

# Cervical Cancer ACTION

Coalition to STOP Cervical Cancer

Conseil d'administration



FICHE D'INFORMATION

## Nouvelles options de dépistage et de traitement du cancer du col de l'utérus dans les milieux à faibles ressources

### Introduction

Le cancer du col de l'utérus tue 270.000 femmes chaque année — principalement des femmes des pays en développement dans leurs années productives. Cependant, on peut prévenir le cancer du col de l'utérus en faisant un dépistage des lésions précancéreuses chez les femmes asymptomatiques et en traitant les lésions avant qu'elles ne deviennent invasives. En d'autres termes, ces morts sont en grande partie évitables. Des études suggèrent qu'une femme qui ferait un dépistage du cancer du col de l'utérus, même une seule fois dans sa vie, entre 30 et 40 ans, verrait son risque de développer ce cancer réduit de 25 à 36%.<sup>1</sup>

Dans les pays développés, des programmes de dépistage ont été mis en place afin de repérer les signes précancéreux et les traiter tôt. Ces programmes, qui prévoient de multiples visites médicales, s'appuient en général sur un dépistage basé sur la cytologie — un frottis suivi d'une colposcopie et d'une biopsie lorsque cela est indiqué. De tels programmes requièrent un niveau élevé d'organisation et de gestion. En effet, il faut activement inviter les femmes qui sont exposées à la maladie à se faire dépister, garantir la qualité des examens et du traitement, et surveiller les soins avec rigueur. Dans les pays en développement, par contre, de tels services de dépistage et de traitement ne sont généralement pas disponibles ou accessibles. Et là

Si une femme faisait un dépistage du cancer du col de l'utérus, même une seule fois dans sa vie, elle verrait son risque de développer ce cancer réduit de 25 à 36%.

où ils sont disponibles, les programmes peuvent être inefficaces en raison des difficultés en matière de formation, de contrôle de qualité ou de logistique.<sup>2,3</sup>

Ce document fait état des données actuelles concernant la cytologie cervicale (le frottis ou test de Papanicolaou), le dépistage de l'ADN du VPH (virus du papillome humain), et l'inspection visuelle avec l'acide acétique (VIA) pour ce qui est du dépistage, et la cryothérapie pour ce qui est du traitement, en se concentrant sur des approches adaptées aux pays en développement.

## Le dépistage et le traitement du cancer du col de l'utérus: toujours une priorité à l'ère des vaccins

De nouveaux vaccins sont disponibles pour prévenir l'infection par les types de VPH les plus souvent associés aux décès par cancer du col de l'utérus au niveau mondial. Ces vaccins prophylactiques représentent un progrès qui peut sauver des vies — en particulier pour les filles qui n'ont pas encore été exposées au virus par l'activité sexuelle.

Mais le dépistage et le traitement du précancer restent le meilleur espoir pour les millions de femmes déjà infectées par un type de VPH qui cause le cancer — car le vaccin n'aidera pas si l'infection est déjà présente. Des études faites par l'Alliance pour la Prévention du Cancer du Col de l'utérus (ACCP) ont montré que, dans la plupart des situations, dépister les femmes au moins une fois dans leur vie, entre 30 et 40 ans, a le plus grand impact sur leur santé et la meilleure rentabilité.<sup>4,5,6</sup> Lorsque le dépistage de ces femmes aura atteint une large échelle, et que des ressources supplémentaires deviendront disponibles, les programmes pourront penser à offrir leurs services de dépistage aussi aux femmes de plus de 40 ans.

Une approche multiple de la prévention du cancer du col de l'utérus incluant dépistage, traitement précancéreux, et vaccination contre le VPH pourrait réduire le nombre de décès dus au cancer du col de l'utérus dans les pays en développement jusqu'à atteindre des taux aussi bas que ceux observés dans de nombreux pays industrialisés.<sup>7,8</sup> Comme l'a écrit Sarah Nyombi, Membre du Parlement d'Ouganda, dans un article à l'occasion de la Journée Internationale des Femmes en 2008, « Chaque femme dans le monde a droit à la prévention. Au vu des outils disponibles, même un seul décès dû au cancer du col de l'utérus est un décès de trop ».<sup>9</sup>

Une approche multiple de la prévention du cancer du col de l'utérus incluant dépistage, traitement précancéreux, et vaccination contre le VPH pourrait réduire le nombre de décès par cancer du col de l'utérus dans les pays en développement jusqu'à atteindre des taux aussi bas que ceux observés dans de nombreux pays industrialisés.

