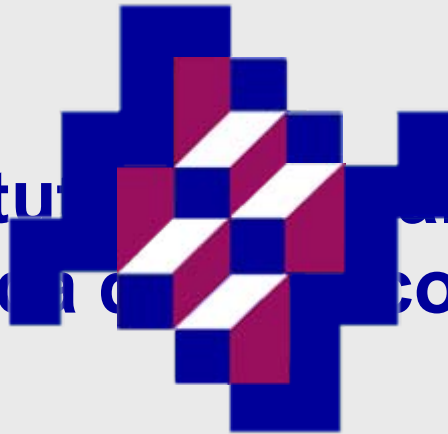


Instituto Nacional  
de Salud Pública



***“Programa de Prevención del cáncer  
del cuello cervical.  
Experiencia de México”***

**Aurelio Cruz-Valdez**

**Abril 2009**

---



# Estructura de presentación

## ▶ **Cáncer cervical**

- ▶ Un reflejo de inequidad en salud
- ▶ Antecedentes de estudios en México

## ▶ **Los escenarios de la prevención**

- ▶ El futuro
  - Vacunación contra VPH
- ▶ La agenda inconclusa
  - Detección oportuna de cáncer cervical

## ▶ **La experiencia a desarrollarse en México**

- ▶ Combinación por grupos de edad
  - Vacuna – Pap – Prueba de VPH
- ▶ Una alternativa de prevención para todas las mujeres

## ▶ **Las lecciones aprendidas en implementación de programas con prueba de VPH**

## ▶ **El futuro de la prevención del CACU**



# Perspectiva Global de Prevención de CACU

¿Cómo implementar programas efectivos de prevención primaria y secundaria en CACU, en el marco de la coexistencia de múltiples problemas de salud y la disponibilidad de recursos limitados?

## TOMA DE DECISIONES EN SALUD PÚBLICA

**Esto implica, no solo evaluar la eficacia del programa sino la efectividad, incluyendo la factibilidad, sustentabilidad y viabilidad.**

## EVALUAR INTERVENCIÓN DE SALUD PÚBLICA A NIVEL POBLACIONAL

- ▶ Conocer la historia natural de la enfermedad
- ▶ Identificar los grupos de alto riesgo
- ▶ Información del programa de tamizaje
- ▶ Identificar las medidas de impacto
- ▶ Evaluar el costo-beneficio



# Evolución de la atención del Cáncer Cérvico Uterino en México

SALUD

- Vacunación
- HPV HC2

Tto. Invasor

Confirmación histopatológica

Colposcopia (Tto. Conservador)

Detección (tamizaje)



Incorporación de citología en la Seguridad Social

- Reforzamiento de infra-estructura Citología y Colposcopia
- Capacitación de Recursos humanos
- Aumento de plantilla
- Normatividad Oficial.
- Priorización del Programa.

Cobertura Universal FPcGC

Incorporar Innovaciones

Creación escuela de citología

Primer Programa Nacional de Detección DOC

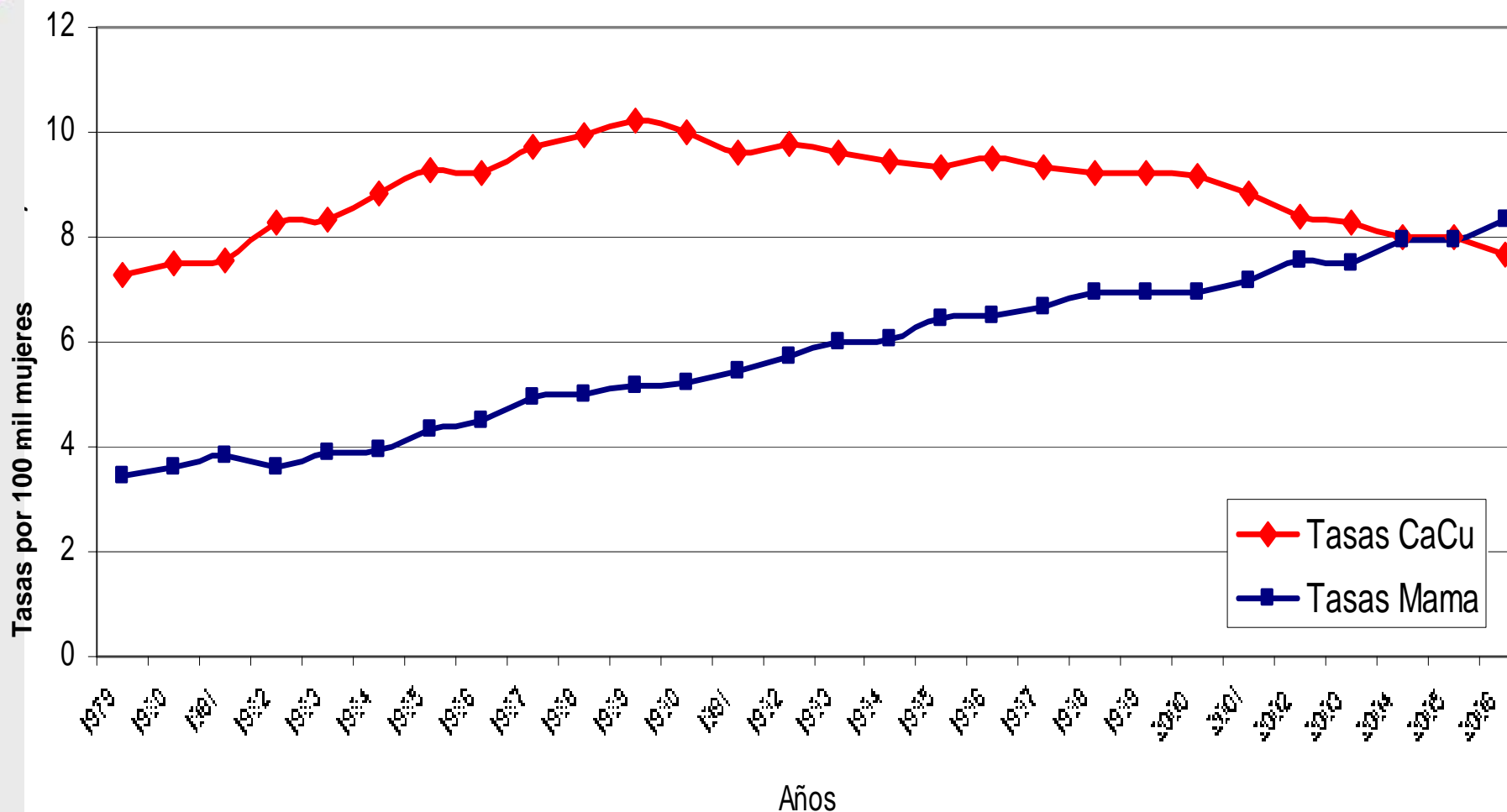
- Programa 2001-2006
- Focalización
  - Priorización
  - Alineación
  - Ejecución
  - Logros.

Campaña Nacional Contra el Cáncer

Creación del Instituto Nacional de Cancerología



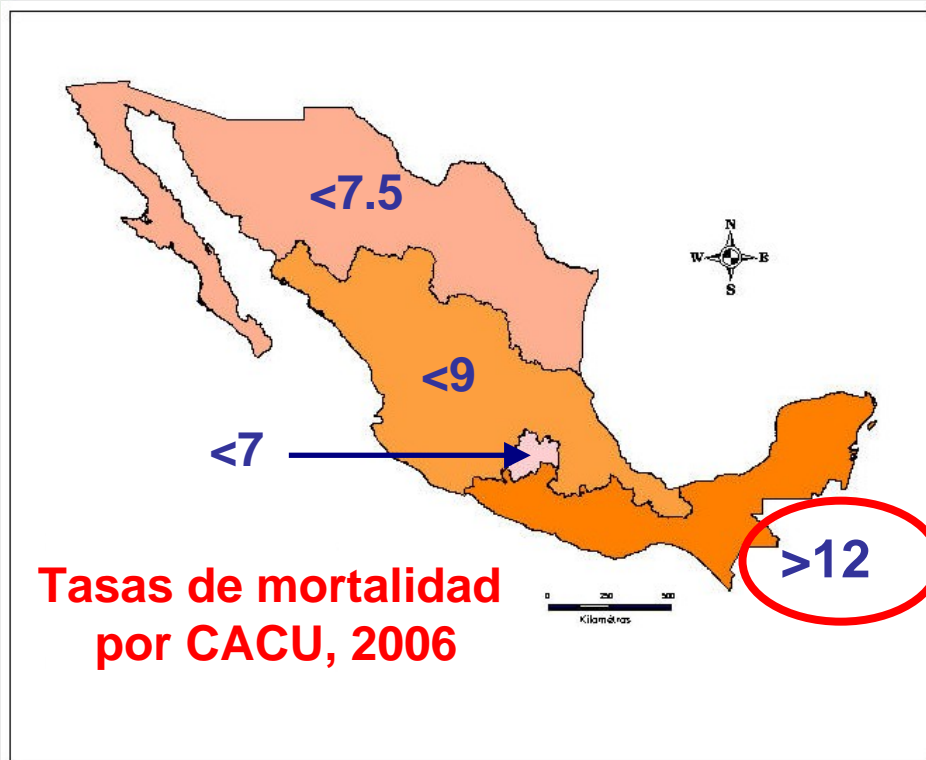
# Tasas de mortalidad por cáncer cérvicouterino y cáncer de mamá, México, 1979 a 2006.



Fuente: Estadísticas Vitales, Registros de Mortalidad, INEGI/SSA, 1979 a 2006, Proyecciones de población de CONAPO 1970-2030.



