

CRIBADO DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO EN ESPAÑA:

Líneas para la orientación de los programas de
cribado de cérvix en España: Puntos clave

Valencia 27 Junio 2013

RED DE PROGRAMAS DE CRIBADOS

Dr. Silvia de Sanjosé

**Unidad de Infecciones y Cáncer
Instituto Catalán de Oncología,
IDIBELL, CIBERESP**



Generalitat de Catalunya
Departament
de Salut



ICO
Institut Català d'Oncologia

EL PROBLEMA DE ESPAÑA

Cada año:

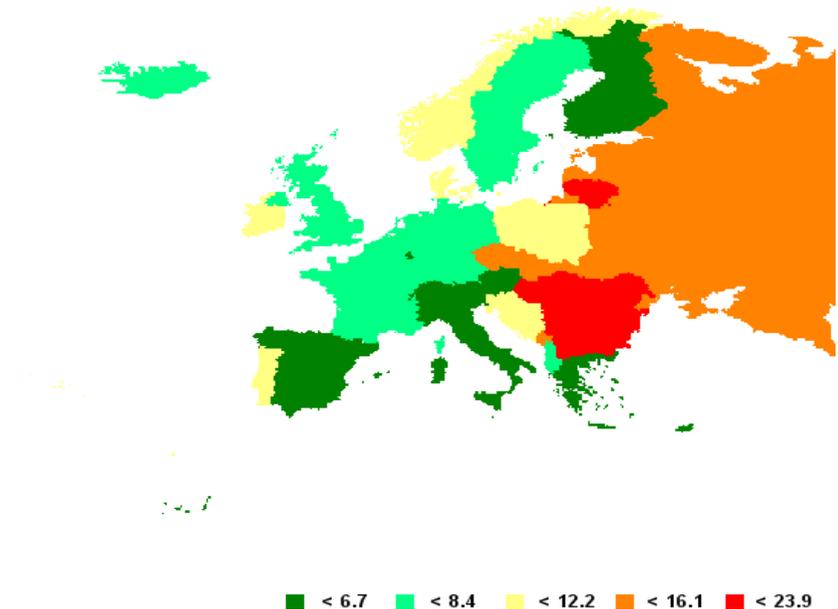
- ✓ 1.948 nuevos casos de CC invasivo
- ✓ 700 muertes por CC invasivo
- ✓ 3-4% mujeres con derivación a colposcopia

Cobertura:

- ✓ 30% de las mujeres no se realiza un cribado de manera regular
- ✓ 50% - 80% de las mujeres con CC no tienen una historia previa de cribado

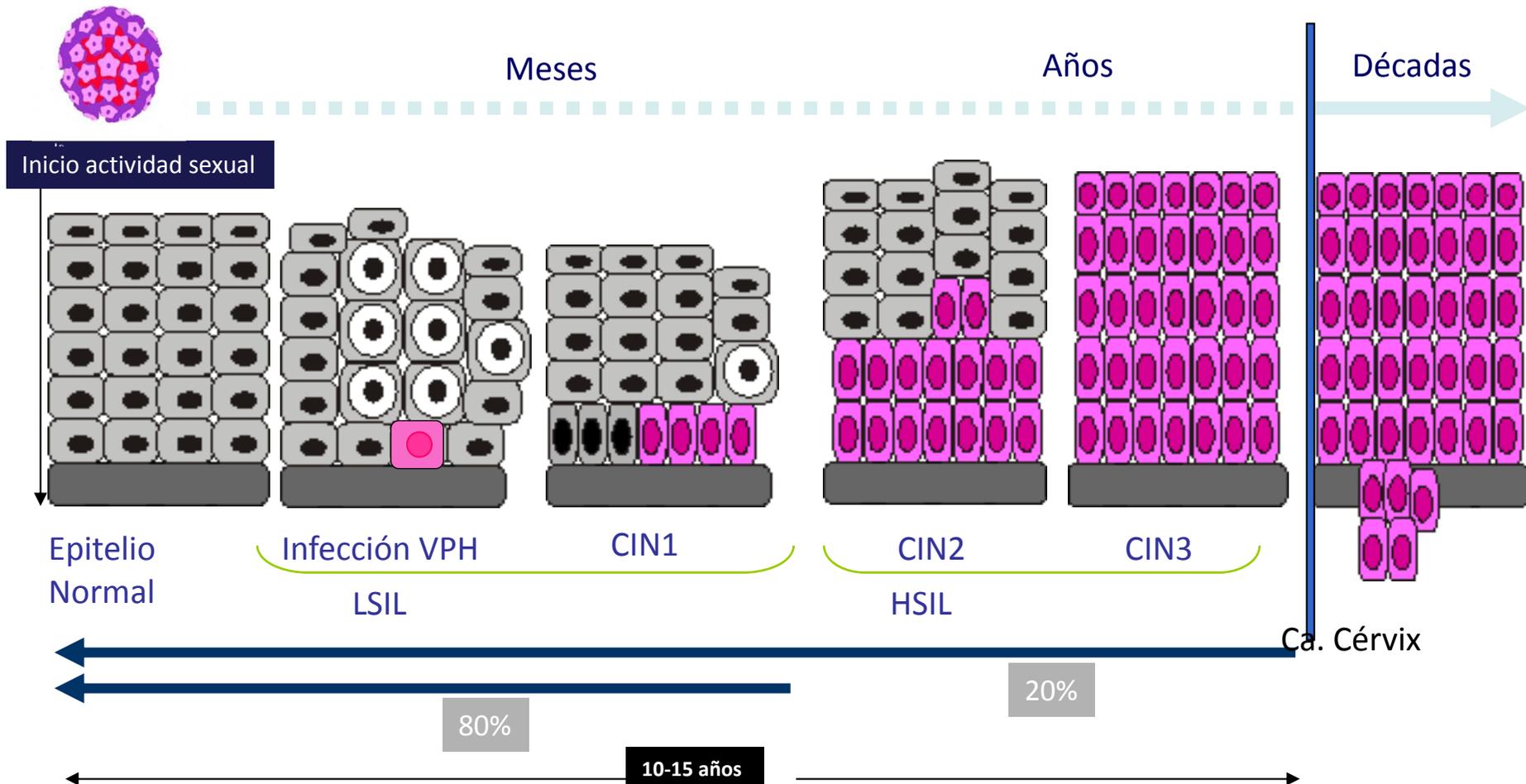
International Agency for Research on Cancer
Organization

Estimated age-standardised incidence rate per 100,000
Cervix uteri, all ages



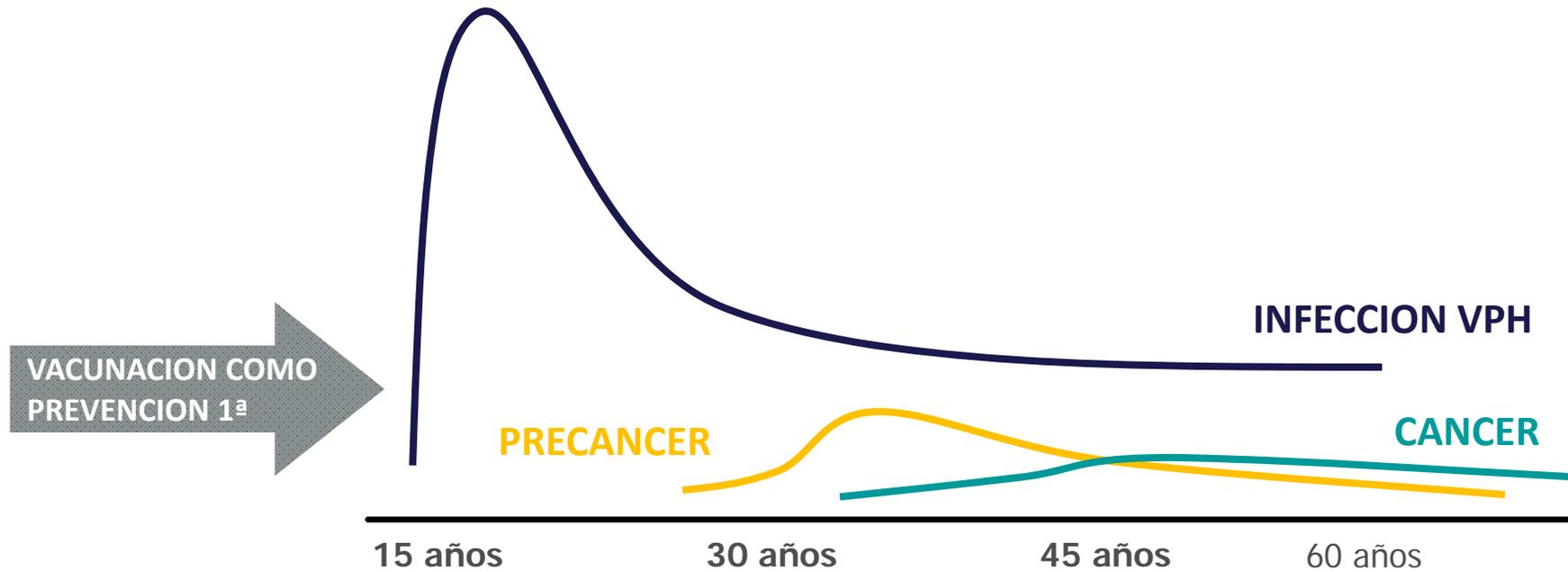
GLOBOCAN 2008 (IARC) - 22.1.2011

HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR VPH

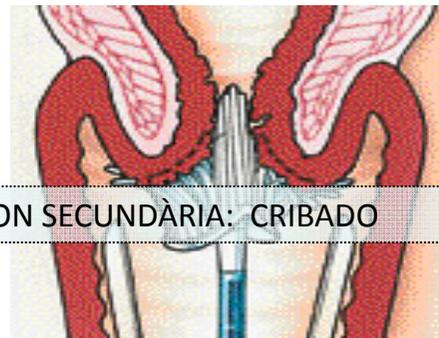
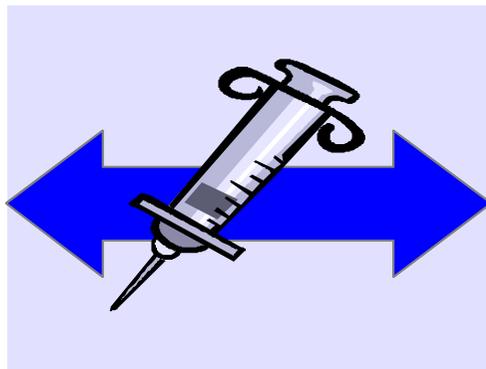


