

Cervical Cancer ACTION

Coalition to STOP Cervical Cancer

Consejo de Administración



CANCER RESEARCH UK



IPPF International Planned Parenthood Federation



RESUMEN INFORMATIVO

Nuevas opciones para el tamizaje y el tratamiento del cáncer cervicouterino en entornos de escasos recursos

Introducción

Cada año, el cáncer cervicouterino es responsable de la muerte de 270.000 mujeres, en su mayoría del mundo en desarrollo y en la plenitud de sus vidas productivas. Sin embargo, el cáncer cervicouterino es prevenible mediante el tamizaje de las mujeres asintomáticas con el fin de detectar y tratar las lesiones cervicouterinas precancerosas antes de que progresen a enfermedad invasora. En otras palabras, esas muertes son en buena medida evitables. Los estudios indican que si una mujer se sometiera a una prueba de tamizaje de cáncer cervicouterino al menos una vez en la vida entre 30 y 40 años, su riesgo de padecer esta enfermedad se reduciría entre un 25 y un 36%.¹

En los países desarrollados se han puesto en marcha programas de tamizaje para detectar los signos de lesiones precancerosas y tratarlas de forma precoz. Estos programas se configuran generalmente a partir de un método de tamizaje citológico que precisa varias consultas, para la realización de la prueba de Papanicolaou seguida de colposcopia y biopsia en los casos en que esté indicada. Este tipo de programas requieren un alto grado de organización y gestión, la captación activa de las mujeres en edad de riesgo, la garantía de la calidad del diagnóstico y el tratamiento, así como un riguroso seguimiento de la atención prestada. En los países en desarrollo, estos servicios de tamizaje y tratamiento por lo general no están disponibles o no son accesibles. Y en aquellos lugares donde están presentes, los programas pueden

Si una mujer se sometiera a una prueba de detección del cáncer cervicouterino al menos una vez en la vida, su riesgo de padecer cáncer se reduciría entre un 25 y un 36%.

resultar ineficaces debido a problemas de capacitación, control de calidad o logística.^{2,3}

El presente trabajo sintetiza la evidencia actual disponible sobre diversas opciones, a saber la citología vaginal (prueba de Papanicolaou), la prueba de ADN del virus del papiloma humano (VPH) y la inspección visual con ácido acético para la detección y la crioterapia para el tratamiento, centrándose en los abordajes más adecuados para entornos de escasos recursos.

El tamizaje y el tratamiento del cáncer cervicouterino siguen siendo una prioridad en la era de las vacunas

Hoy en día se cuenta con nuevas vacunas para prevenir la infección por los tipos de VPH más frecuentemente asociados a las muertes por cáncer cervicouterino en todo el mundo. Estas vacunas profilácticas representan un instrumento para salvar vidas, especialmente en el caso de las niñas que aún no han iniciado su actividad sexual y no han estado expuestas al virus.

Sin embargo, el tamizaje y el tratamiento de las lesiones precancerosas siguen siendo la mejor esperanza para millones de mujeres que ya están infectadas por serotipos oncogénicos de VPH, ya que la vacuna no es efectiva cuando la infección está presente. La investigación realizada por la Alianza para la Prevención del Cáncer Cervical (ACCP) ha mostrado que, en la mayoría de las situaciones, el tamizaje de las mujeres al menos una vez en la vida, entre los 30 y 40 años de edad, constituye la estrategia más coste-efectiva y con mayor impacto en salud.^{4,5,6} Una vez alcanzada una alta cobertura en este grupo de mujeres, y a medida que se cuenta con mayores recursos, los programas pueden considerar la posibilidad de extender sus servicios hacia el tamizaje de las mujeres mayores de 40 años.