# Cáncer cervical un reflejo de INEQUIDAD



## Mayores tasas de mortalidad

- Área Rural
- Menor cobertura de Pap
- Multiparidad
- Sin Seguridad Social
- Analfabetismo
- Sur de México

**102, 544 muertes  
Durante los últimos 25 años**



# Situación del Cáncer Cérvico Uterino

SALUD

- **Disminución de la mortalidad** por cáncer cervicouterino a 14.49 (datos preliminares 2008) por 100 mil mujeres de 25 años y más
- 84% de las defunciones ocurren en mujeres con escolaridad primaria o menos y predominantemente en edad productiva
- **Incremento de la cobertura** de detección con PAP a 46% - 80%(ENSANUT 2000-2006)
- **Disminución en 50%** de la brecha entre el estado con mayor y menor rezago en cobertura
- Mejora en el tiempo de entrega de resultados de citología cervical a **11.4 días**



# Virus de Papiloma Humano y Cáncer Cervical en México.

2005 - 2006

## Tres Unidades de Intervención

### MUJERES EN RIESGO

•Epidemiología del VPH

Accesibilidad

**COBERTURA  
ÚTIL**



### PROVEEDORES

Innovación  
Tecnológica

1. **PAP+VPH.**
2. **MONOCAPA.**
3. **COLPOSCOPIA DIGITAL.**
4. **PERFIL PRONÓSTICO DE CACU CON E4-E7.**

**CONDICIONES PARA LA PREVENCIÓN  
PRIMARIA Y SECUNDARIA**

**Políticas del PDOC**

**MODELOS DE COSTO EFECTIVIDAD DE ESCENARIOS DE DOC, VPH Y VACUNAS EN MÉXICO Y LATINOAMÉRICA.**



## EPIDEMIOLOGY OF HPV INFECTION AMONG MEXICAN WOMEN WITH NORMAL CERVICAL CYTOLOGY

Eduardo LAZCANO-PONCE<sup>1\*</sup>, Rolando HERRERO<sup>2</sup>, Nubia MUÑOZ<sup>2</sup>, Aurelio CRUZ<sup>1</sup>, Keerti V. SHAR<sup>3</sup>, Patricia ALONSO<sup>4</sup>, Pilar HERNÁNDEZ<sup>1</sup>, Jorge SALMERÓN<sup>5</sup> and Mauricio HERNÁNDEZ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Center for Population Health Research, National Institute of Public Health of Cuernavaca Morelos, Mexico

<sup>2</sup>International Agency for Research on Cancer, Lyon, France

<sup>3</sup>Department of Molecular Microbiology and Immunology, Johns Hopkins University, School of Public Health, Baltimore, MD, USA

<sup>4</sup>Cytopathology Laboratory, Autonomous National University of Mexico, Mexico General Hospital, Mexico City, D.F.

<sup>5</sup>Mexican Institute for Social Security, Cuernavaca Morelos, Mexico

Cervical cancer is caused by human papillomavirus (HPV) and is the most common cancer among Mexican women, but no population-based studies have reported the prevalence and determinants of HPV infection in Mexico. A population-based study was carried out between 1996 and 1999, based on an age-stratified random sample of 1,340 women with normal cytologic diagnoses from 33 municipalities of Morelos State, Mexico. The prevalence of cervical HPV DNA was determined by reverse line blot strip assay to detect 17 cancer-associated and 10 non-cancer-associated HPV types. Two peaks of HPV DNA prevalence were observed. A first peak of 16.7% was observed in the age group under 25 years. HPV DNA prevalence declined to 3.7% in the age group 35–44 years, then increased progressively to 23% among women 65 years and older. Cancer-associated HPV types were the most common in all age groups; non-cancer-associated HPV types were rare in the young and became more common linearly with age. Twenty-four types of HPV were detected; HPV 16, HPV 53, HPV 31 and HPV 18 were the most common, but none was present in more than 1.7% of subjects. The main determinant of infection with both cancer-associated and non-cancer-associated HPV types was the number of sexual partners in all age groups. Less-educated women were at an increased risk of infection with cancer-associated but not with non-cancer-associated HPV types; low socioeconomic status was associated with detection of non-cancer-associated HPV types. Among young women an increasing number of pregnancies was associated with lower HPV detection and among older women low socioeconomic status was related to increased HPV detection, particularly for the age group 35–54 years. Among women with cancer-associated HPV types, there was a higher intensity of polymerase chain reaction signal in younger than in older age groups ( $p < 0.001$ ). We present additional evidence for the sexually transmitted nature of HPV infection, regardless of age group and HPV type. We confirm previous findings of a second peak of high-risk HPV infections in postmenopausal women, in this case with a clear predominance of cancer-associated HPV types. In populations with this pattern, which can be related to reactivation of latent HPV infections or high previous exposure in older women, screening with HPV testing can have a reduced specificity among older women if proper cut-off points for HPV positivity are not used. Longitudinal studies of immune responses to HPV infection in different age groups are warranted.

© 2001 Wiley-Liss, Inc.

**Key words:** HPV; Mexico; normal cytology; population-based studies.

Mexico and Central America have the highest cervical cancer (CC) incidence rates world-wide, with a age-adjusted incidence of 44.4 cases per 100,000 women.<sup>1</sup> In Mexico, CC is the most common cancer among women.<sup>2</sup> Multiple epidemiologic<sup>3–5</sup> and laboratory<sup>6</sup> studies have demonstrated the central etiologic role of human papillomavirus (HPV) in CC.<sup>7</sup> HPV infection is a common sexually transmitted infection among women, and it has been estimated that at least 50% of sexually active adults have had a genital HPV infection.<sup>8</sup> The risk of HPV infection correlates with the sexual behavior that has also been clearly associated with risk of CC.<sup>9</sup>

The prevalence of HPV infection characteristically peaks soon after initiation of sexual activity, usually among women in their early 20s, and it is associated with the number of sexual partners and other markers of sexual activity.<sup>10</sup> HPV DNA is detectable in most cases of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and cancer, with attributable fractions exceeding 80%.<sup>11</sup> In some studies of invasive CC, HPV DNA has been detected in virtually all cases.<sup>7</sup> However, population-based information is limited on the age-specific prevalence of HPV infection among women with normal cytology. In several surveys the highest prevalence of HPV DNA has been reported in younger women with a subsequent progressive decline with increasing age.<sup>12–15</sup> However, in a recent large population-based survey conducted in Guanacaste, Costa Rica, a second peak was observed among women 55 years of age and older and the probability of reactivation of latent HPV infections was proposed as one possible explanation.<sup>11</sup> Another recent study in London among women attending a screening program also showed an increase in HPV detection in the older age groups.<sup>16</sup>

To investigate the extent to which differences in the age-specific HPV prevalence in the general population can explain the marked geographical variation in incidence of CC, the International Agency for Research on Cancer (IARC) is coordinating a series of prevalence surveys of HPV infection and CIN lesions in countries with high and low incidence of CC. Mexico is one of the participating centers.

In this report, we describe the age-specific prevalence and determinants of HPV DNA detection in a group of women with normal cytology recruited in Morelos State, Mexico, a geographical area associated with high risk of CC.

### MATERIAL AND METHODS

A population-based study was carried out between February 1996 and April 1999. Households were selected randomly using the Morelos State Household Sampling Frame for 33 municipali-

Grant sponsor: Mexican National Council of Science and Technology; Grant number: 212270-5 1189PM; Grant sponsor: Mexican National Institute of Public Health; Grant sponsor: International Agency for Research on Cancer; Grant number: FIS/97/09; Grant sponsor: U.S. Public Health Services, National Institutes of Health; Grant number: P01 AI38533.

Rolando Herrero's present address is: Costa Rica Cancer Institute, San Jose, Costa Rica.

\*Correspondence to: Instituto Nacional de Salud Pública, Avenida Universidad 655, colonia Sta. Maria Ahuacatlan, Cuernavaca, Morelos, Mexico, C.P. 62508. E-mail: elazcano@insp3.insp.mx

Received 22 May 2000; Revised 18 August 2000; Accepted 23 August 2000

# Epidemiología de VPH

## en mujeres mexicanas.

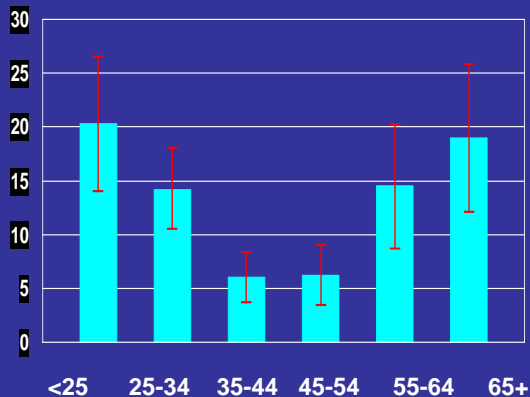
## Centro América es

## un área endémica

## de infección por

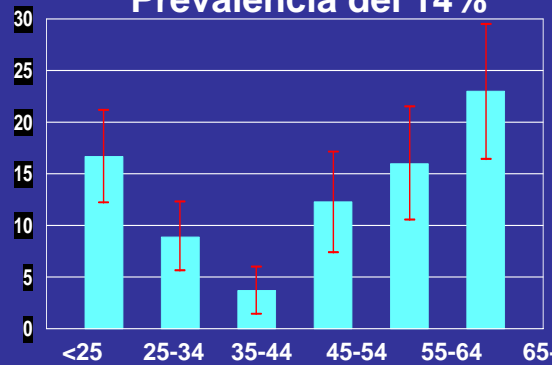
# VPH.

