



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

## **Evaluación de tres estrategias para la captación de mujeres con cribado incorrecto de cáncer de cérvix: Estudio CRICERVA**

Amèlia Acera Pérez



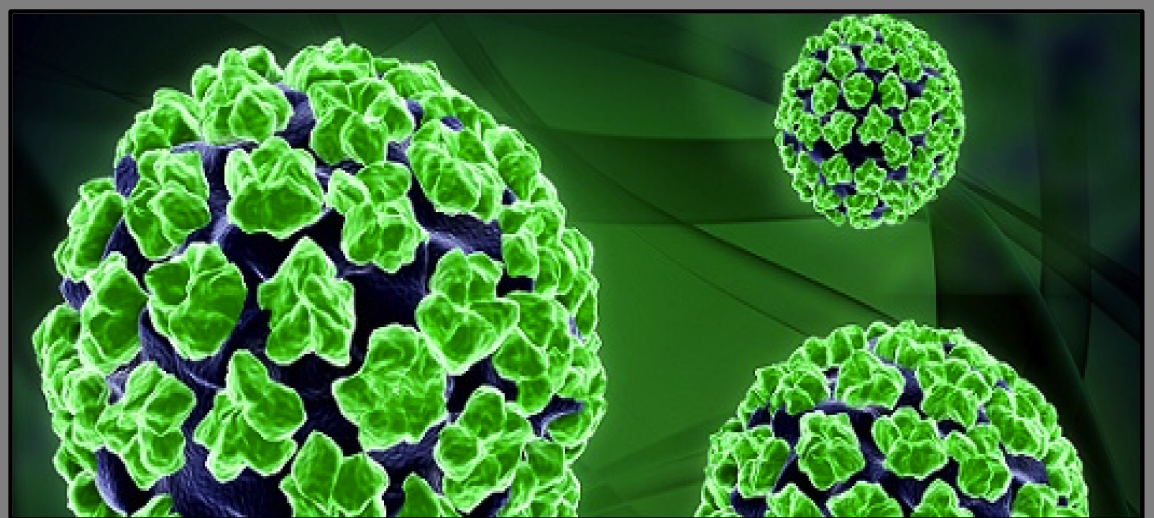
Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement- NoComercial – SenseObraDerivada 3.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento - NoComercial – SinObraDerivada 3.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0. Spain License.**

# EVALUACIÓN DE TRES ESTRATEGIAS PARA LA CAPTACIÓN DE MUJERES CON CRIBADO INCORRECTO DE CÁNCER DE CÉRVIX.

Estudio CRICERVA



Amèlia Acera  
Barcelona 2016



---

**Evaluación de tres estrategias para la captación de mujeres con cribado incorrecto de  
cáncer de cérvix: Estudio CRICERVA**

---

**Doctorando:**

**Amèlia Acera Pérez**

[amelia.acera@gmail.com](mailto:amelia.acera@gmail.com)

**Tesis doctoral adscrita a**

*Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona (UB)*

*Línea de Recerca: Càncer y genética humana*

**Directora:**

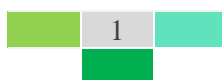
***Sílvia de Sanjose Llongueras***

*Programa de Recerca en Epidemiologia del Càncer*

*Institut Català d' Oncologia, IDIBELL*



**Barcelona 2016**





---

*Esta tesis doctoral està dedicada a Rafa y Adrià*



---

## ÍNDICE GENERAL

---





---

## ÍNDICE GENERAL

RESUM	14
1. INTRODUCCIÓN	21
2. ETIOLÓGICA DEL CÁNCER DE CERVIX	23
3. <u>PREVENCIÓN SECUNDARIA DEL CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO: CRIBADO</u>	28
3.1. CONCEPTO DE CRIBADO.	28
3.2. CRIBADO CITOLÓGICO	28
3.3. AUTOTOMA	34
4. <u>SITUACIÓN EN ESPAÑA</u>	34
4.1. EL CRIBADO EN CATALUNYA	35
5. <u>ESTUDIO CRICERVA</u>	37
6. <u>HIPÓTESIS</u>	39
7. <u>OBJETIVOS</u>	43
8. <u>MÉTODOS Y RESULTADOS</u>	47
9. <u>DISCUSIÓN</u>	65
10. <u>CONCLUSIONES</u>	75
11. <u>BIBLIOGRAFÍA</u>	79
12. <u>ANEXOS</u>	87
12.1 Resumen del análisis de coste-efectividad de las intervenciones: Estudio . CRICERVA	89
12.2 ARTÍCULOS	93
ARTÍCULO 1	95
ARTÍCULO 2	103
ARTÍCULO 3 (enviado)	112
ARTICULO 4 (en prensa: BMC Public Health)	123
12.3 CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS.	142
12.4 CARTA DE INVITACIÓN AL CRIBADO	145
12.5 HOJA INFORMATIVA DEL ESTUDIO	146



---

## AGRADECIMIENTOS.

Resulta difícil expresar en palabras el agradecimiento a muchas, muchas personas que me han permitido de una u otra manera plasmar el trabajo de estos años en una tesis doctoral.

A Rafa por supuesto, siempre a mi lado, dejando que inicie cualquier tipo de aventura, a veces incluso podría que pensarse disparatada, pero si yo lo veo claro, por él que no quede.

A Adrià que con una sonrisa disuelve todos los malos humores, y ahora que ya es mayor dispuesto a echar una mano si una gráfica o algún atasco tecnológico se me cruza.

A mi gente, fundamental Edita grande y Edita pequeña, también Iris dispuesta a animar lo que haga falta, en estos últimos años especialmente duros.

A Silvia, mi directora de tesis, es muchísimo lo que he aprendido, no sólo en lo concreto que hace referencia a la tesis, también en cómo planificar y emprender un trabajo sin perder tiempo en distracciones, situando los contratiempos en su justa medida sin dramatismos y le agradezco muchísimo la manera que tiene, una persona tan cualificada, de relacionarse con una enorme humildad, siendo capaz de transmitir conocimientos y de cuestionar planteamientos con una enorme sencillez.

A Mireia Diaz, que con grandísima generosidad me ha ayudado a comprender y a expresar el apartado de análisis económico.

Al equipo de la secretaría técnica del cribado, Maribel Usart y Javier Arribas, que emprendieron esa tarea con enorme paciencia y energía.

A Neus Combalia por su ayuda en la recogida y aportación de datos del análisis histológico. Siempre dispuesta a facilitar los resultados, en tiempos difíciles en los que no sobra ni un minuto.

A Gemma Falguera, Dolores Costa y Pere Toran por su apoyo institucional.

---

A todo el equipo del ASSIR Cerdanyola-Ripollet, porque el estudio les ha supuesto un plus de trabajo y rigurosidad, A Marcos Cortés siempre dispuesto a echar una mano y especialmente a las comadronas, cumplimentando el cuaderno de recogida de datos. Igualmente a mi equipo de investigación, el equipo CRICERVA: JM Manresa, siempre dispuesto a evaluar y reevaluar los datos, JM Bonet, Norman Sánchez, Diego Rodríguez, Pau Hidalgo, Marta Trapero-Bertran, Anna Rodríguez y Pilar Soteras. Han sido muchas reuniones, discusiones a veces impetuosas, siempre fructíferas....

## **FINANCIACIÓN**

Y en el apartado económico agradecer la concesión de la Beca para la capacitación en investigación y realización del doctorado en Atención Primaria de la IDIAP Jordi Gol y Gorina del Instituto Catalán de la Salud resuelta el 7/04/2014.

Asimismo el proyecto ha sido financiado por el Instituto de Salud Carlos III en la convocatoria correspondiente al año 2010 de concesión de ayudas de la Acción Estratégica de Salud en el marco del Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica 2008-2011, con el código Expediente PI10/01275, y cofinanciado por la Unión Europea a través del Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER)

---

## ABREVIATURAS

**AATM** : Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques

**ABS** Área Básica de Salud

**AGUS** Células glandulares atípicas de significado indeterminado (atypical glandular cells of undetermined significance)

**ASCUS** Células escamosas atípicas de significado indeterminado (atypical squamous cells of undetermined significance)

**CAP** Centro de Atención Primaria

**CCU** Cáncer de Cuello Uterino

**CEIC** Comité de ética de investigación clínica

**CRDe** Cuaderno de recogida de datos electrónico

**EAP** Equipo de Atención Primaria

**E-CAP** Historia clínica informatizada

**EI** Equipo investigador

**GI**: Grupo intervención

**GNI**: Grupo de no intervención

**HC2**: Hybrid Capture 2

**HSIL**: Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (high grade squamous intraepitelial lesion)

**ICO**: Instituto Catalán de Oncología

**ICS**: Instituto Catalán de la Salud

**IDIAP**: Instituto de investigación en Atención Primaria

**LSIL**: Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (low grade squamous intraepitelial lesion)

**PASSIR**: Programa de Atención a la Salud Sexual y Reproductiva

---

**RCP:** Registro Clínico de Pacientes

**SAP:** Servicio de Atención Primaria

**USR:** Unidad de soporte a la investigación

**VHS:** Virus del Herpes Simple

**VIH:** Virus de la inmunodeficiencia humana (human immunodeficiency virus)

**VPH:** Virus del papiloma humano (human papilloma virus)

---

## PUBLICACIONES

### *PUBLICACIONES INCLUIDAS EN LA TESIS DOCTORAL*

I. **Acera A**, Rodriguez A, Trapero-Bertran M, Soteras P, Sanchez N, Bonet JM, et al. Economic evaluation of three populational screening strategies for cervical cancer in the county of Valles Occidental: CRICERVA clinical trial. BMC Health Serv Res 2011;11:278. doi:10.1186/1472-6963-11-278.

II. **Acera A**, Manresa JM, Rodriguez D, Rodriguez A, Bonet JM, Sanchez N, et al. Analysis of three strategies to increase screening coverage for cervical cancer in the general population of women aged 60 to 70 years: the CRICERVA study. BMC Womens Health 2014;14:86. doi:10.1186/1472-6874-14-86.

III. **Acera A**, Manresa JM, Rodríguez D , Rodriguez A , Bonet Simó JM, Sanchez N , Hidalgo P , Soteras P , Toran P, Trapero-Bertran M, de Sanjose S.

**Increasing cervical cancer screening coverage: a randomised, community-based clinical trial** (enviado).

IV. Trapero-Bertran, M., **Acera, A.**, Manresa, JM., de Sanjose, S., Rodríguez ,D., Rodriguez A., Bonet, JM., Sanchez, N., Hidalgo, P., Soteras, P., Díaz M.

**Cost-effectiveness of strategies to increase screening coverage for cervical cancer in Spain: the CRIVERVA study** (en prensa en BMC public health)



---

## RESUMEN / ABSTRACT

El cribado regular para el cáncer cervical ha demostrado reducir la incidencia y la mortalidad por esta enfermedad. El objetivo de este estudio fue mejorar la participación y la cobertura del cribado de cáncer de cérvix en las mujeres de 30 a 70 años, evaluar el impacto en la cobertura y conocer las características (lugar y periodicidad) de la misma, tras invitación personalizada en tres formas diferentes dirigida a las mujeres que en nuestra base de datos constaba una ausencia de cribado o un cribado insuficiente.

### Métodos

El estudio CRICERVA es un ensayo clínico dirigido a las mujeres de 30 a 70 años que residían, en diciembre de 2010, en el área SAP Cerdanyola (Vallès Occidental) Barcelona.

Se identificaron 32.858 mujeres residentes y con médico asignado en alguna ABS del área del estudio (datos actualizados en la RCP en diciembre 2010). Se extrajo informáticamente de la historia clínica electrónica los registros de citología y se identificaron aquellas en las que no constaba una citología cervical durante los últimos 3,5 años. Se identificaron cómo cribado no registrado a 15.965 mujeres. Estas se randomizaron al cluster asignado. Los cluster incluían las siguientes intervenciones: El cluster o grupo 1 (GI1) carta de invitación personalizada, el cluster of grupo 2 (GI2) carta más folleto informativo, el cluster del grupo 3 (GI3) al que se realizó una llamada telefónica personalizada previa a la cita y el cluster o grupo de no intervención (GNI) se utilizó como grupo control, donde se realizó el control habitual oportunista.

13.886 mujeres se asignaron a los 3 grupos con intervención y 2.079 al cluster de no intervención. No fue posible contactar con 4.263 mujeres, mientras que 4.282 mujeres fueron evaluadas como no susceptibles de cribado y rescatamos a 5.341 con un cribado insuficiente. A estas últimas se les aplicó las recomendaciones sobre el cribado de cáncer de cuello uterino del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya y se complementó con una prueba de detección de Virus

---

de Papiloma Humano (VPH) concomitante a la citología a todas las mujeres con indicación.

Se realizó un análisis de costes de la intervención en función del aumento de cobertura.

Se realizó una entrevista individualizada a todas las mujeres que o bien recibieron una citación de visita en el caso de los grupos de intervención o al finalizar el estudio en el grupo control. El reclutamiento para el estudio finalizó en Diciembre 2013.

**Análisis estadístico:**

La participación en cada grupo se evaluó como la proporción de las mujeres que al final del estudio estaban adecuadamente cribadas sobre todas las mujeres susceptibles de serlo. Se entiende como cobertura final la conseguida en el periodo de total de 4 años.

Las variables cualitativas se describen con frecuencia absoluta y porcentaje. Las variables cuantitativas se expresan con media y desviación estándar.

La prueba de Chi-cuadrado se utilizó en la comparación de variables cualitativas, y el análisis de la varianza para el análisis de las variables cuantitativas y se consideró que una diferencia era estadísticamente significativa, si el valor de p era menor de 0,05. Se incluyen intervalos de confianza al 95%.

Los análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS para Windows v. 20.0

---

## Resultados

De las mujeres inicialmente registradas con un cribado insuficiente, un 20,6% refirieron acudir regularmente a centros privados y un 10,2% no requerían seguimiento activo, por estar histerectomizadas o ser controladas por patología cervical activa en el hospital.

La cobertura de cribado cervical para el SAP Cerdanyola al final del estudio CRICERVA en los grupos de intervención se estimó en 84% lo que representó un aumento del 31% de la cobertura basal. La cobertura más alta se registró en mujeres menores de 40 años (95.2%) y la más baja en mujeres mayores de 60 años (64.3%). La estrategia que obtuvo una mayor cobertura fue la del grupo IG3 para todos los grupos de edad. En el análisis por edad se observó una cobertura inicial y final mayor en las mujeres menores de 40 años.

La cobertura en el grupo control aumentó un 9% en el periodo de estudio.

El análisis de las entrevistas personalizadas indican que aproximadamente un 30% de las mujeres con historia de cribado refieren su realización en centros privados. Las mujeres con mayor nivel educativo y económico son las que mayoritariamente se realizan el cribado en centros privados. La falta de información sobre la importancia de la detección fue el factor más importante para no seguir la recomendación de cribado.

El estudio concomitante con citología y determinación de VPH en las mujeres con un cribado inadecuado según criterios del Departament de Salut, identificó en 2.500 mujeres: 18 CIN2 , 10 CIN3 y 4 Cáncer infiltrante cervical.

La evaluación económica de las intervenciones estimó que la implementación de enviar una carta costaría en media unos 490€ por cada 1.000 mujeres.

---

## Conclusiones

- El estudio CRICERVA ha estimado la cobertura poblacional de cribado de cáncer de cuello uterino en el SAP Cerdanyola con una aproximación metodológica mixta que incluye el análisis de la historia clínica informatizada, entrevistas personalizadas y visita ginecológica en el marco de un ensayo randomizado de intervención.
- El análisis de la historia clínica informatizada y la entrevista personalizada ha permitido estimar que un 34% de las mujeres del SAP Cerdanyola tenían un cribado insuficiente en relación a las recomendaciones del Departament de Salut vigentes.
- La estrategia de intervención que obtuvo la mayor cobertura incluyó una invitación personalizada, un folleto informativo y una llamada telefónica de recordatorio los tres días previos a la cita.
- En una población como en Cataluña con aproximadamente un 40% de mujeres entre 30 y 70 años con cribado insuficiente, la implementación de enviar una carta costaría en media unos 490€ por cada 1.000 mujeres.
- Los resultados del estudio CRICERVA son informativos para facilitar la implementación de estrategias eficaces que permitan una transición de cribados oportunistas organizados a estrategias poblacionales.
- La revisión de la historia clínica informatizada (ICS) realizada en el estudio CRICERVA ha permitido eliminar una proporción de errores considerables del registro, lo que sugiere la necesidad de validaciones puntuales de la eCAP clínica y su concordancia con la eCAP administrativa para potenciar la calidad de los sistemas de registro.

---

## ABSTRACT

Regular screening for cervical cancer has proven to reduce the incidence and the mortality from this disease. The objective of this study was to improve the participation and the coverage of the screening for cervical cancer in women from 30 to 70 years, to evaluate the impact in the coverage and to know the characteristics (place and periodicity) of it, after the women that in our database had no screening or were poorly screened received one personalized invitation, of three different kinds.

### Methods

The CRICERVA study is a cluster clinical trial targeted to women from 30 to 70 years of age that were registered, in December 2010, in the Primary Health Care Service (SAP) Cerdanyola area in Barcelona.

A total of 32,858 women were registered and had an assigned doctor in one of the ABS (Public Health Care) within the study area (checked from the Register on December 2010). After this, the screening registers were extracted from the clinical history of each woman, and all the women with no record of cervical cytology during the previous 3.5 years were identified, making a total of 15,965 women. These women were randomly assigned to one of four different clusters. The first one (GI1) consisted of a personalized invitation letter to participate in the screening program. The women in the second cluster (GI2) received the invitation plus an informative leaflet. The third cluster (GI3) also received a personalized phone call. Finally, the cluster with no intervention (GNI) was used as a control group, and was based on spontaneous demand.

From the 15,965 women, 13,886 were assigned to one of the Intervention Groups (GI) and 2,079 to the No Intervention Group (GNI). Out of these 13,886, it was not possible to contact with 4,263 women, and 4,263 didn't need screening. The remaining 5,341 were rescued with an insufficient screening. The protocol about the cervical cancer screening of the *Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya* was applied to these final women, and it was complemented with an HPV test if indicated.

An analysis of costs of intervention versus increase of coverage was made.

A personalized interview offered to all women that participated in the Intervention Groups during the visit, and also to women in the No Intervention Group, but after the study was complete. The last screening visit was performed in December 2013.

---

## Statistical Analysis

The coverage in every group was estimated as the proportion of women that were correctly screened at the end over all the women susceptible of being screened. It is considered as final coverage the one reached in the total period of 4 years.

The qualitative variables are described with absolute frequency and percent value. The quantitative variables, however, are expressed with averages and standard deviations.

The Chi Squared test was used in the comparison of qualitative variables, and the Analysis of Variance for the analysis of quantitative variables. The comparison between groups was performed by Chi Squared Distributions, and it was considered that a difference was statistically significant when the p-Value was lower than 0.05. The Confidence Intervals are of the 95%.

The analyses were performed with the software Statistical SPSS for Windows, v.20.0.

## Results

From all women initially registered with a poor screening, a 20.6% went to Private Health Care regularly, and a 10.2% did not need active following.

The cervical screening coverage for the Cerdanyola SAP after the CRICERVA study in the intervention groups was estimated to be at 84%, which represents an increase of the 31% from the baseline coverage. The highest coverage was registered within women with less than 40 years (95.2%) and the lowest in women older than 60 years (64.3%). The strategy that obtained the highest coverage was the GI3 group for all ages. In the analysis by age it was also observed that the coverage before and after the study were higher with women younger than 40 years.

The coverage of the control group (GNI) increased in a 9% during the study.

The analyses of the personalized interviews show that approximately a 30% of women with screening records went to Private Health Care. The women with the highest educative and economic level are those who mostly go to Private Health Care. The lack of information about the importance of the detection was the most important factor for not following the screening recommendation.

The study identified in 2,500 women with criteria of insufficient screening: 18 CIN2, 10 CIN3 and 4 cases of invasive cervical cancer.

The economic evaluation of the interventions estimated that the implementation of sending a letter would cost an average of 490€ per thousand women.

---

## Conclusions

- The CRICERVA study has estimated the population coverage of cervical cancer screening in the Cerdanyola SAP with a mixt approach, which includes the analysis of the electronic clinical history, personalized interviews and a gynecological visit in the frame of a randomized test of intervention.
- The analysis of the clinical history and the personalized interviews show that a 34% of the women of the Cerdanyola SAP had a poor screening compared to the Departament de Salut recommendations.
- The intervention strategy that obtained the highest coverage included a personalized invitation letter, an informative leaflet and a phone call three days before the visit.
- In a population like Catalonia's, with approximately 40% of women between 30 and 70 years with poor screening, the implementation of the first intervention strategy (sending a letter) would cost 490€ per thousand women.
- The CRICERVA Study results are informative; to ease the implementation of efficient strategies that allow a transition from opportunistic screening to planned population strategies.
- The clinical history analysis performed in the CRICERVA Study has allowed eliminating a considerable proportion of errors in the register, which would point to the necessity to regularly check the validaty of the clinical electronic medical records to improve the quality of these registering systems.

---

## INTRODUCCIÓN

---





---

## 1. INTRODUCCIÓN

El cáncer cervico-uterino es el tercero más frecuente en el mundo. Anualmente en España, se registran unos 1.968 nuevos casos y 892 muertes por ésta causa [1]. EL conocimiento sobre la historia natural de la enfermedad y su etiología ha permitido establecer mecanismos de **prevención primaria** a través de la vacunación contra la infección etiológica, el VPH, y **secundaria** a través del cribado de las células de descamación del cuello uterino. El CCU es pues mayoritariamente una enfermedad evitable.

Existe una gran variación entre países en cuanto a la participación y la cobertura en el cribado y las recomendaciones varían según los países e incluso dentro de un mismo país. En España el Sistema Nacional de Salud recomienda un intervalo entre citologías de 3 a 5 años [2] [3]. Un cribado poblacional organizado, con una periodicidad entre 3 y 5 años, en mujeres de edades comprendidas entre los 35 y los 64 años, puede reducir la incidencia de CCU en un 80%. [1,4,5]

En esta tesis se presenta una investigación para mejorar la captación en el cribado cervical de mujeres a riesgo de CCU. La larga evolución de la enfermedad desde estadios iniciales pre neoplásicos hasta la invasión[6] permite que la detección precoz a través del cribado citológico ofrezca una ventana de actuación amplia en la que el esfuerzo de los equipos básicos de salud para transmitir este mensaje a la población es fundamental. El fracaso en la transmisión del mismo sitúa a la mujer a un riesgo innecesario para su salud. Estudiar la magnitud y los factores asociados a un bajo cumplimiento de las recomendaciones preventivas puede resultar en una mejor planificación de nuestras actividades y en una mejor salud de nuestra población.[7][8] .

## 2. ETIOLÓGICA DEL CÁNCER DE CERVIX

El cáncer de cuello uterino es la consecuencia de una infección persistente del Virus de Papiloma Humano (VPH) [9] [10]. Hoy está bien establecido que la infección por VPH es una causa necesaria para el desarrollo de CCU. La familia de los VPH incluye más de 200 tipos diferentes con afinidades de especie y de tejido diferencial. En humanos los VPH infectan mucosas y dermis. Los genotipos de VPH catalogados como

---

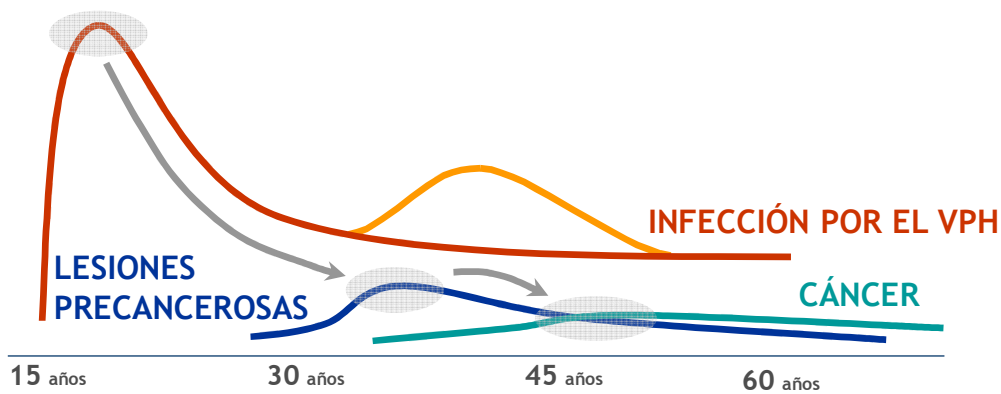
de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) son los que están implicados en el desarrollo del CCU. Los genotipos 16 y el 18 son los más prevalentes en nuestro entorno y responsables junto con el 45, 31, 33, 52, 58 y 35 de aproximadamente el 90% de cánceres de cuello uterino. En el 99,7% de los casos de CCU se puede detectar ADN de uno de estos genotipos virales [11].

La infección genital por el VPH es una de las enfermedades de transmisión sexual más comunes en el mundo. Como reflejo de esta vía de transmisión el inicio temprano de las relaciones sexuales o un elevado número de parejas sexuales por parte de la mujer o de su pareja se asocia a un aumento de detección de VPH o de riesgo de CCU.

Otras formas de transmisión mucho menos frecuentes incluyen la transmisión de madre a hijo, [12], compartir juguetes sexuales o el sexo oral [13] pero su implicación en el CCU es probablemente marginal.