## Les difficultés du dépistage cytologique (frottis) dans les milieux à faibles ressources

Le test de Papanicolaou (dépistage par frottis) permet de faire baisser considérablement les taux de cancer du col de l'utérus lorsque cet examen est répété à quelques années d'intervalle. Cependant, la plupart des pays en développement n'ont ni les ressources, ni les infrastructures, ni le personnel formé nécessaires pour exécuter de tels programmes. Des programmes de dépistage efficaces exigent une large couverture des femmes à risque, des tests de dépistage de qualité, un suivi et un traitement efficaces. Il est difficile d'obtenir tout cela avec un programme cytologique parce que les frottis exigent qu'un médecin ou une infirmière recueillent

un échantillon de cellules du col de l'utérus, qu'un cytotechnicien traite et interprète l'échantillon, et qu'un pathologiste confirme les résultats positifs. A l'instar d'autres stratégies de dépistage, les programmes de frottis nécessitent des systèmes pour le recrutement actif des femmes à haut risque, pour le contrôle de la qualité des résultats des tests, et pour garantir que toutes les femmes dont les résultats sont anormaux reçoivent un traitement adéquat.

L'une des limitations du frottis est qu'il s'agit d'un test dont la nature est subjective : il dépend de l'interprétation individuelle. De plus, en raison de la faible sensibilité (la capacité d'un test d'identifier correctement les cas positifs) observée de la cytologie, un dépistage fréquent (revenir pour un dépistage chaque année ou tous les trois ou cinq ans) est essentiel pour garantir l'efficacité des programmes de dépistage par frottis. Ceci augmente davantage les coûts et les difficultés pour les pays en développement.

La cytologie peut être pesante pour les patientes. Une femme doit faire généralement au moins trois visites distinctes en clinique : premièrement pour être dépistée; ensuite pour prendre connaissance des résultats ; puis, le cas échéant, pour faire d'autres examens, recevoir un diagnostic, ou se faire traiter. Même dans les pays où de tels services sont disponibles, certaines femmes sont confrontées à des difficultés liées au transport, aux horaires des cliniques, aux dépenses et à la prise en charge de leurs enfants pendant leur absence. Dans les milieux à faibles ressources, le temps nécessaire et le coût associé à des visites multiples, combinés avec le manque de connaissances des bienfaits du dépistage et d'autres problèmes culturels, peuvent constituer un obstacle majeur à l'accès aux services de santé préventifs chez les femmes au-delà de leurs années de reproduction.

## De nouvelles alternatives pour le dépistage et le traitement des lésions précancéreuses

Il existe heureusement des alternatives au dépistage par frottis. De plus, les preuves scientifiques appuyant des stratégies alternatives se sont significativement étayées ces dernières années, grâce aux recherches menées en Afrique, en Asie et en Amérique latine. Ces études ont évalué les stratégies d'inspection visuelle et le dépistage de l'ADN du VPH, ainsi que la cryothérapie pour le traitement de lésions précancéreuses.

### Inspection visuelle avec acide acétique (IVA)

L'inspection visuelle du col de l'utérus à l'aide de l'acide acétique ou de l'iode de Lugol, qui mettent en évidence les lésions précancéreuses de telle sorte qu'elles puissent être observées « à l'œil nu », déplacent le lieu de l'identification des lésions précancéreuses du laboratoire vers la clinique. De telles procédures éliminent le besoin de recourir à des laboratoires et de transporter des spécimens, n'exigent que peu d'équipement et permettent de donner immédiatement aux femmes les résultats de leur test. Une large palette de professionnels de la santé — médecins, infirmières, ou sages-femmes — peuvent exécuter efficacement la procédure, à condition qu'ils reçoivent la formation et l'encadrement nécessaires. En tant que test de dépistage, l'IVA a une performance égale ou supérieure à celle de la cytologie cervicale en ce qui concerne l'identification correcte des lésions précancéreuses. Ceci

Il existe des alternatives au dépistage par frottis et les preuves scientifiques appuyant ces stratégies se sont significativement étayées ces dernières années.

a été démontré par diverses études dans lesquelles les médecins et les prestataires de soin au niveau intermédiaire formés à l'utilisation de cette méthode ont correctement identifié entre 45 et 79% des femmes ayant un risque élevé de cancer du col de l'utérus.<sup>10,11,12,13,14,15</sup> En comparaison, la sensibilité de la cytologie se situe entre 47 et 62%.<sup>16</sup> Il faudrait noter cependant que la spécificité (la capacité d'un test d'identifier correctement les cas négatifs) de la cytologie est supérieure à celle de l'IVA. De même que pour la cytologie, l'une des limitations de l'IVA est que les résultats dépendent en large mesure de l'interprétation individuelle. Ceci souligne l'importance cruciale de la formation initiale et de contrôles de qualité continus.