# Costa Rica

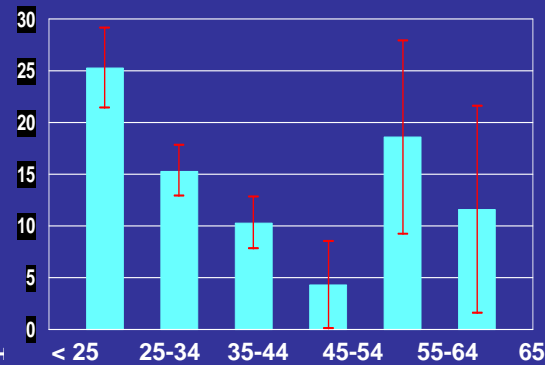


# Morelos, México

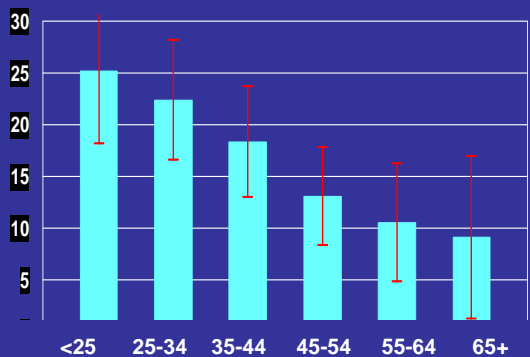
Prevalencia del 14%



# Bogotá, Colombia

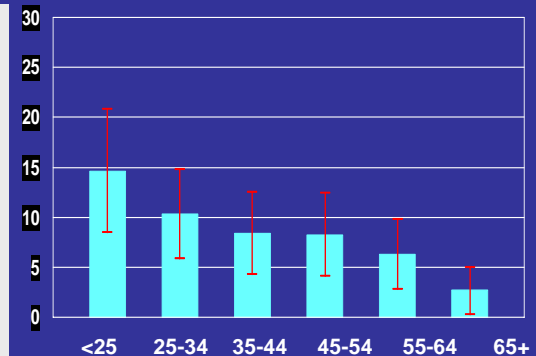


# Concordia, Argentina

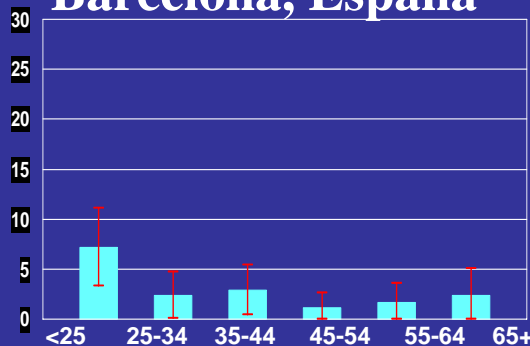


**Estudio de prevalencia internacional de VPH. IARC. Mujeres sin lesión cervical**

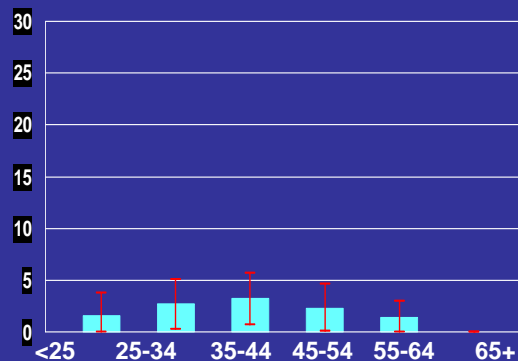
# Lampang, Tailandia



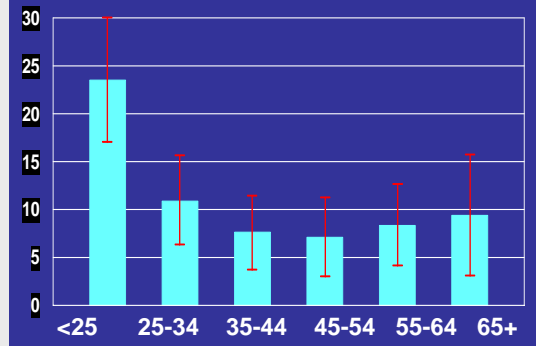
# Barcelona, España



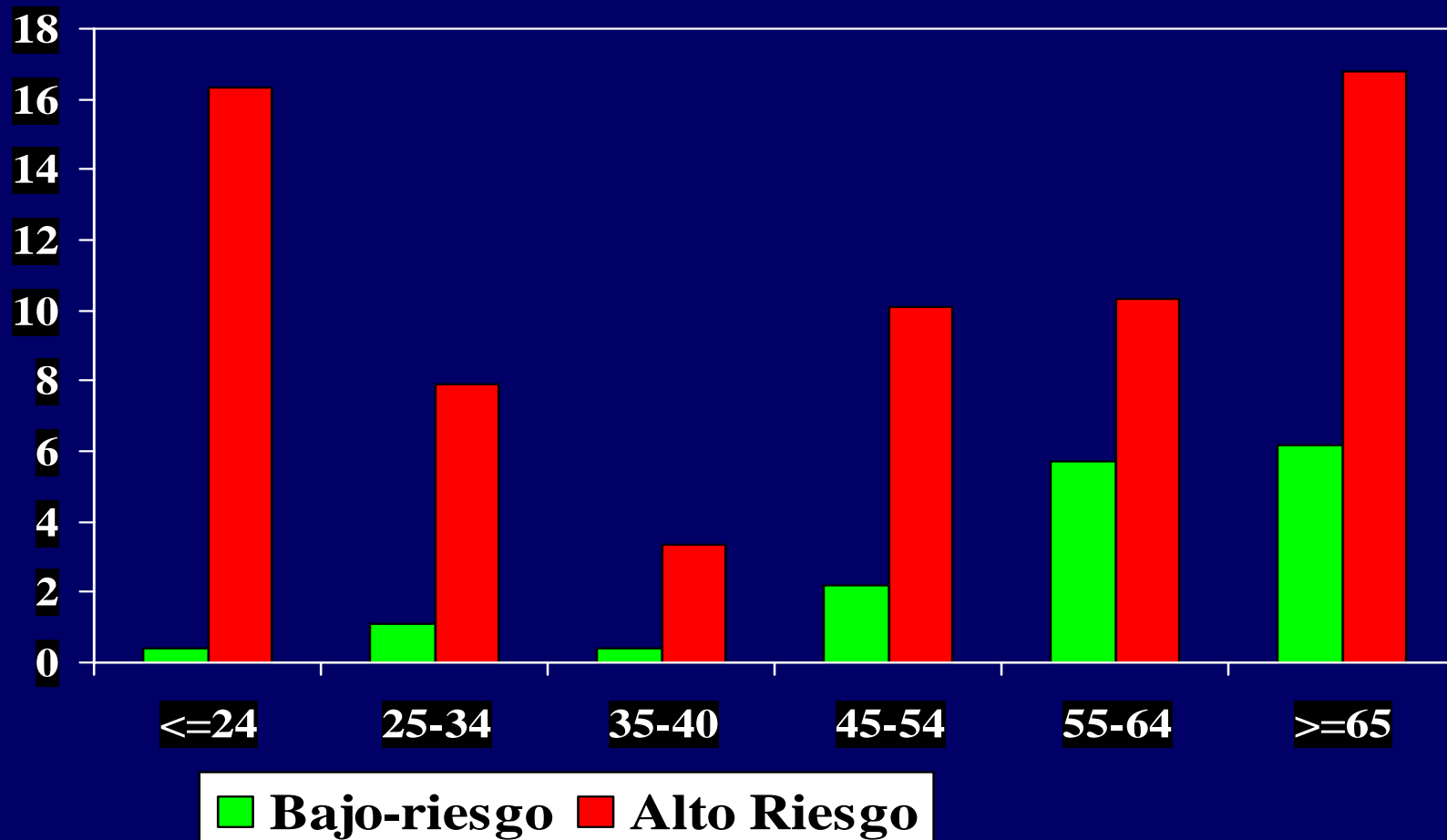
# Hanoi, Vietnam



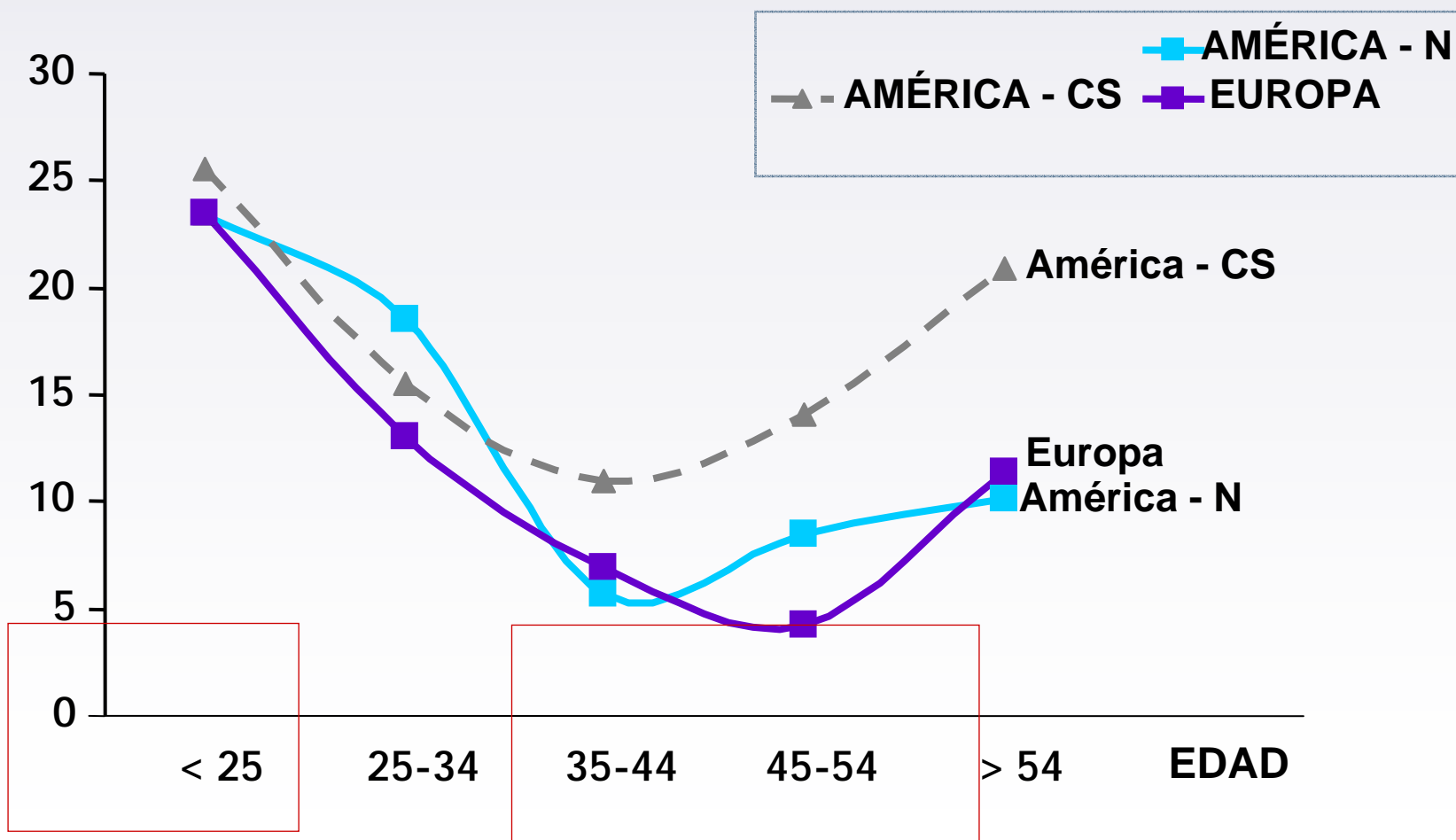
# Ho Chi Minh, Vietnam



# Prevalencia de VPH de alto y bajo riesgo para cáncer cervical.



# PREVALENCIA ESPECÍFICA POR EDAD EN MUJERES CON CITOLOGÍA NORMAL POR CONTINENTE





# Prevalence and Odds Ratios (ORs) of selected Human Papillomavirus (HPV) associated to cervical neoplasm . Morelos México