Aunque un gran porcentaje de mujeres y hombres se infectarán por el VPH en algún momento de sus vidas ( $\geq 50\%$ ) [14], normalmente la infección cursa de forma asintomática y desaparece espontáneamente. Solamente un pequeño porcentaje de mujeres con infección persistente por VPH-HR desarrollará lesiones cervicales precancerosas y todavía una proporción menor, CCU.

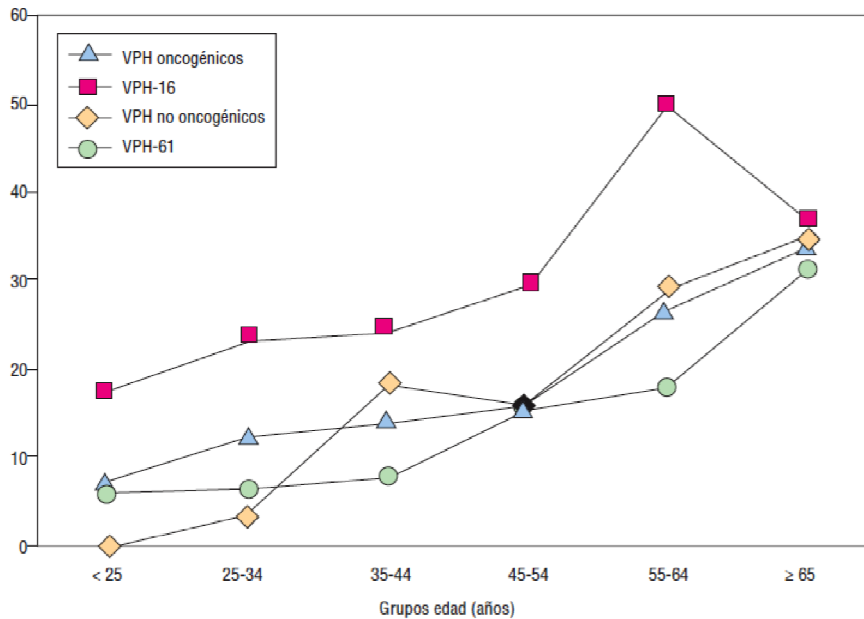
La prevalencia del VPH varía en función de la edad. La curva de infección por VPH por edad muestra un pico de prevalencia de infecciones justo después del inicio de la actividad sexual, (línea roja) normalmente durante la adolescencia y antes de los 30 años de edad [15]. Este pico de infección disminuye progresivamente hasta que se estabiliza en la madurez. En algunas poblaciones se observa (línea naranja) un segundo incremento más modesto de la prevalencia del VPH en las mujeres en edades superiores a los 40 años. Las razones de este incremento son controvertidas y pueden ser debidas a factores múltiples. En regiones que disponen de un cribado por citología se observa un pico de prevalencia (línea azul) de lesiones precancerosas 10 años más tarde y en las mujeres con CCU el pico de prevalencia del VPH se produce entre los 45 y los 55 años (línea verde) (Figura 1).



**Fig 1.** Prevalencia de la infección por VPH según la edad y su relación con las lesiones precancerosas y el CCU.

En Catalunya se estima que alrededor de un 6% de mujeres de más de 40 años son portadoras de una infección por VPH. Probablemente un grupo de estas lo serán de forma crónica [16].

La detección de VPH variará en función de los resultados de la citológica cervical. A medida que aumenta la severidad de la lesión también se incrementa la prevalencia del VPH, detectándose entre el 70 al 90 % de las lesiones precancerosas en función del diagnóstico específico. A su vez, a medida que incrementa la severidad de las lesiones, también aumenta la contribución de los virus de alto riesgo, principalmente del VPH 16. La prevalencia de otros tipos del VPH es similar en los casos de lesiones pre-neoplásicas intraepiteliales escamosas de distinta severidad, las llamadas de bajo grado (LSIL) y alto grado (HSIL). Los VPHs tipo 16 y 18 son los genotipos más frecuentes, responsables del 70% de los CCU[17]. En Europa el 31 y el 33 suelen situarse en segunda posición. En España los ocho tipos más comunes, en orden decreciente, fueron VPH 16, 18, 33, 31, 45, 35, 52 y 56, [18] En la (figura 2) se observa como el VPH 16 es predominante, y tiene un pico alrededor de los 55-64 años. [19].



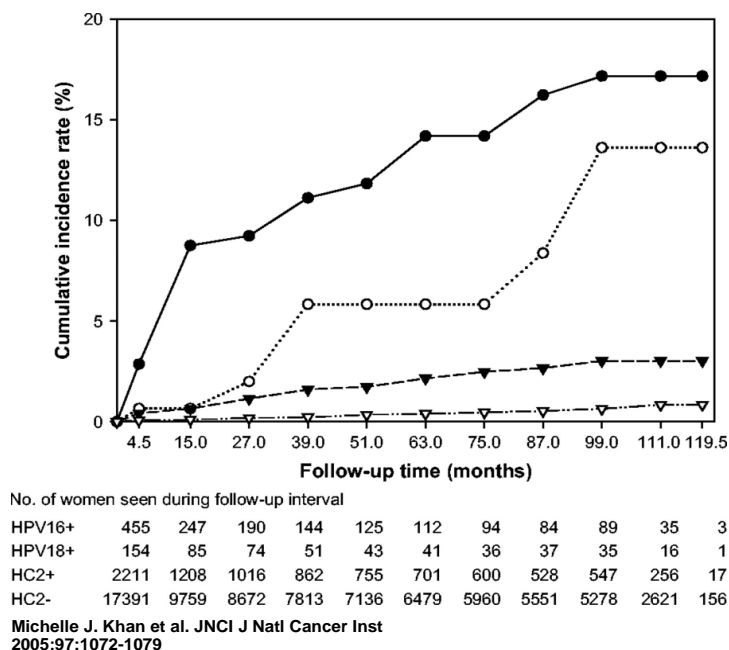
**Figura 2** Persistencia de la infección por el virus del papiloma humano VPH-16 en función del grupo de edad y en comparación con la infección por otros VPH oncogénicos, no oncogénicos y VPH-61. Los grupos de edad se definieron según la edad de entrada en el estudio.

Estas asociaciones son similares para los grandes grupos histológicos, escamosos o glandulares. Aunque los tipos 18 y 45 son más frecuentes en los adenocarcinomas que en los tumores escamosos[17]

La persistencia de tipos del VPH-HR es necesaria para el desarrollo, el mantenimiento y la progresión de las lesiones precancerosas [10]. Solamente una pequeña proporción de las infecciones será persistente y el tiempo que transcurre entre la infección y las primeras evidencias microscópicas de la existencia de lesiones precancerosas puede ser corto, a menudo de 5 años. La persistencia prolongada no se correlaciona estrictamente con la carcinogenicidad de los tipos de VPH, puesto que algunos tipos no carcinogénicos también muestran persistencia de larga duración (por ejemplo, VPH 61)

En la (Figura 3) se representa una cohorte de mujeres americanas seguidas para un posible diagnóstico de CIN3+ en función del tipo de VPH. [20]. Los datos indican que algunos tipos virales tienden a persistir más que otros como el VPH 16 que a su vez se asocia a una progresión de lesiones más rápidamente.

**Incidencia acumulada de CIN3+ durante un período de 10 años en 20.514 mujeres**



© The Author 2005. Published by Oxford University Press. All rights reserved. For Permissions, please e-mail: journals.permissions@oupjournals.org.

JNCI

**Fig. 3** Incidencia acumulada del CIN3 + durante un período de 10 años en 20514 mujeres, reflejando su estado respecto al HPV al inicio del estudio. En la gráfica se representa el positivo para HPV16 con círculos rellenos, para HPV 18 con círculos vacíos, los HPV positivos para HC2 que no son ni 16 ni 18, con triángulos rellenos y finalmente los HPV negativos para HC2 con triángulos vacíos.

Existen factores exógenos que se han asociado a una mayor persistencia del virus como son el inicio de las relaciones sexuales a edades tempranas, el número elevado de parejas sexuales o la relación con hombres que tengan relaciones sexuales con otras parejas o con trabajadoras del sexo comercial, otros factores adicionales pueden ser la exposición prolongada al hábito tabáquico, el uso prolongado de anticonceptivos orales, o a otros agentes infecciosos como la *Chlamydia trachomatis* o al virus de la inmunodeficiencia. Estos co-factores pueden interactuar con la infección por VPH y facilitar la progresión a cáncer. En muchas situaciones se desconoce el mecanismo exacto de estas interacciones.

Los factores intrínsecos del huésped como la capacidad de respuesta inmunológica a la infección o variantes genéticas en los mecanismos de respuesta inflamatoria entre otros influirán también en la capacidad de respuesta a la infección [21] [22].

---

### 3. PREVENCIÓN SECUNDARIA DEL CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO: CRIBADO

#### 3.1 CONCEPTO DE CRIBADO.

El término **cribado poblacional** se refiere a la actividad preventiva que se aplica a todas las personas residentes en la comunidad, asintomáticas y a riesgo para el desarrollo de la enfermedad. La actividad se desarrolla de manera sistemática, con invitación individual de cada persona de la población objetivo y dentro del marco de un programa organizado. El objetivo de una actividad de cribado de CCU es reducir la mortalidad debida al CCU a partir de un diagnóstico precoz de lesiones precursoras.

El cribado puede ser también **individual u oportunista**, cuando se realiza dentro de los servicios de salud a demanda de la interesada o aprovechando una consulta por cualquier otro motivo, en este tipo de cribado no se garantiza la calidad del proceso, ni de los resultados y su impacto en la salud es incierto.

Un cribado poblacional organizado es la opción más aconsejable para obtener máximos beneficios en salud. [23][7][24].

#### 3.2 CRIBADO CITOLÓGICO

La citología es el método de cribado más frecuente y utilizado desde hace más tiempo. El concepto de utilizar células exfoliadas para identificar a las mujeres con CCU fue introducido por Papanicolaou y Babes en la década de 1920. Posteriormente, Papanicolaou refinó la técnica, y en 1941 publicó sobre el uso de la citología convencional para identificar los cánceres invasores y en 1954 sobre cómo identificar y clasificar las lesiones precursoras. En la actualidad en Europa conviven diseños de cribado muy diferentes como se muestra en la (Tabla 1).

**Tabla 1. Características del cribado de cáncer de cuello uterino en 15 países de la Unión Europea**

País	Estructura cribado	Ámbito del cribado	Año de inicio	Intérvalo años	Rango de edad	%cobertura cribado organizado	%cobertura cribado oportunista
Austria	No poblacional	Regional	1970	1	18+	85%	60%
Bélgica	No poblacional	Regional	1994	3	25-64	82,3% *	Se desconoce
Dinamarca	Poblacional	Regional	1978	3-5	23-65	90%	Se desconoce
Inglaterra	Poblacional	Nacional	1988	3-5	20-64	84%	4%
Finlandia	Poblacional	Nacional	1963-90	5	30-60	89,5%	Se desconoce
Francia **	No poblacional	Regional		3	25-65	22-69%	Se desconoce
Alemania	No poblacional	Nacional	1991	1	20+	46-50%	Se desconoce
Grecia **	No poblacional	Regional		3	20-64	87,8%	Se desconoce
Irlanda	Poblacional	Nacional	2000	3-5	25-65	No validado	Se desconoce
Italia	Poblacional	Nacional	1980-95	3	25-64	74% *	
Luxemburgo	No poblacional	Nacional	1962	1	15+	38,9%	
Holanda	Poblacional	Nacional	1996	5	30-60	80% *	
Portugal	Poblacional	Regional	1990	3	25-64	51%	No validado
España **	No poblacional	Regional	1986	3	25-65	41,4%	Se desconoce
Suecia	Poblacional	Regional	1960	3-5	23-60	50-70%	

\* Incluye cribado oportunista

\*\* En España organizado en Castilla-León Rango de edad e intervalo variable según regiones. Países que en algún área o región es poblacional pero mayoritariamente es oportunista. En Francia está organizado en cuatro departamentos, en Grecia organizado en dos regiones, Inglaterra, Holanda, Suecia, Italia y Bélgica han modificado ya sus recomendaciones, introduciendo HPV como herramienta de cribado primario

Tabla elaborada a partir de: [25][26][27] y European Cervical Cancer Association, a través de: <http://www.ecca.info/ga/prevention/cervical-screening/cse1>



---

Durante la década de los 90 el cribado citológico de CCU organizado existía en los países nórdicos, el Reino Unido, los Países Bajos y partes de Italia. En los demás países el cribado era oportunista.

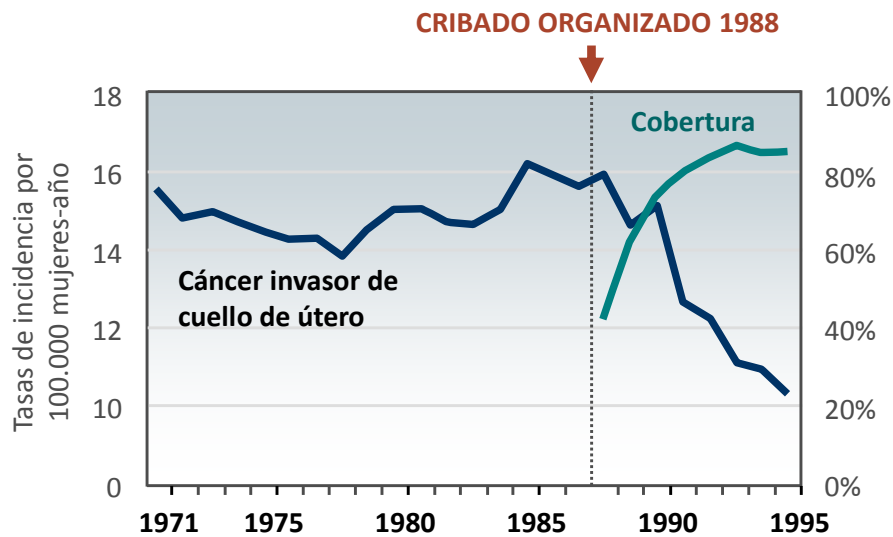
El seguimiento y monitorización de los datos en Dinamarca, Finlandia, Noruega y Suecia revelaron una fuerte correlación entre la disminución en la incidencia de CCU y la cobertura de la población sujeta a cribado. [23] En Noruega donde inicialmente sólo participó un 5% de la población, las tasas de mortalidad acumulativa se redujeron un 10% entre 1950 y 1980. En Finlandia e Islandia con la implementación a nivel nacional de cribado organizado, la reducción fue de 50% y 80% respectivamente.

En Finlandia donde se alcanzó un elevado nivel de organización (participaban mujeres entre 30 y 60 años, con un intervalo entre citologías de 5 años, una participación del 70% y una cobertura a la invitación del 98%), la incidencia y la mortalidad estandarizada por edad se redujo aproximadamente el 80% entre el inicio del programa en 1963 y los años 90.

Un estudio comparando historias de cribado en mujeres con y sin cáncer de cuello uterino, realizado en Helsinki, demostró que la disminución en la incidencia de cáncer cervical invasivo se debió principalmente al programa de cribado poblacional organizado. [23]

En Inglaterra y Gales el cribado se inició en 1964, sin lograr una cobertura suficiente, ni un seguimiento adecuado. En 1988 las autoridades de salud británicas establecieron un programa nacional de detección del CCU, se introdujo un sistema de llamada -rellamada, en el Reino Unido, para una población de mujeres entre 20 y 64 años. Este programa se basaba en la invitación al cribado, junto con una retribución económica basada en objetivos para los médicos. Este sistema consiguió aumentar la cobertura del programa hasta el 80% en 1993, asegurando la calidad de todo el proceso.

Debido al mismo la cobertura de elevó del 42% en 1988 al 85% en 1994 y la incidencia de enfermedad invasiva disminuyó un 35%. (Figura 4)[28]



Incidencia de cáncer invasor de cuello de útero estandarizada por edad y cobertura del cribado en Inglaterra de 1971 a 1995. De 1971 a mediados de 1980, la incidencia se mantuvo entre 14 y 16 por 100.000 mujeres-año. Se redujo durante cinco años consecutivos a partir de 1990, llegando a poco más de 10 por 100.000 mujeres-año en 1995 que correspondería a una reducción del 35% respecto mediados de 1980.

**Fig 4** Fuente: Quinn M. *BMJ*. 1999 Apr 3; 318(7188): 904.

En Holanda se implementó un programa a nivel nacional en el año 1989 para las mujeres de 35 a 54 años, con intervalos de cribado cada 3 años. La evaluación de este programa fue óptima. En 1996 se reestructuró, cambiando los rangos de edad de 30 a 60 años, un mayor intervalo, en este caso de 5 años, un seguimiento adecuado de los resultados anormales y una evaluación periódica. Como resultado la cobertura aumentó hasta el 80% y a pesar del intervalo mayor la incidencia de CCU se mantuvo estable.

El resultado de un cribado oportunista se caracteriza por la práctica de un mayor número de pruebas, una menor cobertura en mujeres de edad más avanzada, con pocos recursos económicos. A su vez suele conllevar la introducción incontrolada de nuevas tecnologías y un pobre nivel de monitorización. Por ejemplo en Bélgica se toman anualmente 1,2 millones de citologías cada año, cuando 900.000 citologías serían suficientes para cubrir la totalidad de la población objetivo ( mujeres entre 25 y 64 años, intervalo entre citologías de 3 años) [29]

---

Sin embargo, se estima que el cribado oportunista contribuye también a disminuir el CCU pero la cuantificación del impacto es difícil dada la pobre organización inherente a estas actividades [7].

Los siguientes factores se consideran importantes para garantizar el éxito de programas de cribado citológico: **1.** instalaciones adecuadas con personal de salud debidamente capacitado para llevar a cabo citologías cervicales de calidad, **2.** amplia cobertura de la población objetivo (al menos 70%) a intervalos regulares, **3.** infraestructura de salud eficiente con sistemas de información con buen funcionamiento, **4.** servicio de citología con garantías de calidad, formación continuada de los técnicos y auditoría periódica de los resultados de laboratorio, **5.** sistema accesible y funcional para la evaluación colposcópica de mujeres con citologías anormales, **6.** diagnóstico adecuado, tratamiento y seguimiento de las mujeres con resultados anormales, y seguimiento de las mujeres que han recibido tratamiento para lesiones preinvasoras, **7.** comprensión de la comunidad y aceptación, **8.** planificación a nivel nacional con un sistema de llamada-rellamada, **9.** registro de cáncer para controlar el efecto de los programas de cribado.

En una revisión sistemática de la colaboración Cochrane[4] , que evalúa las intervenciones para estimular la participación de las mujeres en el cribado de esta patología, los autores llegan a la conclusión de que las invitaciones e intervenciones educativas parecen ser los métodos más efectivos para aumentar la participación absoluta en el cribado, aunque hasta ahora no se ha analizado desde el punto de vista de la eficiencia.

Dada la importancia de una alta cobertura para obtener un claro impacto en salud, es relevante evaluar los mecanismos asociados a la cobertura. Estos van desde la organización de la actividad, identificación de la población y motivación de la población para acceder a dicha actividad. Como ya se ha indicado anteriormente en el ejemplo de Inglaterra y Gales, la incentivación de los profesionales tras un análisis meticuloso de la actividad de cribado contribuyó claramente a un aumento rápido de la cobertura y a un descenso de la incidencia de CCU.

Diversos estudios [4] indican que la mejoría de la cobertura poblacional requiere también de la comprensión de los motivos por los que las mujeres van o no, al

---

cribado. La no percepción de los beneficios del mismo, la ansiedad, el temor al cáncer, las dificultades familiares, la percepción de vulnerabilidad pueden inducir a la no participación.

Es necesario considerar que cuando informamos acerca del cribado se debe de alertar de que una proporción considerable de alteraciones preneoplásicas, retrocederán de manera espontánea o nunca se convertirán en cáncer. El tratamiento de estas lesiones representa un efecto adverso del cribado. Algunos investigadores críticos con los efectos secundarios del cribado [2] cuestionan si el aumento de la participación a toda costa se justifica a expensas del bienestar del individuo.

Por estos motivos la participación informada, asegurando la comprensión de la prueba y el alcance de la misma, debería ser un elemento imprescindible antes de la realización del cribado.

A pesar de la evidencia existente de que el cribado organizado de base poblacional es más eficiente que el cribado oportunista y a pesar de las recomendaciones del Consejo Europeo, las autoridades de ocho estados miembros de la Unión, entre ellos España, aún no han iniciado la implementación organizada de la detección del CCU.

Con el fin de ser capaz de identificar y actuar sobre los problemas, el cribado debe organizarse de tal manera que el proceso, el impacto, los efectos secundarios y los costos se puedan evaluar ( la invitación de la población diana, la respuesta de la invitación, la asistencia general – la organizada y la oportunista-, los resultados de las pruebas realizadas, la proporción de pruebas insatisfactorias, el cumplimiento y seguimiento de las directrices, la aparición de cánceres de intervalo, y la auditoría de todos los cánceres registrados). Esta evaluación integral requiere un buen registro sanitario, recoger los datos de manera rutinaria, registrar los resultados, realizar un seguimiento (histología y tratamiento) y registrar los CCU y la mortalidad.

La disponibilidad de identificadores individuales, vinculados a la historia clínica informatizada es un elemento clave que puede facilitar la organización poblacional pues puede identificar a casi la totalidad de la población en un país como España con un sistema sanitario prácticamente universal. El censo “sanitario” es habitualmente incluso mejor que el censo municipal dado que el primero se actualiza más

---

frecuentemente. Una pequeña población de personas transeúntes y los que no disponen de una cobertura sanitaria quedarían excluidos de esta actividad.

### **3.3AUTOTOMA**

En diversos países , se está proponiendo la auto-toma de la muestra cervical por la misma mujer, con cepillo cervical , para la detección del HPV, como una manera de motivar a la participación en el cribado, a población de mujeres especialmente reticente a acudir a los centros de salud [30]. Algunos estudios [31] indican que la práctica de la autotoma en estas mujeres sería coste-beneficio positivo, debido al aumento de la cobertura y a la detección de bolsas de patología, igualmente en el ahorro de llamadas, programaciones y seguimientos que no acaban siendo concluyentes por lo que respecta a la participación.

## **4. SITUACIÓN EN ESPAÑA**

La detección precoz del CCU se desarrolla en España desde los años 70 de forma mayoritariamente oportunista, o sea, a petición de la mujer. En España, en todas las comunidades autónomas se realiza la prevención secundaria mediante la toma de frotis para la realización de la citología. [2]. Solo la CCAA de La Rioja dispone en este momento de un programa poblacional con citación individualizada. Aunque no existen registros fidedignos, el grado de implementación de la prueba para la detección del VPH en el cribado primario ha sido muy bajo. Una de las características del cribado oportunista es el desconocimiento que se deriva de la cobertura real de la población. El hecho de que una proporción importante de mujeres utilizan sistemas fuera del SNS sin que exista una base centralizada de información dificulta evaluar el impacto del cribado en España. Los datos indirectos del análisis de mortalidad e incidencia de CCU solo permiten estimar que el impacto del cribado es inferior al esperable [32] [33][6]. En Catalunya con el objetivo de mejorar el conocimiento de cobertura e identificar a las mujeres con una nula o irregular utilización del cribado citológico se puso en marcha en el año 2006 un nuevo protocolo de actuación. Quizás lo más relevante del protocolo fue intentar captar a mujeres con un cribado irregular o inexistente. Este objetivo obligaba a explorar la información médica existente y /o a

---

entrevistar a la mujer al respecto. La evaluación de este protocolo ha identificado que un 40% de las mujeres se cribaban en el SNS y aproximadamente un 30% parecería que lo hacen a través del sistema privado [8]. El otro aspecto relevante es que el estudio de mujeres con CCU en una región sanitaria catalana identificó que más del 75% de los casos, no tenían una citología en los 10 años previos al diagnóstico.

En la última década, la mayoría de sociedades científicas han incorporado en sus recomendaciones las pruebas de detección del VPH en diferentes ámbitos de la prevención secundaria del CCU (selección de conducta ante citologías anormales, seguimiento post-tratamiento y cribado). En España, la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC), la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP) y la Sociedad Española de Citología (SEC) han recomendado la utilización de la prueba de VPH en mujeres mayores de 30-35 años, proponiendo dos posibles estrategias de cribado: combinación de citología y prueba de VPH (prueba conjunta o co-test) cada 5 años o citología exclusiva cada 3 años [34].

## **4.1 EL CRIBADO EN CATALUNYA**

En Catalunya, el protocolo revisado y modificado en 2006 por el Plan Director de Oncología y el Instituto Catalán de Oncología, incorporó como novedades el establecimiento de la periodicidad trianual de las citologías en mujeres de 25 a 65 años, así como la incorporación de la prueba de detección del VPH en mujeres de 40 a 65 años sin citología previa en los cinco años anteriores, mujeres mayores de 65 años sin historia previa de citologías o con citología previa de más de cinco años, citología anormal (lesiones de atipia escamosa no especificada) y mujeres con control post-conización de lesiones intraepiteliales (Figura 5). El protocolo también hace hincapié en el papel preventivo de las Áreas Básicas de Salud (ABS) e incorpora la figura de la matrona como profesional capacitado para la obtención de la muestra [35].

**Población diana:** 25-65 años

**Herramienta:** Citología

INTRODUCCIÓN DE LA DETECCIÓN DEL VPH

- Para el rescate de mujeres mayores de 40 años mal cribadas
- Para mejorar el manejo clínico de las lesiones equívocas (ASC-US)
- Para predecir recidivas después de tratamiento.



