
EDITORIAL

Cervical cancer: Advances in prevention and knowledge of its etiology

On a global basis, cervical cancer still generates close to half a million new cases per year, of which half would die as a consequence. These figures are strongly related to socioeconomic level of development, with the burden of the disease heavily affecting developing populations.

We now understand the causes of cervical cancer and novel prevention methods are being developed and introduced into medical practice. It is thus the hopeful beginning of a time that should result in the drastic reduction of cervical cancer worldwide.

Mexico cumulates risk factors for cervical cancer. The prevalence of Human Papillomavirus (HPV) DNA in women above 35 years of age is as high as 15%, parity is high in most social groups and screening offers a limited coverage for a substantial proportion of the population.

In spite of efforts, the organization of screening programs such as the ones conceived and implemented in North America and in some countries in Europe has been of limited value.

For most populations it is not possible to demonstrate neither that cytology-based programs are improving nor that cervical cancer mortality is being reduced as a consequence.

This scenario is and has been dismayingly similar to other countries in the region and current estimates of the number of invasive cervical cancer still indicate some 70 000 new cases per year occur in Central and South America, with a high mortality rate.

When in the early 80's the technology was developed to allow testing for the DNA of the HPV in exfoliated cervical cells, the field exploded. With these resources, epidemiological studies were able to confirm that most of the observed risk associations were in fact mediated by the persistent presence of HPV DNA. The finding is of utmost importance because the high-risk types of HPV seem to be necessary for the development of all cervical cancer cases worldwide. As a consequence,

the strategy for prevention has rapidly evolved towards the incorporation of HPV tests as a screening tool and the testing of novel HPV vaccines.

Fortunately, the number of HPV types involved in invasive cervical cancer is limited. With little geographical variation, a vaccine that would include the seven most common HPV types in cervical cancer (HPV 16, 18, 45, 31, 33, 52 and 58) would effectively prevent 87% of cases among vaccinated women. Moreover, the risk of cervical cancer for any given high-risk type of the 15 most commonly found, is not statistically different from the risk reported for the most common ones, HPV 16 and HPV 18. Therefore, under current evidence, group testing of clinical specimens for a cocktail of high-risk types should be sufficient for screening and patient management. HPV vaccines are still under evaluation, but HPV testing equipment is commercially available and FDA licensed.

A sufficient number of well-conducted studies has already been published using such cocktails and also some of the best Polymerase Chain Reaction (PCR) systems available. They have all consistently shown that any of the two, Hybrid Capture 2 (HC 2) or the GP5+/6+ PCR/EIA have sensitivities for cervical intraepithelial neoplasia 3 (CIN 3) and cervical cancer at least equal and in most studies significantly better than cervical cytology. Under no controlled conditions, cytology has resulted to be superior to HPV tests. In contrast, the specificity of HPV tests is age dependent. In the young age groups the specificity of the HPV tests is lower than cytology and, in the age groups 30-35 and above (again the age cutoff is country-dependent), the specificity of both tests is similar. All studies in which HC 2 or GP 5+/6+ PCR were added to cytology as the screening method, showed that, in combination, women with both normal cytology and absence of HPV DNA have an extremely low risk of developing cervical cancer in the (predicted) 10+ subsequent years. Major gains in effectiveness and cost reduction are to be

expected from increasing screening intervals and offering better coverage of the population at risk.

What is thus ahead of us?

Screening probably remains the only reasonable option for adult women who may never receive prophylactic vaccines on time. Next generations may witness an entirely different scenario in which adolescent vaccination may be common and cervical cancer much rarer.

However, having available an excellent novel technology is probably not enough. Vaccines or better screening tools will only work among women who receive vaccination or benefit from screening; thus issues of cost and coverage are essential. These are political and social issues, not technical anymore. Proper follow up of women at risk (either because of being carriers of high risk HPV or of advanced CIN) requires adequacy of the logistics and infrastructure, trained medical services and health education. These have all proven to be difficult in many settings in Mexico and Latin America and urban areas may preferentially receive the preventive efforts under consideration.