Un método integral de prevención del cáncer cervicouterino que incluya el tamizaje, el tratamiento de las lesiones precancerosas y la vacunación contra el VPH podría reducir las muertes causadas por el cáncer cervicouterino en los países en desarrollo a niveles muy bajos que como los que se observan actualmente en muchos países industrializados.^{7,8} Tal y como afirmó Sarah Nyombi, parlamentaria de Uganda, en un artículo de opinión escrito en el 2008 con motivo del Día Internacional de la Mujer, “Toda mujer del mundo tiene derecho a la prevención. Dadas las herramientas disponibles, incluso una sola muerte por cáncer cervicouterino es excesiva.”⁹

Un método integral de prevención del cáncer cervicouterino que incluya el tamizaje, el tratamiento de las lesiones precancerosas y la vacunación contra el VPH podría reducir las muertes causadas por el cáncer cervicouterino en los países en desarrollo a niveles muy bajos como los que se observan actualmente en muchos países industrializados.

Retos del uso del tamizaje basado en la citología vaginal (Papanicolaou) en entornos de escasos recursos

La prueba de Papanicolaou ha permitido una reducción extraordinaria de las tasas de cáncer cervicouterino cuando se repite cada pocos años. Pero la mayoría de los países en desarrollo carecen de los recursos, la infraestructura y el personal capacitado necesarios. Un programa de tamizaje efectivo debe alcanzar una alta cobertura de las mujeres en riesgo, disponer de pruebas de detección de calidad y contar con un tratamiento eficaz. A menudo resulta difícil cubrir todos estos frentes a partir de un programa basado en la citología vaginal, ya que se requiere que un médico o una enfermera tomen la muestra de células del cuello uterino, un auxiliar de citología procese e interprete la muestra y finalmente que un patólogo confirme

si los resultados son positivos. Además, al igual que con otras estrategias de tamizaje, los programas de pruebas de Papanicolaou necesitan sistemas para reclutar activamente a las mujeres, dar seguimiento a la calidad de los resultados de las pruebas y garantizar que todas las mujeres que presentan resultados anormales reciban el tratamiento apropiado.

Una de las limitaciones de la prueba de Papanicolaou es su naturaleza subjetiva, pues se basa en una interpretación individual. Además, debido a la baja sensibilidad de la citología, la repetición frecuente del tamizaje (someterse a un nuevo examen cada uno, tres o cinco años) es fundamental para garantizar la eficacia de los programas basados en la prueba de Papanicolaou. Esta circunstancia incrementa los costes y supone un reto adicional para los países en desarrollo.

La citología puede ser una carga para las pacientes. Por lo general, una mujer debe acudir al menos tres veces al consultorio, primero para que se le haga la prueba, luego para conocer los resultados y, finalmente, para someterse a pruebas adicionales, conocer el diagnóstico o recibir tratamiento, según corresponda. Incluso en los países en los que se cuenta con estos servicios, algunas mujeres deben enfrentarse a problemas relacionados con el transporte, las horas de consulta, el coste y necesidades en cuanto al cuidado de los hijos. En los entornos de escasos recursos, el tiempo y el coste que suponen varias consultas, combinados con el escaso conocimiento sobre los beneficios del tamizaje y otros factores culturales, pueden representar obstáculos de envergadura para el acceso a los servicios de salud preventivos en los años posreproductivos.

Nuevas opciones para el tamizaje y tratamiento de lesiones precancerosas

Hoy, existen alternativas al tamizaje por medio de la prueba de Papanicolaou y la evidencia a favor de estas opciones se ha ampliado enormemente en los últimos años, gracias a trabajos de investigación realizados en África, Asia y América Latina. En estos estudios se han evaluado las estrategias de inspección visual y las pruebas de ADN del VPH para el tamizaje, además de la crioterapia para el tratamiento de las lesiones precancerosas.