HPV TYPES	Normal Cytology (1340)	LSIL (71)	HSIL (34)	Cervical Cancer (18)			
	HPV + (%)	HPV <sup>1</sup> + (%)	OR <sup>2</sup>	HPV <sup>3</sup> + (%)	OR <sup>2</sup>		
Any Type	12.3	56.3	9.9 (5.8-16.8)	10.6	21.2 (9.4-47.2)	94.4	181.7 (21.6-1530)
High risk	10.2	52.1	11.4 (6.7-19.6)	67.6	23.7 (10.6-52.7)	94.4	258.9 (29.8-2251)
Single	10.1	43.7	9.3 (5.2-16.4)	58.8	21.6 (9.4-49.8)	27.8	65.1 (6.0-705)
Multiple	2.2	12.7	12.3 (5.1-29.5)	11.8	18.9 (5.1-70.2)	66.7	3078 (179.2-52721)

<sup>1</sup> Including Non-cancer associated HPV 6, 11, 40, 42, 54, 55, 57, MM4, MM7 and MM8. and high risk types HPV 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68 and MM9.

<sup>2</sup>OR Adjusted by age, Marital Status, No. of live births, Lifetime no. of sexual partners, Age at first intercourse, education.

<sup>3</sup>Including HPV 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68 and MM9. [\[i\]](#)



# Prevalence and Odds Ratios (ORs) of selected Human Papillomavirus (HPV) associated to cervical neoplasm.

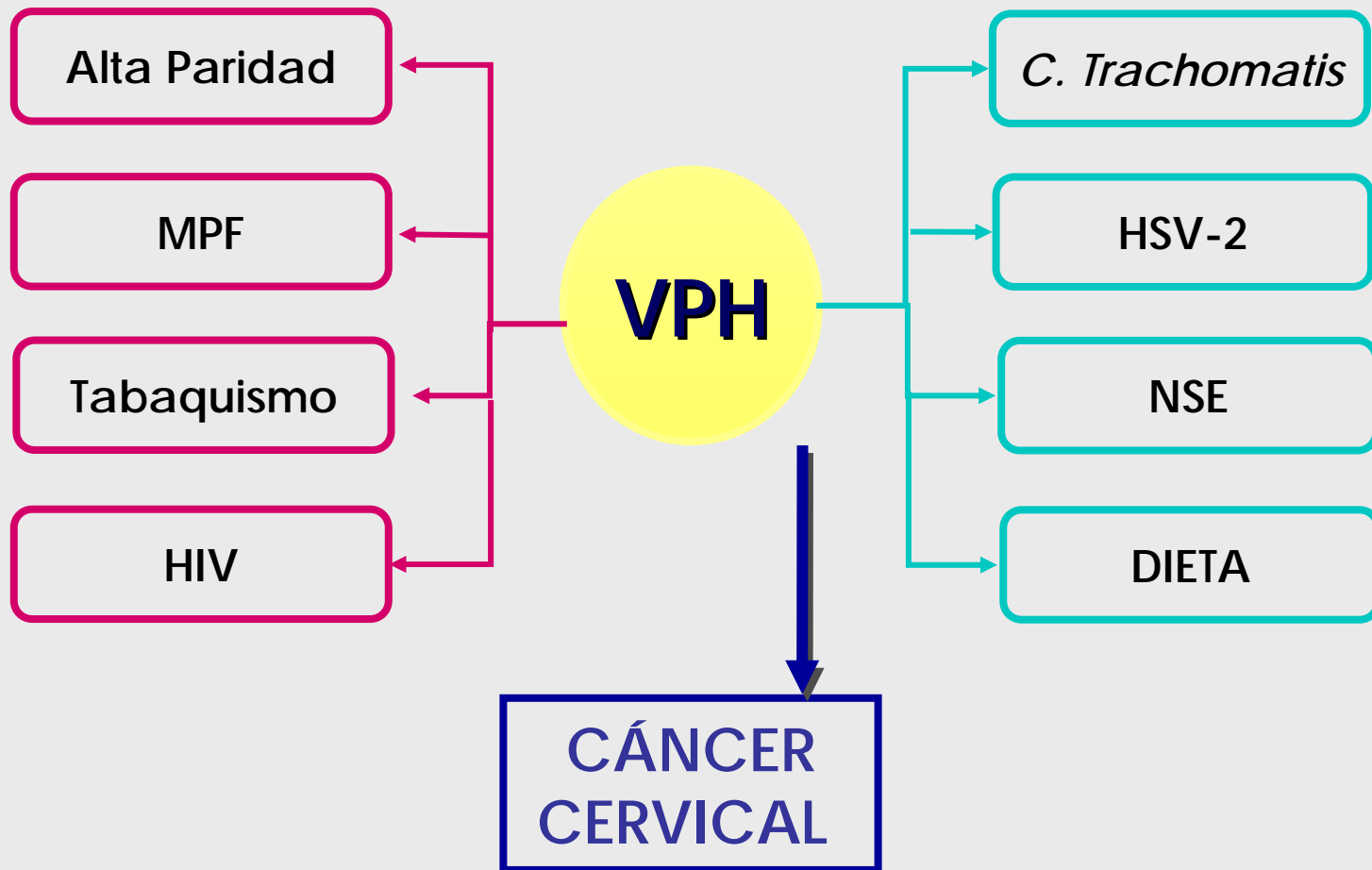
HPV TYPES	Normal Cytology (1340)		LSIL (71)		HSIL (34)		Cervical Cancer (18)	
	HPV + (%)	HPV <sup>1</sup> + (%)	OR <sup>2</sup>	HPV <sup>3</sup> + (%)	OR <sup>2</sup>	HPV <sup>3</sup> + (%)	OR <sup>2</sup>	
HPV 16	1.7	23.9	32.4 (14.5-72.6)	52.9	84.5 (32.1-222)	94.4	1875 (160.6-21907)	
HPV 18	1.1	8.4	14.9 (5.2-42.4)	0	-	61.1	781 (97-6266)	
HPV 31	1.3	4.2	2.8 (0.7-11.01)	2.9	5.3 (0.6-47.7)	0	0 -	
HPV 33	0.9	1.4	1.6 (0.2-13.8)	8.2	20.4 (4.3-97.2)	0	0 -	

<sup>1</sup> Including Non-cancer associated HPV 6, 11, 40, 42, 54, 55, 57, MM4, MM7 and MM8. and high risk types HPV 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68 and MM9.

<sup>2</sup>OR Adjusted by age, Marital Status, No. of live births, Lifetime no. of sexual partners, Age at first intercourse, education.

<sup>3</sup>Including HPV 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68 and MM9. [\[i\]](#)

# Establecidos los posibles co-factores en la etiología del cáncer





# El PDOC en México

## El Programa de DOC en el período 1990-1997

### Validity and Reproducibility of Cytologic Diagnosis in a Sample of Cervical Cancer Screening Centers in Mexico

Eduardo César Lazcano-Ponce, M.D., M.Sc., Patricia Alonso Lizbeth López-Carrillo, Dr.P.H., Patricia Nájera-Aguilar Roberto Avila-Ceniceros, M.D., Celia Escandón-Romero M<sup>a</sup> Teresa Cisneros, M.D., and Mauricio Hernández

**OBJECTIVE:** To evaluate the diagnostic precision of the cervical cytology (smear) in a sample of 16 cervical cancer screening centers (CCSCs) from the Mexican Ministry of Health and Mexican Institute for Social Security CCSCs distributed across the country.

**STUDY DESIGN:** Each center received a batch of 90 cytologic specimens with a random positive prevalence of 1.5–36%. Positive cases were always histologically "gold standard" was an expert pathologist from the Board of Pathology.

In Latin America, developing countries, labor shortage

From the Center of Health Studies, Institute for Social Security, Mexico City, Mexico.

Dr. Lazcano-Ponce

Dr. Cisneros

Dr. Hernández

Address reprint requests to: Dr. Eduardo César Lazcano Ponce, Centro de Investigaciones en Salud Poblacional, Instituto Nacional de Salud Pública, Avda Universidad 655, Colonia Sta. Ma. Ahauacatlán, 62508 Xicoma, Morelos, México. Tel: (+52) (73) 112343; Fax: (+52) (73) 111148; E-mail: elazcano@insp.insp.mx

0188-0126/99 \$-see front matter. Copyright © 1999 IMSS. Published by Elsevier Science Inc. 0001-5547/97/4102-0277/\$02.00/0 Acta Cytologica

Acta Cytologica



### Cervical Cancer Screening in Developing Countries: Why Is It Ineffective? The Case of Mexico

Eduardo César Lazcano-Ponce,\* Sue Moss,\*\* Patricia Alonso Lizbeth López-Carrillo,† and Mauricio Hernández Avila\*

\*Centro de Investigaciones en Salud Poblacional, Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Morelos, Mexico  
\*\*Cancer Screening Evaluation Unit, Institute of Cancer Research, Epidemiology Section, Surrey, UK  
†Unidad de Patología, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Hospital General de México, México, D.F., Mexico  
\*\*\*Unidad de Investigación Médica en Epidemiología y Servicios de Salud, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D.F., Mexico

Received for publication June 11, 1998; accepted January 13, 1999 (080558).