CIN= Cervical Intraepithelial Neoplasia
SIL= Squamous Intraepithelial Lesion

ESTRATEGIAS PREVENTIVAS



Vacunación



PREVENCIÓN SECUNDARIA: CRIBADO

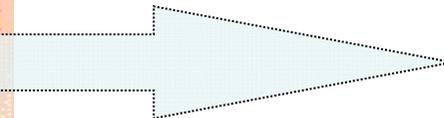
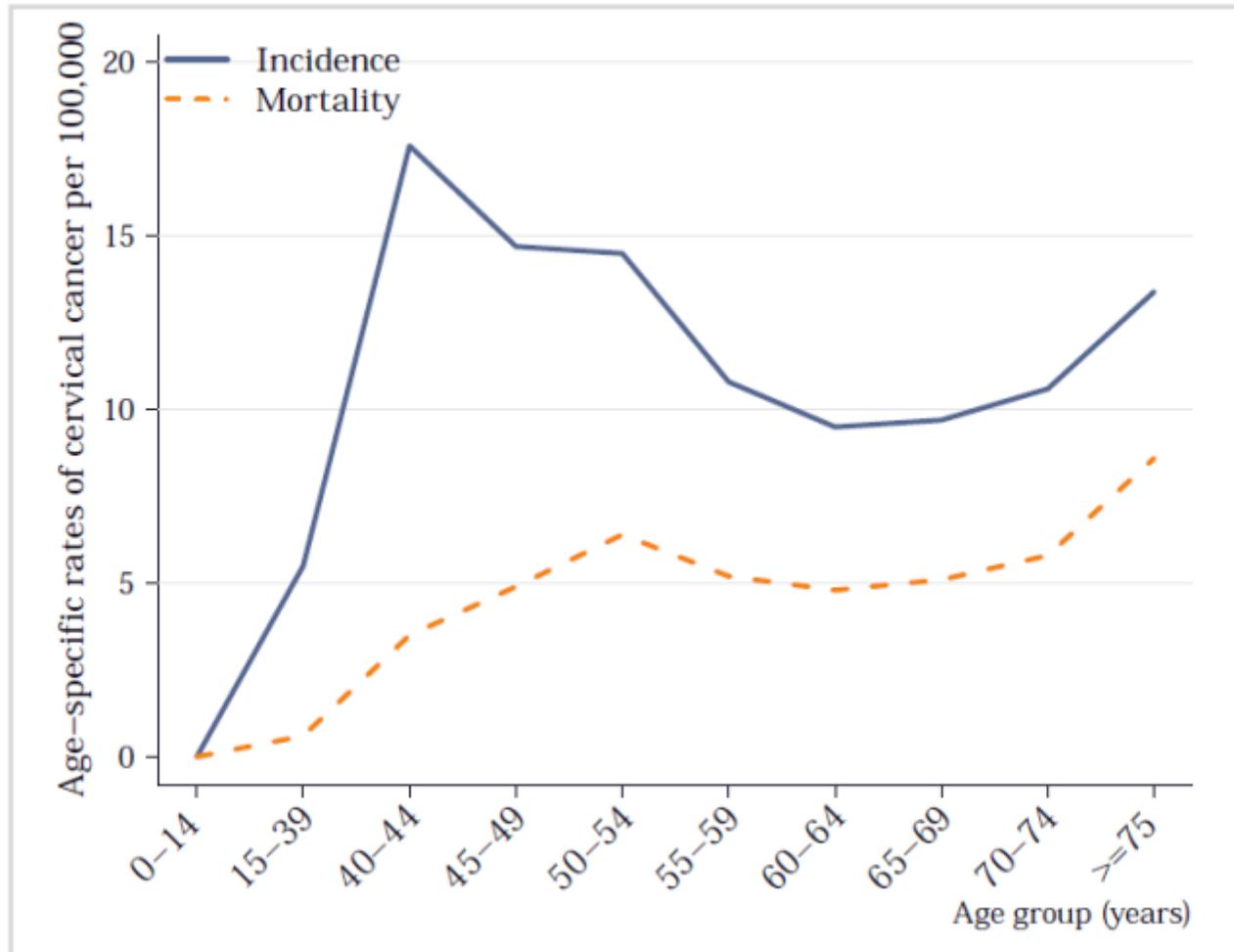


Figure 11: Comparison of age-specific incidence and mortality rates of cervical cancer in Spain



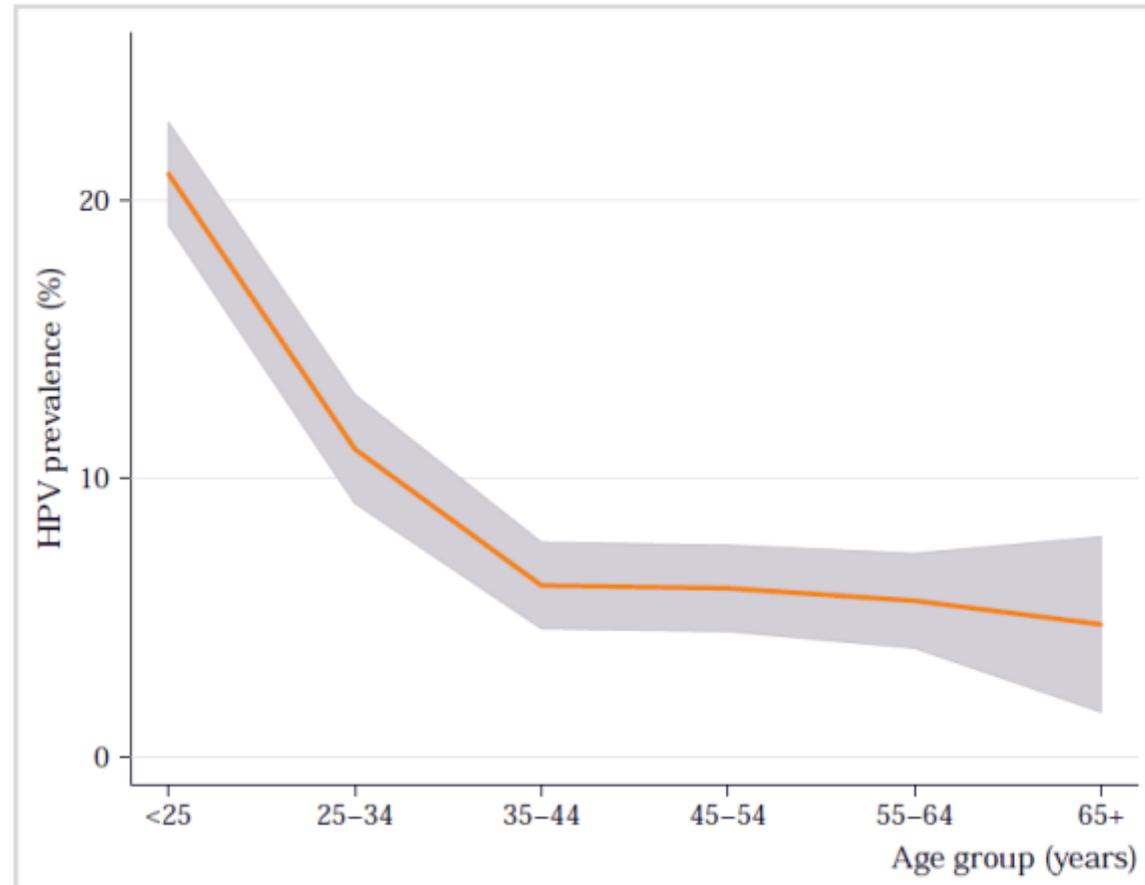
Rates per 100,000 women per year.

Data sources:

IARC, Globocan 2008.

For specific estimation methodology refer to http://globocan.iarc.fr/DataSource_and_methods.asp.

Figure 17: Crude age-specific HPV prevalence (%) and 95% confidence interval (grey shadow) in women with normal cytology in Spain



Data sources:

Based on meta-analysis performed by ICO HPV Information Centre and updated to December 2011. Reference publications: 1) Bruni L, et al. *J Infect Dis*. 2010 Dec 15;202(12):1789-99. 2) De Sanjosé S, et al. *Lancet Infect Dis* 2007; 7(7):453-9. Gonzalez C, *Sex Transm Infect* 2006; 82: 260 | Dillner J, *BMJ* 2008; 337: a1754 | Munoz N, *Sex Transm Dis* 1996; 23: 504 | De Sanjose S, *Sex Transm Dis* 2003; 30: 788 | Castellsague X, *J Med Virol* 2012; 84: 947.

EL CRIBADO EN ESPAÑA

- Oportunista
- Captación de 50-60% de la población a riesgo.
- Variable entre comunidades
- Infracaptación de mujeres mayores, y de niveles sociales bajos
- Buen rendimiento de la identificación del VPH en el proceso de cribado (en progreso)

CRIBADO DE CÁNCER CERVICAL EN CATALUÑA. RECOMENDACIONES 2006-

POBLACIÓN DIANA:

- ✓ Mujeres de 25-65 años

HERRAMIENTA DE CRIBADO:

- ✓ Citología

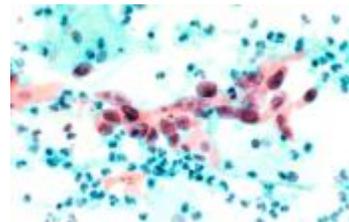


Introducción de la prueba de VPH en determinadas poblaciones:

- ✓ Mujeres ≥ 40 años sin citología previa en los últimos 5 años.
- ✓ Seguimiento de atípicas de significado incierto (ASC-US).
- ✓ Seguimiento post-tratamiento quirúrgico de lesiones