L'IVA peut présenter des avantages significatifs sur le frottis dans les milieux à faibles ressources, notamment par une couverture du dépistage accrue, un suivi amélioré et la qualité des programmes en général. Les besoins réduits en personnel spécialisé, en infrastructures, en formation et en équipement permettent aux systèmes de santé publics d'offrir le dépistage du cancer du col de l'utérus dans des milieux de soins plus reculés (et moins équipés) et d'obtenir une couverture plus large. De plus, les professionnels de la santé peuvent partager les résultats de l'IVA avec les patients immédiatement, ce qui rend possible le dépistage et le traitement des femmes au cours d'une même visite. Ceci aide à garantir un suivi médical sur place et réduit le nombre de femmes qui pourraient manquer le traitement parce qu'il est impossible pour elles de revenir à la clinique à un autre moment. Dans un programme de « dépistage et traitement » (see and treat) au Pérou, par exemple, seulement 9% des femmes avec un résultat positif n'ont pas reçu de traitement dans le cadre d'une visite unique. En comparaison, 44% de femmes n'ont pas reçu de traitement sur le modèle des visites multiples.<sup>3,17</sup>

L'IVA a été couplé avec succès avec la cryothérapie, une méthode de traitement des lésions cervicales relativement simple et peu coûteuse qui peut être effectuée par des médecins et des prestataires de soin au niveau intermédiaire (voir plus bas).

### **Dépistage de l'ADN du VPH**

Les tests actuels de dépistage de l'ADN du VPH détectent la présence des types de VPH qui causent le cancer dans les cellules cervicales ou vaginales, indiquant si une femme est actuellement infectée. La plupart des infections au VPH se résolvent spontanément et ne conduisent pas au cancer du col de l'utérus — ces infections sont plus fréquentes chez les femmes adolescentes et dans leur vingtaine. Mais lorsqu'un VPH causant le cancer est détecté chez des femmes âgées de 30 ans ou plus, il y a de grandes chances que le virus ait persisté dans leurs systèmes. On considère que ces femmes ont un risque élevé d'avoir un cancer du col de l'utérus, ou d'en développer un à l'avenir. Afin de concentrer les précieuses ressources des systèmes de santé et d'utiliser le temps des médecins de telle manière que leur impact soit maximal, on recommande souvent d'utiliser le dépistage de l'ADN du HPV chez les femmes âgées de 30 ans et plus. Celles dont le test est positif sont par la suite examinées pour des lésions précancéreuses ou cancéreuses, et sont traitées selon les recommandations nationales.

Pour le test du VPH, des échantillons du col ou du vagin sont collectés par un prestataire de soins qualifié. Dans certains cas, la femme peut prélever elle-même un échantillon vaginal. L'auto-prélèvement vaginal s'est avéré être acceptable pour les femmes dans de nombreux milieux. Il peut être réalisé à domicile ou dans une

clinique, et ne nécessite pas l'utilisation d'un spéculum.<sup>14,16,18,19,20</sup> Les échantillons cervicaux ou vaginaux peuvent être stockés dans une solution de conservation si cela est nécessaire, puis sont transportés vers un laboratoire pour être analysés par du personnel qualifié.

Le dépistage de l'ADN du VPH est l'examen de dépistage ayant la plus grande sensibilité. La plupart des études ont montré que les dépistages de l'ADN du VPH ont une sensibilité d'entre 66 et 95% en ce qui concerne l'identification des femmes qui ont des lésions précancéreuses anormales.<sup>10,16,19</sup> Les résultats du dépistage de l'ADN du VPH, contrairement à ceux du frottis et de l'IVA, sont traités par une machine et ne sont pas sujets à des différences d'interprétation humaine.