**Fig 5.** Recomendaciones del cribado de cáncer de cuello uterino en Catalunya, 2006.

Se están evaluando nuevas estrategias de realización del cribado y de la prueba más idónea para iniciar el mismo. Está pendiente de aprobación un nuevo protocolo coincidente en los aspectos más importantes con el publicado por la SEGO.

El cribado oportunista preventivo en el sistema público en Catalunya se realiza en los servicios de Atención a la Salud Sexual y Reproductiva (ASSIR) ubicados en los CAP y ABS. La cobertura en el año 2010 en las mujeres que acuden a nuestro sistema sanitario (ICS) fue del 41,6% (cifra obtenida del Plan de Evaluación 2006-2012) [8].

En nuestra zona (ASSIR Cerdanyola) , en el año 2007, a la par que se amplió el intervalo entre las citologías cada tres años, empezamos a utilizar un sistema informático de agenda ficticia a 3 años que permitía inserir a las mujeres que de manera espontánea (oportunist) acudían al servicio ASSIR y se les realizaba una citología, posteriormente un par de meses antes que se cumpliese el plazo de los tres años, se generaba de manera automática una carta con cita fija real, este sistema

---

permitía organizar las agendas de citación, optimizar los recursos y organizar el cribado oportunista. A pesar de esta reorganización la cobertura era de 41,6%, acorde con el resto de ASSIR de Catalunya [32].

Actualmente no hay estudios que evalúen económicamente estas intervenciones para estimular la participación de las mujeres en este tipo de cribado, siendo muy recomendada esta evaluación económica para el cribado de cáncer de cuello uterino y de infecciones del VPH [36]. Una cuestión clave que influye en la participación de los programas de cribado, es la exactitud de los registros de la población si se utiliza la carta de invitación, ya que en algunos estudios, debido a detalles de contacto incorrectos, se han llegado a perder entre un 20 y un 30% de las mujeres convocadas[37]

## **5. ESTUDIO CRICERVA**

Con la finalidad de mejorar la cobertura poblacional del SAP Cerdanyola se diseña el estudio CRICERVA que pone en marcha un sistema de llamada, con cita fija, de base poblacional, comparando tres alternativas diferentes de convocatoria de forma aleatorizada a la participación. El estudio Cricerva que es la base de esta tesis, ha permitido conocer la población susceptible de control citológico, estimar qué proporción utiliza los servicios privados de salud, y que proporción de mujeres está cribada según las recomendaciones. A su vez el estudio CRICERVA ha permitido evaluar la proporción de mujeres que se manifiesta reticente a la participación en las actividades preventivas relacionadas al CCU.

El estudio también aportará en un futuro próximo el análisis de costes de las distintas estrategias.

En CRICERVA han participado todos los estamentos profesionales involucrados en el cribado de cáncer poblacional.



---

La doctoranda planteó el estudio CRICERVA, lo ha coordinado y supervisado en todo momento y ha participado activamente en el análisis de los datos, seguimiento de casos y escritura de artículos para su publicación.

---

---

## HIPÓTESIS

---



---

La organización de las citaciones para la realización del cribado aumenta la participación al mismo y por lo tanto aumentan la cobertura de la población diana por encima del cribado oportunista.

A mayor información acerca del cribado y sus beneficios se supone una mayor aceptación en participar. Previsiblemente añadir una llamada personalizada a la carta de invitación con cita fija, un folleto informativo puede ser la más coste-efectiva que la ausencia de llamada. El enviar una carta de invitación con cita fija y un folleto informativo sería superior a sólo mandar una carta.



---

## OBJETIVOS

---



---

**Objetivo Principal:**

Mejorar la participación y la cobertura del cribado de cáncer de cuello uterino de las mujeres entre 30 y 70 años a partir de tres tipos de intervención de carácter poblacional dirigidas desde el SAP Cerdanyola

**Objetivos Secundarios:**

- 1.- Conocer la cobertura y características (lugar y periodicidad) del cribado de cáncer de cuello uterino en la población de estudio.
- 2.- Estudiar el perfil de las mujeres que participan en las estrategias propuestas de cribado de cáncer de cuello uterino.





---

## MÉTODOS Y RESULTADOS

---



---

El estudio CRICERVA es un ensayo clínico de cuatro ramas con asignación por grupos, la unidad de aleatorización son las Áreas Básicas de Salud, realizadas en el SAP de Cerdanyola-Ripollet (Barcelona) que tiene asignada una población de 120.293 personas mayores de 14 años.

Este estudio fue aprobado por el Comité Ético del IDIAP Jordi Gol. Ha recibido subvención financiera del Fondo de Investigación Sanitaria del Instituto Carlos III de Madrid (PI10 exp / 01275) y tiene registro de ensayos: Trials.gov Clínica identificador NCT01373723.

Todas las mujeres fueron informadas adecuadamente sobre los procedimientos de selección y la importancia de los resultados de la citología cervical y pruebas de ADN del VPH cuando vinieron a realizar la visita establecida.

**Población diana:**

Todas las mujeres (15.965) entre 30 y 70 años de edad en la zona geográfica específica con cribado desconocido de cáncer de cuello uterino. Cribado desconocido, se define como mujeres sin resultados de las pruebas de citología registrados o con una prueba de citología llevada a cabo por encima de 3'5 años.

**Criterios de inclusión:**

- 1.- Mujeres residentes en SAP Cerdanyola de edad comprendida entre los 30-70 sin citología registrada en la Ecap en los 3,5 años anteriores al día de la revisión.
- 2.- Mujeres residentes en SAP Cerdanyola de edad superior a 64 años sin historia de citología previa o que su última citología es anterior a los 60 años.

**Criterios de exclusión:**

- 1.- Mujeres histerectomizadas,
- 2.- Mujeres con una historia actual de las lesiones pre-malignas (AGUS ASCUS, LSIL, HSIL), carcinoma in situ y cáncer cervicouterino, VIH positivo u otro tipo de inmunosupresión, por tener un circuito propio.
- 3.- Mujeres residentes en el área de estudio por un tiempo inferior a 6 meses

---

4.- Mujeres pertenecientes a la ABS de estudio, pero con un médico asignado en un UBA de otra zona diferente del estudio.

### **Brazos de estudio:**

Cada uno de los 4 centros participantes fueron asignados a un grupo de estudio:

1. GNI: Es el grupo control e incluye a las mujeres que asisten de manera oportunista. Estas mujeres, una vez visitadas, se inscribieron en el protocolo de rutina.
2. GI1 (grupo de intervención 1): Se envió una carta de invitación personalizada, e informativa sobre la importancia de la detección precoz del cáncer de cérvix, firmada por el médico y profesionales del correspondiente Centro de Salud Pública de la atención primaria de la paciente. Y por las coordinadoras del ASSIR.
3. GI2 (grupo de intervención 2): Se envía la misma carta de invitación que a GI1, así como un folleto informativo en el que se explica la importancia del cribado de cáncer de cuello uterino. Se evaluó la repercusión de la participación informada.
4. GI3 (Grupo de intervención 3): Igual intervención que la realizada en GI2, complementado por una llamada telefónica 3 días antes de la cita como un recordatorio de la visita.

### **Medidas de eficacia clínica**

La medida de resultado primario fue el porcentaje de mujeres examinadas sin cribado adecuado que aceptaron someterse a las pruebas y finalmente la medida de resultado secundaria fue el número total de citologías realizadas, las infecciones por VPH detectadas, y los diferentes grados de citologías positivas y episodios de cáncer detectados.

---

El periodo de seguimiento de este ensayo terminó cuando se completó el diagnóstico. Las mujeres fueron re-contactadas si no asistieron a una visita de seguimiento y tenían una prueba positiva.

### **Fuentes de información**

- todas las participantes se les realizó un cuestionario estructurado para obtener información relacionada con factores sociodemográficos, médicos y de comportamiento, incluyendo la fecha de nacimiento, país de origen, educación, situación laboral, nivel de ingresos, el ingreso familiar, el estado civil, número de hijos, cuidadora de personas dependientes, el tipo de atención ginecológica y de la historia de la enfermedad cervico-uterina. Se recogió información sobre cribados anteriores, dónde se llevó a cabo, con qué periodicidad, el resultado de la última prueba de la citología realizada y las detecciones de VPH anteriores.
- Después de haber completado el reclutamiento de los grupos de intervención, todas las mujeres identificadas en el grupo de control como cribado inadecuado fueron invitadas a responder el cuestionario y se las invitó a realizarse cribado. Este cuestionario fue realizado por personal previamente formado.
- Se realizó una revisión de la historia clínica en los Sistemas de Información (eCAP) de la zona para obtener información relacionada con los datos clínicos.

### **Uso de las TIC**

Se diseñó un cuaderno electrónico de recogida de datos para facilitar la explotación de la información recogida en las entrevistas.

Se diseñó una agenda que permite asignar día, hora y año de visita a las mujeres que se realizan cribado en el centro, tanto las habituales como las de nueva incorporación. La agenda avisa de manera automática con un mes y medio de antelación de la cita al cribado (en la actualidad son rondas de 3 años). El sistema permite emitir un aviso de la proximidad de la cita, por sms o correo electrónico.

---

## **Análisis de laboratorio**

Las muestras de exudado cervico-uterino para la citología de Papanicolau y las pruebas de ADN de VPH se procesaron en el Servicio de Anatomía Patológica del Consorcio Hospitalario del Parc Taulí (Sabadell).

### **Citología:**

Es la prueba primaria de cribado en Cataluña. Esta se realiza, mayoritariamente, con la técnica de frotis de Papanicolaou convencional o bien mediante citología líquida y se procesa y se lee en los centros de anatomía patológica de referencia. Los resultados se informan siguiendo el sistema de Bethesda 2001. Una citología es anormal o positiva cuando incluye un resultado de ASC-US o cualquier resultado citológico más grave.

La prueba de detección del ADN del VPH que se utiliza dentro del Protocolo es la Captura de Híbridos (HC2, Qiagen Baltimore, USA) con sonda para 13 tipos de VPH de alto riesgo oncogénico clasificados por la IARC en los grupos 1 y 2A: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68. Una muestra de VPH se considera positiva si llega o supera el umbral aprobado por la Dirección Federal de Fármacos y Alimentos (FDA) estadounidense de  $1,0 \text{ pg ml}^{-1}$  de ADN de VPH, el cual equivale a 1,0 RLU, entendiendo por RLU las unidades de luz relativas para cada concentración de cada tipo de VPH que se compara con el calibrador positivo para tipos de alto riesgo. El RLU es proporcional a la cantidad de ADN presente en la muestra y proporciona una medida semicuantitativa. Un 1,0 RLU equivale más o menos a unas 5.000 copias genómicas del virus.

### **El análisis estadístico**

Las variables cualitativas se describen con frecuencia absoluta y porcentaje. Las variables cuantitativas se expresan con media y desviación estándar. Se incluyen intervalos de confianza al 95%.

La prueba de Chi-cuadrado se utilizó en la comparación de variables cualitativas, y el análisis de la varianza para el análisis de las variables cuantitativas.

---

El nivel de significación utilizado fue  $p \leq 0.05$ . Los análisis se realizaron con el paquete statistical SPSS para Windows v. 20.0

## RESULTADOS

Se incluyó a un total de 32.858 mujeres con edades de 30 a 70, de las ABS objeto del estudio, de éstas tenían registro en ECAP 16.893 y no precisaban cribado y de 15,965 se desconocía el mismo. (Fig 6).

Se randomizó a 13.886 mujeres por grupos de intervención y a 2.079 grupo de no intervención (Fig. 6).

Como resultado de la intervención identificamos a 4,282 (30,8%) mujeres que no precisaban cribado, no pudimos contactar con 4.263 (30,6%) y rescatamos para realizar cribado a 5.341 (38,5%).

Según se observa en la figura 6, el porcentaje de las mujeres rescatadas es similar en todos los grupos de intervención (37,6% GI1, 38% GI2, 39,3% GI3).

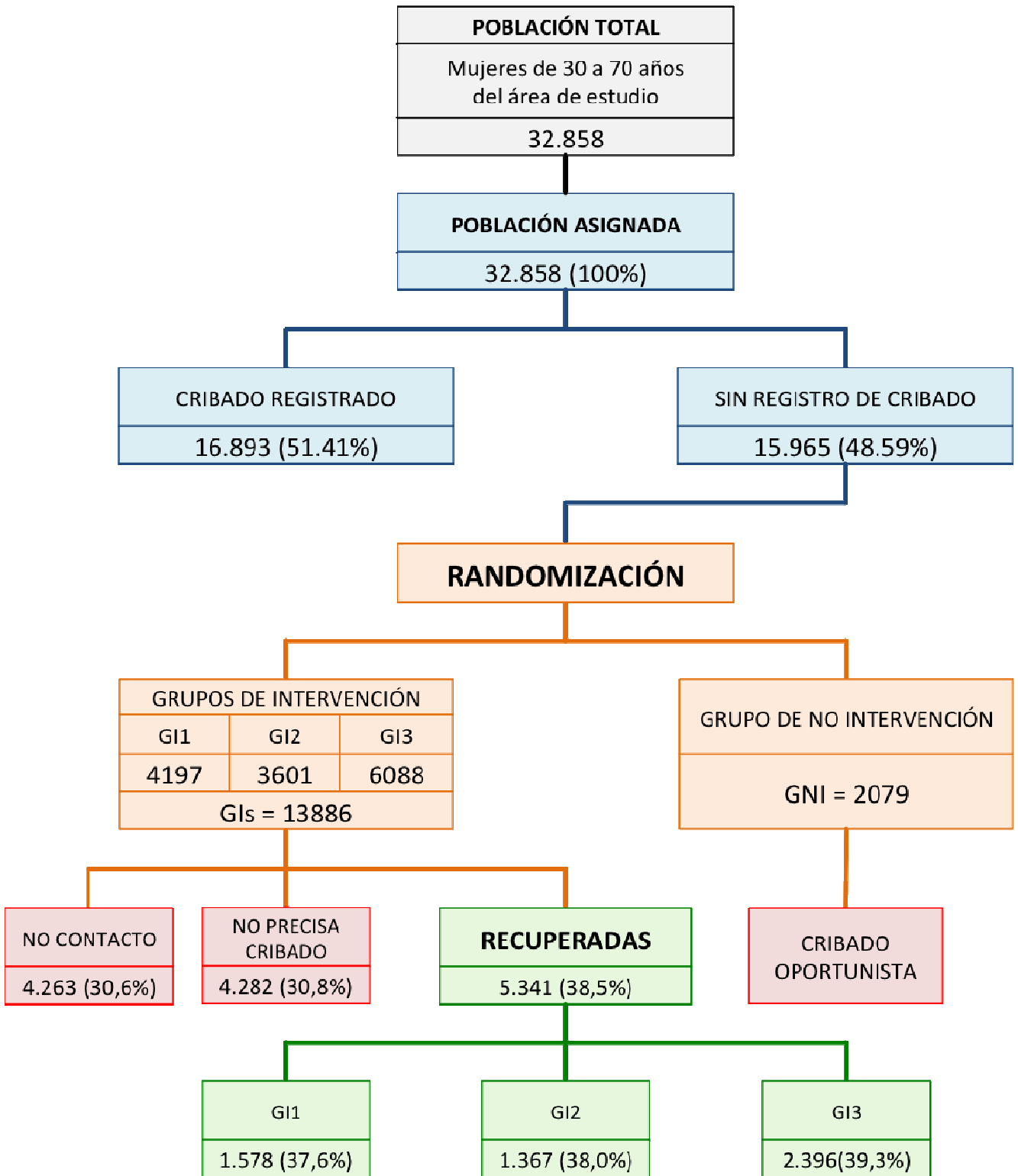
En el grupo de no intervención, vinieron de manera oportunista a realizar cribado un 20,6%.

A todas las mujeres que participaron en el estudio se les ofreció realizar un cuestionario clínico y sociodemográfico, respondieron 2.666 (Tabla 2). La encuesta se realizó dentro de la rutina asistencial, la sobrecarga de trabajo que supone realizar una encuesta sin tener tiempo asignado para ello, explicaría, en parte, que tengamos un 50% de encuestas realizadas de las 5.341 mujeres que finalmente se visitaron, También debemos considerar que participaba todo el personal asistencial (ginecólogos y comadronas) no solo el grupo investigador, es decir el grado de motivación podría ser distinto entre profesionales.

En el grupo de no intervención se llamó a las 2.079 mujeres que constaban como cribado desconocido y respondieron a la encuesta 857, ésta se realizó telefónicamente por una persona entrenada a tal efecto, y se desestimó contactar con las mujeres una vez realizada la tercera llamada en diferente horario y día sin éxito.



Figura 6. Diagrama del estudio:



**Tabla 2: Características sociodemográficas de las mujeres pertenecientes a los grupos de intervención y de no intervención**

Características	Grupo de NO Intervención (GNI)	Grupos de intervención			TOTAL	P
		Carta (GI1)	Carta + folleto (GI2)	Carta + folleto + llamada (GI3)		
<b>Encuestadas</b>	857	807	848	1011	3523	
<b>Edad Media (SD)</b>	50.8 (12.7)	49.5 (12.1)	50.0 (12.4)	51.1 (12.0)	50.4 (12.3)	<b>0.018</b>
<b>Nacionalidad española</b>	827 (96.5%)	744 (92.2%)	768 (90.7%)	900 (89.1%)	3239 (92.0)	<0.001
<b>Nivel de educación</b>						
Ninguno	43 (5.1%)	82 (11.9%)	64 (9.5%)	71 (8.0%)	260 (8.4%)	<0.001
Primaria	504 (30.1%)	380 (27.5%)	377(28.0%)	423 (23.8%)	1684(27.2%)	
Secundaria/ Universitarios	291(17.3%)	229(16.5%)	231(17.2%)	395(22.2%)	1146(18.5%)	
<b>Casada</b>	594 (70.3%)	518 (74.6%)	513 (76.5%)	666 (74.7)	2291(73.9%)	0.037
<b>Número de hijos</b>						
0	93 (11.0%)	97 (14.0%)	74 (11.0%)	114 (12.8%)	379 (12.2%)	0.002
1-2	443 (52.5%)	404 (58.4%)	394 (58.5%)	524 (58.9%)	1765 (57.0%)	
>2	308 (36.5%)	191 (27.6%)	205 (30.5%)	251 (28.2%)	955 (30.8%)	
<b>Periodo del último Pap de cribado</b>						
1-3 años	417 (48.7%)	348 (43.8%)	369 (44.6%)	421 (42.1%)	1555(44.7%)	0.002
4-6 años	322 (37.6%)	282 (35.5%)	294 (35.6%)	391 (39.1%)	1289(37,1%)	
nunca	117 (13.7%)	164 (20.7%)	164 (19.8%)	189 (18.9%)	634 (18.2%)	
<b>Razones para no realizar el cribado en las mujeres que nunca se lo habían realizado</b>						
Miedo o discomfort	23 (19.8%)	65 (41.1%)	68 (42.2%)	73 (40.3%)	229 (37.2%)	<0.001
Falta de información	91 (78.4%)	84 (53.2%)	80 (49.7%)	98 (54.1%)	353 (57.3%)	
Otros	2 (1.7%)	9 (5.7%)	13 (8.1%)	10 (5.5%)	34 (5.5%)	
Missing	1	6	3	8	18	

---

En la **Tabla 2** se describen las características de las mujeres que participaron en la entrevista personalizada al contactar con nuestro centro, antes de realizar la visita, en caso de no proceder a realizar la misma o durante la visita ginecológica. La edad media de las mujeres fue de 50,4 (DS 12,3) años, la mayoría era española, con estudios primarios (27,2%), casadas (73,9%) y con hijos (87,8%).

Más de un tercio de las mujeres entrevistadas (44,7%) refirieron una citología de cribado durante los últimos 3 años. El 18,2% nunca se había realizado una citología. Un porcentaje importante de mujeres del grupo de intervención que no se habían realizado nunca la citología (57,3%) indicaron la falta de información como la principal razón para no realizar cribado del CCU.

A las mujeres del grupo de no intervención, se les realizó la encuesta de manera telefónica y un 78'4% de las que manifestaron no tener citología realizada expresaron asimismo la falta de información como el motivo principal para el no cribado.

#### **Aumento de la cobertura después de la intervención. (Tabla 3, Tabla 4)**

Para estimar la cobertura de la población diana se eliminaron del denominador a las mujeres que no precisaban cribado (histerectomía, cambios de residencia, inmunodeficiencia, muerte).

El tiempo para estimar la cobertura fue aproximadamente de 4 años.

Después de llevar a cabo las intervenciones en cada brazo, la cobertura global se estimó en 84,06% (con un rango entre grupos de 83,8% 84,4%). Hubo un aumento absoluto de 31 puntos porcentuales de la cobertura debido a la intervención, que representó pasar del 53,4% al 84,06% cuando se consideraron todas las edades.

El aumento de la diferencia absoluta de cobertura en los tres brazos de intervención fue de: 27,7% en GI1 (carta), 25,7% en GI2 (carta + folleto) y el 36,9% en GI3 (carta + folleto + llamada telefónica). Por grupos de edad, las mujeres jóvenes, menores de 40 años han tenido la mayor cobertura (95,2%) y el mayor aumento porcentual (38,3%). Podemos decir que todas las intervenciones resultan en un aumento de la cobertura, aunque la intervención que obtuvo el mayor porcentaje en todas las edades, fue el IG3 (llamada recordatoria previa) y que las mujeres menores de 40 años son las que obtienen una más alta cobertura final.

---

De las 2.079 mujeres del GNI sin registro de cribado, 428 (20,6%) acudieron de manera espontánea durante el tiempo del estudio a realizarse el cribado. La diferencia absoluta de cobertura en este grupo fue significativamente menor que la observada en los grupos de intervención (9,1%vs 31,2% respectivamente, p valor <0,001).

A todas las mujeres del grupo de no intervención que no acudieron de manera espontánea se las citó al finalizar el estudio para realizar el cribado.