Inspección visual con ácido acético

La inspección visual del cuello uterino, con el uso de ácido acético o solución yodada de Lugol para hacer visibles las lesiones precancerosas sin necesidad de aumento, permite trasladar la identificación de dichas alteraciones del laboratorio al consultorio. Estos procedimientos eliminan la necesidad de utilizar laboratorios y transportar las muestras, requieren muy poco equipo y proporcionan a las mujeres los resultados de las pruebas de forma inmediata. Una variedad de profesionales de la salud — médicos, enfermeras o matronas profesionales — puede realizar eficazmente el procedimiento, siempre que reciban una capacitación y supervisión adecuadas. Como prueba de tamizaje, la inspección visual con ácido acético proporciona resultados de una calidad igual o superior a los de la citología vaginal para identificar con exactitud las lesiones precancerosas. Esto ha quedado demostrado en diversos estudios donde médicos capacitados y proveedores de nivel medio identificaron correctamente entre un 45 y un 79% de las mujeres con alto riesgo de padecer cáncer cervicouterino.^{10,11,12,13,14,15} En comparación, la sensibilidad de la citología vaginal se ha situado entre un 47 y un 62%.¹⁶ Sin

Hay alternativas al tamizaje por medio de la prueba de Papanicolaou, y la evidencia que respalda a estas opciones se ha incrementado considerablemente en los últimos años.

embargo, es necesario resaltar que la citología vaginal proporciona una especificidad mayor que la inspección visual. Como sucede con la citología vaginal, una de las limitaciones de la inspección visual es que los resultados dependen en gran medida de la exactitud de la interpretación individual. Por ello la capacitación inicial y el control continuo de la calidad tienen una gran importancia.

La inspección visual puede ofrecer ventajas importantes sobre la prueba de Papanicolaou en entornos de escasos recursos, permitiendo una mayor cobertura del tamizaje, un mejor seguimiento de la atención y una mayor calidad del programa en general. Dado que se necesita menos personal especializado y menos infraestructura, capacitación y equipos, los sistemas de salud pública pueden ofrecer el tamizaje de cáncer cervicouterino en un mayor número de centros de atención sanitaria remotos (y menos dotados) que pueden lograr una cobertura mayor cuando utilizan este método. Además, los proveedores pueden comunicar los resultados de la inspección visual de forma inmediata a las pacientes, lo que les permite examinar y tratar a las mujeres en una misma consulta. De este modo se reduce el número de mujeres que dejan de recibir tratamiento porque no les es posible regresar al consultorio en otro momento. Así, en un proyecto de tamizaje y tratamiento realizado en Perú, por ejemplo, solo un 9% de las mujeres que dieron positivo en el tamizaje no recibieron tratamiento con el enfoque de una única consulta, en comparación con un 44% de las mujeres que no recibieron tratamiento en el modelo de varias consultas.^{3,17}

La inspección visual con ácido acético y la crioterapia se han combinado con éxito. La crioterapia es una técnica para el tratamiento de las lesiones cervicouterinas relativamente sencilla y de bajo coste que puede ser realizada tanto por médicos de atención primaria como por profesionales de nivel medio (véase más adelante).

Prueba de ADN del virus del papiloma humano (VPH)

Las pruebas actuales de ADN del VPH detectan la presencia de los tipos oncogénicos de VPH en las células del cuello uterino o vaginales, indicando si una mujer está infectada. La mayoría de las infecciones por el VPH desaparecen espontáneamente y no conducen a cáncer cervicouterino; estas infecciones son muy comunes en adolescentes y jóvenes en la década de los 20 años. Pero cuando se encuentran serotipos oncogénicos de VPH en mujeres de 30 años o más, existe una buena posibilidad de que el virus haya persistido en el sistema, por lo que se considera que estas mujeres tienen un alto riesgo de cáncer cervicouterino actual o futuro. Para concentrar los valiosos recursos del sistema de salud y el tiempo de los proveedores donde pueden tener un mayor impacto, a menudo se recomienda utilizar la prueba de ADN del VPH en mujeres mayores de 30 años. Ante un resultado positivo, las mujeres son evaluadas para descartar la presencia de lesiones precancerosas o cáncer y son tratadas conforme a lo indicado.