Il existe différents suivis des femmes dont le test du VPH est positif. Dans les milieux à faibles ressources, où la colposcopie et la biopsie peuvent ne pas être disponibles, faire un IVA après un test du VPH positif peut aider à déterminer s'il y a des lésions précancéreuses sur le col de l'utérus et si le traitement par cryothérapie est approprié (voir ci-dessous). Dans certains contextes, même si la femme n'a pas une lésion visible évidente, on a effectué une cryothérapie sur l'ensemble de la zone de transformation du col de l'utérus (où les lésions sont le plus susceptible d'apparaître), surtout s'il était peu vraisemblable que la femme revienne pour un suivi de soins.<sup>20</sup> Si la zone affectée du col de l'utérus est trop grande ou est inaccessible pour la cryothérapie ou bien semble être cancéreuse, des méthodes de traitement alternatives telles que la technique d'excision électrochirurgicale à l'anse (LEEP) ou la conisation au bistouri froid peuvent être envisagées.

De vastes études ont révélé que le test de l'ADN du VPH est plus efficace que l'IVA ou le frottis dans la réduction du risque à long terme de développer un cancer du col de l'utérus et de la mortalité générale.<sup>20,21,22</sup> Malheureusement, l'utilisation du dépistage de l'ADN du VPH dans les milieux à faibles ressources a ses inconvénients. Ils sont abordés en détail ci-dessous.

### **La cryothérapie**

La cryothérapie, ou la congélation de tissu cervical susceptible d'évoluer vers un cancer, peut être utilisée pour traiter les lésions précancéreuses chez les femmes qui ont été dépistées par frottis, par IVA ou par dépistage de l'ADN du VPH. La procédure ne nécessite pas d'électricité. Elle est à la fois moins coûteuse et techniquement plus simple que d'autres options thérapeutiques.

Plusieurs études ont prouvé que la cryothérapie est efficace et sûre et qu'elle peut se faire soit dans le mode de visite unique ou depuis un site de référence commode. Un examen systématique de la littérature, comprenant 32 études sur l'efficacité de la cryothérapie, a permis de constater un taux de guérison global de 89,5% pour tous les grades de néoplasie intraépithéliale cervicale (NIC) après un traitement de cryothérapie, 12 mois après le traitement.<sup>23</sup> Des études plus récentes sur la cryothérapie après IVA ou après dépistage de l'ADN du VPH ont obtenu des résultats similaires. Un projet au Pérou a signalé des taux de guérison de plus de 90% pour les NIC 1 et 2 et de 70% pour les NIC 3 dans les trois ans suivant le traitement par cryothérapie.<sup>24</sup> Une étude en Afrique du Sud a rapporté des taux de guérison de plus de 90%. Une autre étude en Inde a révélé des taux de guérison

similaires, même lorsque des infirmières, plutôt que des médecins, ont effectué la cryothérapie dans les cliniques de terrain.<sup>25</sup>

En ce qui concerne la sûreté, l'examen systématique de 2003 et une mise à jour de 2009 suggèrent qu'il est très peu probable que des complications majeures, telles que de graves hémorragies et la maladie inflammatoire pelvienne (MIP), se produisent à la suite d'une cryothérapie. Ces complications majeures se produisent moins souvent après une cryothérapie qu'après une LEEP ou un traitement par ablation laser.<sup>23,26</sup> Par exemple, des quelque 950 femmes en Afrique du Sud qui ont reçu un traitement de cryothérapie après un dépistage de l'ADN du VPH ou un IVA positifs, une seule a connu un événement indésirable grave (elle a refusé un traitement hospitalier pour soigner une hémorragie du col de l'utérus).<sup>20</sup> Il faut fournir des efforts afin que des unités de cryothérapie efficaces et abordables en nombre suffisant soient rendues accessibles aux programmes de prévention du cancer du col de l'utérus à travers le monde.<sup>27</sup>

## Perspectives d'avenir: une nouvelle génération de tests de dépistage de l'ADN du VPH rapides et bon marché

Bien que très efficace, le test du VPH actuel n'a pas été conçu pour une utilisation dans des environnements à faibles ressources: il faut un laboratoire, des équipements sophistiqués, des systèmes de réfrigération et des techniciens formés que l'on ne trouve habituellement que dans des milieux développés et urbains. En outre, l'examen prend au moins quatre heures et demie, ce qui signifie qu'une approche à visite unique ne serait pas réalisable.