Intervalo de 3 años entre citologías

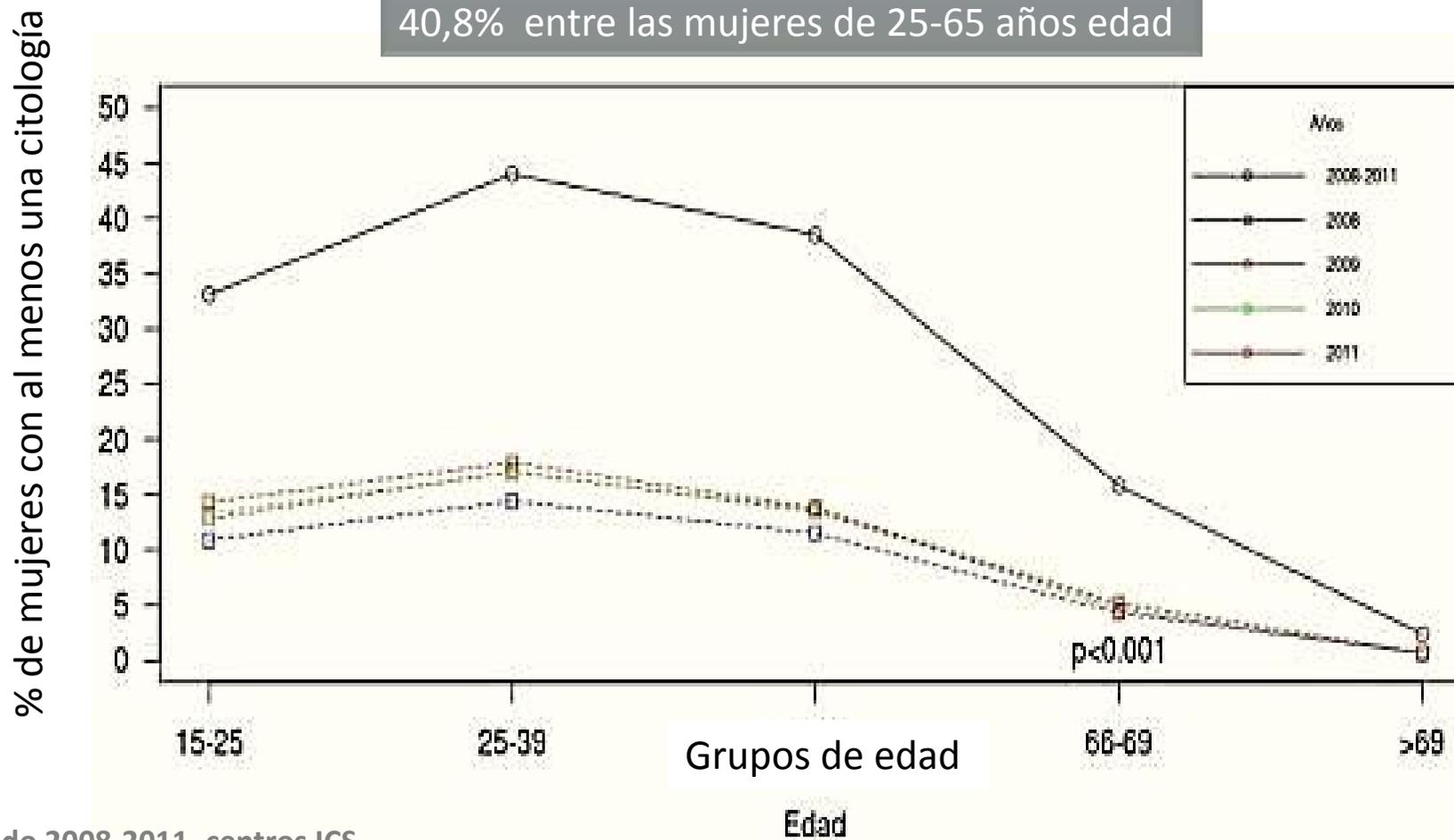
Comienzo a los 3 años del inicio de las relaciones sexuales o a partir de los 25 años de edad



65 años

COBERTURA CITOLÓGICA EN LA PRIMERA RONDA DE CRIBADO A 3 AÑOS, ENTRE LAS MUJERES ATENDIDAS EN CENTROS DE ATENCIÓN PRIMARIA PÚBLICOS EN CATALUÑA

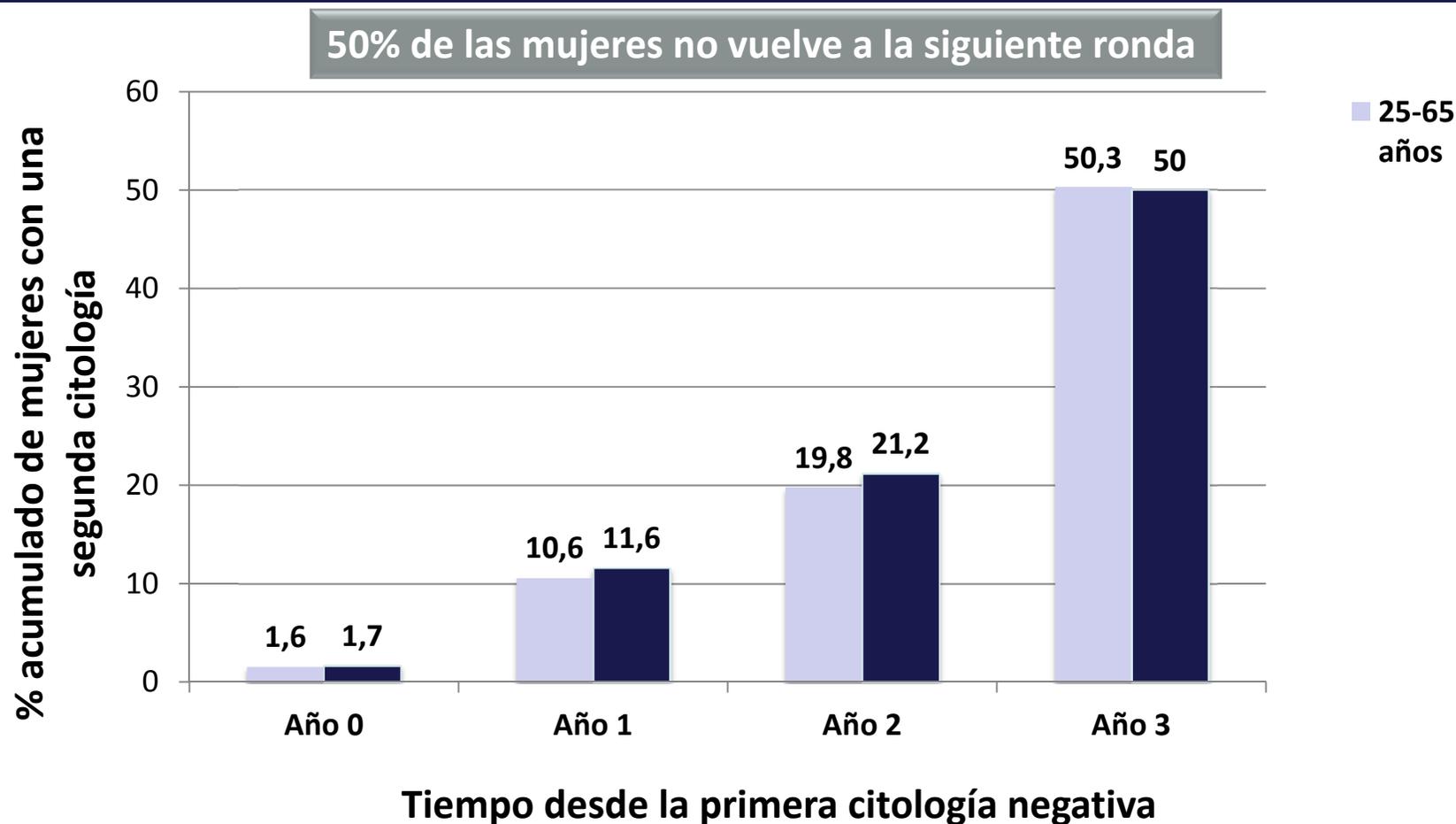
40,8% entre las mujeres de 25-65 años edad



Periodo 2008-2011, centros ICS

INTERVALO ACUMULADO ENTRE DOS VISITAS DE CRIBADO

Centros de Atención Primaria del sector público, Cataluña



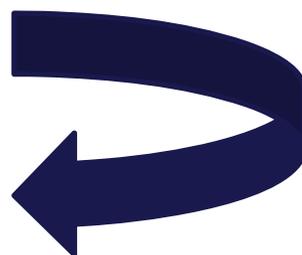
Periodo 2008-2011 en centros ICS

ESTUDIO PILOTO PARA AUMENTAR LA COBERTURA

Centros de Atención Primaria del sector público, SAP Cerdanyola, Cataluña

COBERTURA	TOTAL
POBLACIÓN	N=4775
INICIAL	2262 (47,4%)
FINAL	3638 (76,2%)
DIFERENCIAL	1376 (28,8%)

Mujeres de 60-70 años de edad
con historia de cribado inadecuada
+28,8% de ganancia