**Tabla 3.- Participación del total de grupos de intervención por edad.**

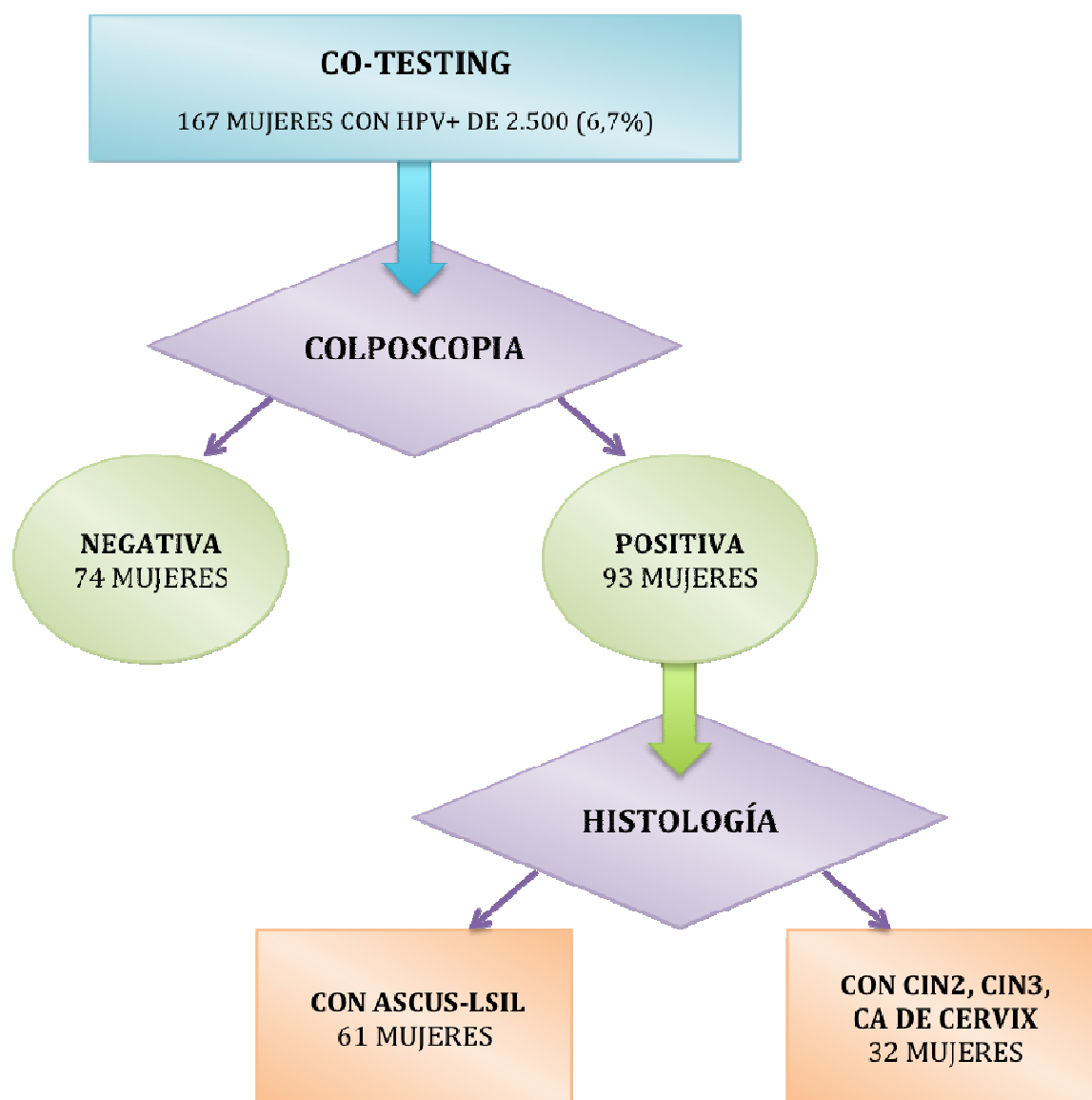
	Total		<40		40-49		50-59		>60	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Población total</b>	<b>26744</b>	<b>100,00</b>	<b>9574</b>	<b>100,00</b>	<b>7188</b>	<b>100,00</b>	<b>5764</b>	<b>100,00</b>	<b>4218</b>	<b>100,00</b>
<b>Con Cribado</b>										
—Público	14278	53,39	5448	56,90	3807	52,96	3266	56,66	1757	41,65
—Privado	2862	10,70	1306	13,64	787	10,95	366	6,35	403	9,55
<b>Recuperadas</b>	<b>5341</b>	<b>19,97</b>	<b>1417</b>	<b>14,80</b>	<b>1558</b>	<b>21,68</b>	<b>1216</b>	<b>21,10</b>	<b>1150</b>	<b>27,26</b>
<b>Perdidas</b>	<b>4263</b>	<b>15,94</b>	<b>1403</b>	<b>14,65</b>	<b>1036</b>	<b>14,41</b>	<b>916</b>	<b>15,89</b>	<b>908</b>	<b>21,53</b>

Tabla 4. Participación y cobertura de todos los grupos de intervención por edad

	TODAS LAS EDADES				<40				40-49				50-59				≥60			
	Ripollet	Barberà	Cerd.	Total	Ripollet	Barberà	Cerd.	Total	Ripollet	Barberà	Cerd.	Total	Ripollet	Barberà	Cerd.	Total	Ripollet	Barberà	Cerd.	Total
<b>POBLACIÓN ASIGNADA</b>	8968	8169	11027	28164	3251	2847	3799	9897	2444	2146	2812	7402	1784	1900	2406	6090	1489	1276	2010	4775
<b>BIEN CRIBADA SEGÚN ECAP</b>	4771	4568	4939	14278	2138	1899	2350	6387	1220	1172	1062	3454	986	1146	1146	3278	427	351	381	1159
<b>CRIBADO DESCONOCIDO</b>	4197	3601	6088	13886	1113	948	1449	3510	1224	974	1750	3948	798	754	1260	2812	1062	925	1629	3616
<b>GRUPOS DE INTERVENCIÓN</b>																				
<b>PERDIDAS</b>	1377	1258	1628	4263	430	470	503	1403	349	302	385	1036	297	271	348	916	301	215	392	908
<b>EXCLUIDAS</b>	295	217	355	867	3	6	7	16	28	19	33	80	89	65	114	268	175	127	201	503
<b>CAMBIO DE DOMICILIO</b>	169	110	274	553	92	66	149	307	40	20	74	134	18	11	29	58	19	13	22	54
<b>CRIBADO EN MED PRIVADA</b>	778	649	1435	2862	415	266	625	1306	172	164	451	787	89	104	173	366	102	115	186	403
<b>RECUPERADAS</b>	1578	1367	2396	5341	449	392	576	1417	512	381	665	1558	314	318	584	1216	303	276	571	1150
<b>FACTORES DE CORRECIÓN</b>																				
<b>EXCLUIDAS + CAMBIO DOMICILIO</b>	464	327	629	1420	95	72	156	323	68	39	107	214	107	76	143	326	194	140	223	557
<b>POBLACIÓN CORREGIDA</b>	8504	7842	10398	26744	3156	2775	3643	9574	2376	2107	2705	7188	1677	1824	2263	5764	1295	1136	1787	4218
<b>COBERTURA ABSOLUTA</b>																				
<b>COBERTURA INICIAL</b>	4771	4568	4939	14278	2138	1899	2350	6387	1220	1172	1062	3454	986	1146	1146	3278	427	351	381	1159
<b>COBERTURA FINAL</b>	7127	6584	8770	22481	3002	2557	3551	9110	1904	1717	2178	5799	1389	1568	1903	4860	832	742	1138	2712
<b>DIFERENCIA</b>	2356	2016	3831	8203	864	658	1201	2723	684	545	1116	2345	403	422	757	1582	405	391	757	1553
<b>% DE COBERTURA</b>																				
<b>COBERTURA INICIAL</b>	56,1%	58,3%	47,5%	53,4%	67,7%	68,4%	64,5%	66,7%	51,3%	55,6%	39,3%	48,0%	58,8%	62,8%	50,6%	56,9%	33,0%	30,9%	21,3%	27,5%
<b>COBERTURA FINAL</b>	83,8%	84,0%	84,4%	84,0%	95,1%	92,1%	97,5%	95,2%	80,1%	81,5%	80,5%	80,7%	82,8%	86,0%	84,1%	84,3%	64,2%	65,3%	63,7%	64,3%
<b>DIFERENCIA</b>	27,7%	25,7%	36,9%	30,6%	27,4%	23,7%	33,0%	28,5%	28,8%	25,9%	41,2%	32,7%	24,0%	23,2%	24,3%	27,4%	31,2%	34,4%	42,4%	36,8%

## Resultados de la citología y detección de VPH

Dentro de los grupos de intervención se realizaron 5.341 citologías y 2.500 pruebas de VPH concomitante (co-test) de manera inicial al entrar en el estudio, debido a que cumplían los criterios de cribado inadecuado (más de 5 años sin citología en mujeres de 40 o más años de edad) Fig. 7.



**Figura 7.** Resultados de la determinación conjunta de citología más VPH. En primera ronda.

En las mujeres del GNI se realizaron 428 citologías, de éstas 24 tenían una prueba citológica positiva, también se realizaron 152 pruebas de VPH de los cuales 14 eran VPH positivo.

Todas las mujeres de los grupos de intervención con un HPV+ fueron derivadas a colposcopia y si la colposcopia era positiva se realizaba biopsia. (Fig.7)

VPH positivo	Total	Normal	CIN 2	CIN3	C. Cérvix
Cito Normal	79	74	4	0	1
Cito ASCUS/AGUS	47	39	5	3	0
Cito LSIL	28	22	1	3	2
Cito HSIL-Ca	13	0	8	4	1

**Tabla 5:** Diagnóstico histológico de las mujeres con una prueba VPH positiva según el primer resultado.

Todas las citologías con resultado de HSIL o superior fueron 100% VPH positivas. De las mujeres con citología negativa y VPH positivo, la histología confirmó 4 CIN2 y 1 carcinoma de cuello uterino. En mujeres con citología anormal VPH positivas se identificaron 13 CIN3+. (Tabla 5)

De las 167 mujeres con HPV positivo se derivaron al hospital para tratamiento a 32 y el resto (135) tienen un seguimiento activo.

Entre todos los casos de cáncer de cuello uterino (los diagnosticados con citología más VPH y los que sólo se les realizó citología) sólo uno tenía una citología previa y entre las mujeres con un HSIL /Ca 10 de los 19 nunca se habían realizado una citología.



**Tabla 6:** Resultados al finalizar el estudio y posterior seguimiento de 31 meses.

Resultados al finalizar estudio 31/12/2013		Seguimiento desde 31/12/2013 hasta 31/07/2016							
Resultados	NUM de mujeres	VPH-PAP-	NO VPH PAP-	VPH+ PAP-	ASCUS	LSIL	HSIL/CA	Pérdida	Pendiente*
VPH- PAP-	2283	46	805	7	10	7			1284
NO VPH PAP-	2917	35	457	5	3	2	2		2420
VPH+PAP-	79	41		5	2	2	2	27**	
ASCUS	109	70		22	2	2	9	4	
LSIL	52	8		7		28	6 + 1 adenoca	2	

\* pendiente significa que en el momento actual no corresponde o no se han realizado cribado.

\*\* 9 por traslado de domicilio

De los resultados patológicos se realizó un seguimiento activo de todas las mujeres citándolas al control. De una primera ronda de llamadas y citaciones no se presentó aproximadamente el 50% de las mujeres (resultados patológicos VPH+, ASCUS y LSIL).

Se realizó una nueva ronda de llamadas y cartas con nuevas citaciones y obtuvimos el resultado que se refleja en la Tabla 7, donde las pérdidas para las mujeres con VPH+ y citología negativa fueron alrededor del 23% y las de ASCUS y LSIL fueron del 3,6% y 3,8% respectivamente

En la actualidad se está realizando un seguimiento informático activo de la cohorte de mujeres reflejada en la Tabla 6 para ver el grado de cumplimiento de los controles y el resultado de los mismos.

---

La captación de mujeres se inició en enero de 2011, por lo que algunas mujeres ya tienen una segunda ronda de cribado a los tres años, pero el conjunto acabará su segunda ronda de cribado en diciembre de 2016 a los tres años de finalizado el reclutamiento, aunque se puede prolongar entre 6 y 12 meses más por razones logísticas del centro y de la propia mujer.

### **Análisis de la rellamada.**

Una vez finalizada la primera ronda del estudio, se realizaron llamadas a 4.263 mujeres hasta en tres ocasiones en horario y día diferente. De estas han respondido 2.893 (Tabla 7) y no se ha podido contactar con 1.371 a pesar de constatar que no había cambios en su teléfono en la base de datos del SISAP.

Se puede observar (Tabla 7) que a pesar de haber podido contactar y formalizar una cita, finalmente acaban acudiendo el 59,8% de las mujeres con cita fija.

**Tabla 7.** Resultado de las llamadas telefónicas a las mujeres que no respondieron a ninguna de las tres estrategias.

Nº llamadas	Mujeres contactadas	Rechazan visita	Damos cita	Acuden a la cita	%Asistencia sobre total	PERDIDAS
1 llamada	1648 (56,9%)	1099	549	372	12,84	177
2 llamadas	780 (26,9%)	498	282	145	5,00	137
3 llamadas	464 (16%)	305	159	76	2,62	83
<b>No contacto</b>						<b>1371</b>
<b>TOTAL</b>	<b>2892 (100%)</b>	<b>1902</b>	<b>990</b>	<b>593</b>		<b>1768</b>

Observamos que de las 4.263 mujeres que no habían respondido a ninguna de las tres estrategias, el número de mujeres contactadas fue de 2.892 (67,8%) de las cuales 1.648 lo hacen la primera llamada (56,9%) y que las respuestas disminuyen a medida que aumenta el número de llamadas.

De 4.263 mujeres acuden finalmente a realizarse el cribado 593 (13'9%).

De las mujeres presentadas después de la llamada obtuvimos los siguientes resultados: Se realizaron 644 citologías de ellas: 632 negativas, 9 ASCUS, 2 LSIL y 1 HSIL. Y 376 determinaciones de HPV, de las cuales 20 fueron positivos y 356 VPH negativos.

---

## DISCUSIÓN

---



---

Ensayo aleatorio realizado en el área metropolitana de Barcelona, en la comarca del Valles Occidental para aumentar la participación y la cobertura en el cribado de CCU.

### **1.- La cobertura como elemento básico para la realización de un cribado poblacional.**

El estudio demostró que la citación activa de las mujeres con un cribado inadecuado de cáncer de cuello de útero aumenta considerablemente las tasas de participación[38][39][40] en todos los grupos de edad y que las mujeres jóvenes menores de 40 años son las que obtiene una mayor cobertura en todas las estrategias. El aumento de la cobertura, en incremento porcentual osciló entre el 25,7% y el 36,9% en los diferentes brazos del ensayo. Además, la búsqueda activa se centró en las mujeres con un historial de cribado insuficiente. Observando los resultados, esta intervención preventiva evitó patología más grave en la población de estudio. Diferentes países[6,27,33] con coberturas sanitarias elevadas muestran la conveniencia del cribado organizado y con tasas de cobertura por encima del 70%. Diferentes estudios [41][42] indican que aunque el cribado oportunista puede reducir el CCU, es menos eficiente que el cribado organizado y favorece desigualdades, además de ser más caro y menos efectivo que un programa organizado cada 3,4 o 5 años. [42].

### **2.- Aumentar la cobertura es posible**

Decidimos usar una carta con una cita fija e información sobre los beneficios del cribado, para los tres grupos del estudio, ya que este tipo de intervención está respaldado por diferentes trabajos [4]. Se comparó esta intervención con las otras dos estrategias de cribado y con el grupo control. Hemos observado que en las 3 estrategias de los grupos de intervención se aumentó significativamente la cobertura del 53,4% inicial hasta el 84,06% de cobertura final. El aumento de la cobertura fue

---

similar en los tres grupos, aunque el porcentaje de incremento fue mayor para IG3 (36,9%).

Como era de esperar la cobertura de las mujeres menores de 40 años inicialmente era el más alto (56,9%) y fue el que obtuvo mayor porcentaje final (95,2%). En este grupo de edad las mujeres tienden a estar en contacto con las unidades reproductivas regularmente y por lo tanto es más probable que se ofrezca una citología junto con otras intervenciones médicas relacionadas con la anticoncepción o la reproducción. [2]

Contrariamente, las mujeres de mayor edad y post-menopáusicas tienen menos contacto habitual con los centros del ASSIR, por lo que están sujetas a una menor probabilidad de tener un historial de cribado adecuado del cáncer de cérvix[6] y en ellas nuestra intervención ha demostrado tener un importante impacto de un 41,7% inicial a un 64,3% final. Nuestros datos sugieren claramente que un elevado porcentaje de mujeres dicen carecer de información sobre actividades de prevención y que responden positivamente a una invitación personalizada, con cita fija.

El GNI mostró una pobre participación (20,6%) de cribado llegando al final del estudio con una cobertura de 68,4%, por debajo del (84,06%) observada en los grupos de intervención. Actualmente estamos procediendo a invitar a las mujeres del GNI al cribado utilizando una carta y una llamada telefónica.

El motivo esgrimido para no realizarse la citología fue en un 57,3% de las mujeres, la falta de información, este motivo coincide con otros trabajos [2]

Nuestro estudio está en la misma línea con evaluaciones anteriores [43] [44,45] que apoyan que la cobertura puede ser fácilmente incrementada cuando hay una invitación personalizada y con cita fija para cada mujer. Aunque este enfoque implica organizar actividades de cribado poblacional, e inicialmente un esfuerzo organizativo y económico, en el largo plazo tendrá un impacto importante en la salud de la mujer [23,28,40,46] debido a una mejor distribución de los recursos, un mayor porcentaje de mujeres cribadas y en definitiva una disminución de la morbimortalidad asociada a las lesiones preneoplásicas y neoplásicas de cérvix.

---

### 3.- Equipo multidisciplinar

Es importante señalar que las cartas fueron firmadas por el médico de familia y las coordinadoras del programa de Atención a la Salud Sexual y Reproductiva, que generalmente son profesionales conocidos por la población objeto del estudio. En la carta se indica que la visita y la citología se llevarían a cabo por una comadrona, igualmente en lugar remarcado se especifica el día y la hora de visita, facilitando un teléfono y un correo electrónico por si quiere realizar algún cambio de citación.

Diferentes estudios [43]han informado que la cuestión clave que influye en la participación es la precisión de los registros[4,46–48]. Parte de este trabajo se puede hacer debido a la disponibilidad de la eCAP que es el historial médico individual en un formato electrónico que proporciona información de todas las actividades a nivel de la atención primaria de salud y que puede vincularse a los registros de citología. El eCAP se actualiza continuamente. Sin embargo, el eCAP no incluye de manera habitual datos hospitalarios, los registros de defunción o asistencia fuera del Sistema Público. Así, el hecho de realizar una entrevista en un cuaderno de datos informatizado a todas las mujeres participantes en el estudio nos permitió eliminar aquellas mujeres que no necesitaban cribado o cuando no cumplían los requisitos para realizarlo. Ahora estamos explorando la posibilidad de mejorar algunos aspectos de la consulta de datos en el eCAP para que pueda ser una herramienta que se utilice en las nuevas recomendaciones para la detección del cáncer de cuello uterino. Es importante tener en cuenta a las mujeres que ya tenemos fidelizadas y se realizan el cribado de manera periódica según el protocolo y combinar la citación de éstas con la de las mujeres que pretendemos incorporar que tienen un mal cribado o carecen del mismo.

Nuestra intervención aumentó la cobertura de cribado, en un importante porcentaje a expensas de mujeres que nunca se habían realizado una citología. A su vez, con el protocolo vigente, permitió a las mujeres con cribado inadecuado para el cáncer cervical beneficiarse de una prueba doble (prueba de citología y la detección de VPH). La prueba de VPH consigue detectar casos de mujeres con patología avanzada en las que la citología era normal. Los datos obtenidos confirman preliminarmente la mayor sensibilidad de la prueba de VPH y está en consonancia con estudios paralelos realizados en Cataluña. [16]. Nuestro trabajo no ha podido aun determinar el valor de



---

especificidad pues las mujeres VPH negativas PAP negativas aún no tienen la visita de control correspondiente al redactar esta tesis.

#### **4.- Analizar la población y detectar la de riesgo.**

La prueba de Papanicolaou, que se introdujo en la década de 1960, llevó a una reducción de hasta los 80% en la incidencia y la mortalidad causadas por esta enfermedad, permitiendo el diagnóstico precoz de las lesiones precancerosas y sigue siendo la prueba diagnóstica utilizada hasta el momento en los programas de cribado de todo el mundo. Una de las limitaciones de esta prueba citológica es su baja sensibilidad, llevando así a la necesidad de repetición periódica. La detección del VPH ha sido motivo de investigación en ensayos clínicos aleatorios y ahora está siendo recomendada como herramienta de cribado primario en varios programas de detección. [25] En nuestro estudio la prueba de detección del VPH fue positiva en el 100% de todos los casos con histología CIN2 o superior, mientras que la citología fue negativa para unos resultados histológicos de 1 cáncer cervical invasivo y 4 CIN2 resultando en una sensibilidad del 52,7%. Esto es consistente con los datos anteriores en la región sanitaria. La prueba de VPH al utilizar una tecnología validada demuestra ser superior a una citología como prueba de cribado primario en mujeres mayores de 30 años de edad. Los esfuerzos para rescatar a las mujeres para el cribado y mejorar la herramienta de evaluación nos permitió detectar un grupo de mujeres con mayor patología. Cuando se compara con nuestras estadísticas de rutina, detectamos que en nuestro estudio se duplicó el número de casos detectados como CIN2 o superior [49].

Se realizó colposcopia a todas las mujeres que tuvieron un HPV+, aunque la citología fuera negativa, siendo necesarias 5,2 colposcopias para detectar un CIN2+ y diagnosticamos un cáncer de cérvix con citología normal.

Teniendo en cuenta que realizamos co-test a todas las mujeres sin citología o realizada por encima de 5 años y con 40 o más años de edad, nos planteamos si en grupos de alto riesgo cómo serían estos, deberíamos si HPV+ realizar citología y colposcopia. En nuestro caso, realizar colposcopia a todas las mujeres con HPV + supuso realizar 6 colposcopias para diagnosticar 1 CIN2+. Diferentes publicaciones[6,33] indican que en las mujeres diagnosticadas de CCU un alto

---

porcentaje hacía más de 10 años de la última citología, hecho que apoya la mayor cautela en el seguimiento de ésta población.

Estas observaciones indican que los esfuerzos para aumentar la cobertura deben resultar a la larga en la detección de la enfermedad sólo incidente en estadios pre malignos con posibilidad de tratamiento. Si bien se podría especular que podemos sobre-diagnosticar lesiones por la regresión de algunas de las mismas, el número de CIN3 y cánceres invasivos fueron sorprendentes (tabla 7). El tratamiento curativo fue posible para todas las mujeres, excepto en una en la que la enfermedad estaba en un estadio avanzado al ser diagnosticada. Este resultado es concordante con estudios que advierten de una meseta en la morbimortalidad por esta causa en los últimos años [48]

En la publicación que hicimos de una parte del estudio que corresponde a las mujeres entre 60 y 70 años ya identificamos el impacto de la intervención [49] obtuvimos una detección de patología muy elevada [50], esto podría ser debido a una acumulación de patología en población no cribada o con largos intervalos de cribado, por una persistencia de VPH no detectado (portadoras crónicas)

En la actualidad, el protocolo del Departamento de Salud de la Generalitat de Cataluña [35] recomienda el uso de pruebas con la citología y VPH en mujeres con un cribado inadecuado, pero hay una revisión en curso para aplicar la recomendación de diversas sociedades científicas españolas para incluir la prueba del VPH como cribado primario a partir de las 30-35 años [44][35] y en acuerdo con las nuevas recomendaciones europeas[51].

## **5.- Resistencia al control seriado**

Hemos observado que a pesar de que las mujeres indican la falta de información para acudir al cribado, una vez informadas e incluso en las que hemos detectado patología, dejan de asistir al control programado alrededor del 50%.

Tenemos cinco posibles razones de las mujeres para no someterse a los exámenes de cribado: (a) la percepción de vulnerabilidad, (b) no percibir los beneficios del cribado,

---

(c) la ansiedad, (d) la perturbación, y (e) el miedo al cáncer, dificultades familiares o circunstancias personales. [4]

Con respecto a los factores que influyen en la participación en el cribado, algunos autores [52] [46] han sugerido lo siguiente: la ausencia de programas poblacionales; baja sensibilización con respecto a las actitudes preventivas en cohortes de mujeres de edad avanzada; y, la sobrecarga de atención de la salud en los centros de atención primaria.

Las mujeres con cribado inadecuado en nuestro estudio reportaron falta de información como la principal razón para no realizarse los controles. Por lo tanto, se recomienda incrementar los programas de sensibilización y educación en la salud. Nuevas formas de incluir la tecnología de acceso fácil pueden facilitar difundir el mensaje de salud (es decir, twitter, Facebook...). También se pueden dejar mensajes de salud en lugares que las mujeres suelen visitar como mercados, centros comerciales....

## **6.- Bondades y limitaciones del estudio CRICERVA**

Nuestra intervención ha dado como resultado un aumento de la cobertura de 31,2 (entre 25,7 y 36,9) puntos porcentuales para todas las edades y el conjunto de las estrategias. La que obtuvo un mayor aumento de la cobertura fue la estrategia tres que incluía una carta informativa, un folleto divulgativo y una llamada telefónica recordatoria de la visita tres días antes. El mayor aumento se observó en las mujeres menores de 40 años y la mayor dificultad en las mayores de 60.

Se trata de un estudio sólido por diseño e incluye una muestra de gran tamaño con unos resultados muy consistentes en todos los grupos de intervención. Hemos aprendido en el estudio que a las mujeres les gusta estar informadas, pero que en una proporción relevante tuvimos que realizar nuevos contactos y nuevas convocatorias para poder realizar el seguimiento clínico de una prueba positiva. Esto es laborioso pero necesario para garantizar un impacto total de la intervención de cribado.

Como referencian otros estudios [8], las pérdidas de seguimiento son alrededor del 50%, incluso en los casos de detección de patología (ASCUS, HPV+, LSIL). Se deberían explorar nuevas formas para facilitar el acceso a las mujeres que disponen de poco

---

tiempo, o que por razones culturales o religiosas no acuden al cribado, en estos segmentos de población se podría ensayar la auto-toma [31,53]

Igualmente explorar los recordatorios de visita utilizando la mensajería móvil o dado que la mayoría de regiones sanitarias de la sanidad pública utilizan la historia electrónica desarrollar sistemas de alerta que permitan al médico o enfermera de familia indicar la realización de la actividad preventiva.

Aunque tuvimos una buena respuesta en el primer contacto telefónico en G13, algunas mujeres reaccionaron con disgusto en la primera fase del contacto por teléfono, pensamos que se debe a las llamadas masivas que a menudo reciben con fines comerciales. Esto se debe considerar si en estrategias futuras se opta por un contacto telefónico para diseñar las mejores estrategias que faciliten la escucha. Al finalizar el estudio llamamos a 4263 mujeres que no se habían presentado a la cita o que no habíamos podido contactar con ellas, realizamos tres llamadas en diferente horario y diferente día. En total contactamos con 2.883 mujeres, de éstas se realizó visita a 593. Observamos que la mejor respuesta se obtenía a la primera llamada. Quizás a las mujeres que a pesar de contactar con ellas y en algunos casos darles cita, no acuden a control sería más factible idear nuevas formas de adherencia al cribado y tener en cuenta la auto-toma como una de ellas.



---

## CONCLUSIONES

---



- 
- El estudio CRICERVA ha estimado la cobertura poblacional de cribado de cáncer de cuello uterino en el SAP Cerdanyola con una aproximación metodológica mixta que incluye el análisis de la historia clínica informatizada, entrevistas personalizadas y visita ginecológica en el marco de un ensayo randomizado de intervención.
  - El análisis de la historia clínica informatizada y la entrevista personalizada ha permitido estimar que un 34% de las mujeres del SAP Cerdanyola tenían un cribado insuficiente en relación a las recomendaciones del Departament de Salut vigentes.
  - El estudio ha identificado que de las mujeres inicialmente registradas con un cribado insuficiente, un 20,6% acuden regularmente a centros privados y un 10,2% no requerían seguimiento activo, por estar histerectomizadas o ser controladas por patología cervical activa en el hospital.
  - La cobertura de cribado cervical para el SAP Cerdanyola al final del estudio CRICERVA en los grupos de intervención se estimó en 84% lo que representó un aumento del 31% de la cobertura basal.
  - La cobertura en el grupo control aumentó un 9% en el periodo de estudio.
  - La estrategia de intervención que obtuvo la mayor cobertura incluyó una invitación personalizada, un folleto informativo y una llamada telefónica de recordatorio los tres días previos a la cita.
  - La evaluación económica de las intervenciones resultó en una valoración positiva. Podríamos considerar que la intervención más coste-efectiva sería enviar una carta con un coste de 2,78€ por cada aumento del 1% de la cobertura final, respecto al GNI. En una población como en Cataluña con



---

aproximadamente un 40% de mujeres entre 30 y 70 años con cribado insuficiente, la implementación de enviar una carta costaría en media unos 490€ por cada 1.000 mujeres.