La toma de las muestras cervicales o vaginales para la prueba de detección del VPH, es realizada por un proveedor capacitado, aunque en algunos casos, la propia mujer puede tomar una muestra vaginal. Se ha comprobado que el automuestreo vaginal resulta aceptable para las mujeres en muchos entornos, puede realizarse en la casa o en un consultorio y no requiere del uso de un espéculo.^{14,16,18,19,20} Las muestras cervicales o vaginales pueden almacenarse en una solución conservante si es necesario, para luego ser transportadas a un laboratorio donde son procesadas por personal capacitado.

La prueba de ADN del VPH es el examen de tamizaje más sensible; la mayoría de los estudios han concluido que las pruebas de ADN del VPH tienen una sensibilidad de entre un 66 y un 95% para detectar a las mujeres que presentan

lesiones precancerosas anormales.^{10,16,19} A diferencia del test de Papanicolaou y de la inspección visual con ácido acético, los resultados de ADN del VPH son procesados por una máquina y no son sensibles a diferencias de interpretación humana.

Las opciones de tratamiento para las mujeres que dan positivas al VPH pueden ser variables. En entornos de escasos recursos donde quizás no se cuente con colposcopios y posibilidad de biopsiar, la realización de una inspección visual con ácido acético tras una prueba positiva de VPH puede ayudar a determinar si existen lesiones precancerosas en el cuello uterino y si sería apropiado hacer un tratamiento con crioterapia (véase más adelante). En algunos medios, aunque la mujer no tenga una lesión visible, se realiza crioterapia en toda la zona de transformación cervical (donde es muy probable que aparezcan las lesiones), especialmente si es poco probable que la mujer regrese para recibir atención de seguimiento.²⁰ Si la zona afectada es demasiado grande o inaccesible para la crioterapia o parece cancerosa, quizá sea necesario referir a la mujer para la aplicación de métodos alternativos de tratamiento, como el procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa (LEEP por sus siglas en inglés) o la conización con bisturí frío.

En estudios amplios se ha concluido que la prueba de detección del VPH resulta más eficaz que la inspección visual o el Papanicolaou en la reducción del riesgo de cáncer cervicouterino y de la mortalidad en general.^{20,21,22} Lamentablemente, el uso de la prueba actual de detección del VPH en entornos de escasos recursos tiene una serie de desventajas, que abordaremos en mayor detalle más adelante.

Crioterapia

La crioterapia, que consiste en congelar el tejido cervicouterino que puede convertirse en cáncer, puede usarse para tratar las lesiones precancerosas en las mujeres que se han sometido a una prueba de tamizaje mediante Papanicolaou, inspección visual con ácido acético o prueba de ADN del VPH. El procedimiento no requiere electricidad y es más barato y técnicamente más sencillo que otras opciones de tratamiento.

La crioterapia ha resultado eficaz y segura en muchos estudios, y puede realizarse en un abordaje de consulta única o en un centro de referencia establecido. En una revisión sistemática de la literatura, que incluyó 32 estudios sobre la eficacia de la crioterapia, se observó una tasa de curación general de 89,5% para todos los grados de neoplasia intraepitelial cervicouterina (CIN) a los 12 meses del tratamiento con crioterapia.²³ Algunos estudios más recientes sobre la crioterapia después de una IVA o prueba de ADN del VPH han arrojado resultados similares. Un proyecto en Perú registró tasas de curación superiores al 90% en el caso de la CIN 1 y 2 y del 70% para la CIN 3 en los tres años posteriores al tratamiento con crioterapia,²⁴ mientras que un estudio en Sudáfrica encontró tasas de curación de más del 90%. Otro estudio realizado en la India obtuvo tasas de curación similares, aun cuando fueron enfermeras en lugar de médicos las que aplicaron la crioterapia en los consultorios.²⁵