Advancing in cervical cancer prevention probably requires a multi-front battle to be fought. Social awareness of the problems created by cervical cancer and of the novel advances in the knowledge of its etiology is of prime importance. Empowering women

and their male partners with updated health education seems an initial step that cannot be avoided. Incorporating in a reasonable manner novel technology would make screening less demanding in terms of number of visits and more efficient in terms of protection conferred by each visit. Supporting current efforts in vaccine development and testing will help in this educational respect and will train professionals and populations in the acceptance of the vaccination strategy. Adopting a scientific approach to these matters over and above vested medical interests is the crucial responsibility of the clinical and public health societies.

This monograph offers an excellent platform where to ground the effort. It includes seventeen chapters prepared by experts on the various aspects of the field, describing the issues the options and the results available. The achievement of such a task at the right time also indicates that the Mexican public health community is strongly supported by the international scientific community in the cervical cancer field and thus that future scientific support should be available when needed. It is our challenge to reduce the burden of cervical cancer mortality, an infectious disease with known and highly efficient methods of prevention. The future should be brighter than it has ever been in this respect for the developing parts of the world.

I sincerely hope you enjoy the effort

F Xavier Bosch*

* Epidemiology and Cancer Registration Unit, Catalan Institute of Oncology, Avenida Gran via s/n Km. 2.7, 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain.

Cáncer cervical: avances en la prevención y conocimiento de su etiología

A escala mundial, cada año ocurren casi medio millón de casos de cáncer cervical, la mitad de los cuales mueren por esta causa. Estas cifras se relacionan estrechamente con el nivel socioeconómico alcanzado, por lo que la carga de enfermedad afecta intensamente a los países en desarrollo.

Actualmente entendemos las causas del cáncer cervical y novedosos métodos de prevención se están desarrollando y adoptando en la práctica médica. Esperemos que éste sea el inicio de una era en la que ocurra una drástica reducción del cáncer cervical en el ámbito mundial.

México presenta un cúmulo de factores de riesgo para el cáncer cervical. La prevalencia de ADN del virus de papiloma humano (VPH) en mujeres mayores de 35 años de edad alcanza hasta 15%, la paridad es elevada en la mayoría de los grupos sociales y el programa de tamizaje tiene cobertura limitada en gran parte de la población.

Pese a grandes esfuerzos, la organización de programas de tamizaje como los diseñados e implantados en Norteamérica y en algunos países de Europa han tenido éxito limitado.

No se ha podido demostrar, en la mayoría de las poblaciones, que el mejoramiento de los programas de tamizaje basados en citología disminuya la mortalidad por cáncer cervical como consecuencia de la implantación de dichos programas.

Este escenario es y ha sido frustrantemente similar al de otros países de la Región. Las estimaciones actuales del número de casos de cáncer cervical invasor indican que aún ocurren alrededor de 70 000 nuevos casos anuales en Centroamérica y Suramérica, con una alta tasa de mortalidad.

El desarrollo de la tecnología para la identificación del ADN del VPH en células exfoliadas del cérvix a principios de los años 80 produjo un gran auge de este campo. Con estos métodos, los estudios epidemiológicos pudieron confirmar que la mayoría de las asociaciones

de riesgo observadas se deben en gran medida a la presencia persistente del ADN del VPH. Este hallazgo es de importancia capital debido a que los tipos de VPH de alto riesgo parecen ser necesarios para el desarrollo de todos los casos de cáncer cervical en el mundo. En consecuencia, la estrategia para la prevención ha evolucionado rápidamente hacia la incorporación de pruebas de VPH como herramienta de tamizaje y hacia la evaluación de nuevas vacunas contra el VPH.

Afortunadamente, el número de tipos de VPH involucrados en el cáncer cervical invasor es limitado. Una vacuna que incluyera a los siete tipos más comunes de VPH en el cáncer cervical (VPH 16, 18, 45, 31, 33, 52 y 58) evitaría 87% de los casos en las mujeres vacunadas. Además, el riesgo de cáncer cervical para cualquier tipo de los 15 VPH de alto riesgo no es estadísticamente diferente del riesgo reportado para los tipos más comunes, que son el VPH 16 y el VPH 18. De acuerdo con la evidencia reciente, las pruebas genéricas de VPH de alto riesgo han de ser suficientes para el tamizaje y manejo de pacientes. Las vacunas de VPH todavía están siendo evaluadas, pero el equipo para realizar pruebas de VPH ya está disponible comercialmente con licencia de la FDA (Food and Drug Administration) de Estados Unidos de América.