- El estudio concomitante con citología y determinación de VPH en las mujeres con un cribado inadecuado según criterios del Departament de Salut, identificó en 2.500 mujeres: 18 CIN2, 10 CIN3 y 4 Cáncer infiltrante cervical.
- Los resultados del estudio CRICERVA son informativos para facilitar la implementación de estrategias eficaces que permitan una transición de cribados oportunistas organizados a estrategias poblacionales.
- La revisión de la historia clínica informatizada (ICS) realizada en el estudio CRICERVA ha permitido eliminar una proporción de errores considerables del registro, lo que sugiere la necesidad de validaciones puntuales de la eCAP clínica y su concordancia con la eCAP administrativa para potenciar la calidad de los sistemas de registro.

---

## **BIBLIOGRAFÍA**

---



- 
- [1] Forman D, Bray F, Brewster D, Gombe Mbalawa C, Kohler B, Piñeros M, et al. Cancer incidence in five continents, vol. X. Scientific Publication. vol. 29. Lyon, International Agency for Research on Cancer: 2014. doi:10.1016/0959-8049(93)90227-7.
- [2] Grupo de Trabajo Ministerio de Sanidad. Informe del grupo de expertos sobre concreción de cartera común de servicios para cribado de cáncer. Madrid: 2013.
- [3] Bosch FX, Castellsague X, Cortes J, Puig-Tintore LM, Roura E de SS et al. Estudio AFRODITA: cribado del cáncer de cuello uterino en España y factores relacionados. 2009.
- [4] Forbes C, Jepson R, Martin-Hirsch P. Interventions targeted at women to encourage the uptake of cervical screening. *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD002834. doi:10.1002/14651858.CD002834.
- [5] Guidance for the introduction of hpv vaccines in European Union countries.2008
- [6] de Sanjose S, Alejo M, Combalia N, Culubret M, Tarroch X, Badal JM, et al. [Screening history in women with infiltrating uterine cancer]. *Gac Sanit* 2006;20:166–7.
- [7] Espinas JA, Aliste L, Fernandez E, Argimon JM, Tresserras R, Borrás JM. Narrowing the equity gap: the impact of organized versus opportunistic cancer screening in Catalonia (Spain). *J Med Screen* 2011;18:87–90. doi:10.1258/jms.2011.010086; 10.1258/jms.2011.010086.
- [8] de Sanjose S, Ibáñez R, Rodríguez-Salés V, Peris M, Roura E, Diaz M, et al. El cribado del cáncer de cuello de útero en el Sistema Público de Salud de Cataluña. Evaluación y seguimiento durante el período 2006-2012. *Progresos Obstet Y Ginecol* 2015;58:209–20. doi:10.1016/j.pog.2014.10.004.
- [9] Muñoz N, Castellsagué X, de González AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006;24 Suppl 3:S3/1-10. doi:10.1016/j.vaccine.2006.05.115.
- [10] Moscicki A-B, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine* 2006;24 Suppl 3:S3/42-51. doi:10.1016/j.vaccine.2006.06.018.
- [11] Walboomers JM, Jacobs M V, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah K V, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12–9.
- [12] Burchell, AN, Winer RL de SS. Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine* 2006;24:52–61.

- 
- [13] Hernández BY et al. Transmission of human papillomavirus in heterosexual couples. *Emerg Infect Dis* 2008;14:888–94.
- [14] Paavonen J. Human papillomavirus infection and the development of cervical cancer and related neoplasias. *Int J Infect Dis* 2007;11 Suppl 2:S3-9.
- [15] Bruni L. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis* 2010;202:1789–99.
- [16] Ibañez R, Autonell J, Sarda M, Crespo N, Pique P, Pascual A, et al. Protecting the underscreened women in developed countries: the value of HPV test. *BMC Cancer* 2014;14:574. doi:10.1186/1471-2407-14-574.
- [17] de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010;11:1048–56. doi:10.1016/S1470-2045(10)70230-8.
- [18] Alemany L, Pérez C, Tous S, Llombart-Bosch A, Lloveras B, Lerma E, et al. Human papillomavirus genotype distribution in cervical cancer cases in Spain. Implications for prevention. *Gynecol Oncol* 2012;124:512–7. doi:10.1016/j.ygyno.2011.11.024.
- [19] Castle PE, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Rodriguez AC, Bratti MC, et al. A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis* 2005;191:1808–16. doi:10.1086/428779.
- [20] Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1072–9. doi:10.1093/jnci/dji187.
- [21] Castellsagué X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008;110:S4-7. doi:10.1016/j.ygyno.2008.07.045.
- [22] Bosch FX, Broker TR, Forman D, Moscicki A, Maura L, Doorbar J, et al. NIH Public Access 2014;31:1–79. doi:10.1016/j.vaccine.2013.07.026.Comprehensive.
- [23] Arbyn M, Rebolj M, De Kok IMCM, Fender M, Becker N, O'Reilly M, et al. The challenges of organising cervical screening programmes in the 15 old member states of the European Union. *Eur J Cancer* 2009;45:2671–8. doi:10.1016/j.ejca.2009.07.016.
- [24] Kitchener H, Castle P, Cox J. Èxits i limitacions del cribratge citològic cervical. *Vaccine* 2006;24 Suppl e:S67-75.
- [25] Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJLM, Poljak M, Ogilvie G, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine*

- 
- 2012;30 Suppl 5:F88-99. doi:10.1016/j.vaccine.2012.06.095.
- [26] Bruni L, Muñoz J BF et al. Human papillomavirus and related diseases in Europe. 2015.
- [27] Linos A RE. Comparisons of cervical cancer screening programmes in the European Union. *Eur J Cancer* 2000;36:2260-5.
- [28] Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E, Quinn, M., Babb, P., Jones, J. & Allen E. Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ* 1999;318:904-8.
- [29] Miller, AB, Sankaranarayanan R BF et al. Can screening for cervical cancer be improved, especially in developing countries? *Int J Cancer* 2003;107:337-40.
- [30] Giorgi Rossi, Paolo, Fortunato C et al. Self-sampling to increase participation in cervical cancer screening: an RCT comparing home mailing, distribution in pharmacies, and recall letter. *Br J Cancer* 2015;667-75. doi:10.1038/bjc.2015.11.Epub 2015 Jan 29.
- [31] Arbyn M, Castle PE. Offering Self-Sampling Kits for HPV Testing to Reach Women Who Do Not Attend in the Regular Cervical Cancer Screening Program. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015;24:769-72. doi:10.1158/1055-9965.EPI-14-1417.
- [32] de Sanjosé S, Ibañez R, Piris M. Protocolo para mejorar la cobertura del cribado de cáncer de cuello de útero a partir de la red asistencial pública en Catalunya. *HPV Today* 2008;February s:S4-5.
- [33] De Sanjose S, Ibañez R, Roura E, Rodriguez-Sales V, Peris M, Diaz M. Avaluació del protocol de les activitats de cribratge de cancer de coll uteri a l'Atenció Primària a Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Barcelona (Spain): 2014.
- [34] SEGO. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. *Oncoguias* 2014.
- [35] Generalitat de Catalunya D de S. Protocol de les activitats per al cribratge del càncer de coll uterí a l'Atenció Primària. Barcelona (Spain): 2006. Barcelona, Spain: 2006.
- [36] Mansley EC, McKenna MT. Importance of perspective in economic analyses of cancer screening decisions. *Lancet* 2001;358:1169-73. doi:10.1016/S0140-6736(01)06258-4.
- [37] Giorgi Rossi, Paolo, Esposito G et al. Estimation of Pap-test coverage an area whit am organized screening. *BMC Health Serv Res* 2006;6:36-46.
- [38] Abdullah F, Su TT. Applying the Transtheoretical Model to evaluate the effect of a call-recall program in enhancing Pap smear practice: A cluster randomized trial. *Prev Med (Baltim)* 2013;57:S83-6. doi:10.1016/j.yjmed.2013.02.001.
- [39] Chachou MJ, Mukinda FK, Motaze V, Wiysonge CS. Electronic and postal reminders for improving immunisation coverage in children: protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2015;5:e008310.

- 
- [40] López-Torres J, Sánchez MP, Rabanales J, Simarro MJ, López-Torres J, Campos M. Effectiveness of three interventions in improving adherence to cervical cancer screening. *Eur J Cancer Prev* 2015;1–7. doi:10.1097/CEJ.0000000000000201.
- [41] Jane J. Kim, Gabriel M Leung PPSW and SJG. Cost-effectiveness of organized versus opportunistic cervical cytology screening in Hong Kong. *J Public Health (Oxf)* 2004;26:130–7. doi:38.
- [42] Goldhaber-Fiebert JD, Stout NK, Salomon JA, Kuntz KM GS. cost-effectiveness of cervical cancer screening with human papillomavirus DNA testing and HPV-16,18 vaccination. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:308–20.
- [43] H Jensen, H Svanholm, H Stovring FB. A primary healthcare-based intervention to improve a Danish cervical cancer screening programme: a cluster randomised controlled trial. *J Epidemiol Community Heal* 2009;63:510–5. doi:10.11367/jech.2008.077636.
- [44] Torne A, del Pino M, Cusido M, Alameda F, Andia D, Castellsague X. Guia de cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014. *Rev Española Patol* 2014;47:48.
- [45] Oncoguía SEGO: Cáncer de Cuello Uterino 2008. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Soc Española Ginecol I Obstet 2008.
- [46] Elfström KM, Arnheim-Dahlström L, von Karsa L, Dillner J. Cervical cancer screening in Europe: Quality assurance and organisation of programmes. *Eur J Cancer* 2015;51:950–68. doi:10.1016/j.ejca.2015.03.008.
- [47] Palmer TJ, McFadden M, Pollock KGJ, Kavanagh K, Cuschieri K, Cruickshank M, et al. HPV immunisation and increased uptake of cervical screening in Scottish women; observational study of routinely collected national data. *Br J Cancer* 2016;1–6. doi:10.1038/bjc.2015.473.
- [48] Cervantes-Amat M, López-Abente G, Aragonés N, Pollán M, Pastor-Barriuso R, Pérez-Gómez B. The end of the decline in cervical cancer mortality in Spain: trends across the period 1981-2012. *BMC Cancer* 2015;15:287. doi:10.1186/s12885-015-1306-x.
- [49] Acera A, Manresa JM, Rodriguez D, Rodriguez A, Bonet JM, Sanchez N, et al. Analysis of three strategies to increase screening coverage for cervical cancer in the general population of women aged 60 to 70 years: the CRICERVA study. *BMC Womens Health* 2014;14:86. doi:10.1186/1472-6874-14-86.
- [50] Castañón A. Cervical Screening at age 50-64 years and the risk of cervical cancer at age 65 years older:population-based case control study. *PLoS Med* 2014;11:e1001585. doi:10.137/journal.pmed.1001585.
- [51] von Karsa L, Arbyn M, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, et al. European

---

guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. *Papillomavirus Res* 2015. doi:10.1016/j.pvr.2015.06.006.

[52] Sabatino SA, Lawrence B, Elder R, Mercer SL, Wilson KM, DeVinney B, et al. Effectiveness of interventions to increase screening for breast, cervical, and colorectal cancers: nine updated systematic reviews for the guide to community preventive services. *Am J Prev Med* 2012;43:97–118. doi:10.1016/j.amepre.2012.04.009.

[53] Giorgi Rossi P, Marsili LM, Camilloni L, Iossa A, Lattanzi A, Sani C, et al. The effect of self-sampled HPV testing on participation to cervical cancer screening in Italy: a randomised controlled trial (ISRCTN96071600). *Br J Cancer* 2011;104:248–54. doi:10.1038/sj.bjc.6606040.





---

## ANEXOS

---



---

## RESUMEN DEL ANÁLISIS ECONÓMICO

Aquí se incluye un trabajo principal derivado del estudio CRICERVA sobre el coste-efectividad de estrategias para mejorar la cobertura en el sistema público mediante la captación de mujeres con cribado insuficiente. Este trabajo ha estado liderado por estadísticos y economistas de la salud. Por su especificidad metodológica no forma parte principal de la tesis doctoral, pero dada la relevancia de los datos asociados y la participación activa que la doctoranda ha tenido en la obtención de la información se presenta un resumen de los resultados principales.

### **Análisis de coste-efectividad de las intervenciones del estudio CRICERVA**

#### Métodos

Para las tres intervenciones realizadas en el contexto del estudio CRICERVA se calcularon los costes médicos directos y se utilizó como medida de efectividad el porcentaje de aumento de la cobertura final respecto la basal (cribado estrictamente oportunista) para cada una de ellas. De esta forma se pudo evaluar el coste-efectividad de estas intervenciones que sugeriría cuál de las intervenciones tiene una mejor relación calidad-precio, entendiendo por calidad el aumento de la cobertura. Se evaluó el impacto global de las intervenciones y estratificado por distintos grupos de edad. El indicador de evaluación es el utilizado habitualmente en estos análisis y consiste en la ratio incremental de coste-efectividad (ICER) que mide el coste adicional de una intervención en relación a la cobertura obtenida. La fórmula matemática del cálculo es la siguiente:

$$\text{ICER} = \frac{\text{Diferencia en los costes entre dos intervenciones (A)}}{\text{Diferencia en el \% de la cobertura del cribado entre dos intervenciones (B)}}$$

## Resultados

En la siguiente tabla podemos observar los incrementos de costes y de cobertura de cada una de las intervenciones en comparación con la intervención inmediatamente anterior. En global, se calcula que si se opta por la intervención 1, pagaremos 0,49€ más que por no realizar ninguna intervención (GNI) y conseguiremos un aumento de cobertura del 17,6%, si optamos por la intervención 2, pagaremos 1,35€ más que por la intervención 1 pero disminuirémos la cobertura en un 0,9% y si optamos por la intervención 3, pagaremos 1,14€ más que con la intervención 2 pero conseguiremos un aumento de cobertura del 5%. Por tanto, queda claro que la intervención 2 no resulta atractiva pues resulta más cara pero menos efectiva que la intervención 1. En el análisis de coste-efectividad esta estrategia se denomina estrategia dominada y se elimina del análisis. Así pues, se vuelve a realizar la misma tabla pero sin tener en cuenta la intervención 2 y se calculan los ICERs (según fórmula anterior) con las intervenciones restantes.

Grupo	Coste	Cobertura		
		incremental respecto la basal	Incremento en los costes (A)*	Incremento en la cobertura (B)*
GNI	86,13€			
GI1	86,62€	0,176	$86,62-86,13= 0,49€$	$0,176-0= 0,176$
GI2	87,97€	0,167	$87,97-86,62= 1,35€$	$0,167-0,176= -0,009$
GI3	89,11€	0,217	$89,11-86,97= 1,14€$	$0,217-0,167= 0,05$

\* Tanto A como B se calculan como el incremento del coste o de la cobertura de una intervención respecto la inmediatamente anterior.

En la siguiente tabla se presentan los análisis eliminando el grupo de intervención 2. Si se opta por la intervención 1, estimamos un ICER de 2,78€ por cada aumento del 1% de la cobertura final respecto el GNI. Si optamos por la intervención 3, pagaremos 2,49€ más que con la intervención 1 pero conseguiremos un aumento de cobertura del 4,1%. Esto corresponde a un ICER de 60,73 € por cada aumento del 1% de la cobertura final respecto el IG1.

Grupo	Coste	Cobertura			ICER
		incremental respecto la basal	Incremento en los costes (A)*	Incremento en la cobertura (B)*	
GNI	86,13€				
GI1	86,62€	0,176	86,62-86,13= 0,49€	0,176-0= 0,176	0,49/0,176= 2,78
GI2	-	-	-	-	dominada
GI3	89,11€	0,217	89,11-86,62= 2,49€	0,217-0,176= 0,041	2,49/0,041= 60,73

\* Tanto A como B se calculan como el incremento del coste o de la cobertura de una intervención respecto la inmediatamente anterior.

Si realizamos el mismo análisis para los grupos de edad menores de 40, de 40 a 49, de 50 a 59 y mayores o igual a 60 años, obtenemos resultados similares. Las intervenciones resultaron menos coste-efectivas en las mujeres de edad menores a 40 años pues los ICERs fueron más grandes. En cambio, resultaron más coste-efectivas en las mujeres de edad mayores o igual a 60 años pues los ICERs fueron menores.

### Conclusión

Podríamos considerar que la intervención más coste-efectiva sería enviar una carta con un coste de 2,78€ por cada aumento del 1% de la cobertura final, respecto el GNI. En una población como en Cataluña con aproximadamente un 40% de mujeres entre 30 y 70 años con cribado insuficiente, la implementación de enviar una carta costaría en media unos 490€ por cada 1.000 mujeres.



---

## ARTÍCULOS

---





---

## ARTÍCULO 1

### RESUMEN.

Dado el planteamiento de publicación, donde primero publicamos el protocolo, posteriormente una cohorte de edad muy específica de 60 a 70 años, el resumen del primer artículo y del tercer artículo será conjunto en el tercero.

En el resumen del segundo comentaré los aspectos más específicos, dejando los generales para el resumen común.

STUDY PROTOCOL

Open Access

# Economic evaluation of three populational screening strategies for cervical cancer in the county of Valles Occidental: CRICERVA clinical trial

Amelia Acera<sup>1,4\*</sup>, Ana Rodriguez<sup>1</sup>, Marta Trapero-Bertran<sup>2</sup>, Pilar Soteras<sup>1</sup>, Norman Sanchez<sup>5</sup>, Josep M Bonet<sup>3</sup>, Josep M Manresa<sup>4,7</sup>, Pablo Hidalgo<sup>3</sup>, Pere Toran<sup>4</sup> and Gemma Prieto<sup>6</sup>

## Abstract

**Background:** A high percentage of cervical cancer cases have not undergone cytological tests within 10 years prior to diagnosis. Different population interventions could improve coverage in the public system, although costs will also increase. The aim of this study was to compare the effectiveness and the costs of three types of population interventions to increase the number of female participants in the screening programmes for cancer of the cervix carried out by Primary Care in four basic health care areas.

**Methods/Design:** A cost-effectiveness analysis will be performed from the perspective of public health system including women from 30 to 70 years of age ( $n = 20,994$ ) with incorrect screening criteria from four basic health care areas in the Valles Occidental, Barcelona, Spain. The patients will be randomly distributed into the control group and the three intervention groups (IG1: invitation letter to participate in the screening; IG2: invitation letter and informative leaflet; IG3: invitation letter, informative leaflet and a phone call reminder) and followed for three years. Clinical effectiveness will be measured by the number of HPV, epithelial lesions and cancer of cervix cases detected. The number of deaths avoided will be secondary measures of effectiveness. The temporal horizon of the analysis will be the life expectancy of the female population in the study. Costs and effectiveness will be discounted at 3%. In addition, univariate and multivariate sensitivity analysis will be carried out.

**Discussion:** IG3 is expected to be more cost-effective intervention than IG1 and IG2, with greater detection of HPV infections, epithelial lesions and cancer than other strategies, albeit at a greater cost.

**Trial Registration:** Clinical Trials.gov Identifier NCT01373723

## Background

Cancer of the cervix is the second most frequent cancer in the world among women, with at least 400,000 new cases being detected every year [1]. Despite being one of the neoplasms with an easy preventive and therapeutic approach, it remains an important cause of morbidity-mortality, although the figures in developed countries are lower than those in developing countries. In Spain, the incidence of cervical cancer is 7.1%, with a mortality of 3.1 cases per 100,000 women/year and showing a progressive trend [2]. In the Department of Pathologic

Anatomy of our reference hospital C. H. Parc Taulí, 18 cases of invasive cervical cancer and 464 pre-malignant lesions (ASCUS, AGUS, LSIL, HSIL) have been diagnosed corresponding to women referred to our sexual and reproductive primary health care services (SRHC) from 2003 to 2008.

The aetiological cause of cervical cancer is infection by the human papilloma virus (HPV) [3]. Serotypes 16 and 18 are the most prevalent types in our setting and, together with serotypes 45, 31, 33, 52, 58 and 35, are responsible for 90% of cervical cancer, with a global prevalence of 99.7% of cases[4,5]. The systematic vaccination of 12-year-old girls initiated in 2008 may have an important impact on the prevalence of HPV within 15 to 20 years, with a potential reduction of 67 to 71% of

\* Correspondence: amelia.acera@gmail.com

<sup>1</sup>Atenció a la Salut Sexual i Reproductiva (ASSIR) SAP Cerdanyola -Ripollet, Institut Català de la Salut, Barcelona, Spain

Full list of author information is available at the end of the article

this virus [6]. High and continuous coverage of this vaccine in girls from 11 to 14 years of age may lead to a redefinition of screening, a variation in the schedules and, perhaps, the incorporation of primary screening with the HPV detection test in vaccinated women [7].

The Papanicolaou cytology test introduced in the 1960s has allowed a reduction of up to 80% in the mortality by this disease with early diagnosis of precancerous lesions [8]. Thus, this continues to be the main diagnostic test used in screening programmes worldwide. One of the characteristics of the cytology test is its low sensitivity requiring periodical repetition. The test for the determination of HPV has recently been included in the screening programmes and, since 2006, 213 HPV positive cases have been detected in the study area.

In Catalonia, the protocol, which was revised and modified by the Oncology Management Director Plan and the Catalan Institute of Oncology in 2006, did incorporate the establishment of triennial periodicity of cytologies in women from 25 to 65 years of age as well as the incorporation of the HPV test in women from 40 to 65 years of age with no prior cytology within the previous 5 years or with a cytology carried out for longer than 5 years, abnormal cytology (no specified atypical squamous lesions) and women with post-conization control of intraepithelial lesions. The protocol also emphasizes the preventive role of the Basic Health Care Area (BHCA) and incorporates the figure of the midwife as a skilled professional for sample obtainment [9].

The research team decided to establish the age range for the population study between 30 to 70 years. The justification for the lower age limit is based on: 1.- although the second decade of life is when the greatest peak of infection by HPV is produced, the probability of its persistence is lower in young women, since the infection disappears in 90% of the cases after two years of follow up [7,10] 2.- early actions increase unnecessary interventions, generating anxiety in the woman and a work and economic overload on the public health care system [11]. 3.- establishing a limit after 30 years of age will detect the lesions derived from the persistence of HPV which, with treatment, will preserve fertility and avoid the evolution of the lesion towards invasive cancer [12].

In addition, the justification of the upper age limit is based on: 1.- recommendations of the Spanish Consensus for secondary prevention of cancer of the cervix in 2006 [13]. 2.- resolution num. 287 of the European Council (June 10, 2008 Luxemburg), related to the volume of cancer cases in the European Union and the mechanisms to reduce them [14]. 3.- an increase observed in the incidence of cancer in women born in the decade from 1930 to 1940 [2,13,14].

Eighty percent of the cases of cervical cancer in Catalonia have not undergone previous cytology during the

10 years prior to diagnosis [15]. Thus, an increase in screening coverage should be a priority objective for health care authorities if cervical cancer cases are to be reduced and women who do not periodically undergo cytology are to be identified. Some authors have reported that factors such as ethnic origin, age, education, and the socioeconomic levels condition participation in screening programmes [16]. Reasons to justify why women do not attend screening could include: (a) the perception of vulnerability; (b) the benefits perceived of screening; (c) anxiety; (d) bothersome; (e) fear of cancer; and, (f) familial difficulties or personal circumstances [16,17]. With regard to the factors related to the health care system which influence the participation in screening in our setting, some authors have suggested: the absence of populational programmes, low sensitization with respect to preventive attitudes in cohorts of women of advanced age and the therapeutic health care overload in the primary care centres (PCC) [15].

The opportunistic preventive screening program in the Catalanian public health care system is carried out by the Sexual and Reproductive Health Care (SRHC) service located in the PCC and BHCA. The coverage of women attending our health care system (CIH) in 2008 (41.6%, figure obtained from the Systems of Primary Health Care Information (SPHCI) of the study setting) was similar to the one remaining at the SRHC of Catalonia.

A systematic review of the Cochrane collaboration [16], which evaluates interventions to stimulate the participation of women in the screening of this disease, concluded that invitations and educational interventions seem to be the most effective methods to increase absolute participation in the screening, although, to date, this has not been analysed from the point of view of efficiency.

At present, no study has evaluated from the efficiency point of view these interventions, though economic evaluation has been highly recommended for the cervical cancer screening programmes and HPV infections [18-20]. One key question influencing participation in screening programmes has been precision of population registers if an invitation letter is used (i.e. in some studies from 20 to 30% of the invited women were lost due to incorrect contact information) [21].

