACIAS!!