**Background.** Mexico established a national cervical cancer-screening program in 1974. Despite the implementation of the program, there was a steady mortality trend of 16 per 100,000 women over 15 years.

**Methods.** A diagnostic procedure of the pitfalls was applied to the following steps of the screening procedure: Pap sampling quality; cytological diagnosis validity; compliance of women; and determinants of non-participation.

**Results.** The low effectiveness of screening on cervical cancer is principally due to factors associated with quality and coverage. Pap quality is deficient; 64% of a random sample of specimens lacked endocervical cells. Reading centers presented false negative indices of between 10 and 54%. Women seek screening in a late stage of disease (55% with cervical cancer seek care because they have symptoms). In addition, coverage is low; in women between 15 and 49 years of age in Mexico City, 64.2% have a history of Pap, compared with 30% in rural areas. Knowledge of what the Pap is used for strongly determines the use of screening. In rural areas, only 40% of women are informed about the purpose of the Pap test.

**Conclusions.** A proposal to reorganize Mexico's screening program includes the following five main strategies: (a) increased coverage; (b) improved quality control of low cervical smears are taken; (c) better interpretation of Pap tests; (d) guaranteed treatment for those whose tests show abnormalities; and (e) improved follow-up. © 1999 IMSS. Published by Elsevier Science Inc.

**Key Words:** Screening; Quality; Cervical cancer; Pap test; Women's health.

the world and accounts for 15% of all cancers. In the developing world, where 80% of CC cases are diagnosed, it is the most common (2). The total number of deaths worldwide due to this type of cancer is 235,000 annually, and it is estimated that by the year 2,000 an effective CC prevention program is not introduced, this figure will rise to 276,000 deaths per year (3).

Given that in some countries programs that use the Pap test have failed, especially where funds for health care are limited, alternative strategies have been suggested for preventing CC deaths. These include the theoretical possibility of anti-human papillomavirus (HPV) vaccine (4), as there is

Archives of Medical Research

Elevadas tasas de mortalidad por CACU.

Baja cobertura.

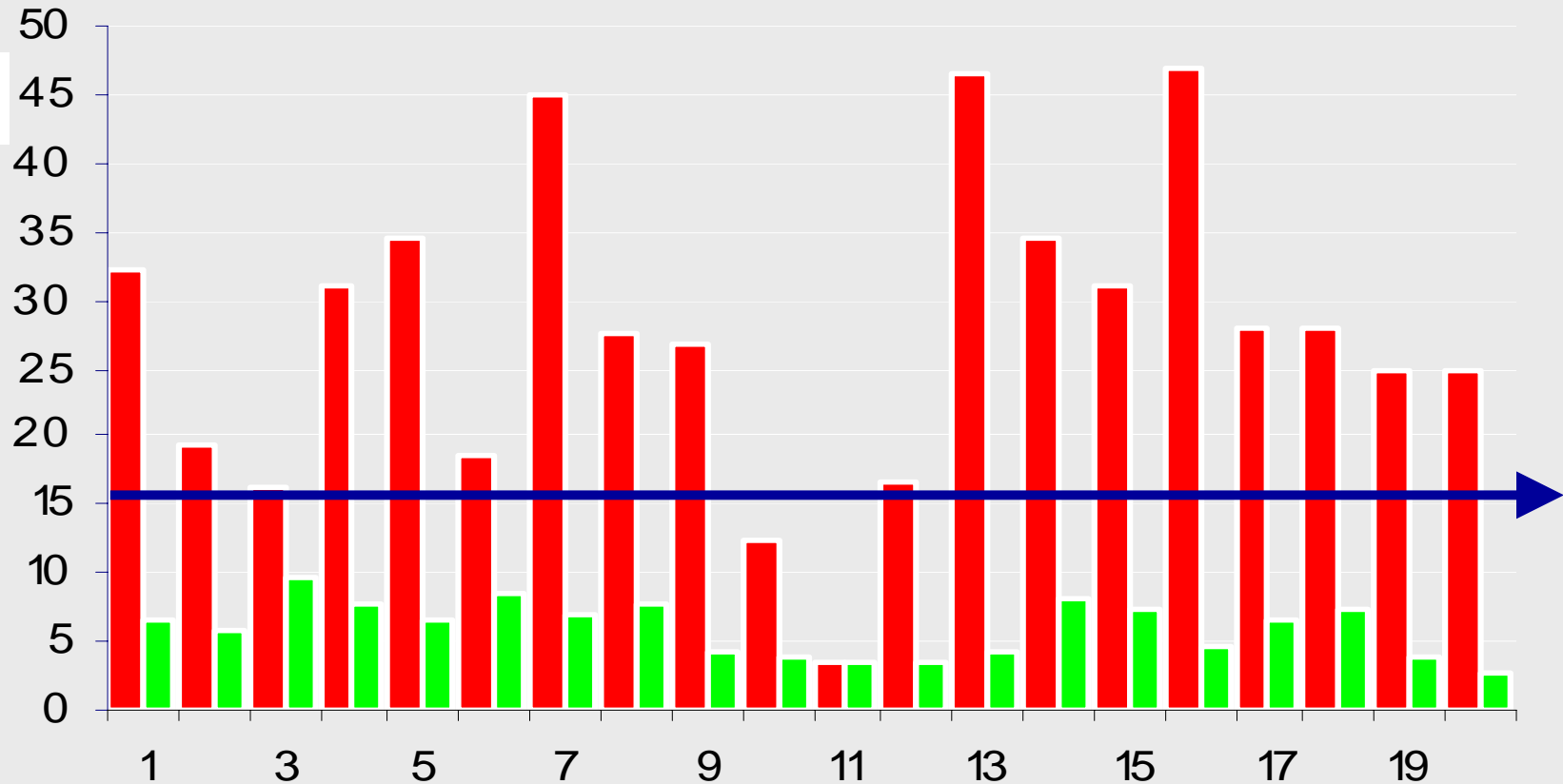
Deficiente obtención del espécimen de Pap.

Elevado índice de resultados falsos negativos de Pap.



# Estudio de validez diagnóstica en 20 centros de lectura de PAP, México 2005

Tasa de Resultados Falsos Negativos: 3.3\* a 46.67%



■ Falsos Negativos

CENTROS DE LECTURA DE CITOLOGIA EN MEXICO



# Principios básicos de la prevención de cáncer cervical

## Las tres visitas:

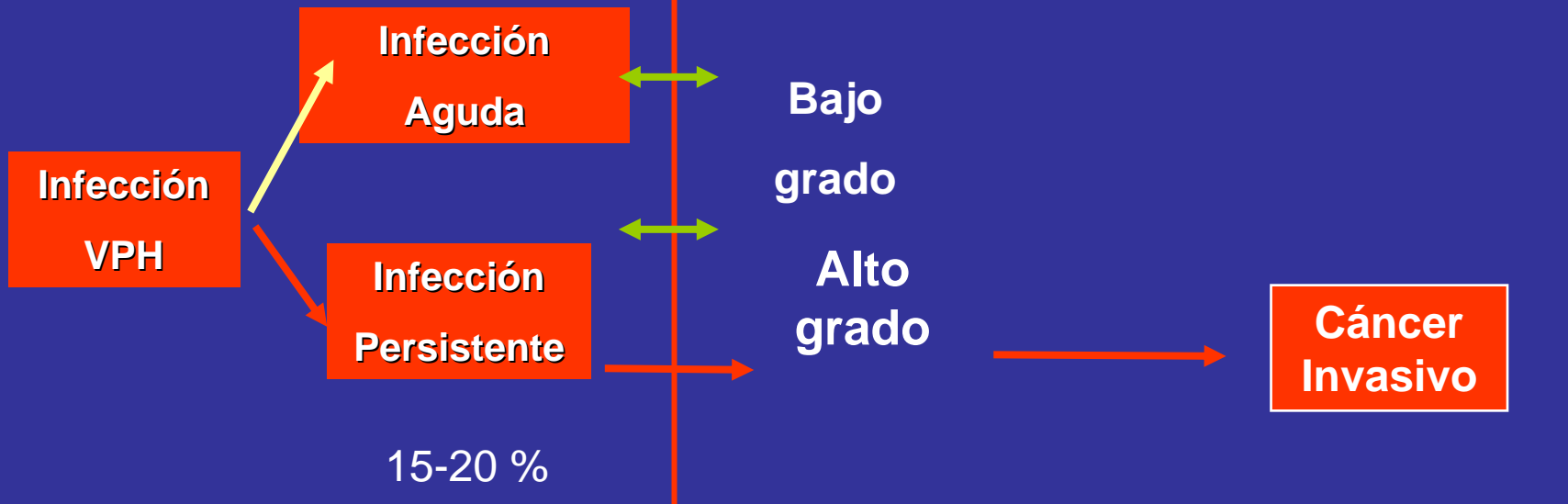
1. Tamizaje de la zona de transformación
  - *Citología cervical*
2. Colposcopia y eventual biopsia
  - *Anormalidades en Pap*
3. Tratamiento de lesiones precancerosas
  - *Biopsia positiva*

## Los Principios:

1. Un sólo Pap no garantiza certeza de DOC.
  - *Eficiencia se basa en visitas repetidas.*
2. Costoso e ineficiente en áreas con recursos limitados.
3. Nuevas opciones de prevención son disponibles.
  - *Primaria: Vacunas.*
  - *Secundaria: Pap + VPH*

# VPH y Cáncer Cervical

Infección transitoria en promedio de 12 meses en 80 a 85% de los casos.