Due to the high prevalence of cervical cancer cases in this particular county we propose to launch a comparison of three different alternatives to improve the present coverage of the populational screening programmes in all the BHCA, therefore facilitating accessibility of population to the public health care system. The screening model proposed is centred on the recruitment of women with incorrect screening, performing cytology and the hybrid capture test for HPV to add diagnostic resolution due to the greater sensitivity of the test and

the absence of screening in this population of women. Hence, systematic screening should be incorporated since these women have a greater risk of having cervical disease because of not having visited the health care system before. Therefore, this would facilitate earlier action in detecting pre-malignant lesions, helping to reduce the incidence of invasive cancer. To achieve so, the research team propose three different interventions, consisting in sending: (a) an invitation letter to participate in the screening; (b) an invitation letter and an informative leaflet; and, (c) an invitation letter, an informative leaflet and a phone call reminder. Therefore, there is: one common action in the three different interventions, which has been scientifically validated as effective, consisting in a personalized invitation letter sent by the primary health care professionals including a fixed appointment to undergo through a cytology test and, other two different interventions (informative leaflet and reminder call) to evaluate approaches for which there are few studies assessing the effectiveness of attendance to screening programmes. Following the indications of the National Health Care System to optimise the

interventions of cancer prevention [18], the aim is to assess which is the most cost-effective intervention for a cervical cancer screening programme.

**Method/Design**

An economic evaluation of three populational screening strategies for cervical cancer will be performed. (Figure 1, 2) Particularly, a cost-effectiveness analysis will be conducted. These interventions will be compared to the current opportunistic screening strategy using data of the multicentre randomised trial (CRICERVA). The analysis will be conducted from the National Health Care System perspective [22].

**Design**

Pragmatic, blinded, multicentre, randomised, controlled clinical trial with four branches, and a three years follow-up. The randomisation unit was BHCA.

**Setting**

Primary Health Care Services (PCS) of Cerdanyola-Ripollet, province of Barcelona, comprising 4

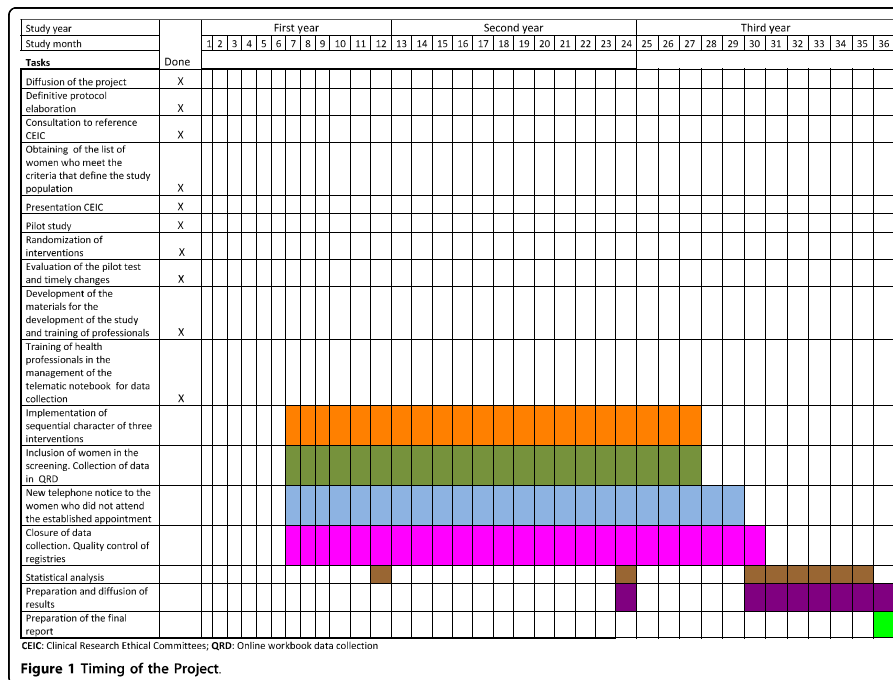
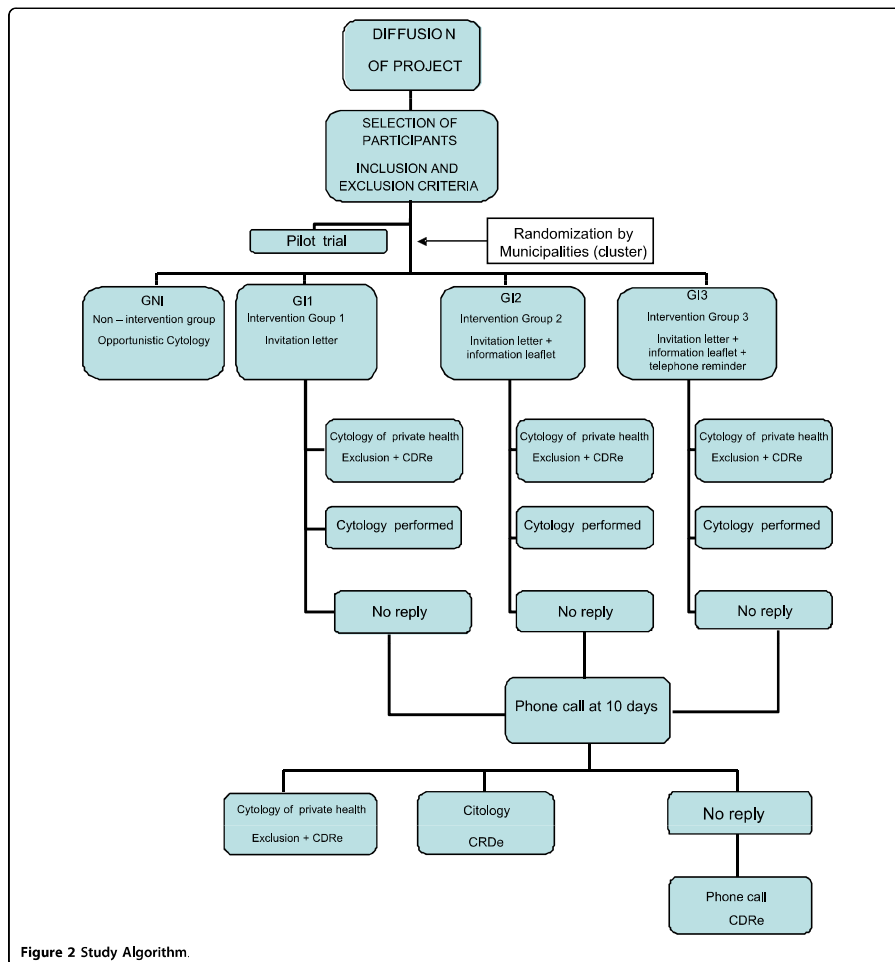


Figure 1 Timing of the Project.



municipalities and 5 BHCA. The population covered by this PCS is 120,293 inhabitants over 14 years. As there are four study groups and 5 BHCAs, only 4 BHCAs with most homogeneous socioeconomic criteria will be considered.

**Population**

20,994 women from 30 to 70 years of age with incorrect screening criteria (data obtained from SPHCI) ascribed

to the BHCA will be included in the study. Incorrect screening will be defined as [9]: 1.- No cytology in the last 3 years from women between 30 to 40 years, 2.- No cytology in the previous 5 years from women between 40 to 65 years, 3.- No previous cytology history for females older than 65 years or women who have not had their last cytology before the age of 60. The exclusion criteria will be: (a) hysterectomised women, with a current history of pre-malignant lesions (AGUS,

ASCUS, LSIL, HSIL), carcinoma in situ and cervical-uterine cancer, HIV positive or other causes of immunosuppression (since these women follow a specific protocol); (b) those residing outside the study setting for more than 6 months; and (c) those ascribed to the study BHCA but with a physician assigned in an UBA of another zone different from the one considered in the study.

#### **Sample size**

The sample size has been calculated based on the detection of a difference in effectiveness compared with the non intervention group (NIG). It has been calculated by multiplying the size of a simple randomised design by the design effect or factor of inflation. For the simple randomised design, on accepting an alpha risk of 0.05 and a beta risk of 0.20 in a bilateral contrast, 59 subjects will be required in the first group and 59 in the second group to detect a difference greater than or equal to 28.4% in the screening coverage of the 41.6% in the NIG. The lost to follow up rate has been estimated at 20%. The calculation of the sample has been performed with the Granmo 5.2 computer programme for Windows. According to a review of the literature [23-25], considering an intraclass correlation coefficient of 0.05 and a mean number of 3,500 women from 30 to 70 years of age with incorrect screening by BHCA, the design effect will be 176 and thus, 20,768 women with incorrect screening will be required.

#### **Outcomes measures and statistical analysis**

##### **- Decision analysis**

A Markov model will be developed to simulate the natural history of cervical-uterine cancer and to measure the impact, on costs and outcomes, of three different screening strategies. This same model of analytical decision has been used in several screening studies for cervical cancer [26-34]. The parameters of this model, clinical variables and costs, which would be included, are shown in the following sections of this protocol [35,36]. The population will be distributed across different health states of the model using transition probabilities over time. The temporal cycles of the Markov model will be 6 months of length during which time the state of health of the women may change or remain the same. These probabilities are conditioned to age, state of the HPV and history of the disease. The 11 states of health considered will be: healthy women, HPV infection, low grade intraepithelial lesion (L-SIL), high grade epithelial lesion (H-SIL), FIGO Ia stage invasive cancer (FIGO Ia), FIGO Ib stage invasive cancer (FIGO Ib), FIGO IIa stage invasive cancer (FIGO IIa), FIGO ELLb stage invasive cancer (FIGO ELLb), FIGO EIII stage invasive cancer (FIGO EIII), FIGO EIV stage invasive

cancer (FIGO EIV), and death. These health states, recommended by the clinical experts of this study, are consistent with those extensively reported in the economic literature [26-34].

##### **- Clinical effectiveness measures**

The main effectiveness measures of this evaluation would be the total number of cytologies performed, HPV infections detected, lesions of different grades detected, episodes of cancer detected and the number of deaths avoided. The efficacy of the interventions will be obtained from the CRICERVA clinical trial.

##### **- Costs measures**

Micro-costing techniques will be used to estimate the health care costs of the different screening intervention of cervical cancer and treatments of different health states [37]. The costs will be presented in 2013 Euros (€) (year foreseen to finalize the study). Primary data of CRICERVA clinical trial will be used whenever possible. The costs will include the costs of: diagnosis, interventions and treatment for all women. The costs of diagnosis will include the cost of cytology, the HPV determination test and the control visit by the midwife or gynaecologist. The cost of the interventions will cover the cost of a full-time administrator, the personalized screening invitation letters, the informative leaflets and phone calls. The cost of treatment will depend on the state of health of the women but may include the costs of the visits to the gynaecologist, cytology tests, HPV determination, control visits with the physician, costs of radical hysterectomy, radiotherapy, chemotherapy, etc.

##### **- Temporal horizon**

The temporal horizon of the analysis will be the lifetime period of the woman.

##### **- Discount rate**

The discount rate to calculate costs and clinical outcomes will be 3% [22].

##### **- Cost-effectiveness analysis**

The cost-effectiveness analysis will be conducted comparing costs and effectiveness, measured in natural units, of the different alternatives to usual practice. In most cases the data will be obtained from the CRICERVA clinical study. The comparison will be performed using the Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER) defined as the ratio of the difference in costs and the difference in effectiveness. The results will be expressed in terms of €/per unit of effectiveness.

##### **- Uncertainty**

To study the uncertainty, an univariate and multivariate deterministic sensitivity analysis will be undertaken of the relevant parameters considered.

##### **- Statistical analysis**

All the statistical analyses will be performed using the SPSS v.18 programme and Microsoft Excel. The

economic evaluation will be carried out according to the principle to be determined. Descriptive analysis of each of the groups will be performed. The mean values and standard deviations of the costs and the corresponding intervals of confidence at 95% will be presented. The final result will be reported in terms of effectiveness, cost and ICERs for each of the alternatives compared.

### Ethical Aspects

The investigators are committed to respect the prevailing norms of Good Clinical Practice as well as the requisites of the Declaration of Helsinki and the clauses of general and particular ethical conditions related to the right to privacy, anonymity and confidentiality. Neither the first name nor surname or any other type of data indicating the identification of the women will be registered. Therefore, identification will be made by numeric codes. Since this type of study is developed in the usual clinical setting, authorisation and support must be and has already been granted by the representatives and authorities of the collectives involved and thus, individualised informed consent is not necessary. Nonetheless, the research team decided that women attending the consultation for the cytology should sign the consent form. The protocol has been evaluated by the ECCL of the Jordi Gol IIPC.

### Limitations

Randomisation by groups will avoid the potential introduction of selection bias which may be produced among the interventions performed at the same site. Since the characteristics of the study do not allow the application of the double-blind masking technique, the masked response evaluation will be used to ensure that the measurement and interpretation of the dependent variables is carried out the same way in all groups. The possible loss of information, which may be produced in women doing screening outside public health care if they are not contacted by the research team, will be minimised with a phone call reminder. This will be made when the women do not attend the appointment. The language difficulties in women from other countries will be solved with cultural mediators at each site. Within the setting of the study, the administrative personnel have been updating the postal addresses of the users attending the BHCA since 2007 and, therefore the postal registry is quite precise, thereby reducing the potential loss of letters.

### Abbreviations

(AETM): Agency for Evaluation of Technology and Medical Investigation; (BHCA): Basic Health Care Area; (AGUS): Atypical glandular cells of undetermined significance; (ASCUS): Atypical squamous cells of undetermined significance; (PCC): Primary Care Centre; (ECCL): Ethical

Committee of Clinical Investigation; (eCCN): Electronic Data Collection Notebook; (PCT): Primary Care Team; (c-CH): Computerised Clinical History; (IT): Investigative Team; (IG): Intervention Group; (NIG): Non intervention Group; (HC2): Hybrid Capture 2; (HSIL): High grade Squamous Intraepithelial Lesion; (CIO): Catalan Institute of Oncology; (CIH): Catalan Institute of Health; (IIPC): Institute of Investigation in Primary Care; (LSIL): Low grade Squamous Intraepithelial Lesion; (SRHC): Sexual and Reproductive Health Care; (PCS): Primary Care Service; (ISU): Investigation Support Unit; (HSV): Herpes Simple Virus; (HIV): Human Immunodeficiency Virus; (HPV): Human Papilloma Virus; (UBA): Unitat Bàsica Assistencial (General Practitioner and Nurse Team).

### Acknowledgements and financial support

Josep M<sup>a</sup> Bonet, Gemma Falguera, Dolors Costa, for their institutional support.  
Silvia Sanjose, for her willingness to attend our consultations.  
Maribel Usart and Javier Arribas, for their contribution in improving patient management and follow up.  
This protocol has received financial Grant from the Fondo de Investigación Sanitaria del Instituto Carlos III de Madrid (exp PI10/01275).

### Author details

<sup>1</sup>Atenció a la Salut Sexual i Reproductiva (ASSIR) SAP Cerdanyola-Ripollet. Institut Català de la Salut. Barcelona, Spain. <sup>2</sup>Health Economics Research Group, Brunel University, UK. <sup>3</sup>SAP Cerdanyola-Ripollet. Institut Català de la Salut. Barcelona, Spain. <sup>4</sup>Unitat de Suport a la Recerca Metropolitana Nord. IDIAP Jordi Gol. Sabadell, Spain. <sup>5</sup>Sistemes d'Informació Sanitària del SAP Cerdanyola-Ripollet. Institut Català de la Salut. Barcelona, Spain. <sup>6</sup>Gerencia de Atención Primaria de Ávila. Ávila, Spain. <sup>7</sup>Departament d'Infermeria. Universitat Autònoma de Barcelona. Bellaterra, Spain.

### Authors' contributions

AA and GP formulated the study question. AA, AR, PS, PH, JMB, GP and JMM participated in the revision of the bibliography and design of the study methodology. AA, AR, PS, PH, JMB, GP, JMM, MTB, NS and PT collaborated carrying out the study. AA, AR, PS, PH, JMB, GP, JMM, MTB, NS and PT contributed in the writing and preparation of the present manuscript. All of the authors have read and approved of the present manuscript.

### Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Received: 22 June 2011 Accepted: 19 October 2011

Published: 19 October 2011

### References

1. Maxwell D, Bray F: Magnitud de los cánceres atribuibles al VPH. *Vaccine de 2006*, **24**(Sup 3):11-24.
2. Bosch FX, Castellsagué X, Cortés J, Puig-Tintoré LM, Roura E, de Sanjose S, Torné A: Estudio AFRODITA: cribado del cáncer de cuello uterino en España y factores relacionados. Madrid: Edición patrocinada por GSK; 2009.
3. Muñoz N, Castellsagué X, de González AB, Gissmann L: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine de 2006*, **24**(Sup 3):1-10.
4. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Peto J, Meijer CJ, Muñoz N: Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Clin Pathol* 1999, **18**(11):12-9.
5. Cortés J, Alba A, Andía D, Ramón y Cajal JM, Velasco J, Vilaclana E: Interacción vacuna frente al VPH/cribado del Cáncer de Cuello de Útero. *Actas del Primer Foro Español sobre el Virus del Papiloma Humano. 13-14 de junio de 2008 Sevilla*. Madrid: Sanofi Pasteur MSD; 2010.
6. De Sanjose S: The value of Pap screening after the introduction of HPV vaccines. *Actas de la Segunda Jornada Internacional sobre virus del papiloma humano y cáncer. 29 de enero de 2009 Barcelona*. Barcelona: GlaxoSmithKline; 2009.
7. Wright TC, Bosch FX, Franco EL, Cuzick J, Schiller JT, Garnett GP, Meheus A: Las vacunas contra el VPH y el cribado en la prevención de cáncer de cuello uterino: Conclusiones de una reunión internacional de expertos celebrada en el año 2006. *Vaccine de 2006*, **24**(Sup 3):279-290.



8. Kitchener HC, Castle PE, Cox JT: **Logros y limitaciones del cribado citológico cervical.** *Vaccine* de 2006, **24**(Sup 3):67-75.
9. **Protocolo de las actividades para el cribado del cáncer de cuello uterino en Atención Primaria (monografía en internet).** Barcelona: Generalitat de Catalunya, Departament o de Salut; 2006 [http://www.gencat.cat/salut/depsalut/pdf/collut.pdf], (citado el 15 de noviembre de 2008). Disponible en.
10. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL: **Avances recientes en la historia natural del VPH y del cáncer anogenital.** *Vaccine* de 2006, **24**(Sup 3):43-53.
11. Clare J, Edwards D, Bagnall H, Pearmain P, Lawrence G: **The use of cervical screening history data to interpret cervical cancer incidence trends.** *Journal of Public Health* 2008, **30**(2):171-7.
12. Diaz M: **Challenges of HPV Vaccination.** *Proceeding of the Workshop on Human Papillomavirus (HPV) and Cancer*; 29 de enero de 2009 Barcelona. Barcelona: GlaxoSmithKline; 2009.
13. Oncogüla SEGO: **Cáncer de Cuello Uterino 2008. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico i mamario** Publicaciones SEGO; 2008.
14. **Guidance for the introduction of hpv vaccines in European Union countries.** Stockholm: European CDC (ECDC); 2008, http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0801\_GUI\_Introduction\_of\_HP\_V\_vaccines\_in\_EU.pdf.
15. **Protocolo para mejorar la cobertura del cribado de cáncer de cuello de útero a partir de la red asistencial pública en Cataluña.** *Newsletter on Human Papillomavirus* 2008, **4-5**[http://www.hpvtoday.com Suplemento en español n° 3], Disponible en.
16. Forbes C, Jepsen R, Martin-Hirsch P: **Intervenciones para estimular la participación de las mujeres en el cribaje de cáncer cervicouterino (Revisión Cochrane traducida).** Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2008, 3[http://www.biblioteca-cochrane.com/BCPGetDocument.asp?SessionID=2407697&DocumentID=CD002834]. En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd.
17. Esker S, Adami HO, Granath F, Wilander E, Spare'n P: **A large population-based randomized controlled trial to increase attendance at screening for cervical cancer.** *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004, **13**(3):346-54.
18. Bosch FX, de Sanjosé S, Miralles C: **Castellsagué X La prevención del pre-cáncer i del cáncer cervical en España: nuevas opciones para el siglo XXI.** [http://www.edicionesmayoes], *Folla Clínica en Obstetricia Ginecologia* 2010 (n° 81). Disponible en.
19. Cuzick J, Sasieni P, Davies P, Adams J, Normand C, Frater A, Van Ballegooijen M, Van den Akker-van Marle E: **Assessing effectiveness, costs and cost-effectiveness of cervical cancer screening and HPV testing (Chapter 7). In: A systematic review of the role of human papillomavirus testing within a cervical screening programme.** *Health Technology Assessment* 1999, **3**(14):95-123.
20. Mansley EC, McKenna MT: **Importance of perspective in economic analyses of cancer screening decisions.** *The Lancet* 2001, **358**:1169-73.
21. Rossi PG, Esposito G, Brezzi S, Brachini A, Raggi P, Federici A: **Estimation of Pap-test coverage an area with am organized screening.** *BMC Health services research* 2006, **6**:36-46.
22. Lopez Bastida J, Oliva J, Antonanzas F, Garcia-Altes A, Gisbert R, Mar J, Puig-Junoy J: **Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias.** *Gaceta Sanitaria* 2009.
23. Adams G, Gulliford MC, Ukoumunne OC, Eldridge S, Chinn S, Campbell MJ: **Patterns of intra-cluster correlation from primary care research to inform study design and analysis.** *J Clin Epidemiol* 2004, **57**:785-794.
24. Parker DR, Evangelou E, Eaton CB: **Intraclass correlation coefficients for cluster randomized trials in primary care: the cholesterol education and research trial (CEART).** *Contemp Clin Trials* 2005, **26**:260-267.
25. Ukoumunne OC, Gulliford MC, Chinn S, Sterne JA, Burney PG: **Methods for evaluating area-wide and organisation-based interventions in health and health care: a systematic review.** *Health Technol Assess* 1999, **3**(5):iii-92.
26. Goldie SJ, Gaffikin L, Goldhaber-Fiebert JD, Gordillo-Tobar A, Levin C, Mahé C, Wright TC: **Cost-effectiveness of Cervical-Cancer Screening in Five Developing Countries.** *The New England Journal of Medicine* 2005, **353**:2158-68.
27. Siebert U, Sroczynski G, Hillemanns P, Engel J, Stabenow R, Stegmaier C, Voigt K, Gibis B, Hölzel D, Goldie SJ: **The German Cervical Cancer Screening Model: development and validation of a decision-analytic model for cervical cancer screening in Germany.** *European Journal of Public Health* 2006, **16**(2):185-92.
28. Mandelblatt JS, Lawrence WF, Mizell Womack S, Jacobson D, Yi B, Hwang Y, Gold K, Barter J, Shah K: **Benefits and Costs of Using HPV Testing to Screen for Cervical Cancer.** *JAMA* 2002, **287**(18):2372-81.
29. Goldie S, Kuhn L, Denny L, Pollack A, Wright TC: **Policy Analysis of Cervical Cancer Screening Strategies in Low-Resource Settings.** *JAMA* 2001, **285**(24):3107-15.
30. Berkhof J, de Bruijne MC, Zielinski GD, Bulkman NWJ, Rozendaal L, Snijders PJF, Verheijen RH, Meijer CJ: **Evaluation of cervical screening strategies with adjunct high-risk human papillomavirus testing for women with borderline or mild dyskaryosis.** *International Journal of Cancer* 2006, **118**:1759-68.
31. Mittendorf T, Petry KU, Itfner T, Greiner W, von der Schulenburg JM: **Economic evaluation of human papillomavirus screening in Germany.** *European Journal of Health Economics* 2003, **4**(3):209-15.
32. Vijayaraghavan A, Efrusy M, Lindeque G, Dreyer G, Santos C: **Cost effectiveness of high-risk HPV DNA testing for cervical cancer screening in South Africa.** *Gynecologic Oncology* 2009, **112**(2):377-83.
33. Kim JJ, Wright TC, Goldie SJ: **Cost-effectiveness of Alternative Triage Strategies for Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance.** *JAMA* 2002, **287**(18):2382-90.
34. Holmes J, Hemmett L, Garfield S: **The cost-effectiveness of human papillomavirus screening for cervical cancer. A review of recent modeling studies.** *European Journal of Health Economics* 2005, **6**(1):30-7.
35. Briggs A, Sculpher M: **An introduction to Markov modelling for economic evaluation.** *Pharmacoeconomics* 1998, **13**(4):397-409.
36. Karnon J, Brown J: **Selecting a decision model for economic evaluation: a case study and review.** *Health Care Management Science* 1998, **1**:133-140.
37. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL: **Methods for the economic evaluation of health care programmes.** Oxford university Press; 2005.

#### Pre-publication history

The pre-publication history for this paper can be accessed here:  
http://www.biomedcentral.com/1472-6963/11/278/prepub

doi:10.1186/1472-6963-11-278

**Cite this article as:** Acera et al.: Economic evaluation of three population screening strategies for cervical cancer in the county of Valles Occidental: CRICERVA clinical trial. *BMC Health Services Research* 2011 **11**:278.

#### Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at  
www.biomedcentral.com/submit



---

## ARTÍCULO 2

### RESUMEN

Se realiza el resumen de los aspectos específicos.

**Métodos:** El estudio CRICERVA es un ensayo clínico. Se asigna una de las tres intervenciones para la población diana registrada en Cerdanyola, Barcelona.

Entre las 5.707 mujeres residentes de edades comprendidas entre 60 y 70 años en el área de estudio, se seleccionaron las mujeres sin antecedentes de citología cervical en los últimos tres años y medio. El estudio incluyó cuatro brazos: tres intervenciones incluyendo una fecha asignada para visita de cribado y (G1) carta de invitación personalizada;

En el caso de la detección de positivos en cualquiera de estas pruebas, las mujeres fueron seguidas hasta obtener la curación o la derivación al hospital de referencia **para su** tratamiento.

El tamaño del efecto de cada brazo del estudio se estimó como la ganancia absoluta de la cobertura entre la cobertura original y la cobertura final.