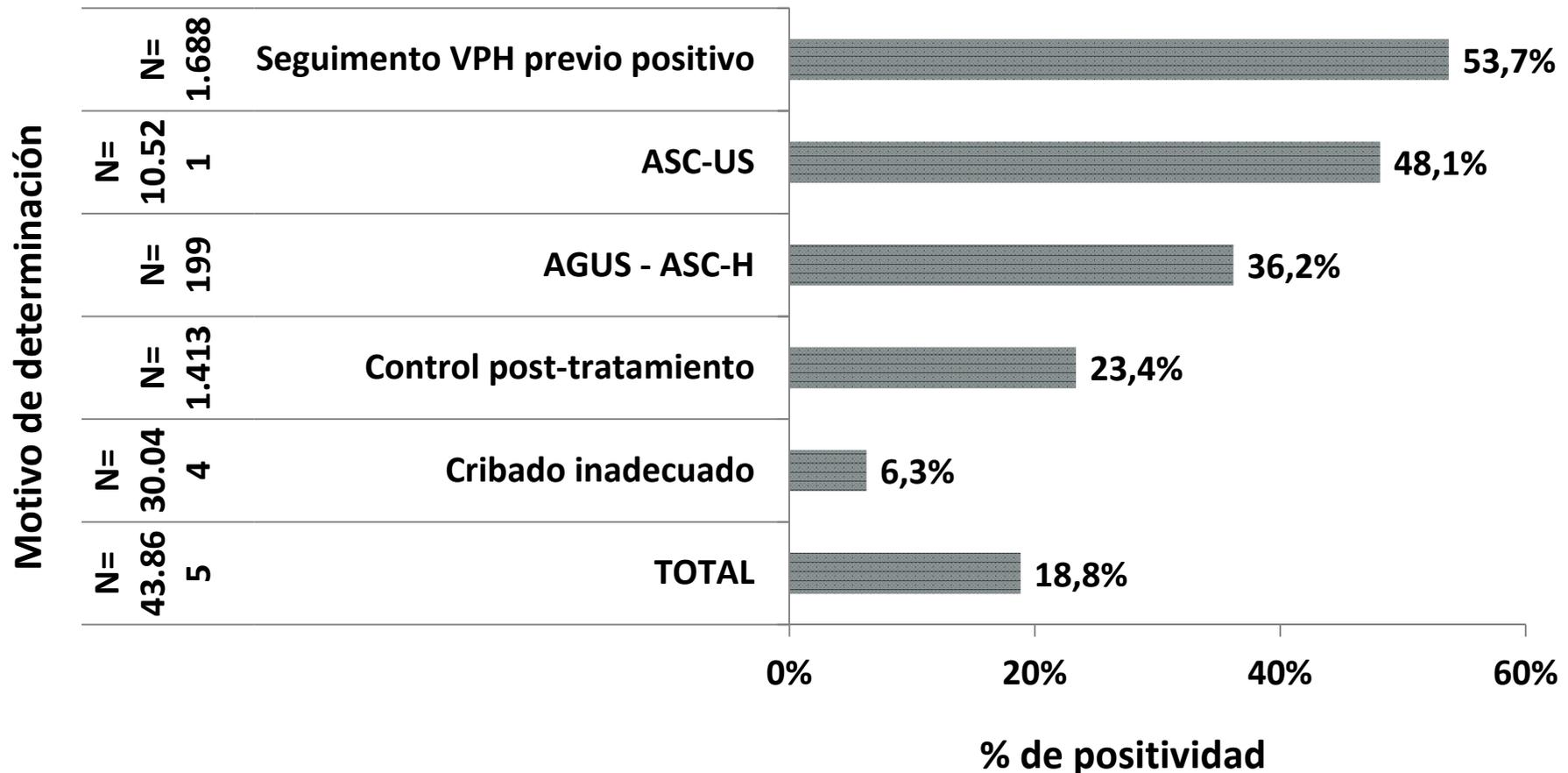
Vinculación de registros
+
Carta

RESULTADOS CITOLÓGICOS EN MUJERES ATENDIDAS EN CENTROS DE ATENCIÓN PRIMARIA DEL SECTOR PÚBLICO EN CATALUÑA

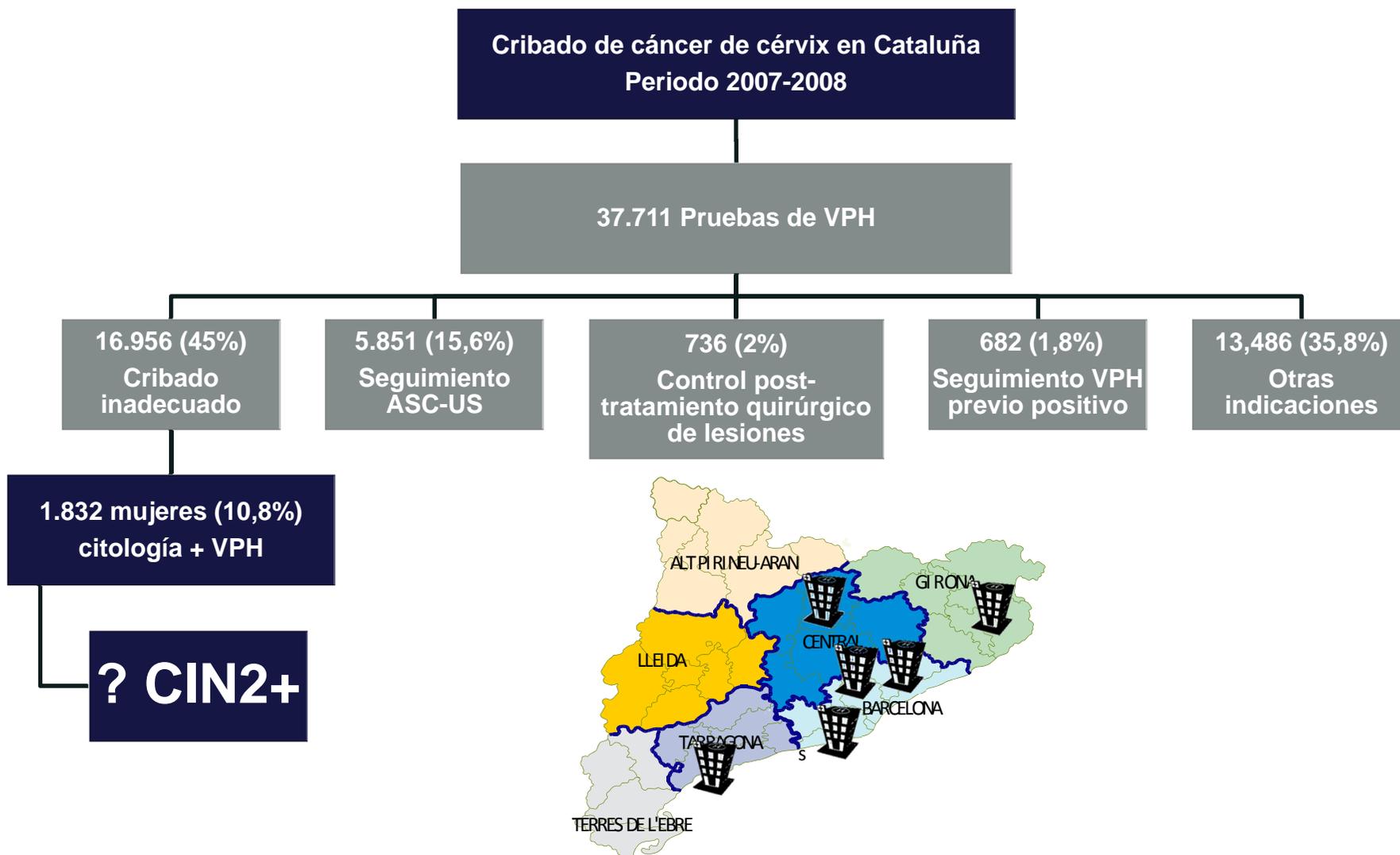
RESULTADO DE LA CITOLOGÍA	PERIODO
	N (%)
	2008-2011
Negativo	723.349 (95,3)
Positivo	27.785 (3,7)
ASC-US/AGUS	12.456 (44,8)
ASC-H	626 (2,3)
LSIL	11.912 (42,9)
HSIL	2.598 (9,4)
Sospecha de Carcinoma	193 (0,7)
No adecuado	6.035 (0,8)
No disponible	1.521 (0,2)

Periodo 2008-2011 en centros ICS

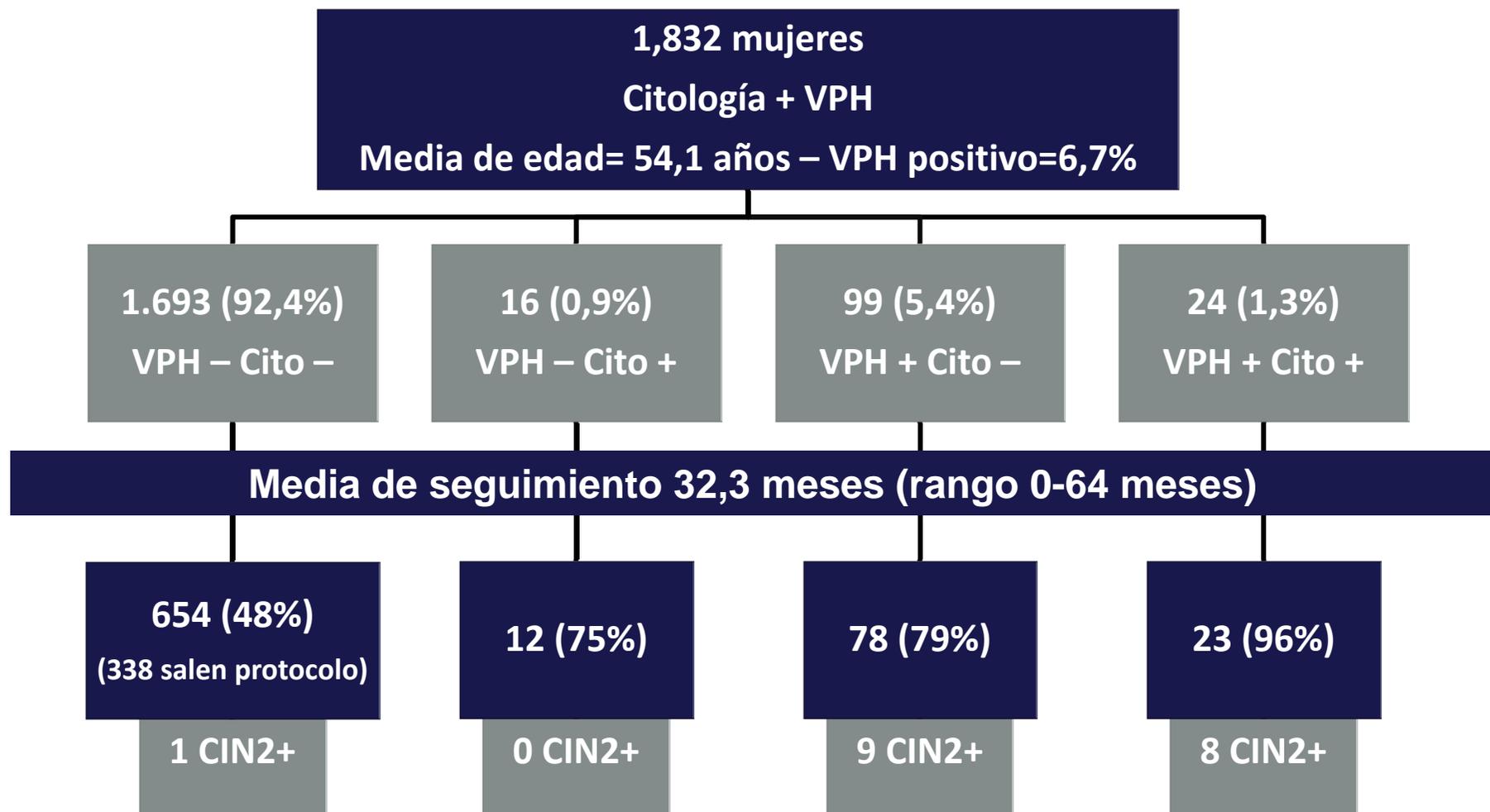
POSITIVIDAD DE LAS PRUEBAS VPH REALIZADAS EN CENTROS DE ATENCIÓN PRIMÁRIA PÚBLICOS EN CATALUÑA, SEGÚN INDICACIÓN PARA EL PERIODO 2006-2009



EVALUACIÓN DE LA PRUEBA DE VPH Y LA CITOLOGIA ENTRE LAS MUJERES CON UN CRIBADO INADECUADO



EVALUACIÓN DE LA PRUEBA DE VPH Y LA CITOLOGIA ENTRE LAS MUJERES CON UN CRIBADO INADECUADO



EVALUACIÓN DE LA PRUEBA DE VPH Y LA CITOLOGÍA ENTRE LAS MUJERES CON UN CRIBADO INADECUADO

Precisión de la prueba de VPH, la citología y la combinación de ambas pruebas para la predicción de CIN2 + en las mujeres con cribado inadecuado de cáncer de cuello uterino en Cataluña corregido por seguimiento

	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VPP	VPN
VPH	90,5	93,0	16,1	99,8
CITOLOGÍA	38,2	97,8	20,9	99,1
VPH + CITOLOGÍA	90,5	91,9	14,2	99,8

CIN2+: Neoplasia intraepitelial cervical de grado 2 o peor, *VPP:* valor predictivo positivo, *VPN:* valor predictivo negativo.