En cuanto a la seguridad, la revisión sistemática del 2003 y su versión actualizada del 2009, encontraron una baja probabilidad de que se presenten complicaciones importantes tras la crioterapia, como hemorragias graves y enfermedad pélvica inflamatoria, que además son menos frecuentes que tras una LEEP o una ablación con láser.^{23,26} Por ejemplo, en casi 950 mujeres de Sudáfrica que recibieron tratamiento con crioterapia después de un resultado positivo de ADN del VPH o de la inspección visual con ácido acético, se presentó solo un caso adverso grave (una mujer que rechazó tratamiento hospitalario por una hemorragia vaginal).²⁰ Es

necesario hacer mayores esfuerzos para garantizar que los programas de prevención del cáncer cervicouterino en todo el mundo tengan acceso a un número suficiente de unidades eficaces y asequibles de crioterapia.²⁷

El futuro: Una nueva prueba de ADN del VPH rápida y de bajo costo

Aunque sumamente eficaz, la prueba actual de detección del VPH no fue concebida para entornos de escasos recursos, ya que necesita un laboratorio, equipos complejos, refrigeración y técnicos capacitados que, por lo general, se encuentran únicamente en medios urbanos bien abastecidos. Además, la prueba toma al menos 4,5 horas, lo que significa que no sería viable aplicar el criterio de una única consulta.

Una prueba sencilla, precisa, asequible, rápida y aceptable del VPH tendría un gran potencial para reducir el cáncer cervicouterino en el mundo en desarrollo y podría ser coste-eficaz en entornos de escasos recursos.³ PATH inició dos proyectos, START y START-UP, con el objetivo de elaborar dos métodos diferentes de tamizaje molecular apropiados para entornos de escasos recursos.

La primera prueba, llamada “careHPV”, se basa en la actual tecnología de pruebas de detección del VPH. La prueba careHPV será más sencilla de realizar, portátil y permitirá interpretar los resultados en el terreno en 2,5 horas. La prueba estará disponible a un precio preferente para el sector público y las organizaciones sin fines de lucro de los países en desarrollo. En la primera evaluación de campo de la prueba careHPV, que se llevó a cabo en 2.500 mujeres de 30 a 54 años de edad que habitan en zonas rurales de Shanxi (China), se observó que la exactitud de la nueva prueba es superior a la inspección visual con ácido acético y se acerca a la de la prueba de laboratorio actual.²⁸ A la vista de estos resultados, nuevos proyectos en Uganda, India y Nicaragua están evaluando el uso de la prueba por parte de proveedores locales de servicios de salud. Se espera que la careHPV se comercialice en el 2011 o el 2012, una vez que se haya registrado en China, país de fabricación. Además, se ha hecho una solicitud para precalificar las pruebas de detección del VPH ante la Organización Mundial de la Salud (OMS). Si recibe la aprobación, la careHPV podría estar disponible para la adquisición al por mayor por parte de la OMS y otros organismos de las Naciones Unidas, lo cual reduciría los precios y permitiría un mayor acceso a esta tecnología.

Arbor Vita Corporation ha fabricado otra prueba nueva que no trabaja sobre el ADN del VPH sino sobre el marcador biológico E6, una proteína vírica que aparece durante las etapas precancerosas. La ventaja de esta prueba es que permitiría diferenciar entre las mujeres que sólo tienen una infección por el VPH (y que quizá curen espontáneamente) y las que han empezado a desarrollar células neoplásicas y precancerosas.^{29,30,31,32,33} La tecnología E6 está todavía en desarrollo.

En los próximos años, estas y otras pruebas permitirán llevar el tamizaje de alta sensibilidad del cáncer cervicouterino a entornos de escasos recursos.

Una prueba sencilla, precisa, asequible, rápida y aceptable del VPH tendría un gran potencial para reducir el cáncer cervicouterino en el mundo en desarrollo.

Repercusiones para los programas

Cada uno de los métodos de tamizaje disponibles — citología vaginal, inspección visual con ácido acético o prueba del VPH — tiene sus ventajas y limitaciones. La cuestión crítica para los programas de detección es seleccionar la prueba más apropiada para la situación, que pueda ayudar a que estos programas logren una cobertura alta del tamizaje y resultados de gran calidad y que permita brindar atención de seguimiento fiable para las mujeres.