**Resultados:** De los grupos de intervención (4775 mujeres), se identificaron 3616 que no tenían un cribado adecuado, de las cuales 2.560 mujeres respondieron a la llamada de prueba y 1376 eran susceptibles de cribado.

Se realizó detección de HPV en 920 mujeres y la citología cervical en 1376. En general, hubo una ganancia absoluta en la cobertura de 28,8% en los grupos de intervención en comparación con el 6% en el grupo control. La cobertura aumentó de 51,2% a 76,0% en la estrategia (G1); desde el 47,4% a 79,0% en la estrategia (G2) y del 44,5% al 74,6% en la estrategia (G3).

Se detectó una gran carga de patología, pensamos que debido al remanente de la misma en una población cribada inadecuadamente o nunca cribada.

La falta de información sobre la importancia de la detección precoz del cáncer de cérvix fue el factor más importante para no asistir el programa de cribado.

**Conclusiones:** El estudio confirma que una carta de llamada a la participación con una cita fija para realizar la visita, aumenta de manera significativa la participación y la cobertura en los programas de cribado. Se justifican los esfuerzos para realizar el cribado en un marco poblacional y mejorar la educación sanitaria en las actividades preventivas.

RESEARCH ARTICLE

Open Access

# Analysis of three strategies to increase screening coverage for cervical cancer in the general population of women aged 60 to 70 years: the CRICERVA study

Amelia Acera<sup>1,2,3,4\*</sup>, Josep Maria Manresa<sup>2,5</sup>, Diego Rodriguez<sup>1</sup>, Ana Rodriguez<sup>1</sup>, Josep Maria Bonet<sup>6</sup>, Norman Sanchez<sup>7</sup>, Pablo Hidalgo<sup>6</sup>, Pilar Soteras<sup>1</sup>, Pere Toran<sup>2</sup>, Marta Trapero-Bertran<sup>8</sup>, Iris Lozano<sup>3</sup> and Silvia De Sanjose<sup>9,10</sup>

## Abstract

**Background:** Cervical cancer is a frequently diagnosed cancer in women worldwide. Despite having easy preventive and therapeutic approaches, it is an important cause of mortality among women.

**Methods:** The CRICERVA study is a cluster clinical trial which assigned one of three interventions to the target population registered in Cerdanyola, Barcelona. Among the 5,707 resident women aged 60 to 70 years in the study area, women with no record of cervical cytology over the last three years were selected. The study included four arms: three interventions all including a pre-assigned date for screening visit and i) personalized invitation letter; ii) adding to i) an informative leaflet; and, iii) in addition to ii) a personalized appointment reminder phone call, and iv) no specific action taken (control group). Participants were offered a personal interview about social-demographic characteristics and about screening attitudes. Cervical cytology and HPV DNA test (HC2) were offered as screening tests. In the case of screening positive in any of these tests, the women were followed up until a full diagnosis could be obtained. The effect size of each study arm was estimated as the absolute gain in coverage between the original coverage and the final coverage.

**Results:** From the intervention groups (4,775 women), we identified 3,616 who were not appropriately screened, of which 2,560 women answered the trial call and 1,376 were amenable to screening. HPV was tested in 920 women and cervical cytology in all 1,376. Overall, there was an absolute gain in coverage of 28.8% in the intervention groups compared to 6% in the control group. Coverage increased from 51.2% to 76.0% in strategy i); from 47.4% to 79.0% in strategy ii) and from 44.5% to 74.6% in strategy iii). Lack of information about the relevance of screening was the most important factor for not attending the screening program.

**Conclusions:** The study confirms that actively contacting women and including a date for a screening visit, notably increased participation in the screening program. Efforts to improve health education in preventative activities are warranted.

**Trial registration:** Clinical Trials.gov Identifier NCT01373723. Registered 14 June 2011.

**Keywords:** Clinical trial, Experimental study, Population coverage, Population screening, Cervical cancer, Cervical cytology

\* Correspondence: amelia.acera@gmail.com

<sup>1</sup>Atenció a la Salut Sexual i Reproductiva (ASSIR), SAP Cerdanyola –Ripollet, Institut Català de la Salut, Carretera N-150 s/n, Ripollet, Barcelona, Spain

<sup>2</sup>Unitat de Suport a la Recerca Metropolitana Nord. IDIAP Jordi Gol, Sabadell, Barcelona, Spain

Full list of author information is available at the end of the article



© 2014 Acera et al.; licensee BioMed Central Ltd. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly credited.

## Background

Cervical cancer is the second most frequently diagnosed cancer in women worldwide, with at least 500,000 new cases detected each year [1]. Despite having easy preventive and therapeutic approaches, this neoplasm continues to be an important cause of morbidity and mortality among women, particularly in developing countries where screening is infrequent or even absent.

In Spain, the age-adjusted (using world population age structure) incidence rate of invasive squamous cervical cancer is 6.3 cases per 100,000 women per year [1]. This incidence has remained constant during the 15 year period from 1983-1997, but an increase has been observed in the cohort of women born after 1930-1940, probably due to a lack of screening coverage [2]. The etiological cause of cervical cancer is infection by the human papillomavirus (HPV) [3]. Genotypes 16 and 18 are the most prevalent in cervical cancer cases within our setting and together with phenotypes 45, 31, 33, 35, 52, and 58 are responsible for 90% of the cervical cancers reported, with a global prevalence of 99.7% [4,5].

The Papanicolaou test, which was introduced in the 1960s, led to a reduction of up to 80% in the incidence and mortality caused by this disease because it enables early diagnosis of pre-cancerous lesions [6] and it continues to be the principle diagnostic test used in screening programs worldwide. One of the limitations of this cytological test is its low sensitivity, and therefore periodic repetitions are needed. The detection of the HPV has been thoroughly researched in randomized clinical trials and is now being recommended as a primary screening tool in several screening programs [7].

In Spain screening for cervical cancer is largely opportunistic and cytology based [8]. In Catalonia the protocol for recommendations of preventive activities for cervical cancer was initiated in 2006 by the Directive Oncology Plan (Plan Director de Oncologia) and the Catalan Institute of Oncology (Institut Catala d'Oncologia) [9]. In this region, there are only two studies that have evaluated the impact of screening among women with invasive cervical cancer. They reported that between 50% and 80% of women had not undergone previous cytology tests during the 10 years prior to cancer diagnosis [10,11]. Thus, an increase in screening coverage should be a priority objective for those responsible for health care policies, if the incidence of cervical cancer is to be reduced. This screening should identify and include those women who have not periodically had cytological tests. Some authors have reported that factors such as ethnic origin, age, education and socioeconomic level could influence participation in screening programs [12]. Five possible reasons for women to not undergo screening are: (a) the perception of vulnerability, (b) the benefits of screening are not perceived, (c) anxiety, (d) confusion, and (e) the fear of cancer, family

difficulties or personal circumstances [12]. In terms of the factors influencing participation in screening, some authors have suggest the following reasons: the absence of population-based programs, low sensitization with respect to preventive attitudes in cohorts of elderly women and, health care overload in primary care centres [10,13].

In a systematic review from the Cochrane collaboration [12] evaluating interventions to stimulate women's participation in screening programs for this disease, the authors concluded that invitations and educational interventions seem to be the most effective ways to increase participation. In addition, there is sufficient evidence to increase coverage by using individualized information directed at the target population [13,14]. There is strong evidence that call-recall systems (i.e. sms, email or phone calls) are effective as well [13]. Forbes et al. encourages implementing trials such as the one presented here, to further support strategies to increase coverage [12].

The upper age limit for population screening is generally 65 years [9]. However, some studies [2,15,16] have observed an increase in the incidence of cancer in women born in the decade from 1930-1940. The Recommendations of the Spanish Consensus of 2006 on the secondary prevention of cervical cancer [2,16] and Resolution 287 of the European Council (June 10, 2008 Luxemburg), related to the volume of cancer in the European Union and the mechanisms to reduce this prevalence [15], recommend the age of screening be raised to 70 years.

The incidence of and mortality from cervical cancer are not uniform in terms of age. In the elderly age group [2] incidence and mortality tend to converge, demonstrating, on one hand, the worse prognosis of tumors at advanced ages, and on the other hand, the relative absence of early diagnoses. It is relevant to take into account that information campaigns on the prevention of cancer, and sexual education in schools were inconsistently carried out in Spain and in 80s and 90s of the last century. Therefore, there is a particular interest and need to perform studies in this age group.

The CRICERVA project [5] is a population study including women aged 30-70 years. The aim of this study was to determine which of three intervention strategies was the most effective in terms of screening coverage for cervical cancer. As a secondary objective we analyzed the factors associated with screening adherence and coverage.

Adherence was defined as a collaborative response to both the invitation from the physician to perform an interview and a medical visit according to appropriateness. In this study we only present data restricted to women aged from 60-70 years. Any women selected in this study with a confirmed history of not being appropriately screened for cervical cancer were offered a cervical cytology with an HPV DNA test, according to the standard recommendations.

## Methods

The CRICERVA study [5] is a multicenter, randomized, controlled, community-based cluster clinical trial, with four arms and performed in the SAP of Cerdanyola, Barcelona, Spain. It covers a population of 120,293 individuals over the age of 14 years. This study was approved by the Ethical Committee of the IDIAP Jordi Gol, and was registered at the Clinical Trials.gov identifier NCT01373723 on the 14th of June in 2011.

All the women were adequately informed about the screening procedures and the significance of the results of both cervical cytology and HPV DNA tests when they came for the programmed visit. All participants signed an informed consent.

We targeted all women ( $N = 3,616$ ) aged from 60 to 70 years of age, living in an area in which we could not retrieve any cytological test results from their medical records, or with a cytology test carried out more than 3 years before in women aged 60 to 65 years, or a previous cytology before the age of 60 if the women were 65 years old or more.

### Exclusion criteria

The following exclusion criteria were applied: (a) hysterectomized women with a history of pre-malignant lesions (AGUS ASCUS, LSIL, HSIL), carcinoma in situ or cervical-uterine cancer, HIV positive or other causes of immunosuppression (since these women follow a specific protocol); (b) non residents in the area for more than 6 months.

### Sample size

The sample size was calculated based on the detection of a difference in coverage among the intervention group compared with the non intervention group (NIG). It was calculated by multiplying the size of a simple randomized design by the design effect or inflation factor. For the simple randomized design, accepting an alpha risk of 0.05 and a beta risk of 0.20 in a bilateral contrast, 59 subjects were estimated to be required in the first group and 59 in the second group, to detect a difference greater than or equal to 28.4% in the screening coverage of the 41.6% in the NIG. The loss to follow up rate was estimated at 20%. The calculation of the sample was performed with the Granmo 5.2 computer program for Windows. According to a literature review [17,18] considering an intraclass correlation coefficient of 0.05 and a mean number of 3,500 women from 30 to 70 years of age with incorrect screening in each Basic Health Care Assistance (BHCA), the design effect was 176 and thus, 20,768 women who were not appropriately screened needed to be studied.

### Randomization process

The cluster unit was each BHCA to avoid a contamination risk among women in the close geographical areas.

This study is based on the Public Primary Health Care Services SAP Cerdanyola together with the Sexual and Reproductive Health Program, provided free of charge. SAP Cerdanyola is divided into five BHCAs, 4 of which had similar socio-economic characteristics. One BHCA was excluded because it had a very high socio-economic status compared to the other 4 BHCAs. Each BHCA was randomly assigned to each arm.

### Study arms

Each of the 4 participating centres was assigned to one study arm each:

1. NIG: includes women opportunistically attending the clinic. These women were entered into the routine protocol.
2. IG1 (Intervention group 1): a personalized letter was sent to the participant and signed by the patient's primary care physician and professionals from the corresponding Public Health Center.
3. IG2 (Intervention group 2): the same invitation letter as that used in the IG1 was sent to the participant, as well as an informative leaflet on the prevailing reasons for screening cervical cancer. We evaluated the repercussion of informed participation.
4. IG3 (Intervention group 3): the same intervention as the one performed in IG2, complemented by a phone call 3 days prior to the appointment date indicated in the invitation letter, as a reminder of the visit.

All the interventions arm received a pre-assigned date for the screening visit.

### Clinical effectiveness measures

The primary outcome measure was the percentage of women who accepted to be screened and were finally categorized as adequately screened. The secondary outcome measures included the total number of cytologies performed, HPV infections detected, different grades of cervical intraepithelial lesions detected and cancer detected. The follow up period of this trial finished when the diagnosis of each screening visit was completed.

### Information sources

All participants were given a structured questionnaire to obtain information related to sociodemographic, medical and behavioral factors including date of birth, country of origin, education, job situation, level of income, family income, marital status, number of children, care-giver to dependents, type of gynecological care and history of cervical-uterine disease. We also collected information on previous screening and, if so, type of medical assistance (private or public), frequency of visits, the result of the last cytology test performed and previous HPV tests.

After having completed the recruitment of the intervention groups, all women identified in the control group characterized as having an incorrect screening were invited to answer the questionnaire via a telephone call. A review of the participants' clinical history on the Information Systems (eCAP) of the area was also undertaken to obtain information related to clinical data.

#### Statistical analysis

Qualitative variables are described with absolute frequencies and percentages. The quantitative variables are expressed with means and standard deviations. The Chi-square test was used in the qualitative variables comparison, and analysis of variance for the quantitative variables analysis. The effect size of each study arm was quantified as the difference in coverage before and after the intervention. The level of significance used was  $p \leq 0.05$ . The analyses were performed with the SPSS statistical package for Windows v. 20.0.

### Results

#### Participation and adherence

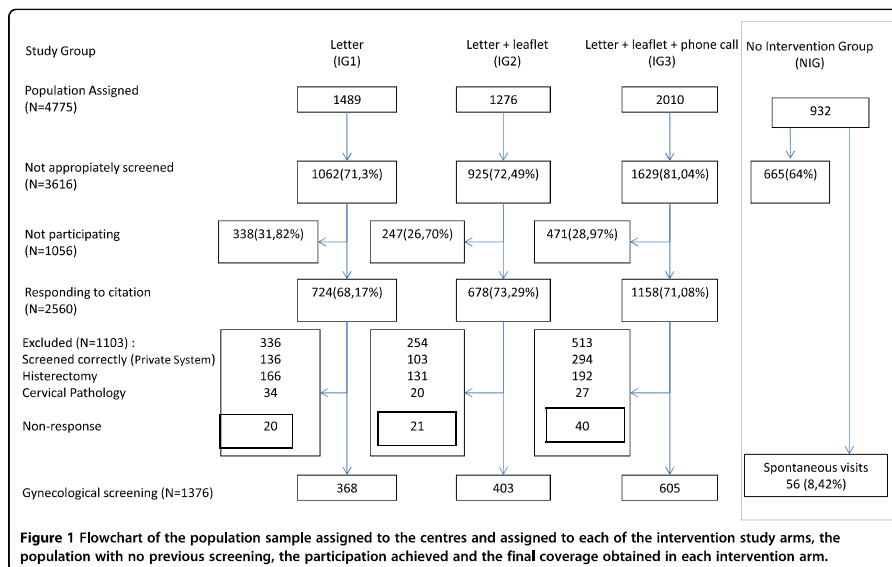
A total of 5,820 women aged 60 to 70 years old enrolled in the Primary Health Care centers were included: 1,489 patients in IG1, 1,276 in IG2, 2,010 in IG3 and 932 in the NIG (Figure 1). The screening situation was unknown for 3,616 women in the intervention groups and 665 in the

NIG. A response was obtained from 2,560 women after the intervention, representing an adherence of 70.8%. Appointments were attended by 724 (68.2%) women in IG1, 678 (73.3%) in IG2, and 1,158 (71.1%) women in IG3. In the NIG 56 women (8.4%) spontaneously requested a visit to perform the cytology test.

After identifying women who fulfilled the criteria of incorrect screening, cervical cancer screening was carried out in 1,376 women (368 from IG1, 403 from IG2 and 605 from IG3). A large proportion of women in the intervention groups answered the personal questionnaire during their gynaecological visit (IG1 73.3%, IG2 68.2% and IG3 71.1%) while in the control group the telephonic contact was possible in 52% of women identified with incorrect screening.

Table 1 describes the characteristics of the women who participated in the personalized interview. Overall, the average age of the women was 66.2 (SD 4.0) years, and most were of Spanish origin, with a primary education level (32.2%) or incomplete primary education level (34.9%), while 16.7% had not received any education and 3.1% reported university studies. Most women were married (70.8%) and had children (94.6%) and 36.1% of the women declared having a monthly family income of between 1,000 to 2,000 euros.

Although most of the participants in all groups reported use of public health care centers for screening



**Table 1 Sociodemographic characteristics, screening history and reason for non attendance to screening by intervention activity of the study population**

Characteristic	No intervention group (NIG)	Intervention groups			Total	P
		Letter (IG1)	Letter + leaflet (IG2)	Letter + leaflet + phone call (IG3)		
<b>Interviewed</b>	349	724	678	1158 <sup>a</sup>	2909	
<b>Age mean (SD)</b>	66.6 (4.1)	66.3 (4.1)	66.1 (4.1)	66.1 (3.9)	66.2 (4.0)	0.029
<b>Spanish nationality</b>	340 (98.3%)	505 (96.4%)	514 (95.9%)	740 (96.0%)	2099 (96.4%)	<0.001
<b>Educational level</b>						
None	46 (13.4%)	99 (22.1%)	81 (18.1%)	95 (14.0%)	321 (16.7%)	<0.001
Incomplete Primary	128 (37.2%)	177 (39.5%)	138 (30.8%)	226 (33.4%)	669 (34.9%)	
Primary	110 (32.0%)	130 (29.0%)	151 (33.7%)	226 (33.4%)	617 (32.2%)	
High School	54 (15.7%)	35 (7.8%)	58 (12.9%)	103 (15.2%)	250 (13%)	
University	6 (1.7%)	7 (1.6%)	20 (4.5%)	27 (4.0%)	60 (3.1%)	
<b>Monthly family income</b>						
from 0 to 600€	76 (30.3)	103 (26.6)	80 (21.4)	94 (16.3)	353 (22.3)	<0.001
from 601 to 1000 €	123 (49.0)	126 (32.6)	109 (29.2)	166 (28.9)	524 (33.0)	
from 1001 to 2000€	49 (19.5)	137 (35.4)	149 (39.9)	238 (41.4)	573 (36.1)	
more than 2000€	3 (1.2)	21 (5.4)	35 (9.4)	77 (13.4)	136 (8.6)	
<b>Marital status-married</b>	211 (60.6%)	340 (74.9%)	325 (72.9%)	489 (72.0%)	1365 (70.8%)	<0.001
<b>Number of children</b>						
0	13 (3.7%)	26 (5.7%)	29 (6.5%)	36 (5.3%)	104 (5.4%)	<0.001
1-2	132 (37.8%)	242 (52.7%)	222 (49.4%)	362 (53.4%)	958 (49.5%)	
>2	204 (58.5%)	191 (41.6%)	198 (44.1%)	280 (41.3%)	873 (45.1%)	
<b>Type of gynecological care</b>						
Public	231 (66.8%)	216 (48.0%)	232 (50.7%)	301 (45.1%)	980 (51.0%)	<0.001
Private	49 (14.2%)	126 (28.0%)	119 (26.0%)	235 (35.2%)	529 (27.5%)	
Mixed	4 (1.2%)	13 (2.9%)	33 (7.2%)	22 (3.3%)	72 (3.7%)	
None	62 (17.9%)	95 (21.1%)	74 (16.2%)	110 (16.5%)	341 (17.7%)	
<b>Lag time since last Pap screening</b>						
1-3	136 (39%)	208 (46.6%)	192 (45.1%)	340 (50.1%)	876 (46.1%)	<0.001
4-6	146 (41.8%)	131 (29.4%)	134 (31.5%)	194 (28.6%)	605 (31.9%)	
never	67 (19.2%)	107 (24.0%)	100 (23.5%)	144 (21.2%)	418 (22.0%)	
<b>Reasons for non-attendance to screening for women with no previous Pap</b>						
Fear and dislike	4 (6.0%)	43 (42.2%)	42 (42.4%)	50 (37.0%)	139 (34.5%)	<0.001
Uninformed	63 (94.0%)	56 (54.9%)	53 (53.5%)	84 (62.2%)	256 (63.5%)	
Other	0 (0.0%)	3 (2.9%)	4 (4.1%)	1 (0.7%)	8 (2.0%)	

visits (51%), the use of private centres was not homogeneous among the groups, and was particularly low in the control group (14%) compared to overall (27%).

No type of gynecological care was reported in 17.7% of all the women. Out of all the women interviewed, 22% reported no previous cytology and 31.9% stated that the last cytology was 4 to 6 years before the interview. In almost half of the interviews (46.1%) a previous cytology

test was performed within an interval of  $\geq 3$  years, although this percentage was significantly higher in IG3 (50.1%), ( $p < 0.001$ ). Out of the women reporting no previous screening cytology tests, 63.5% indicated that the reason for this was lack of knowledge on its importance and 34.5% reported being afraid or disliking the test. The analysis of the medical records in the target population identified population coverage of 41.6% through the

public health system. After obtaining the information from the women themselves, cervical cancer screening coverage prior to our intervention was estimated to be 47.4% (Table 2). This information was unknown for the control group.

#### Increase in coverage after the intervention

After carrying out the interventions in each arm, the global coverage increased up to 76.2% (with a range between groups of 74.6% to 79.0%). Thus, the coverage rose by 24.7% in IG1, by 31.6% in IG2 and by 30.1% in IG3. The difference between IG3 and IG2 was very minor (1.5%) and more marked (7%) between IG1 and IG2.

Since only 52.5% of the control group answered the questionnaire about screening practices our estimates on the real coverage could not be fully estimated.

#### Cytology results and detection of HPV

A total of 1,376 cytology tests and 920 HPV determinations (HC2) were performed in the intervention groups, with 99.3% showing negative results. Fifty-five cytology tests were carried out in the control group, all with negative results.

Of the 9 positive cytology results, 2 suspected cancers were detected and histologically confirmed, 3 High Squamous Intraepithelial Lesion (HSIL) and 4 Atypical Squamous Cervical Under Signification (ASC-US).

Twenty-two women were found to be HPV positive, of which 13 (59.1%) presented negative cytology results. All the abnormal cytologies were detected in HPV positive women.

#### Discussion

This study confirmed that an active search for women to undergo screening for cervical cancer considerably increased participation rates. According to our results, this preventive intervention avoided several cases of severe disease in the population. We decided to use a letter with a fixed appointment date for the three study arms because it has been endorsed by different studies [12], and we could compare this intervention with other screening strategies as well as with the control group. We observed that the 3 strategies calling for screening

significantly increased the participation from 47.4% up to 76.2%. The greatest increase in coverage was obtained in IG2 (letter + leaflet) compared to IG1 (only the letter). The addition of a phone call hardly improved the percentage of coverage obtained in the IG2.

While among women in the NIG the level of participation was only 8.4%, all other intervention groups showed participation levels greater than 68%. This confirms that a direct intervention, even at advanced ages, increases the adherence to screening.

Our study is in agreement with previous evaluations [12,19] supporting that coverage can easily be increased when there is individual contact with each woman. Although this approach implies organizing screening activities, in the long run this will have a major impact on women's health. In our study, adherence was higher than that observed in other studies aiming to increase coverage using similar types of interventions and in similar age groups [14]. We do not yet know if these data will be similar in younger age groups. This work is still in progress.

It is important to note that the letters were sent by the family physician and the coordinators of the Public Health Center who in general were professionals known by the target population. In the letter it was indicated that the screening visit would be performed by a woman and the time and day of the appointment was specified, thereby facilitating the subsequent visit [13].

Different studies have reported that the key question influencing participation is the precision of the registries [12,13]. The tools used in the present study were the eCAP and the information system of the Catalan Public Health System which is continuously updated.

Our intervention not only increased screening coverage but also, with the prevailing protocol, allowed women who were not appropriately screened for cervical cancer to benefit from a co-test with cervical cytology and HPV. Both tests provided a very high negative predictive value for women with negative results thereby allowing these women to avoid being called up for posterior cervical screening. In contrast, 9 cases of CIN2+ were detected, 2 undergoing a hysterectomy for grade 1 cancer. If these women had not been identified, their cancer could have

**Table 2 Target population and participation by intervention activity**

Characteristic	Letter (IG1)	Letter + leaflet (IG2)	Letter + leaflet + phone call (IG3)	Total intervention groups
Assigned population	n = 1489	n = 1276	n = 2010	n = 4775
Initial coverage (*)	763 (51.2%)	605(47.4%)	894(44.5%)	2262(47.4%)
Final coverage	1131 (76.0%)	1008 (79.0%)	1499 (74.6%)	3638(76.2%)
Difference	368 (24.7%)	403(31.6%)	605 (30.1%)	1376 (28.8%)
95% CI	(22.5-26.9%)	(29.0 - 34.1%)	(28.1 - 32.1%)	(27.5 - 30.1%)

Initial coverage: Women with previous screening in computerized registries plus those reported to have been correctly screened or presenting reasons for exclusion (hysterectomy, change in residence, disease at the time of the visit).  
 CI: Confidence Interval.



evolved to a more advanced invasive form of the disease. Thus these data although based on a limited number of observations, allowed the identification of 100-fold more pathology than what would have been expected in the general population of the same age [14], where the incidence of invasive cervical cancer is estimated to be 7.3 per 100,000 (1).