Se ha publicado ya un número suficiente de estudios bien realizados en los que se han utilizado esta prueba genérica, así como algunos de los mejores métodos de Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) disponibles. Dichos estudios han demostrado consistentemente que tanto la prueba de captura de híbridos 2 (CH-2) como la GPS5+6+PCR/EIA tienen sensibilidades para neoplasia intraepitelial cervical 3 (NIC-3) y cáncer cervical iguales o significativamente mejores que la de la citología cervical.

Ningún estudio en condiciones controladas ha demostrado que la citología sea superior a las pruebas de VPH. En cambio, la especificidad de las pruebas de VPH es dependiente de la edad. En los grupos de edad

jóvenes la especificidad de las pruebas de VPH es más baja que la de la citología; en cambio, en los grupos de edad de 30-35 años y más (la edad de corte depende del país) la especificidad de ambas pruebas es similar. Todos los estudios donde se agregó CH-2 o GP5+/6+ PCR a la citología como método de tamizaje demostraron que las mujeres con una citología normal y ausencia del ADN del VPH tienen un riesgo sumamente bajo de desarrollar cáncer cervical en los 10 o más años siguientes (predicciones). El aumento de los intervalos de tamizaje y la mayor cobertura de la población en riesgo producirían ganancias importantes en la efectividad y reducción de costos.

¿Qué depara el futuro?

El tamizaje probablemente sigue siendo la única opción razonable para las mujeres adultas con pocas posibilidades de recibir vacunas profilácticas a tiempo. Las generaciones futuras podrían vivir un escenario totalmente diferente donde la vacunación de adolescentes sería común y el cáncer cervical mucho menos frecuente.

La disponibilidad de nueva y excelente tecnología quizá no sea suficiente. Las vacunas y los métodos mejorados de tamizaje sólo funcionarán para las mujeres que los reciban. En este aspecto, los temas de costos y cobertura se vuelven esenciales, y el aspecto técnico queda solventado para tratar de resolver los grandes enigmas políticos y sociales que se generen. El seguimiento apropiado de las mujeres en riesgo (ya sean portadoras de VPH de alto riesgo o de NIC avanzada) requiere de adecuación logística e infraestructura, así como de servicios médicos capacitados y educación para la salud. Todos estos han sido temas difíciles en muchos ámbitos en México y América Latina. Además, las áreas urbanas suelen concentrar los esfuerzos preventivos mencionados.

El avance en la prevención del cáncer cervical probablemente requiere de una batalla de múltiples frentes. La conciencia social de los problemas causados por el cáncer cervical y de los nuevos avances en el conocimiento de su etiología es primordial. El empoderamiento de las mujeres y sus parejas masculinas con educación actualizada sobre la salud parece ser el primer paso imprescindible. La incorporación de la nueva tecnología de manera razonable haría el tamizaje menos demandante en cuanto a número de visitas y más eficiente en cuanto a la protección otorgada en cada visita. El respaldo a los esfuerzos actuales de desarrollo y evaluación de vacunas será de gran utilidad en la educación y capacitación de los profesionales y poblaciones para la aceptación de la estrategia de vacunación. La adopción del enfoque científico a estos problemas más allá de intereses médicos velados es responsabilidad de las sociedades médicas y de salud pública.

Esta monografía provee una excelente plataforma para cimentar estos esfuerzos. Está conformada por 17 capítulos preparados por expertos en los diferentes aspectos de esta área del conocimiento, en los que se describen los avances y resultados disponibles en la actualidad. Para coadyuvar a resolver el problema del cáncer cervical la comunidad mexicana de salud pública está firmemente respaldada por la comunidad científica internacional, en esta área del conocimiento. Nuestro reto es reducir la carga de la mortalidad por cáncer cervical, el cual actualmente se considera como una enfermedad infecciosa que puede combatirse con métodos preventivos conocidos y altamente eficientes. En este aspecto, se espera un futuro más brillante que nunca para las regiones del mundo en desarrollo.

Espero sinceramente que disfruten de este esfuerzo.

F Xavier Bosch

* Unidad de Registro de Epidemiología y Cáncer, Instituto Catalán de Oncología, Avenida Gran Via s/n Km. 2.7, 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España.