Un test du VPH simple, précis, abordable, rapide et acceptable aurait un grand potentiel pour réduire le cancer du col dans les pays en développement et pourrait être rentable dans les milieux à faibles ressources.<sup>3</sup> PATH a lancé les projets START et START-UP avec l'objectif de développer deux différentes méthodes de dépistage moléculaire indiquées pour les milieux à faibles ressources.

Le premier test, «*careHPV*», se fonde sur la technologie du test du VPH actuel. *CareHPV* sera plus simple à exécuter, portable, et permettra l'interprétation des résultats sur le terrain en deux heures et demie. Le test sera disponible à un prix préférentiel pour le secteur public et les organismes sans but lucratif des pays en développement. La première évaluation sur le terrain de *careHPV*, parmi 2500 femmes âgées de 30 à 54 ans les régions rurales du Shanxi, en Chine, a constaté que la précision du nouveau test est meilleure que celle de l'IVA et se rapproche de celle des tests faits actuellement en laboratoire.<sup>28</sup> Compte tenu de ces résultats, de nouveaux projets en Ouganda, en Inde et au Nicaragua sont en train d'évaluer l'utilisation du test par les professionnels de la santé locaux. Il est prévu que *careHPV* soit disponible sur le marché en 2011 ou 2012 après son brevetage en Chine, son pays de fabrication. En outre, une demande a été déposée auprès l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) afin de pré-approuver les tests du VPH avec *careHPV*. S'il est approuvé, *careHPV* pourrait être disponible à l'achat en gros par l'OMS et d'autres agences onusiennes, réduisant ainsi son prix et permettant un accès plus large à cette technologie.

Un test du VPH simple, précis, abordable, rapide et acceptable aurait un grand potentiel pour réduire le cancer du col de l'utérus dans les pays en développement.

Un second test produit par la Arbor Vita Corporation met l'accent non pas sur l'ADN du VPH, mais sur le biomarqueur E6, une protéine virale qui apparaît durant les stades précancéreux. L'avantage de ce test est qu'un professionnel de la santé peut différencier les femmes qui ont simplement une infection au VPH (qui pourrait spontanément disparaître) et celles qui ont commencé à développer des cellules néoplasiques précancéreuses.<sup>29,30,31,32,33</sup> La technologie E6 est en cours de développement. Dans les années à venir, ces tests et d'autres pourront amener aux pays en développement un dépistage de haute sensibilité du cancer du col de l'utérus.

## Implications pour les programmes

Chacune des méthodes de dépistage disponibles — cytologie, IVA, ou test du VPH — a ses forces et ses faiblesses. La question critique pour les programmes de dépistage est de sélectionner le test qui est le mieux adapté à la situation, et qui peut les aider à assurer une large couverture du dépistage, à fournir des tests de haute qualité et un suivi de soins fiable.

Le succès sur le terrain de l'IVA, du test du VPH, et de la cryothérapie offre de nouvelles possibilités de lutter contre le cancer du col de l'utérus dans les endroits où les programmes de cytologie n'ont pas réussi. On peut désormais offrir l'approche de la visite unique en utilisant le dépistage par IVA. L'approche de la visite unique utilisant des tests du VPH pour le dépistage primaire et l'IVA pour le triage de traitement pourrait devenir accessible dans de nombreux milieux à faibles et à moyennes ressources dans un avenir proche.

La manière dont ces nouvelles approches seront mises en place dépendra d'un certain nombre de facteurs, dont les ressources nationales et l'infrastructure des services médicaux du pays. Par exemple, un pays industrialisé avec un budget suffisant et un bon système de santé pourrait utiliser soit l'examen cytologique soit un test du VPH pour dépister les femmes adultes, confirmer le diagnostic avec la colposcopie et la biopsie, puis la traiter de manière appropriée. Un pays avec moins de ressources pourrait envisager d'introduire l'IVA et une approche à visite unique; ou, si plus de ressources sont disponibles, le test du VPH. À l'avenir, un examen utilisant de nouveaux tests moléculaires comme l'E6 pourrait devenir une bonne option pour un pays à très faibles ressources, car il permettrait la priorisation des femmes les plus à risque d'un futur cancer.