La detección del VPH se realiza con Captura de Híbridos 2 con sonda para tipos de alto riesgo (HC2; Qiagen, Gaithersburg, MD, USA).

Prueba de triaje: Diagnóstico de CIN2+ en mujeres con ASC-US a 3 años de seguimiento. Cataluña 2008-11

	TOTAL CASES	VPH positivo		VPH negativo	
Diagnóstico final	N	N	%	N	%
Normal	341	108	31.7	233	68.3
<u>Confirmados histológicos</u>					
CIN1	22	20	90.9	2	9.1
CIN-2	18	17	94.4	1	5.6
CIN-3	16	16	100.0	0	0.0
Cancer	2	2	100.0	0	0.0
Total	493	238	48.3	255	51.7

1Excluded non histological confirmed cases

Ibañez et al. 2012

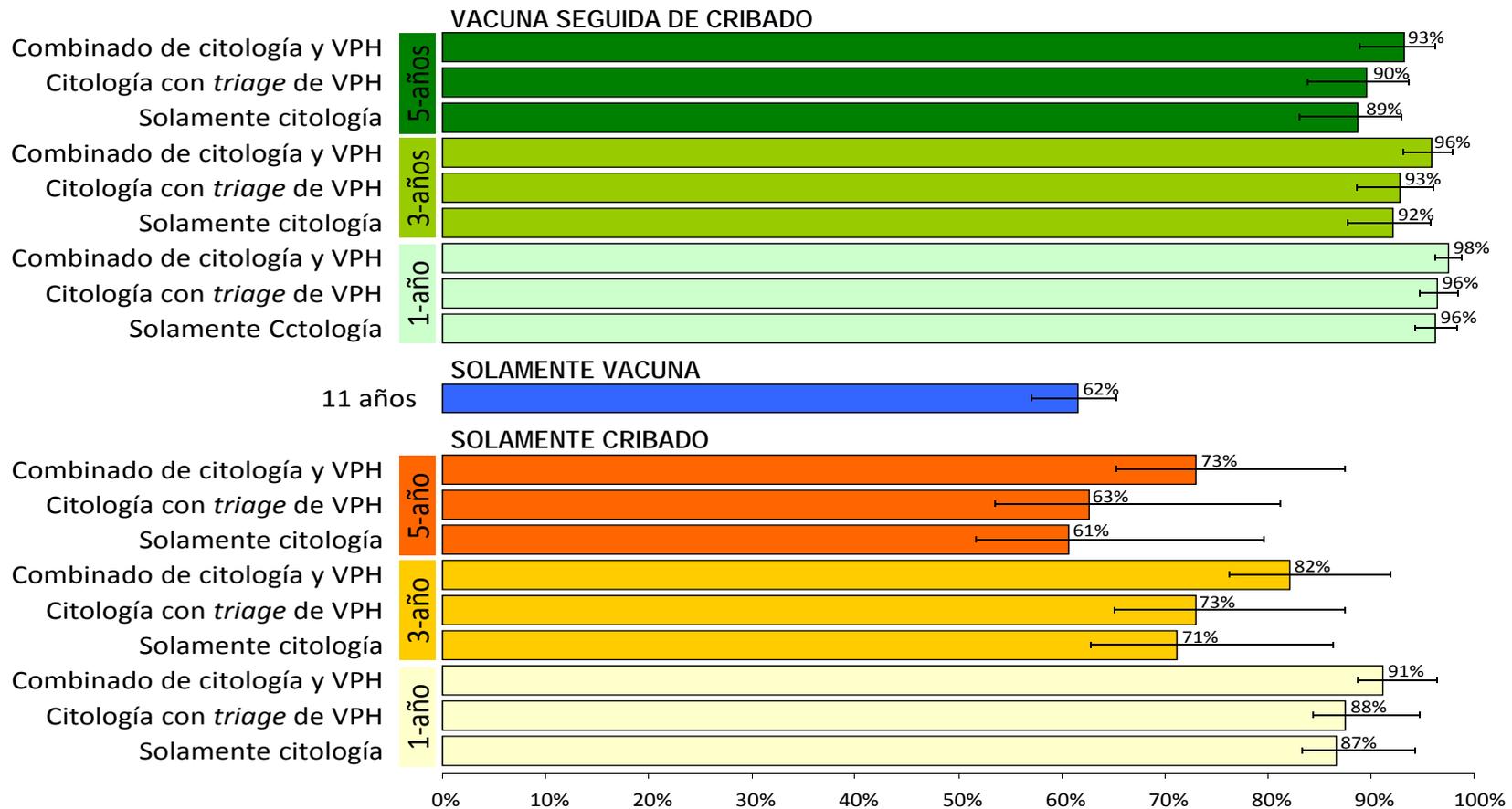
Validación de VPH-HC2 en ASC-US para detectar CIN2+, Cataluña, 2008-11

- **Sensibilidad hrHC2 CIN2+= 97.3%**
- **Especificidad hrHC2 CIN2+= 68.0%**
- **Riesgo de CIN2+ en hrHC2 +
OR= 45.3 (95% CI: 6.2-333.0)**

CONSIDERACIONES DE COSTE-EFECTIVIDAD PARA UN PAIS DE RIESGO BAJO/MODERADO

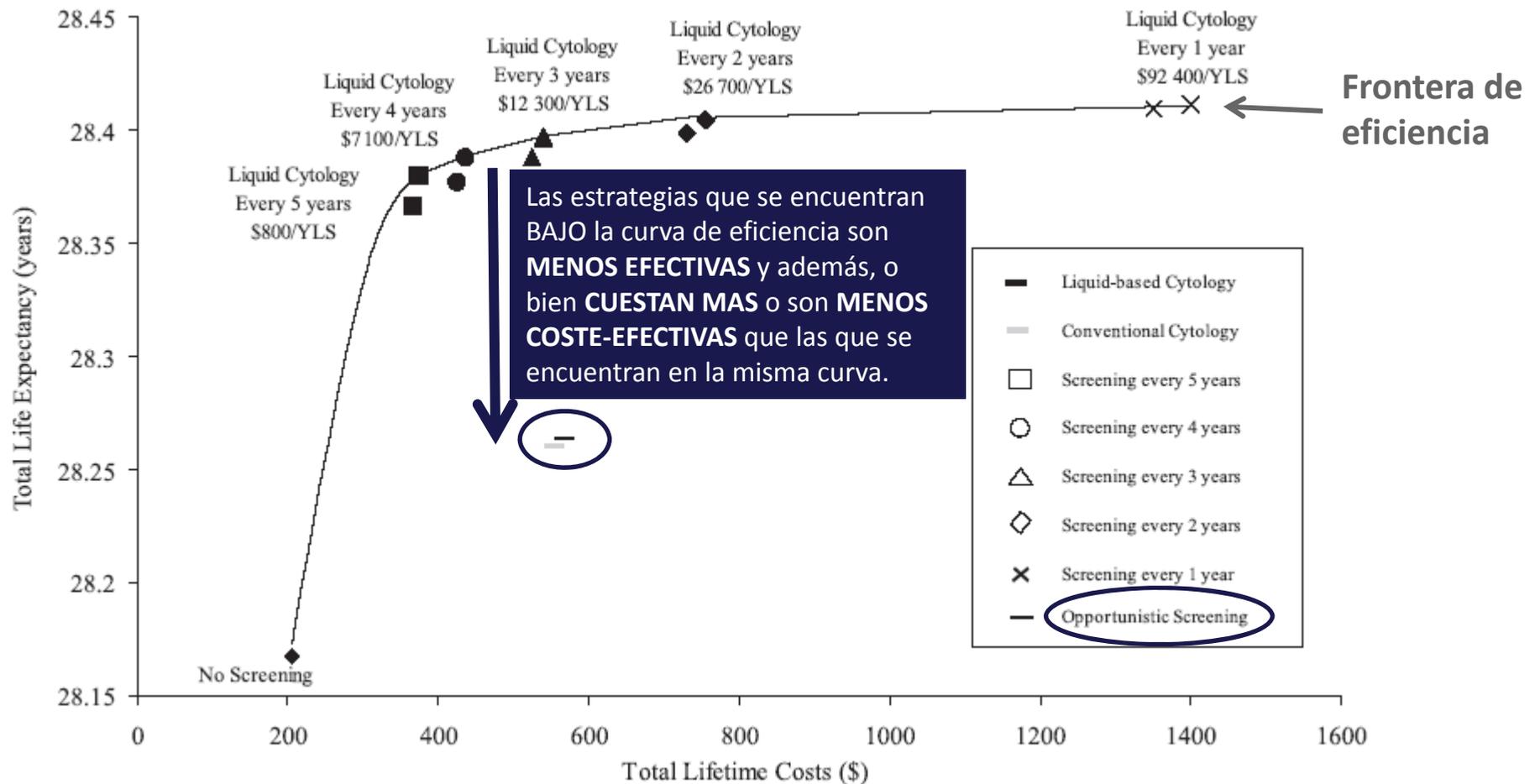
- Organizados versus Oportunista
- Edad inicio y final
- Frecuencia
- Prueba de cribado
- Cambios en un futuro próximo
- Capacidad económica

IMPACTO EN LA INCIDENCIA DE CÁNCER CERVICAL EN ESPAÑA



Nota: La longitud de las barras representa la media y las barras de error representan los valores mínimo y máximo. En orden ascendente, se muestran las estrategias de solamente cribado, solamente vacunación y la combinación de ambas según intervalos a 1, 3 y 5 años. Se asume que el cribado comienza a la edad de 25 años durante toda la vida y la edad interruptor se produjo a los 35 años. Tanto la cobertura del cribado como la de la vacunación se asumen del 100% y la eficacia contra el VPH16/18 del 100% con protección de por vida. Notación: solamente citología (citología convencional con repetición de citología para el "triage" de los casos con ASC-US), citología con VPH de "triage" (citología convencional seguida de la prueba de detección del ADN del VPH para el "triage" de los casos con ASC-US), combinación de citología y VPH (citología convencional en mujeres jóvenes con la prueba de detección del ADN del VPH para el "triage" de ASC-US y cambio a los 35 años a la prueba de detección del ADN del VPH como una prueba primaria en combinación con la citología).