El éxito de la inspección visual con ácido acético, la prueba de detección del VPH y la crioterapia sobre el terreno revelan un nuevo potencial para el control del cáncer cervicouterino en lugares donde los programas de citología vaginal no han sido eficaces. Ahora pueden ofrecerse métodos de una única consulta usando la inspección visual con ácido acético, y en un futuro próximo se podrá emplear este criterio de una única consulta con pruebas del VPH para el tamizaje primario y la inspección visual con ácido acético para el triaje de tratamiento en muchos entornos de recursos bajos y medios.

La programación de estos nuevos enfoques dependerá de una serie de factores, incluidos los recursos y la infraestructura del sistema sanitario de cada país. Por ejemplo, un país industrializado con suficiente presupuesto y un sistema de salud fuerte podría usar la citología vaginal o la prueba del VPH para hacer el tamizaje de las mujeres adultas, confirmar el diagnóstico mediante una colposcopia y biopsia, y luego proceder con el tratamiento apropiado. Un país con menos recursos podría considerar la opción de la inspección visual con ácido acético y tratamiento en la misma consulta o, si se tienen más recursos, la prueba del VPH. En el futuro, la aplicación de nuevas pruebas moleculares como la del biomarcador E6 podría convertirse en una buena opción para un país de recursos sumamente limitados, puesto que permitiría dar prioridad a las mujeres con mayor riesgo de desarrollar cáncer.

Una vez que la vacunación contra el VPH se convierta en una medida común y se generalice el uso de pruebas de tamizaje más sensibles, es probable que se revisen las estrategias de tamizaje actuales (como el frotis de Papanicolaou repetido cada cierto número de años). Una de las propuestas es vacunar a las niñas antes del inicio de la actividad sexual, para luego someterlas a pruebas de detección unas pocas veces cuando alcancen los 30 y 40 años, usando la prueba del VPH (u otra prueba futura con marcador biológico).³⁴ Una estrategia de este tipo sería factible en entornos de escasos recursos y también representaría un ahorro considerable en los países más ricos.

Una pregunta que podría plantearse de cara al futuro es qué sucederá cuando esta primera generación de niñas que han recibido la vacuna alcance la edad apropiada para el tamizaje. Algunos epidemiólogos han expresado su inquietud acerca del posible impacto negativo que la vacunación contra el VPH podría tener sobre los programas de detección basados en el método de Papanicolaou. Según esta teoría, a medida que las lesiones cervicouterinas sean menos prevalentes, los técnicos estarán menos familiarizados con la interpretación de la citología vaginal, pudiendo disminuir la capacidad del Papanicolaou para predecir un futuro cáncer.^{35,36} En este sentido, los resultados claros y objetivos de las nuevas pruebas de ADN del VPH o de marcadores biológicos proporcionarán una ventaja adicional. En términos más generales, los principios que rigen el tamizaje en salud pública ayudarán a determinar la forma en que los recursos son asignados en el futuro, considerando factores como la cobertura vacunal y la prevalencia del cáncer cervicouterino.

El éxito de la IVA, la prueba del VPH y la crioterapia en aplicaciones de campo revelan un nuevo potencial para el control del cáncer cervicouterino en lugares donde los programas que utilizan el examen citológico no han sido eficaces.

Los ministerios de salud de los países en desarrollo han luchado durante décadas para poner en marcha y mantener el tamizaje del cáncer cervicouterino por medio de la citología vaginal, pero en líneas generales sus iniciativas no han sido sostenibles. Con el advenimiento de las vacunas contra el VPH, es posible que las autoridades consideren la vacunación un canal más sencillo y directo para sus esfuerzos de prevención de este tipo de cáncer. Pero solo un programa integral, que ofrezca tanto la vacunación de adolescentes jóvenes como el tamizaje de mujeres adultas, puede reducir rápidamente las tasas de mortalidad a los niveles observados en los países más ricos. Para evitar decisiones que sean innecesariamente restrictivas, es crucial que las autoridades conozcan que las nuevas opciones — incluidas la inspección visual con ácido acético y la prueba de VPH, combinadas con crioterapia para el tratamiento de la mayoría de las lesiones precancerosas — ofrecen la esperanza de que la visión de que “toda mujer se someta a pruebas de detección al menos una vez en la vida” pueda convertirse pronto en realidad.