Lorsque les vaccins contre le VPH feront partie de la routine et que des tests de dépistage plus sensibles seront plus largement utilisés, il est probable que les stratégies de dépistage aujourd'hui communes (telles que les tests par frottis répétés toutes les quelques années) seront révisées. Un scénario proposé est de vacciner les filles avant le premier rapport sexuel, puis de dépister les femmes quelques fois seulement, lorsqu'elles ont entre 30 et 40 ans, à l'aide du test du VPH (ou d'autres tests de biomarqueurs à venir).<sup>34</sup> Une telle stratégie serait réalisable dans les milieux à faibles ressources et permettrait des économies considérables dans les pays riches.

Une question pour l'avenir est de savoir ce qui se passera lorsque la génération actuelle des filles nouvellement vaccinées atteindra l'âge du dépistage. Les épidémiologistes craignent que la vaccination contre le VPH ait un impact négatif

Les succès sur le terrain de l'IVA, du test du VPH, et de la cryothérapie offrent de nouvelles possibilités pour lutter contre le cancer du col de l'utérus dans des endroits où les programmes de cytologie n'ont pas été efficaces.

sur les programmes de dépistage par frottis. Selon cette théorie, une baisse de la prévalence des lésions cervicales aura pour conséquence que les techniciens s'y connaîtront moins en interprétation de cytologie et, ainsi, la capacité à prédire un cancer futur à partir d'un frottis pourrait diminuer.<sup>35,36</sup> En ce sens, les résultats clairs et objectifs des tests de dépistage de l'ADN du VPH ou les tests de biomarqueurs représenteront un avantage supplémentaire. Plus généralement, les principes de dépistage de santé publique aideront à déterminer comment les ressources devraient être allouées dans les années à venir, en prenant en considération des facteurs tels que la couverture vaccinale et la prévalence du cancer du col de l'utérus.

Les Ministères de la Santé dans les pays en développement ont peiné pendant des décennies à mettre en œuvre et entretenir le dépistage du cancer du col de l'utérus en utilisant la cytologie. Cependant, dans l'ensemble, leurs efforts n'ont pas été viables. Avec l'avènement des vaccins contre le VPH, il est possible que les décideurs perçoivent la vaccination comme étant un objectif plus simple et plus direct pour leurs efforts en matière de prévention du cancer du col de l'utérus. Mais seul un programme pluriel — offrant et la vaccination des jeunes adolescentes et le dépistage des femmes adultes — peut réduire rapidement les taux de mortalité pour les ramener à ceux que l'on observe dans les pays riches. Pour éviter de limiter inutilement les choix, il est crucial que les décideurs apprennent que de nouvelles options, comprenant l'IVA et le test du VPH, associés à la cryothérapie pour le traitement de la plupart des lésions précancéreuses, permettraient que la vision « Que toute femme soit dépistée, au moins une fois dans sa vie » devienne réalité.

### Cervical Cancer Action

Cervical Cancer Action : A Global Coalition to Stop Cervical Cancer (CCA) a été fondée en 2007 pour accélérer la disponibilité, l'abordabilité et l'accessibilité de technologies améliorées de prévention du cancer du col de l'utérus pour les femmes dans les pays en développement.

Pour plus d'informations :  
 Cervical Cancer Action  
[www.cervicalcanceraction.org](http://www.cervicalcanceraction.org)  
 Email: [info@cervicalcanceraction.org](mailto: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;353:2158-2168.

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):466-471.

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):398-406.

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):S178-S186.

- 8 Parkin DM, Bray F. The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*. 2006;24(Suppl.3):S11–S25.
- 9 Nyombi, S. Women need vaccination against cervical cancer. May 5, 2008. The New Vision website. Available at: [www.newvision.co.ug/D/8/459/614998](http://www.newvision.co.ug/D/8/459/614998). Accessed July 9, 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):796–802.
- 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):411–417.
- 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):907–913.
- 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):617–623.
- 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;353:869–873.
- 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–S12.
- 17 Luciani S, Winkler J. Cervical Cancer prevention in Peru: Lessons learned from the TATI demonstration project. Washington, DC: Pan American Health Organization; 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. This report refers to partial results from the LAMS (Latin American Screening) study. *Journal of Medical Screening*. 2005;12(3):142–149.
- 19 World Health Organization. *Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice*. Geneva: WHO; 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 Conversation with 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. Prepared for: Technical Review Meeting -Building a Consensus on Approaches to Improving Cryotherapy Service Delivery to Prevent Cervical Cancer, March 20-April 1, 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. Presented at: International Papillomavirus Conference, November, 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. Presented at: The International Papillomavirus Conference, November 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.