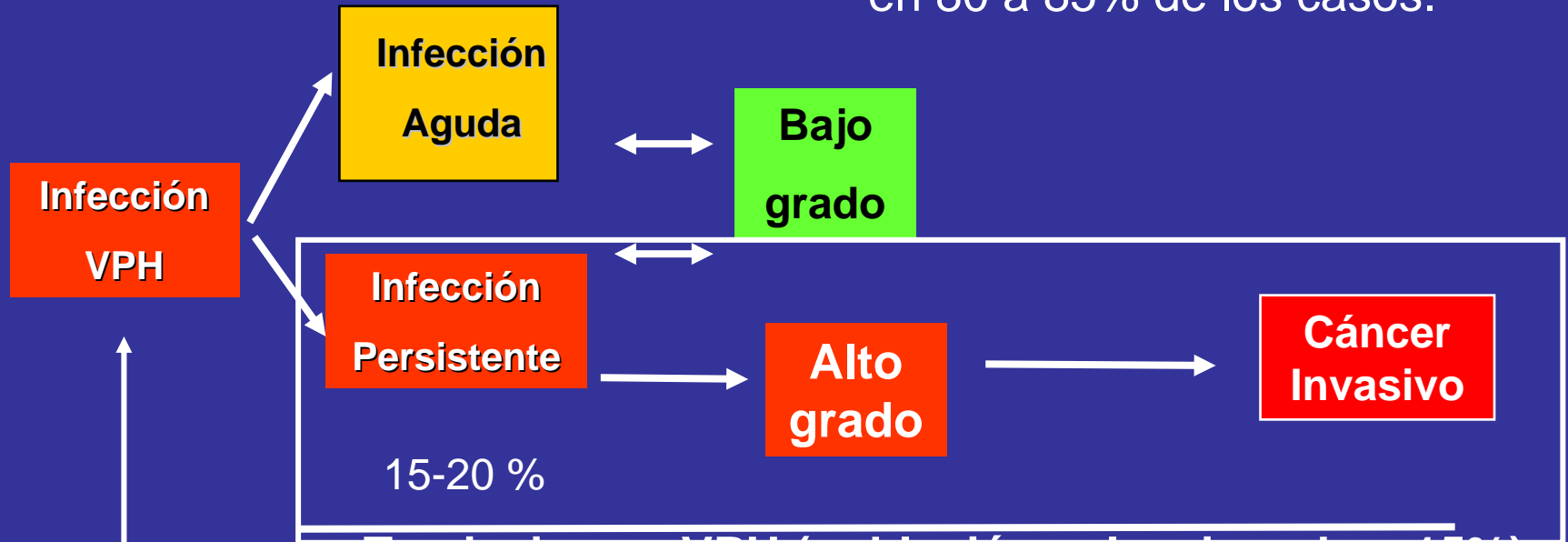
Tamizaje con VPH (población seleccionada ~ 15%)  
Captura de Híbridos (hc2)

**Tamizaje con Pap**  
(toda la población en riesgo)



# VPH y Cáncer Cervical

Infección transitoria en promedio de 12 meses en 80 a 85% de los casos.



Tamizaje con VPH (población seleccionada ~ 15%)  
Captura de Híbridos (hc2)

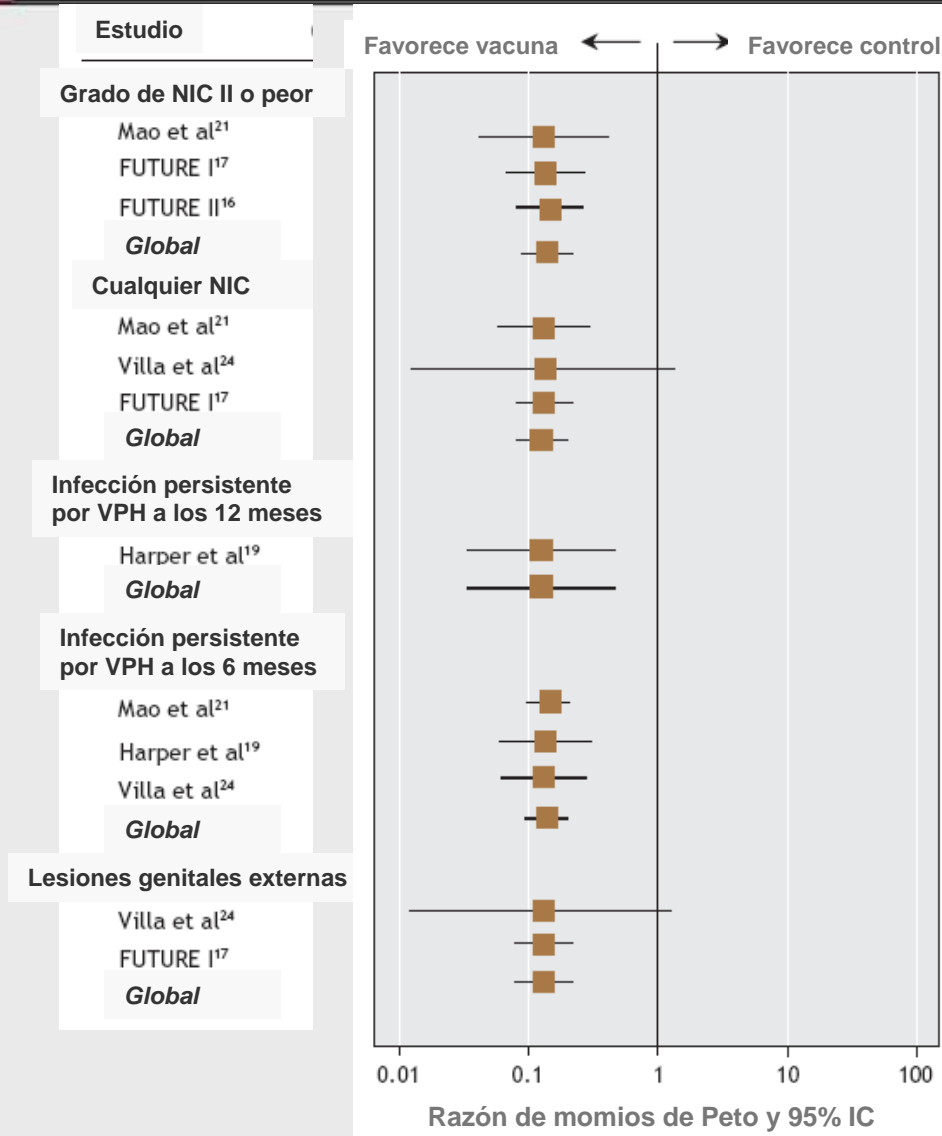
Vacunas  
profilácticas

---

**Tamizaje con Pap**  
(toda la población en riesgo)



# Efecto de los ensayos de vacunas profilácticas contra VPH



**Meta-análisis de estudios seleccionados de vacunas profilácticas contra VPH.**

## Supuestos:

1. Iniciar el estudio sin antecedentes de infección cervico-vaginal y sérica por VPH.
2. Recibir 3 dosis de vacunas.
3. 22, 376 mujeres

*Lisa Rambout, Laura Hopkins, Brian Hutton, Dean Fergusson. Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials. CMAJ 2007;177(5).*



# Controversias actuales en la prevención primaria de VPH

## ▶ Vacuna Bivalente vs 16 y 18

### ▶ *Un mayor nivel de eficacia cuando se utiliza adyuvante AS04*

- ▶ Referido por un estudio de comparación

### ▶ *Se documentan mayores niveles de inmunogenicidad*

- Mayor duración de inmunidad?

- No se conocerá su efecto hasta en 20 años

- ▶ **No se conoce el umbral mínimo de protección**



# Vacuna Tetravalente vs VPH 6, 11, 16 y 18

- ▶ ***Tiene utilidad para prevenir otro tipo de lesiones***
- ▶ **Cánceres Anogenitales**
  - ▶ Vulvar
  - ▶ Vaginal
  - ▶ Cáncer anogenital en HSH
- ▶ **Otras enfermedades**
  - ▶ Papilomatosis recurrente
  - ▶ Verrugas genitales
  - ▶ Cáncer orofaríngeo
    - 15% de fracción atribuible
  - ▶ Cáncer de piel
    - Una nueva línea de investigación
  - ▶ Nuevos desarrollos tecnológicos
    - Vacunas polivalentes



## Vacunas contra VPH: El reto de países con ingresos medios

- ▶ **Vacunación universal contra VPH en niñas menores de 12 años, debieran tener un costo:**
  - ▶ No mayor de 18 USD por dosis.





# Programa Nacional en México

➤ Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-014-SSA2-1994, Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer cérvico uterino. Jueves 31 de mayo de 2007

- ▶ Definición
- ▶ 3.37 Pruebas biomoleculares (Captura de Híbridos y RPC): **Métodos de diagnóstico por laboratorio, para la detección del genoma de agentes infecciosos como el virus del papiloma humano.**
- ▶ 8. Detección oportuna
- ▶ 8.1 Los métodos de tamizaje para la detección oportuna de cáncer del cuello uterino son:

Citología Cervical y Visualización Directa con Acido Acético (sólo cuando no se cuente con infraestructura para realizar la citología cervical). **Las pruebas biomoleculares como Captura de Híbridos y RPC, pueden ser utilizadas como complemento de la citología.**



# Estudios poblacionales de pruebas de VPH y detección de NIC y CACU en México

- ▶ **Prueba de ADN de VPH**
  - ▶ MAYOR SENSIBILIDAD para identificar NIC 3 +
- ▶ **Combinación Pap y VPH**
  - ▶ Mejores métodos de prevención y tecnología disponible
- ▶ **Auto-toma vaginal en casa**
  - ▶ Incremento rápido de cobertura
  - ▶ Tecnología disponible en áreas marginadas

Cancer Causes and Control 14: 505-512, 2003.  
© 2003 Kluwer Academic Publishers. Printed in the Netherlands.