Cervical Cancer Action

Cervical Cancer Action: En el 2007 se fundó una Coalición Mundial contra el Cáncer Cervicouterino (CCA) con el propósito de acelerar la disponibilidad, asequibilidad y accesibilidad a nivel mundial de tecnologías nuevas y mejoradas de prevención del cáncer cervicouterino para las mujeres de los países en desarrollo.

Para más información:

Cervical Cancer Action

www.cervicalcanceraction.org

Email: info@cervicalcanceraction.org

1 Goldie S, Gaffikin L, Goldhaber-Fiebert J, Gordillo-Tobar A, Levin C, Mahe C, Wright T. Cost effectiveness of cervical screening in five developing countries. *The New England Journal of Medicine*. 2005;353:2158-2 168.

2 Katz IT, Wright AA. Preventing cervical cancer in the developing world. *The New England Journal of Medicine*. 2006;354(11):1110.

3 Gage JC, Ferreccio C, Gonzales M, Arroyo R, Huivin M, Robles SC. Follow-up care of women with an abnormal cytology in a low-resource setting. *Cancer Detection and Prevention*. 2003;27(6):466D47 1.

4 Goldie SJ et al. Cost-effectiveness of cervical-cancer screening in five developing countries. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(20):2158—2168.

5 Sankaranarayanan R et al. Effect of visual screening on cervical cancer incidence and mortality in Tamil Nadu, India: a cluster randomised trial. *The Lancet*. 2007;370(9585):398D406.

6 Alliance for Cervical Cancer Prevention. Palliative Care: Supporting Women with Advanced Cancer. Seattle, WA: ACCP; 2003. Cervical Cancer Prevention Fact Sheet.

7 Garnett GP, Kim JJ, French K, Goldie SJ. Modeling the impact of HPV vaccines on cervical cancer and screening programmes. *Vaccine*. 2006;24(Suppl. 3):S178D186.

8 Parkin DM, Bray F. The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*. 2006;24(Suppl.3):S11D125.

9 Nyombi, S. Women need vaccination against cervical cancer. May 5, 2008. The New Vision website. Se puede encontrar en: www.newvision.co.ug/D/8/459/614998. Consultado el 9 de julio del 2009.

10 Almonte M, et al. Cervical screening by visual inspection, HPV testing, liquid-based and conventional cytology in Amazonian Peru. *International Journal of Cancer*. 2007; 121 (4):796D802.

11 Belinson J et al. Prevalence of cervical cancer and feasibility of screening in rural China: a pilot study for the Shanxi Province Cervical Cancer Screening Study. *International Journal of Gynecological Cancer*. 1999;9(5):411D417.

12 Sankaranarayanan R, et al. Accuracy of visual screening for cervical neoplasia: Results from an IARC multicentre study in India and Africa. *International Journal of Cancer*. 2004; 110(6):907D913.

13 Sankaranarayanan R, et al., A cluster randomized controlled trial of visual, cytology and human papillomavirus screening for cancer of the cervix in rural India. *International Journal of Cancer*. 2005; 116(4):617D623.

14 University of Zimbabwe, JHPIEGO Cervical Cancer Project. Visual inspection with acetic acid for cervical cancer screening: Test qualities in a primary-care setting. *The Lancet*. 1999;353:869D873.