COSTE-EFECTIVIDAD DEL CRIBADO CRIBRADO ORGANIZADO VERSUS OPORTUNISTA



COSTE-EFECTIVIDAD DEL CRIBADO

EDAD DE INICIO

■ ICER < \$100,000

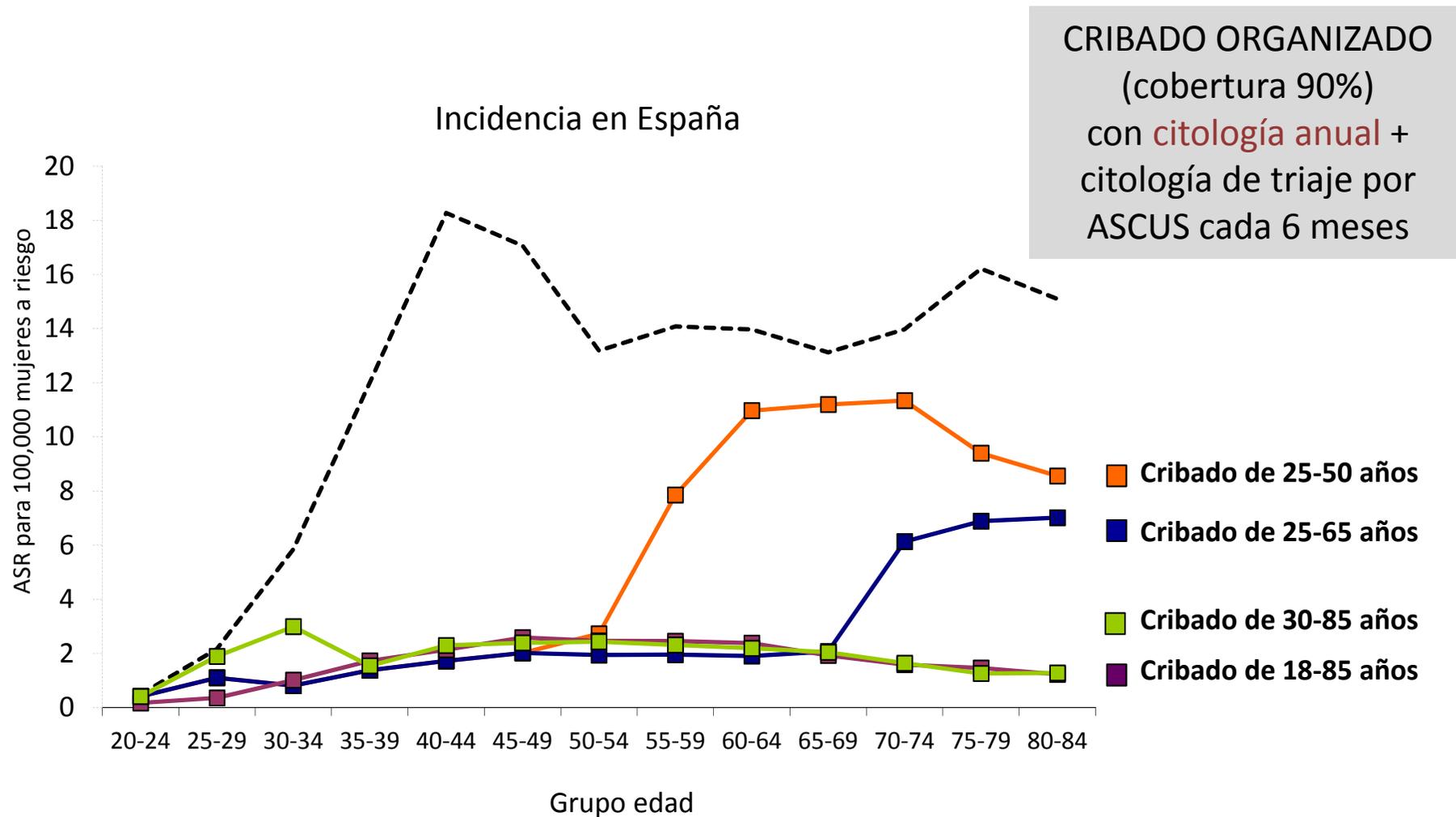
Screening frequency, y	Screening strategy in younger women†	Start age, y	Screening strategy in older women†	Switch age, y	Preadolescent vaccination	Cost‡, \$	QALE gains\$, QALDs	ICER¶, \$/QALY
<i>Evaluation of cervical cancer screening strategies for women who are not vaccinated</i>								
-	Natural history	-	-	-	-	153	**	-
5	Cytology with HPV triage	25	Cytology with HPV triage	None	No	471	16.966	7000
5	Cytology with HPV triage	25	HPV with cytology triage	35	No	562	2.747	12 000
5	Cytology with HPV triage	25	HPV with cytology triage	30	No	598	0.453	29 000
3	Cytology with HPV triage	25	HPV with cytology triage	35	No	787	1.841	37 000
3	Cytology with HPV triage	25	HPV with cytology triage	30	No	844	0.391	53 000
3	Cytology with HPV triage	21	HPV with cytology triage	30	No	960	0.544	78 000
2	Cytology with HPV triage	21	HPV with cytology triage	30	No	1297	1.012	122 000
2	Cytology with HPV triage	21	HPV with cytology triage	25	No	1423	0.183	252 000
2	Cytology with HPV triage	18	HPV with cytology triage	25	No	1533	0.139	291 000
1	Cytology with HPV triage	21	HPV with cytology triage	30	No	2228	0.449	564 000
1	Cytology with HPV triage	18	HPV with cytology triage	30	No	2458	0.142	592 000
1	Cytology with HPV triage	18	HPV with cytology triage	25	No	2603	0.069	736 000
1	HPV with cytology triage	18	HPV with cytology triage	None	No	2965	0.040	3 242 000
1	Cytology with HPV triage	18	HPV-cytology combination	25	No	3319	0.033	3 986 000
<i>Evaluation of cervical cancer prevention strategies (screening and/or preadolescent vaccination) for girls eligible to be vaccinated</i>								

Estrategia : citologia / citologia+hpv a que edades iniciamos

- La edad de inicio a los 25 con introduccion del VPH a los 35 supone un coste de 562 unidades por año ganado.
- Si cambiamos a los 30 el coste sube a 598 unidades
- Si empezamos a los 21 con cambio a los 20 sube a 2228 unidades

COSTE-EFECTIVIDAD DEL CRIBADO

EDAD FIN



COSTE-EFECTIVIDAD DEL CRIBADO EN PRESENCIA DE VACUNACIÓN DEL VPH: EDAD FIN/INTERVALOS

■ ICER < €69,207

Strategy ^a	Screening frequency (years)	Age interval of screening	Total expected lifetime cost ^b	% Reduction in cervical cancer	ICER
Natural history			€18		
<i>(A) Women who were not vaccinated in preadolescence</i>					
Cytology alone	1-5	25/30-65/lifetime			Dominated ^c
Cytology with HPV triage	5	30-65	€246	51.0	€16,060
Cytology with HPV triage	4	30-85	€346	67.7	€38,250
Combined cytology and HPV	3	25-65	€605	68.0	€123,730
Combined cytology and HPV	3	25-85	€705	78.3	€194,400
Combined cytology and HPV	2	25-85	€1031	83.8	€286,350
Combined cytology and HPV	2	18-lifetime	€1254	85.2	€538,435
Cytology with HPV triage	1	18-lifetime	€1768	86.2	€1,070,990
Combined cytology and HPV	1	18-lifetime	€2300	90.1	€1,098,120

Estrategia : citologia / citologia+hpv cuando terminamos? Intervalos?

- La edad de fin a los 65 cada 5 años tiene un coste de 246 E
- La edad de fin a los 85 cada 4 años tiene un coste de 346 pero una mejora del 10% en el impacto.

COSTE-EFECTIVIDAD DEL CRIBADO

Frecuencia

■ ICER < €69,207

Strategy ^a	Screening frequency (years)	Age interval of screening	Total expected lifetime cost ^b	% Reduction in cervical cancer	ICER
Natural history			€18		
<i>(A) Women who were not vaccinated in preadolescence</i>					
Cytology alone	1-5	25/30-65/lifetime			Dominated ^c
Cytology with HPV triage	5	30-65	€246	51.0	€16,060
Cytology with HPV triage	4	30-85	€346	67.7	€38,250
Combined cytology and HPV	3	25-65	€605	68.0	€123,730
Combined cytology and HPV	3	25-85	€705	78.3	€194,400
Combined cytology and HPV	2	25-85	€1031	83.8	€286,350
Combined cytology and HPV	2	18-lifetime	€1254	85.2	€538,435
Cytology with HPV triage	1	18-lifetime	€1768	86.2	€1,070,990
Combined cytology and HPV	1	18-lifetime	€2300	90.1	€1,098,120
<i>(B) Women who were vaccinated in preadolescence</i>					
Vaccination + cytology alone	1-5	25/30-65/lifetime			Dominated ^c
Vaccination + cytology with HPV triage	5	30-65	€513	80.4	€24,350
Vaccination + cytology with HPV triage	4	30-65	€550	81.3	€97,000
Vaccination + combined cytology and HPV	4	30-65	€655	84.3	€162,030
Vaccination + combined cytology and HPV	4	30-lifetime	€747	91.0	€308,785
Vaccination + combined cytology and HPV	4	25-85	€812	91.0	€330,865
Vaccination + combined cytology and HPV	3	25-85	€960	92.8	€449,560
Vaccination + combined cytology and HPV	2	25-85	€1281	94.6	€1,047,620
Vaccination + combined cytology and HPV	2	18-lifetime	€1500	95.2	€2,066,255
Vaccination + combined cytology and HPV	1	18-lifetime	€2547	96.5	€4,803,795