505

## Comparison of HPV-based assays with Papanicolaou smears for cervical cancer screening in Morelos State, Mexico

Jorge Salmerón<sup>1\*</sup>, Eduardo Lazcano-Ponce<sup>2</sup>, Attila Lorincz<sup>3</sup>, Mauricio Hernández<sup>2</sup>, Pilar Hernández<sup>2</sup>, Ahidé Leyva<sup>1</sup>, Mario Uribe<sup>4</sup>, Horacio Manzanares<sup>4</sup>, Alfredo Antunez<sup>4</sup>, Enrique Carmona<sup>5</sup>, Brigitte M. Ronnett<sup>6</sup>, Mark E. Sherman<sup>6</sup>, David Bidal<sup>7</sup>, Daron Ferris<sup>8</sup>, Yvonne Flores<sup>1</sup>, Elsa Yuncos<sup>9</sup> & Keerli V. Shah<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social, Morelos, México; <sup>2</sup>Centro de Investigación en Salud Poblacional, Instituto Nacional de Salud Pública, Morelos, México; <sup>3</sup>Digene Corporation, Gaithersburg, MD, USA; <sup>4</sup>Departamento de Ginecología, Hospital Regional de Cuernavaca, Instituto Mexicano del Seguro Social, Morelos, México; <sup>5</sup>Departamento de Patología, Hospital Regional de Cuernavaca, Instituto Mexicano del Seguro Social, Morelos, México; <sup>6</sup>Department of Pathology, The Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, MD, USA; <sup>7</sup>Department of Population and Family Health Sciences, Johns Hopkins University, Bloomberg School of Public Health, Baltimore, MD, USA; <sup>8</sup>Medical College of Georgia, Augusta, Georgia, USA; <sup>9</sup>Department of Molecular Microbiology and Immunology, Johns Hopkins University, Bloomberg School of Public Health, Baltimore, MD, USA

Received 16 July 2002; accepted in revised form 10 March 2003

**Key words:** cervical cancer, HPV assays, Mexico, pap smears.

### Abstract

**Objective:** To compare the performance of human papillomavirus (HPV) assays with conventional Pap cytology for cervical cancer (CC) screening in Mexico.

**Methods:** Pap smears, self-collected vaginal specimens (SS) for HPV testing, and clinician-collected cervical specimens (CS) for HPV testing were obtained from 7868 women, aged 15–85 years old, attending CC screening at the Mexican Institute of Social Security (IMSS) between May and October, 1999. SS and CS specimens were screened for oncogenic HPV DNA by Hybrid Capture 2. Women who received cytological interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS), and/or a positive HPV test were referred for colposcopy and histologic studies. The relative estimates for sensitivity, specificity and predictive values of each test were calculated using histological diagnoses of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) grades 2 or 3, or CC histological diagnoses.

**Results:** Oncogenic HPV detection rate was 11.6% for SS, and 9.3% for CS. Pap smear abnormalities were observed in 2.4% of the women. Of 1147 women who had at least one abnormal test result, 88.5% underwent colposcopy, and 101 biopsy-confirmed CIN2/3 or cancer cases were identified. The relative sensitivity estimates for the Pap test, SS and CS were 59.4% (95% CI: 49.2–68.9), 71.3% (95% CI: 61.3–79.6), and 93.1% (95% CI: 85.8–96.9), respectively, while the specificities were 98.3% (95% CI: 98.0–98.6), 89.2% (95% CI: 88.5–89.9), and 91.8% (95% CI: 91.2–92.4), respectively. The positive predictive values of Pap, SS and CS were 36.1, 9.1 and 14.9, the colposcopy referrals needed to detect a case of CIN2/3 or cancer were 2.8, 11.0 and 6.7, respectively.

**Discussion:** Both HPV assays detected more cases of CIN2/3 or CC than Pap cytology alone. However, the HPV assays increased the number of colposcopy referrals. Our study suggests that HPV testing could be an effective way to improve the performance of CC screening.

\* Address correspondence to: Dr Jorge Salmerón, Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social, Av. Plan de Ayala Esq. Av. Central S/N, Cuernavaca, Morelos, C.P. 62450 México. Ph: + 52-777-316-2944; Fax: + 52-777-320-7040; E-mail: jsalme@prodigy.net.mx

### Introduction

During the last 40 years, Pap cytology has been the major means for cervical cancer (CC) screening. The



## Consideraciones CLAVE de pruebas de ADN de VPH de alto riesgo

- 1. Mayor sensibilidad que las pruebas convencionales (58% Pap vs 95% VPH)**
- 2. Útil para detección primaria de neoplasia cervical en mujeres mayores de 34 años**
- 3. Prueba semi-automatizada en laboratorio**
  - Mayor volumen
  - Mayor cobertura
- 4. Mujer con Pap y VPH negativos, escasa posibilidad de desarrollar NIC II + en 10 años.**



# Innovaciones en Prevención Secundaria de CACU

## El Estudio Multicéntrico Nacional de VPH en México

- **Evaluar la prueba de VPH como adyuvante a PAP en un programa de DOC.**

**Conformación de la cohorte de 50,000 mujeres  
entre 35-65 años en México**



# Prevalencia de VPH de alto riesgo en 50, 000 mujeres de México





# Alternativas de prevención para áreas marginadas sin infraestructura de detección

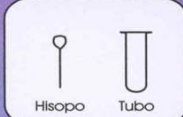


**IMSS**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## Detección oportuna de cáncer cervical


### Estudio de investigación "AUTO-TOMA VAGINAL"

Esta prueba detecta el virus que causa las lesiones premalignas y el cáncer del cuello de la matriz.




Hisopo Tubo

1 Este es el material que se usa en la prueba.



2 Retire su ropa interior colóquese en posición semisentada (cucullias)



3 Tome el hisopo con los dedos en esta forma.

#### ¿ COMO ES LA PRUEBA DE "AUTO-TOMA VAGINAL" ?

*Su toma es personal y sin dolor.*

*Tomarse la prueba es fácil y no requiere de conocimientos médicos.*


*Terminada la " Auto-Toma Vaginal " no se necesita ningún cuidado especial*


### ¡ RECUERDE !

*La detección de cáncer cervical puede salvar su vida.*


*La Auto-Toma es una alternativa*

**¡ CUIDE SU SALUD**






1 Introdúzcala el hisopo en la vagina hasta que sus dedos toquen la entrada de la vagina.



2 Gire el hisopo a la derecha y a la izquierda y retírelo de la vagina.



3 Coloque el hisopo dentro del tubo, tápelo y entreguelo a la enfermera.

**Si no entiende bien las instrucciones o desea mayor información pregunte a la enfermera encargada del servicio**

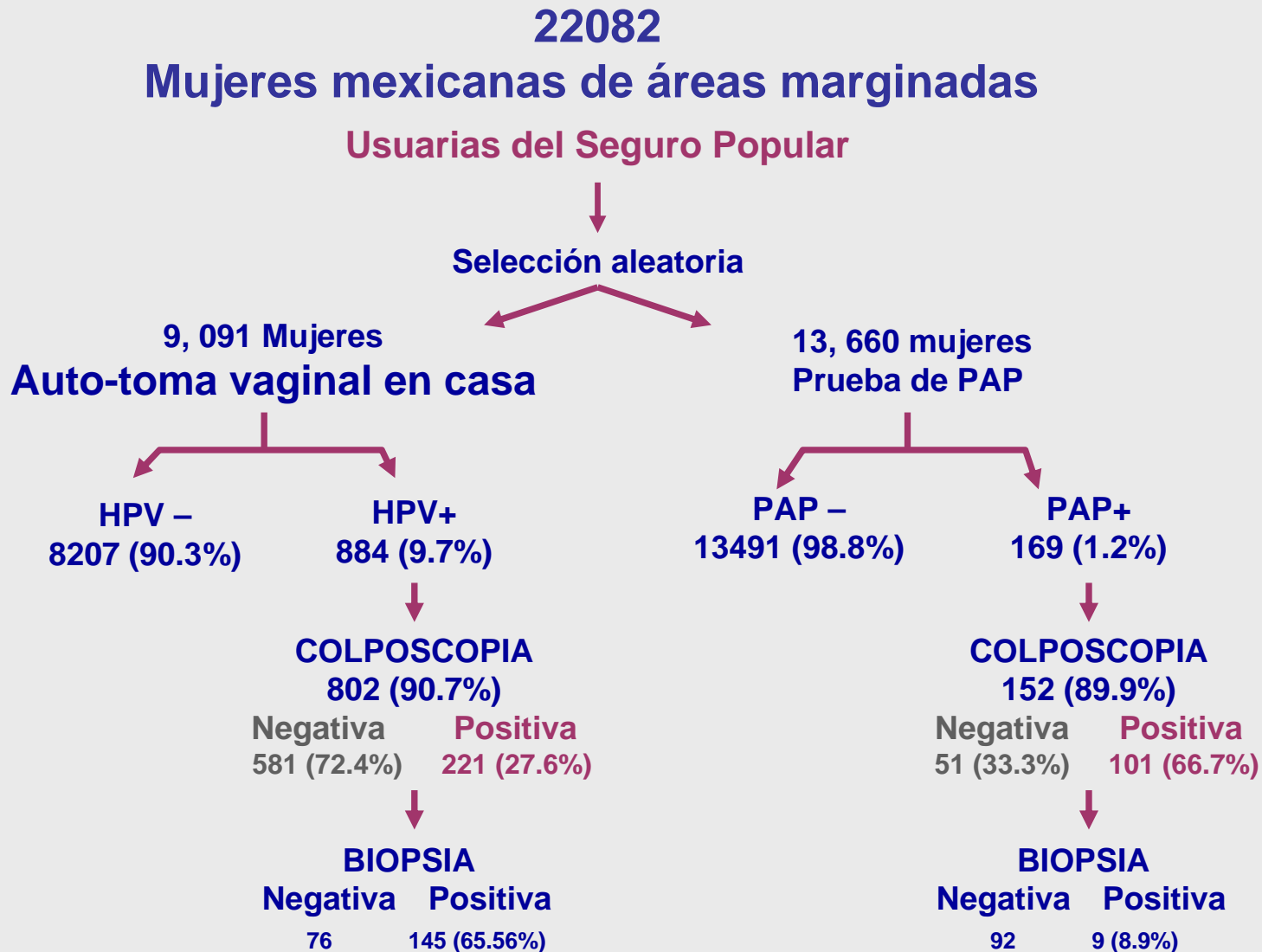
## Auto-toma vaginal en casa

## El estudio de 22, 082 mujeres en áreas marginadas de México

Incremento rápido de cobertura y focalización de mujeres en riesgo



# El estudio de Auto-toma vaginal **EN CASA** como tamizaje de cáncer cervical





# Autotoma vaginal en casa vs Pap: Resultados

## ▶ Sensibilidad\*

- ▶ Citología 56 %
- ▶ Autotoma 85 %

## ▶ Referencia al servicio de colposcopia

- ▶ Citología 1.2%
- ▶ Autotoma 9.7%

## ▶ Detección de NIC 2+

- ▶ Citología 0.65 x 1000 mujeres
- ▶ Autotoma 15.9 x 1000 mujeres





# Dos escenarios de prevención

Vacunación  
Prevención primaria

Niñas  
12 años



Vacuna \$240.00 USD

**2 674 niñas**

Se necesitan **vacunar** para evitar **un caso** de CACU dentro de los siguientes **25 años**