- 15 Megevand E et al. Acetic acid visualization of the cervix: an alternative to cytologic screening. *Obstetrics and Gynecology*. 1996;88(3):383-386.
- 16 Sankaranarayanan R et al. A critical assessment of screening methods for cervical neoplasia. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2005;89 Suppl 2:S4—S 12.
- 17 Luciani S, Winkler J. Cervical Cancer prevention in Peru: Lessons learned from the TATI demonstration project. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud; 2006.
- 18 Sarian LO et al. Evaluation of visual inspection with acetic acid (VIA), Lugol's iodine (VILI), cervical cytology and HPV testing as cervical screening tools in Latin America. Este informe se refiere a los resultados parciales del estudio LAMS sobre el tamizaje en América Latina. *Journal of Medical Screening*. 2005; 12(3): 142—149.
- 19 World Health Organization. Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice. Ginebra: OMS; 2006.
- 20 Denny L et al. Screen-and-treat approaches for cervical cancer prevention in low-resource settings: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*. 2005;294 (17):2173-2181.
- 21 Conversación con el Dr. Thomas Wright. 2008.
- 22 Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS et al. HPV screening for cervical cancer in rural India. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(14):1385-1394.
- 23 Castro et al. Cervical cancer prevention issues in depth I. Effectiveness, safety, and acceptability of cryotherapy: a systematic literature review. Alliance for Cervical Cancer Prevention; 2003.
- 24 Luciani S et al. Effectiveness of cryotherapy treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2008;101(2):172—177.
- 25 Sankaranarayanan R et al., Effectiveness, safety and acceptability of 'see and treat' with cryotherapy by nurses in a cervical screening study in India. *British Journal of Cancer*. 2007;96(5):738—743.
- 26 Gage J et al. Addendum to the systematic literature review of the effectiveness, safety and acceptability of cryotherapy. Preparado para: Technical Review Meeting -Building a Consensus on Approaches to Improving Cryotherapy Service Delivery to Prevent Cervical Cancer, 20 de marzo al 1 de abril del 2009; Seattle, Washington.
- 27 Jacob M et al. Experience using cryotherapy for treatment of cervical precancerous lesions in low-resource settings. *International Journal of Gynecology and Obstetrics (suppl)* 2005;89: S13-S20.
- 28 Qiao Y, Sellors J, Bao Y, et al. Clinical accuracy of the FastHPV screening test in China. Presentado en la Conferencia Internacional sobre el Papilomavirus, noviembre del 2007; Beijing, China.
- 29 Munger K, Baldwin A, Edwards K, et al. Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis. *Journal of Virology* 2004;78(21):11451—60.
- 30 Molden T, Nygard JF, Kraus I, et al. Predicting CIN2+ when detecting HPV mRNA and DNA by PreTect HPV-proofer and consensus PCR: A 2-year follow-up of women with ASCUS or LSIL Pap smear. *International Journal of Cancer* 2005; 114:973—976.
- 31 Molden T, Kraus I, Karlsen F, et al. Comparison of human papillomavirus messenger RNA and DNA detection: a cross-sectional study of 4,136 women >30 years of age with a 2-year follow-up of high-grade squamous intraepithelial lesion. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2005; 14(2):367-72.
- 32 Pillai MR, Lakshmi S, Sreekala S, et al. High-risk human papillomavirus infection and E6 protein expression in lesions of the uterine cervix *Pathobiology*. 1998;66:240—246.
- 33 Sellors J, Schweizer J, Lu P, et al. Performance of an E6 strip test for primary screening of cervical cancer. Abstract 3C-09. Presentado Conferencia Internacional sobre el Papilomavirus, Noviembre del 2007; Beijing, China.
- 34 Schiffman M, Castle PE. The promise of global cervical-cancer prevention. *New England Journal of Medicine*. 2005;353:2101-2104.
- 35 Castle PE, Solomon D, Saslow D, Schiffman M. Predicting the effect of successful human papillomavirus vaccination on existing cervical cancer prevention programs in the United States. *Cancer*. 2008;113(10 Suppl):3031-3035.
- 36 Schiffman M. Integration of human papillomavirus vaccination, cytology, and human papillomavirus testing. *Cancer*. 2007; 111(3): 145-153.