CONSIDERACIONES PARA RECOMENDAR UNA PRUEBA DE CRIBADO

- Evidencia científica:
 - Ensayos aleatorios;
 - Estudios de validación según recomendaciones (Meijer et al.)
- Validación clínica:
 - La detección debe de predecir enfermedad.
 - Algoritmos de uso de fácil manejo
- Acreditación por agencias de evaluación (FDA, EMEA, WHO)
- Capacidad de implementación fácil y repetible en distintos ámbitos
- Control de calidad
- Criterios económicos sostenibles

PREUBAS POSIBLES PARA SU USO EN CRIBADO

Test	Description	Primary screening	Triage
(1) Cytology	<ul style="list-style-type: none"> Morphological changes 	yes	HPV +ve
(2) HPV DNA	<ul style="list-style-type: none"> Signal amplification 	yes	ASC-US/LSIL
(3) HPV Genotype	<ul style="list-style-type: none"> Target genome amplification by PCR 	?	HPV +ve
(4) E6/E7 mRNA	<ul style="list-style-type: none"> Nucleic acid sequence based amplification Transcription mediated amplification In situ hybridization 	?	HPV+ ASC-US /LSIL
(5) P16 ink4a/ki67	<ul style="list-style-type: none"> Immunostaining/ ELISA 	?	HPV+ ASC-US /LSIL

(1) PAP, LBC

(2) HC2

(3) Amplikor, COBAS4800, Cervista, CLART, QUAD, Infinity HPV, HR-HPV Dx PCR, InnoLIPA; Multiplex, Genotyping Kit, Papillocheck, RT HPV, RT PCR, 5+/6+EIA

(4) Pre-Tect Proofer; Aptima; NucliSENS EasyQ HPV; OncoTect

(5) CINtec

La determinación de VPH (HC2) predice >5% de riesgo de enfermedad en los positivos

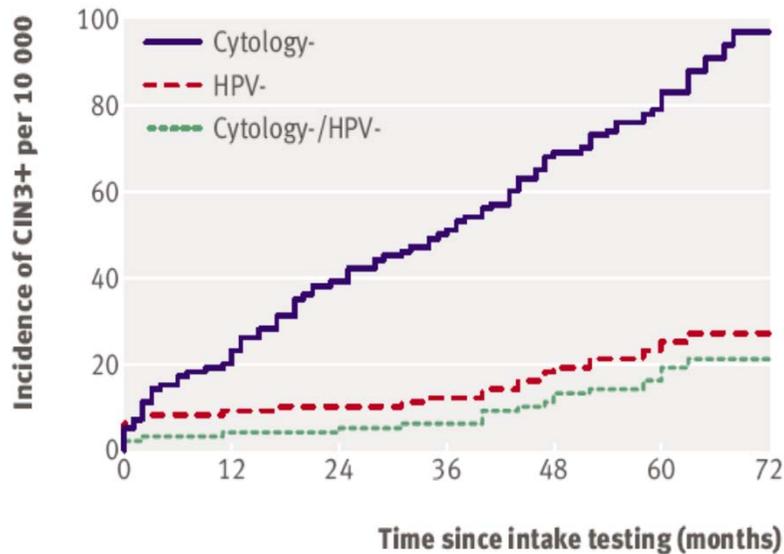
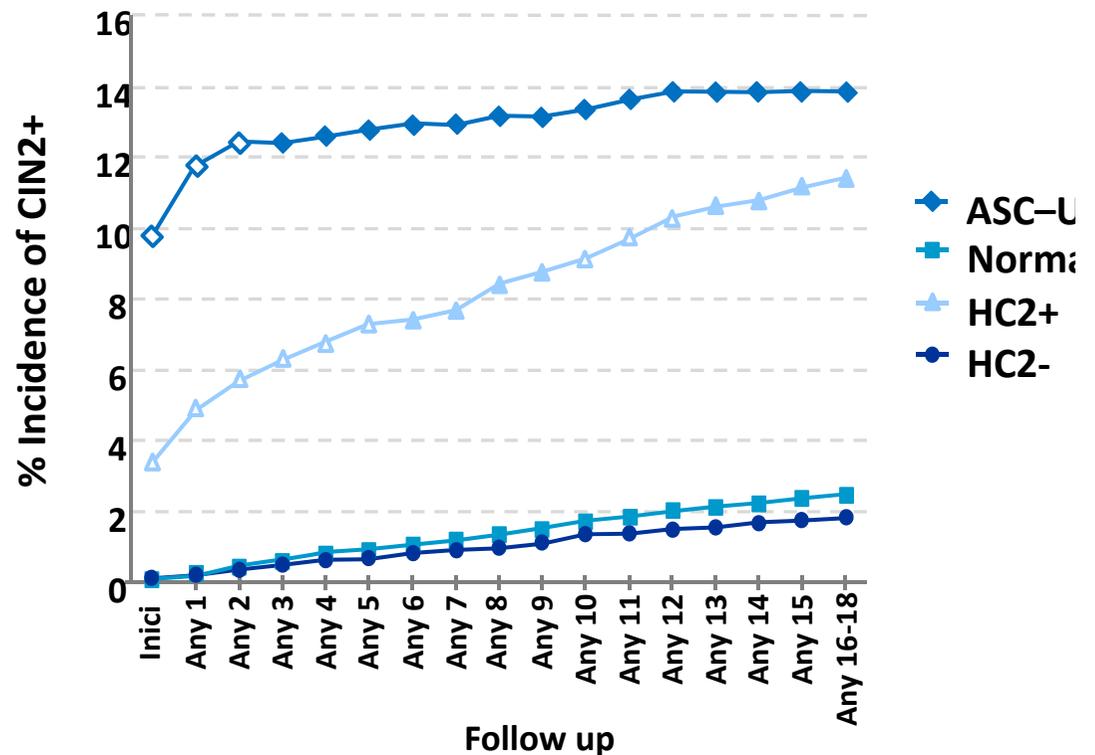


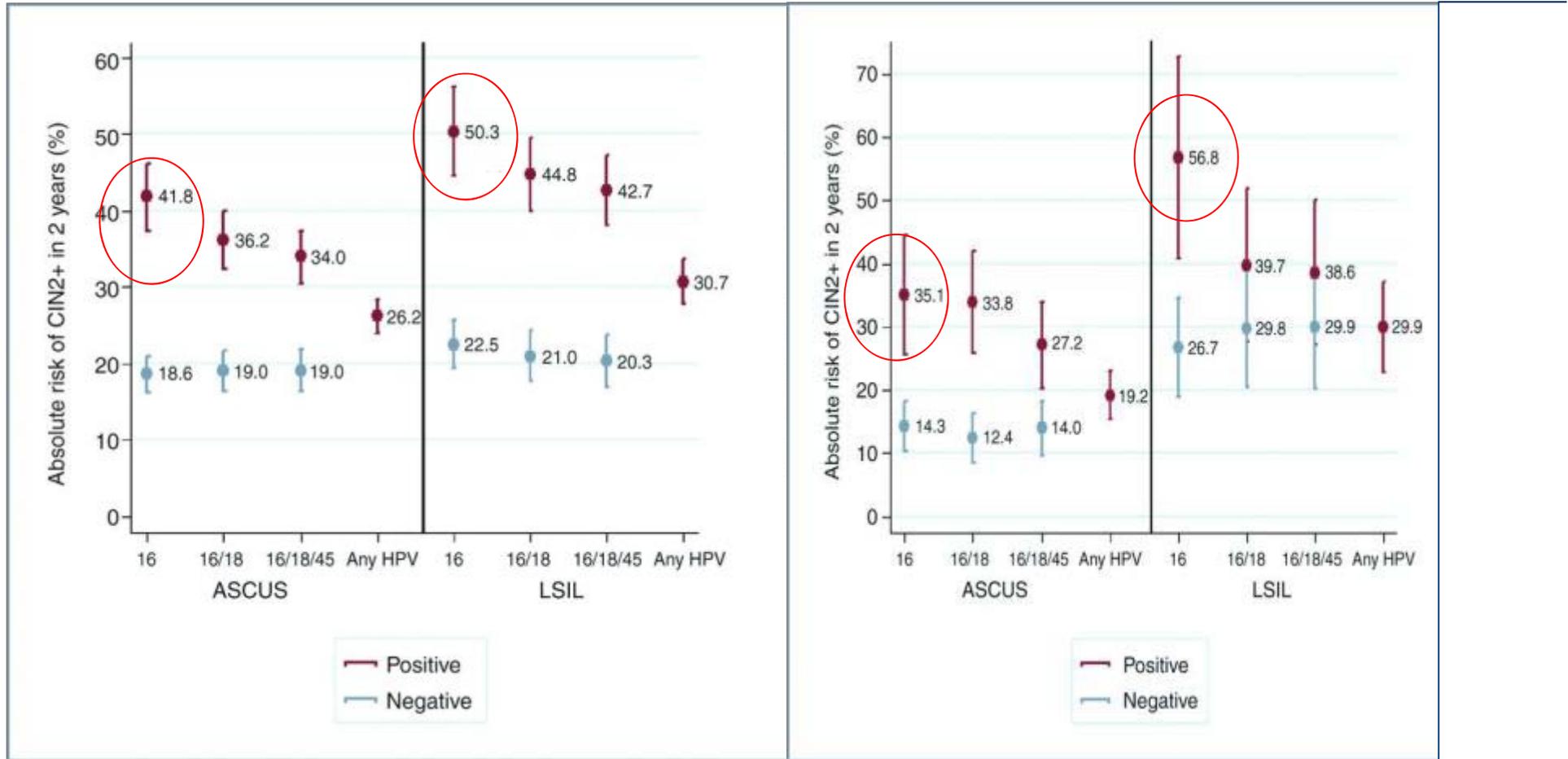
Fig 2 | Kaplan-Meier plots of cumulative incidence rate for CIN3+ for women according to baseline test results in first 72 months of follow-up, excluding Denmark and Tübingen