**69 457 niñas**

Se necesitan **vacunar** para evitar **una muerte** por CACU dentro de los siguientes **25 años**

Mujeres  
>= 35 años



Prueba VPH \$12.00 USD

**249 mujeres**

Se necesitan **tamizar con VPH** para **diagnosticar** oportunamente **un caso** de CACU

**4 572 mujeres**

Se necesitan **tamizar con VPH** para **evitar** eventualmente **una muerte**

Detección de VPH  
Prevención secundaria

\*Efectividad de la vacuna 95%



# Un problema de factibilidad

## Vacunas contra VPH vs Prueba de VPH

### Vacunación Prevención primaria



**Niñas**  
12 años

**A futuro de 25 años**

Costo para prevenir

**\$428,000 USD**



Costo para evitar

**\$11,100,000 USD**



**un caso**

**una muerte**

### Detección de VPH Prevención secundaria

**Mujeres**  
>= 35 años



**Acción inmediata**

Costo para detectar oportunamente

**\$3,700 USD**



Costo para evitar eventualmente

**\$68,600 USD**





# Criterios para la detección Programa PDOC en México

<b>Grupos de edad</b>	<b>Intervención</b>	<b>Frecuencia</b>
12 años	Vacuna	0, 6, 60 meses
25-34 años	Citología	Anual por dos años y posteriormente cada 3 años
35- 64 años	Papiloma virus (Hc2)	Cada 5 años
65 ->	Citología y Papiloma virus (Hc2)	▶ Nunca detección ▶ Última antes de los 50 años ▶ Negativa = alta del programa



# Como enfrentar la agenda inconclusa?

## ▶ **Objetivo general**

- ▶ Implementar una intervención comunitaria mediante la prueba de VPH para DOC para disminuir la incidencia y mortalidad por CACU en zonas de alto riesgo.

## ▶ **Objetivos Específicos**

- ▶ Eliminar la inequidad de la DOC en el sur de México.
- ▶ Modernizar las estrategias de DOC.
- ▶ Incrementar la cobertura de DOC en áreas marginadas mediante la autotoma vaginal en casa.

*“Todas las mujeres una prueba de detección”*



# Modelo del Programa de Cáncer Cérvico Uterino (al finalizar el 2007)

SALUD

**INFECCION**



Confirmación diagnóstica

Prevención

Detección

Colposcopia

Histopatología

Tratamiento

Vacuna VPH

Citología

Hibridación

Conservador

Invasivo

FPcGC

Adolescentes  
12 años  
50 Municipios Indígenas  
+ plus

Gratuidad



SALUD

# Requerimientos del Programa de Cáncer Cérvico Uterino

## Mejorar el diagnóstico oportuno y la confirmación:

- Incorporación de Prueba de detección de VPH, en áreas de difícil acceso y en tamizaje combinado con Pap
- Mejorar la capacidad instalada para Colposcopia y patología
- Capacitación de Recursos Humanos

## Incorporar la vacuna contra el VPH:

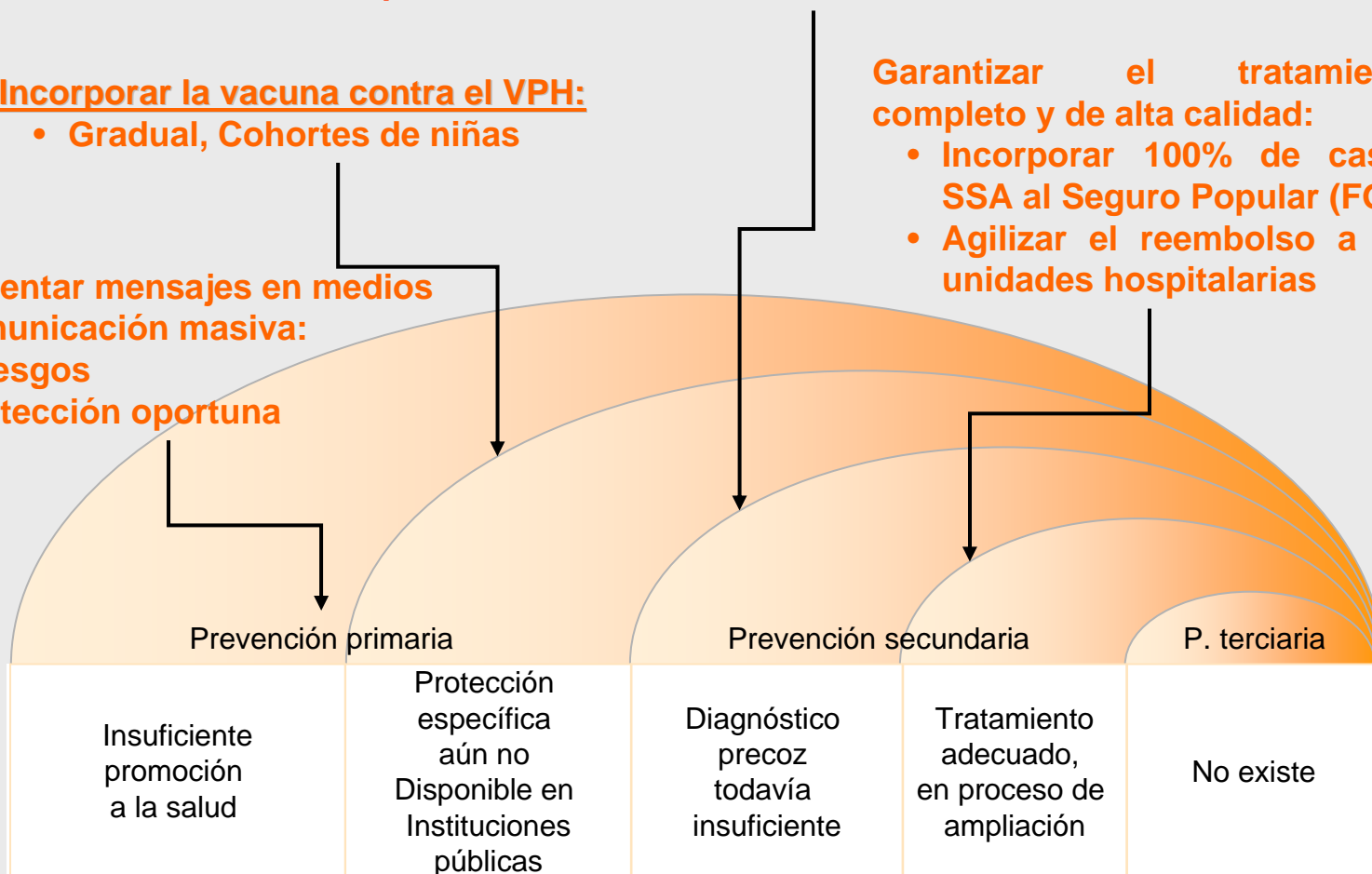
- Gradual, Cohortes de niñas

## Incrementar mensajes en medios de comunicación masiva:

- Riesgos
- Detección oportuna

## Garantizar el tratamiento completo y de alta calidad:

- Incorporar 100% de casos SSA al Seguro Popular (FGC)
- Agilizar el reembolso a las unidades hospitalarias





# Acreditación de CADA UNO de los procedimientos

## ▶ Creación de Centros de excelencia de Pap

- ▶ Registro, adiestramiento y acreditación continua
  - Personal para obtención, fijación y tinción de muestras
- ▶ Laboratorio de citopatología del Hospital General
  - Centro de referencia y doble lectura
- ▶ Acreditación y evaluación externa: Academia Mexicana de Citopatología
  - Citotecnólogos y Centros de lectura de Pap

## ▶ Mecanismos de control de calidad en colposcopia

- ▶ Sociedad Mexicana de Oncología
  - Acreditación de colposcopistas
  - Validez y reproducibilidad diagnóstica

## ▶ Instalación y Estandarización del primer laboratorio regional de VPH

- ▶ Acreditación internacional e internacional



# Creación de Centros de Excelencia de Pap y colposcopia: Registro, adiestramiento y acreditación continua







# Todas las mujeres entre 35 y 54 años, una prueba de detección en el estado de Morelos

140,000 MUJERES SIN SEGURIDAD SOCIAL  
Marzo – Noviembre 2008

33 Municipios del Estado de Morelos

Áreas marginadas  
sin infraestructura  
de PAP

Usuaris del Programa  
de Detección Oportuna  
de Cáncer Cervical

2000  
Mujeres negativas a VPH

Auto-toma vaginal en casa

VPH -    VPH +

PAP +    +    VPH +

CENTRO DE EXCELENCIA EN PAP

-

+

COLPOSCOPIA

-

+

BIOPSIA

-

+

En un período de 5 meses  
Obtención de 100,000 pruebas



## ▶ Estrategia tradicional de detección oportunista

- ▶ Los servicios de atención primaria tienen una capacidad reducida de reclutamiento
- ▶ Establecer metas de reclutamiento **REALISTAS**



### ► Necesidad de generar una red virtual para entrega de resultados de VPH en forma automatizada

- Incremento rápido de la cobertura con las pruebas de autotoma vaginal en casa.
- Ausencia de infraestructura institucional para el manejo virtual de resultados de VPH.



# Principal obstáculo de innovación

## “Los profesionales de la salud”

- ▶ Ausencia de profesionalización de actividades
- ▶ Resistencia a cambios de paradigmas
- ▶ Predominio del empirismo
  - ▶ “Mi experiencia es lo más importante”
- ▶ Ausencia de práctica de medicina basada en evidencia
- ▶ Imposibilidad de trabajo GRUPAL por “objetivos comunes”
- ▶ Antecedentes de formación académica
  - ▶ **MEDICINA CURATIVA VS SALUD PÚBLICA**



## Conclusiones

‣ **La implementación de programas integrales de prevención de cáncer cervical son FACTIBLES.**



‣ **Pero deben de implementarse mecanismos de control de calidad en cada uno de los elementos del proceso, para hacer eficiente dicha intervención.**