Dillner et al 2008



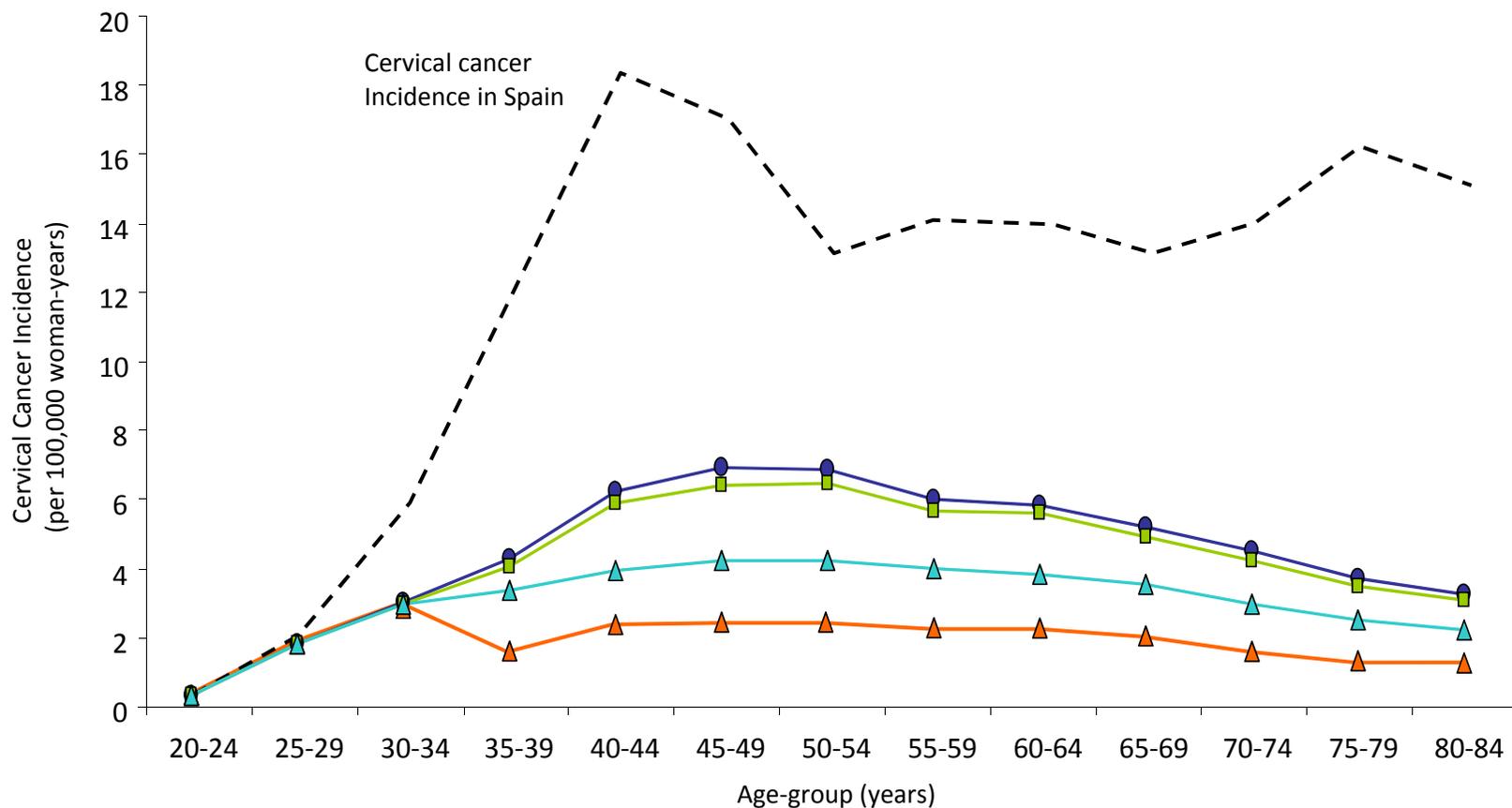
Castle et al. 2012

Riesgo absoluto de CIN2+ a 2 años según genotipado en ASC-US y LSIL



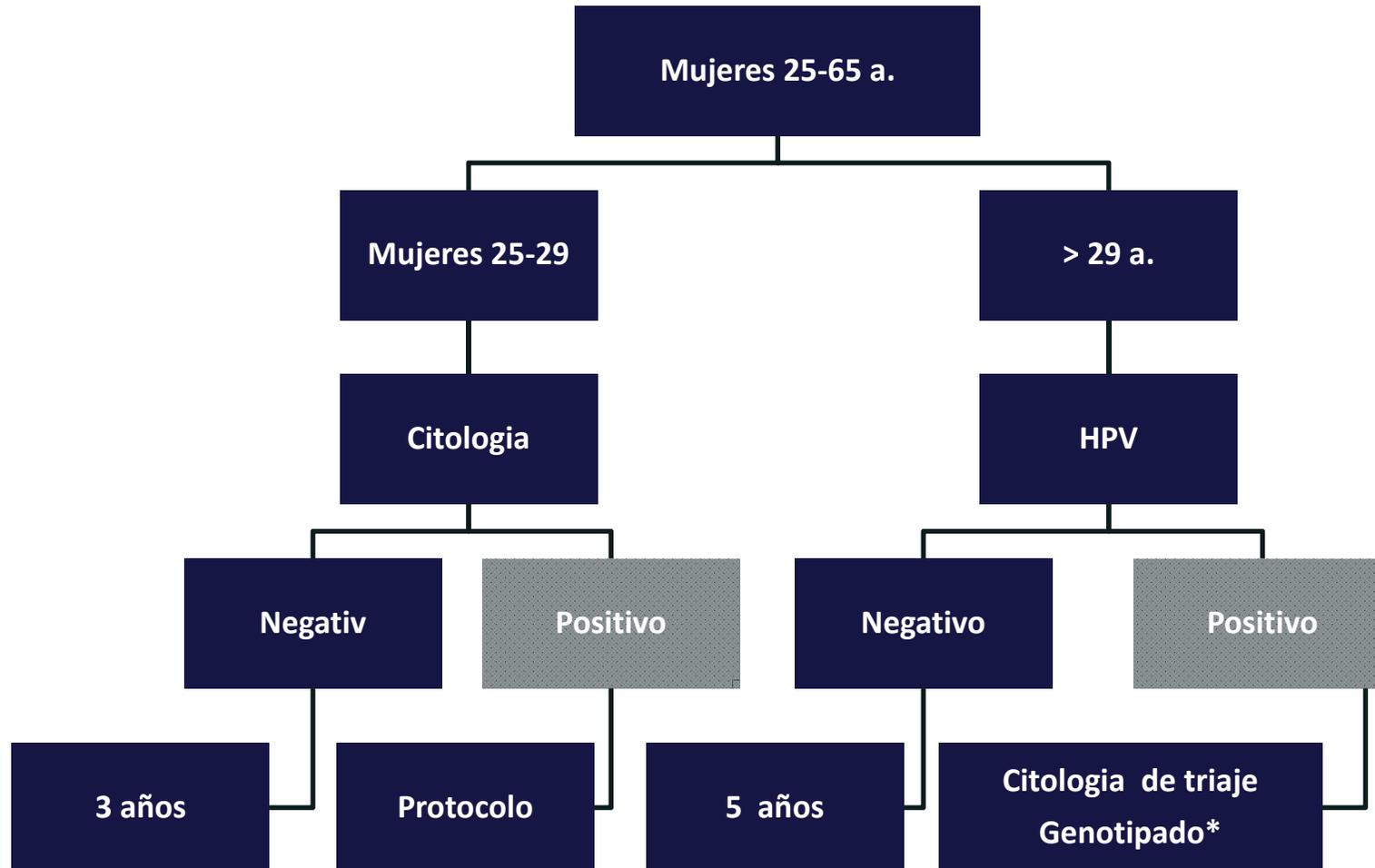
<30 years old

>30 years old



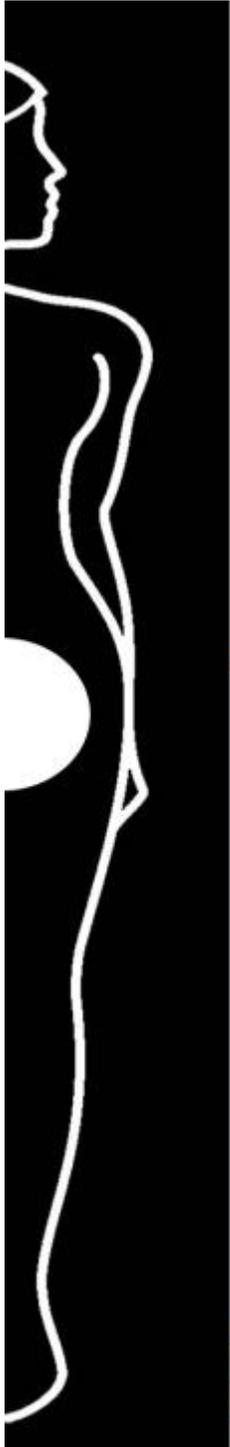
	Screening strategy	Age interval of screening	Total cost-woman (€)	No. of cytologies per 1000 woman-years	No. of HPV tests per 1000 woman-years	No. of colposcopies per 1000 woman-years
	5-year cytology alone ^a	30-85	€287	201	0	6
	5-year cytology with HPV triage for ASCUS ^b	30-85	€280	192	8	6
	5-year combined cytology and HPV ^c	30-85	€414	199	182	7
	1-year cytology alone ^a	30-85	€1,137	869	0	23

PROPUESTA CRIBADO



PODEMOS ASUMIR EL COSTE?

- En estimaciones aproximadas tomando como base Diaz et al. 2010
- Con un aumento de cobertura del 60% utilizando determinación de VPH, triaje con citología los costes prodrian reducirse entre 5-10% en relación al cribado actual.



Equipo evaluador y asesor

Coordinación

Silvia de Sanjosé*

Comité de evaluación, análisis y redacción

Raquel Ibáñez

Esther Roura

Vanesa Rodríguez

Mercè Peris

Mireia Díaz

Silvia de Sanjosé

Comité asesor

F. Xavier Bosch

Aureli Torné

Dolors Costa

Yolanda Canet

Gemma Falguera

Maria Alejo

Josep Alfons Espinàs

Agradecimientos

Pla Director d'Oncologia

Dirección del Institut Català d'Oncologia

Institut Català de la Salut

Xavier Castellsagué

Roger Pla

Maria Lluïsa de la Puente

Amelia Acera

Laia Bruni

Equipo SISAP

Equipo Centres centinelas

Equipos ABS/ASSIR

Laboratorios de referencia

Administración del Programa de

Prevención en Epidemiología del cáncer