A low detection of HPV was confirmed in the elderly women. This result is similar to those obtained in other studies [20] confirming that women of this age belong to highly monogamous cohorts or have had time to eliminate the potential infection. In this elderly cohort, all pathological cytologies were also HPV positive. In addition, 13 women were HPV positive but with a negative cytology and remain under surveillance. These data indicate that for women aged 60 to 70, screening by the HPV and cervical cytology as a triage test is a very good strategy for capturing CIN2+ lesions (through positive results). At present, the protocol of the Department of Health of the Generalitat of Catalonia recommends the use of co-testing with cytology and HPV in women over 39 years who are not appropriately screened. Considering the results obtained in the present study, if primary screening was based on HPV detection and cytology as a triage test, only 19 cytologies would have been necessary in addition to the HPV tests. If the results of HPV are negative the screening controls of this elderly cohort should be finalized.

There were some limitations when interpreting our data. One limitation is that private medical care is rarely registered in the public health system although it is recommended therefore the information on the private medical practice was obtained through personal interviews but was not verified. Another limitation is that the control group was interviewed via telephone and the response rate was significantly lower compared to the intervention groups. This difference could affect the comparison of screening coverage prior to intervention. Moreover it could be speculated that individual randomization could have been a better option to control for co-factors affecting screening uptake. However, the geographical areas selected for randomization were chosen to avoid 'contamination' between our intervention groups by clearly separating them geographically. Finally, it was surprising that the introduction of a telephone call did not substantially increase coverage. Although we had several trained call operators a reluctance to answer the phone or to accept a short conversation seems to be a major obstacle, due to the overuse of this communication pathway by commercial purposes.

## Conclusions

Our cervical cancer intervention study among inappropriately screened women found that: 1) actively arranging appointments through a letter with a pre-assigned

medical visit significantly increased participation rates, 2) including an informative leaflet with the letter achieved the greatest level of participation as well as a greater final coverage, and 3) a lack of information was the main reason for not attending screening visits.

## Abbreviations

ASC-US: Atypical squamous cervical under signification; ASSIR: Sexual and reproductive health care; BHCA: Basic health care assistance; CIN: Cervical intraepithelial Neoplasia; eCAP: Electronic clinical data base system for primary health care; HC2: Hybrid capture 2; HPV: Human papillomavirus; HPV DNA test: Deoxyribonucleic acid; HSIL: High squamous intraepithelial lesion; IDIAP Jordi Gol: University institute in primary care research; Jordi Gol; IG: Intervention group; LSIL: Low grade squamous intraepithelial; NIG: Non intervention group; SAP: Primary health care service.

## Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

## Authors' contributions

AA, JMM, DR, AR, JMB, NS and PS collaborated carrying out the study. AA, JMM, SDS contributed in the writing and preparation of the present manuscript. AA, JMM, SDS, DR, JMB, PH, PS, PT, MT, IL contributed in the preparation and revision of the present manuscript. All the authors have revised and approved the present manuscript. AA participated in the design, coordination and execution of the study, interpretation of data, writing of the manuscript and supervision of the project. This article will be used in his doctoral thesis in the Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB). JMM participated in the design, execution of the study, in the analysis and interpretation of data, critical revision of the manuscript and approval of the final draft. DR, JMB, PH, PS, PT, MT, IL participated in the research team, contributed to the study design, execution of the study, interpretation of data, critical revision of the manuscript and approval of the final draft. NS participated in the research team, contributed to the study design, execution, critical revision of the manuscript and approval of the final draft. SDS participated in the research team, contributed to the interpretation of data, critical revision of the manuscript and approval of the final draft.

## Acknowledgements

Gemma Falguera, Dolors Costa, for their institutional support. Maribel Usart and Javier Arribas, for their contribution in improving patient, management and follow up. Genevieve Buckland for editing the manuscript. This protocol has received financial Grant from the Fondo de Investigación Sanitaria del Instituto Carlos III de Madrid (exp P110/01275).

## Author details

<sup>1</sup>Atenció a la Salut Sexual i Reproductiva (ASSIR), SAP Cerdanyola -Ripollet, Institut Català de la Salut, Carretera N-150 s/n, Ripollet, Barcelona, Spain. <sup>2</sup>Unitat de Suport a la Recerca Metropolitana Nord. IDIAP Jordi Gol, Sabadell, Barcelona, Spain. <sup>3</sup>Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona, Spain. <sup>4</sup>GRASSIR research group. IDIAP Jordi Gol. Generalitat de Catalunya, Barcelona, Spain. <sup>5</sup>Departament de Infermeria, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona, Spain. <sup>6</sup>SAP Valles Occidental Institut Català de la Salut, Sabadell, Barcelona, Spain. <sup>7</sup>Sistemes d'Informació Sanitària, SAP Vallès Occidental, Institut Català de la Salut, Sabadell, Barcelona, Spain. <sup>8</sup>Center for Research in Economics and Health (CREH), Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain. <sup>9</sup>Unit of Infections and Cancer, Institut Català d'Oncologia, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain. <sup>10</sup>CIBER Epidemiologia y Salud Pública, Madrid, Spain.

Received: 29 January 2013 Accepted: 9 July 2014

Published: 16 July 2014

## References

1. Globocan 2008: Estimated cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Disability-adjusted life years (DALYs) Worldwide in 2008. <http://globocan.iarc.fr/>.

2. De Sanjose S, Garcia AM: *Virus del papiloma humano y cancer: epidemiologia y prevencion*. Monography. Madrid: Sociedad Española de Epidemiologia; 2006:1-144.
3. Muñoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, Gissmann L: **Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer**. *Vaccine* 2006, **24**(Suppl 3):S3/1-10.
4. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Peto J, Meijer CJ, Muñoz N: **Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide**. *J Pathol* 1999, **189**:12-19.
5. Acera A, Rodriguez A, Trapero-Berran M, Soteras P, Sanchez N, Bonet JM, Manresa JM, Hidalgo P, Toran P, Prieto G: **Economic evaluation of three populational screening strategies for cervical cancer in the county of Valles Occidental: CRICERVA clinical trial**. *BMC Health Serv Res* 2011, **11**:278.
6. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Plummer M, Franceschi S: **Global burden of human papillomavirus and related diseases**. *Vaccine* 2012, **30**(Suppl 5):F12-F23.
7. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJLM, Poljak M, Ogilvie G, Koliopoulos G, Naucler P, Sankaranarayanan R, Peto J: **Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer**. *Vaccine* 2012, **30**(Suppl 5):F88-F99.
8. Anttila A, Ronco G: **Description of the national situation of cervical cancer screening in the member states of the European Union**. *Eur J Cancer* 2009, **45**:2685-2708.
9. Generalitat de Catalunya, Departament de Salut: **Protocol de les activitats per al cribatge del cancer de coll uteri a l'Atenció Primària**. Barcelona: Direcció General de Planificació i Avaluació; 2007. Available from: <http://www20.gencat.cat/docs/cancer/MERY/HPV/protocol.pdf>.
10. De Sanjose S, Alejo M, Combalia N, Culubret M, Tarroch X, Badal JM, Mendez J, Autonell J, Bosch FX: **Screening history in women with infiltrating uterine cancer**. *Gaceta sanitaria/S.E.S.P.A.S* 2006, **20**:166-167.
11. Castro Marqueta P, Moreno-Crespi J, Buxo-Pujolras M, Cervantes-Amat M, Perez-Gomez B, Marcos-Gragera R: **In situ and invasive cervical cancer epidemiology in the province of Girona, Spain 1990-2004: incidence, mortality, survival and screening history**. *Med Clin* 2011, **136**:192-198.
12. Forbes C, Jepson R, Martin-Hirsch P: **Interventions targeted at women to encourage the uptake of cervical screening**. *Cochrane Database Syst Rev* 2002, **3**:CD002834.
13. Sabatino SA, Lawrence B, Elder R, Mercer SL, Wilson KM, DeVinney B, Melillo S, Carvalho M, Taplin S, Bastani R, Rimer BK, Vernon SW, Melvin CL, Taylor V, Fernandez M, Glanz K: **Effectiveness of interventions to increase screening for breast, cervical, and colorectal cancers: nine updated systematic reviews for the guide to community preventive services**. *Am J Prev Med* 2012, **43**:97-118.
14. Dinkelspiel H, Fetterman B, Poitras N, Kinney W, Cox JT, Lorey T, Castle PE: **Screening history preceding a diagnosis of cervical cancer in women age 65 and older**. *Gynecol Oncol* 2012, **126**:203-206.
15. European CDC (ECDC): **Guidance for the introduction of hpv vaccines in European Union countries**. Stockholm: 2008:1-58. Available from: [http://www.ecdc.europa.eu/en/Documents/4940\\_0801\\_HPV\\_guidance.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/en/Documents/4940_0801_HPV_guidance.pdf).
16. Oncoguaia SEGO (Cancer de Cuello Uterino 2008): **Guías de practica clinica en cancer ginecologico y mamarío**. Sociedad Española de Ginecologia y Obstetricia; 2008. Available from: <http://www.sego.es/Content/pdf/CervixOncoguaia2008.pdf>.
17. Adams G, Gulliford MC, Ukoumunne OC, Eldridge S, Chinn S, Campbell MJ: **Patterns of intra-cluster correlation from primary care research to inform study design and analysis**. *J Clin Epidemiol* 2004, **57**:785-794.
18. Ukoumunne OC, Gulliford MC, Chinn S, Sterne JA, Burney PG: **Methods for evaluating area-wide and organisation-based interventions in health and health care: a systematic review**. *Health Tech Assess* 1999, **3**(5):1-92.
19. Kitchener H, Castle P, Cox J: **Exits i limitacions del cribatge citologic cervical**. *Vaccine* 2006, **24**:S67-S75.
20. De Sanjose S, Cortes X, Mendez C, Puig-Tintore L, Torne A, Roura E, Bosch FX, Castellsague X: **Age at sexual initiation and number of sexual partners in the female Spanish population Results from the AFRODITA survey**. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008, **140**:234-240.

doi:10.1186/1472-6874-14-86

**Cite this article as:** Acera et al: Analysis of three strategies to increase screening coverage for cervical cancer in the general population of women aged 60 to 70 years: the CRICERVA study. *BMC Women's Health* 2014 **14**:86.

**Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:**

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at  
[www.biomedcentral.com/submit](http://www.biomedcentral.com/submit)



---

## ARTÍCULO 3 (enviado)

### RESUMEN

El cribado regular del cáncer cervical ha demostrado reducir la incidencia y la mortalidad para esta enfermedad

El objetivo de este estudio fue evaluar el impacto de tres invitaciones personalizadas diferentes dirigidas a las mujeres con un cribado inadecuado sobre la participación y la cobertura en el cribado de cáncer de cérvix.

### MÉTODOS

El estudio CRICERVA es un ensayo clínico donde se asignan tres intervenciones en la población objeto del estudio, registradas en el área SAP Cerdanyola (Vallés Occidental) Barcelona.

Se seleccionó un total de 32.858 mujeres que residen en el área de estudio, de 30 a 70 años y sin citología cervical durante los últimos 3,5 años. El estudio incluyó 4 brazos: 3 intervenciones, G1) carta de invitación personalizada, G2 carta más folleto informativo y (G3) al que se realizó una llamada telefónica personalizada y (GNI) un grupo control, donde se realizó el control habitual oportunista.

### RESULTADOS

De los grupos de intervención (n = 28.164), se identificaron 13.886 mujeres con cribado inadecuado. 9.623 (69,3%) mujeres respondieron a la llamada. Se realizó una prueba de VPH en 2.847 mujeres y la citología cervical en 5.341 mujeres. La cobertura final obtenida fue del 84% contemplando todos los grupos de edad y el conjunto de intervenciones.

En el análisis por edad se observó una cobertura inicial mayor en las mujeres menores de 40 años, también se constató una mayor cobertura final para este grupo de edad.

El cribado se realiza en un 70% en la sanidad pública y un 30% en centros privados. Las mujeres con mayor nivel educativo y económico son las que mayoritariamente se realizan el cribado en centros privados.

---

La falta de información sobre la importancia de la detección fue el factor más importante para no seguir la recomendación de cribado.

## **CONCLUSIONES**

Nuestra intervención para la detección de cáncer de cuello uterino basado en un cribado poblacional fue muy exitosa, ya que dio lugar a un aumento relevante en la cobertura. La estrategia que obtuvo la mayor cobertura incluyó una invitación personalizada, un folleto informativo y una llamada telefónica. La estrategia de usar pruebas de ADN de VPH aumentó significativamente la detección adicional de casos con enfermedad avanzada. Los hallazgos de este estudio apoyan de manera fuerte que el cribado poblacional y el uso de la detección del VPH como herramienta de detección podría ayudar a reducir la incidencia del cáncer de cuello uterino en nuestra población. Intervenciones informativas cercanas a la población, son necesarias para aumentar la cobertura del cribado del cáncer de cuello uterino.

---

## **ABSTRACT**

### **Background**

Opportunistic cervical cancer screening results in underscreening of a certain proportion of women not aware of the need to regularly go for a gynaecological exam. Coverage could be increased after a personalised invitation to cervical cancer screening. We present a population-based intervention study with three strategies aiming to increase screening coverage.

### **Methods**

The CRICERVA study is a community-based clinical trial to improve coverage of population-based screening in the Cerdanyola SAP area in Barcelona. A total of 32,858 women residing in the study area, aged 30 to 70 years were evaluated. A total of 15,965 women were identified as 'having no screening records' in the last 3.5 years. Eligible women were randomly assigned to one of three intervention groups (IGs): (a) personalised invitation letter, (b) personalised invitation letter + informative leaflet, and (c) personalised invitation letter + informative leaflet + personalised phone call; or a control group (based on spontaneous demand of cervical cancer screening). Preliminary data have been previously reported for women aged 60-70 years. We provide an overall analysis to include the entire study group of women aged 30-70 years.

### **Results**

Among women in the IGs, 4,282 (30.8%) were evaluated as having an adequate screening history; 4,263 (30.6%) were lost of follow-up and 5,341 (38.5%) were finally identified to be screened and assigned to IG1 (N=1,578), IG2 (N=1,367) and IG3 (N=2,396). Among women in the control group, 428 (20.6%) had requested a screening visit during the study period.

All intervention strategies significantly increased coverage. Coverage among the IGs reached 84.1%. IG3 reached the highest coverage (84.4%) increasing baseline coverage by 36.9%. This was in stark contrast to the control group which only increased by 9%. Coverage estimates between each IGs and the control group was statistically significantly ( $p < 0.01$ ). At the end of the study period, the highest coverage was observed among women younger than 40 years old (95.2%) and the lowest among women >60 years old (64.3%). Among all IGs, the highest increase in coverage was observed among women over age 60 (27.2%).

---

## Conclusions

The study confirms that using individual contact methods and assigning a fixed screening date notably increases participation in screening.

**Trial Registration:** ClinicalTrials.gov: ID: NCT01373723

## Key words

Effectiveness, intervention, population coverage, screening, cervical cancer, cervical cytology, personalized contact.

## Introduction

Despite numerous recommendations calling for the implementation of organised cancer screening programmes, cervical cancer screening remains opportunistic in many European countries. In Spain, ASR incidence of cervical cancer is 6.3 per 100,000 women. Screening is largely opportunistic and free of charge within the Spanish public health system. In the autonomous region of Catalonia, several actions have been implemented since 2006 to increase coverage of select populations [1] However, the lack of a fully organised system has diminished the overall population impact of these efforts [2, 3].

Some studies have reported that between 50-80% of women with invasive cervical cancer had not undergone cytology testing during the 10 years prior to their cancer diagnosis [4–6]. Consequently, a high screening coverage seems to be necessary to observe a reduction in the mortality attributable to cervical cancer and for this reason the European guidelines, together with other Government agencies, recommend an organized approach of ‘call and recall’ of the target population[7].

Previously, we reported an increase in uptake of cervical cancer screening among women aged 60-70 years with a history of underscreening after receiving a personal invitation to participate in a screening visit [6]. In this report, we aimed to evaluate the overall impact of personalised invitations to attend cervical cancer screening [8, 9].

## METHODS

The CRICERVA study [10] is a cluster randomised community-based clinical trial implemented within the Cerdanyola Primary Health Care Service (SAP Cerdanyola). SAP Cerdanyola is a predefined geographical area located in the metropolitan belt of Barcelona, Spain. It is subdivided into five study areas, four of which were included in the CRICERVA study. For the study purposes, eligibility included women aged 30 to 70

---

years, whose general practitioner was assigned to the Cerdanyola SAP area, were resident in the area for more than 6 months and had no record in the medical registry of cervical cancer screening in the last 3.5 years (Figure 1). A total of 32,858 women residing in the study area, aged 30 to 70 years were evaluated. and 26,744 were finally included. Medical records were reviewed and 15,965 women had no screening records. At this point communities were randomized into intervention or control group: 13,886 (IGs) and 2,079 (controls). When women were initially contacted, they were evaluated for screening eligibility. In this case, women were verbally informed about the screening procedures and the significance of the results. Women were excluded for a screening visit if they were confirmed not to be anymore residents in the area, had undergone a hysterectomy; had a current history of cervical intraepithelial lesions, carcinoma in situ or cervical uterine cancer; were HIV positive, immunosuppressed or dead. Opportunistic cervical cancer screening visits in the control group were registered during the study period for comparison with the IGs.

### **Randomisation process**

The process of CRICERVA randomisation, participant selection and sample size are described elsewhere [10]. Briefly, each of the four Basic Health Centers (BHCCs) served as a 'cluster'.

Each of the four participating BHCCs were randomly assigned to a study arm:

1. Control: Includes women attending the clinic without a previous appointment (i.e. opportunistic screening).
2. IG1(Intervention Group 1): Women were sent a personalised invitation letter, signed by the patient's primary health care physician and professionals from the corresponding BHCC.
3. IG2 (Intervention Group 2): Same intervention as IG1 plus an informative leaflet regarding the importance of cervical cancer screening.
4. IG3 (Intervention Group 3): Same intervention as IG2 plus a 'reminder' phone call three days prior to the scheduled appointment date included in the invitation letter.

After the study was completed, we proceeded to call women in the control group that had not requested a screening visit during the study period and that were eligible for screening.

---

## Statistical analysis

Population-based coverage was estimated at baseline and after the intervention. Initial coverage relates to a 3.5 year period. Final coverage adds the time of recruitment of underscreened women and does not include women attending regular screening in the IGs after the date of the start of the study. Coverage estimates were stratified by age and by intervention group. Chi-square tests were used to compare intervention and control groups in terms of coverage. The level of significance used was  $p \leq 0.05$ . Analyses were performed using SPSS for Windows v. 20.0.

### Ethics approval

Approval of this study was granted by the Ethics Committee of the IDIAP Jordi Gol. No written signature was requested to participants as the study involved regular clinical practice.

## RESULTS

Of the 15,965 women that were randomized into the Intervention Groups, 13,886 were personally contacted and 9623 were successfully interviewed. In 4263 no information could be retrieved (Figure 1). Among women with no medical records of screening, 2,862 reported a regular cervical cancer screening under the private system and 5,341 were identified as being underscreened and were 'rescued' for screening. We refer to 'rescued' women those that through our personalized contact accepted to be screened for cervical cancer.

Opportunistic screening was registered in 428 women in the control group during the study period.

Figure 2 presents coverage by intervention group. Coverage among the IGs reached 84.1%. All intervention strategies significantly increased coverage and the difference in coverage between IGs and the control group was statistically significantly for each of the IGs ( $p < 0.01$ ). IG3 reached the highest coverage (84.4%) increasing baseline coverage by 36.9%. This was in stark contrast to controls which only increased by 9% reaching a final coverage of 64.8%.

Table 1 summarises the coverage reached at the end of the study in the IGs: overall and by age group. The highest coverage was observed among women younger than 40 years



---

old (95.2%) and the lowest one was among women > 60 years old (64.3%). Among all IGs, the highest increase was observed among women over age 60 (27.2%).

Furthermore, differences observed across the IGs were consistent within all age groups.

## **DISCUSSION**

To our knowledge, this is the first population-based randomised trial designed to increase cervical cancer screening coverage in Spain. The study confirmed that an active search for women to undergo screening for cervical cancer considerably increased participation rates among all age groups. Coverage post-intervention was 34% higher than that observed under strict opportunistic screening. Overall, an absolute increase of 20% was observed. This improvement was likely due to the provision of better information regarding screening and the invitation to participate. No major differences were observed between intervention strategies used. The trial identified a substantial number of women that had never had a screening test, adding additional value to the study intervention.

A letter with a fixed appointment for the three study arms was set up across the intervention arms following previous recommendations [9,18,19]. In addition, (a) information regarding cervical cancer and cervical cancer screening and (b) a personalised telephone call were included. The control group consisted of women who spontaneously requested screening.

We observed that the three strategies significantly increased coverage from 53.4% up to 84.1%. These results are consistent with previous studies [9,20]. The increase in coverage was similar in the three study arms, although the percentage increase was higher for IG 3 (36.9%) compared to baseline data. As expected, the baseline coverage for women younger than 40 was the highest (66.7%)—resulting in a lower impact among this age group (28.5%). Women in this age group contact reproductive units regularly and thus are more likely to be offered a screening test together with other medical services related to contraception or reproduction. By contrast, perimenopausal or post-menopausal women are less likely to have a regular screening history; thus, resulting in a higher impact of the intervention. Both poor coverage and higher screening uptake was observed among women aged 60 and older [21].

The control arm showed poorer screening uptake, with 64.8% coverage reached by the end of the study. This was significantly lower than the 84.1% observed in the

---

intervention arms.

As we have noted in the analysis of women aged 60 and older [10], the fact that the letters were signed by the family physician and the coordinators of the BHCC, who are generally professionals known by the target population added to the overall coordination of the activity and probably helped to increase attendance as observed by others [15,21].

Quality of the available information is reported to be key in influencing better allocation of resources and better participation in screening [9,10,15,22]. Part of this work could be done because of the availability of eCAP, which provides individual medical histories in an electronic format and gives information on all activities occurring at the primary health care level and it can be linked to cytology records. eCAP is also continuously updated. However, eCAP does not always include hospital data, death records or assistance outside the public health care system. Thus, the fact that we interviewed all the women participating in the study allowed us to remove those women that did not need or were not eligible for screening. We are now exploring the possibility of improving some of the data query in eCAP so that it can be used as a tool in the forthcoming recommendations for cervical cancer screening.

Although we had a good response to the first phone contact in IG 3, some women reacted negatively against being contacted by phone due to the huge number of calls that they receive, often from sales people. This should be considered if a telephone contact is recommended in future strategies.

## **CONCLUSIONS**

Our population-based cervical cancer screening intervention resulted in over a 20% increase in coverage. The strategy that obtained the greatest increase in coverage included a personalised invitation, an informative leaflet and a telephone call. The findings from this study could be used to facilitate the implementation of effective population-based strategies toward the transition from opportunistic to organised cervical cancer screening.

## **Acknowledgements**

To Gemma Falguera and Dolors Costa, for their institutional support; Maribel Usart and Javier Arribas, for their contribution in improving patient, management and follow-up

---

and Neus Combalia, for her help with data collection and histological data analysis.

### **Funding**

This Project was financed by the Spanish Ministry of Health (ISCIII Exp. PI10/01275 and from the Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (grants AGAUR 2014SGR2016). AA received a predoctoral grant from the Primary Health Care Unit IDIAP Jordi Gol and the Catalan Institute of Health.

### **Competing interests**

All authors have declared that they have no competing interests.

### **Key points**

1. A personalized contact increased coverage of cervical cancer screening recommendations. 2. Organized screening captures women with a very poor screening history

### **REFERENCES**

- [1] Ibañez R, Autonell J, Sarda M, Crespo N, Pique P, Pascual A, et al. Protecting the underscreened women in developed countries: the value of HPV test. *BMC Cancer* 2014;14:574. doi:10.1186/1471-2407-14-574.
- [2] de Sanjose S, Ibañez R, Rodríguez-Salés V, Peris M, Roura E, Diaz M, et al. El cribado del cáncer de cuello de útero en el Sistema Público de Salud de Cataluña. Evaluación y seguimiento durante el período 2006-2012. *Progresos Obstet Y Ginecol* 2015;58:209–20. doi:10.1016/j.pog.2014.10.004.
- [3] Generalitat de Catalunya, Departament de Salut. Protocol de les activitats per al cribratge del càncer de coll uterí a l'Atenció Primària. Barcelona (Spain): 2006.
- [4] Espinas JA, Aliste L, Fernandez E, Argimon JM, Tresserras R, Borrás JM. Narrowing the equity gap: the impact of organized versus opportunistic cancer screening in Catalonia (Spain). *J Med Screen* 2011;18:87–90. doi:10.1258/jms.2011.010086; 10.1258/jms.2011.010086.
- [5] H Jensen, H Svanholm, H Stovring FB. A primary healthcare-based intervention to improve a Danish cervical cancer screening programme: a cluster randomised controlled trial. *J Epidemiol Community Heal* 2009;63:510–5. doi:10.11367/jech.2008.077636.
- [6] Elfström KM, Arnheim-Dahlström L, von Karsa L, Dillner J. Cervical cancer

---

screening in Europe: Quality assurance and organisation of programmes. *Eur J Cancer* 2015;51:950–68. doi:10.1016/j.ejca.2015.03.008.

[7] von Karsa L, Arbyn M, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, Patnick J, Ronco G, Segnan N, Suonio E, Törnberg S, Antilla A. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. *Papillomavirus Research Journal* 2015;1:22-31

[8] Castro Marqueta P, Moreno-Crespi J, Buxó-Pujolràs M, Cervantes-Amat M, Pérez-Gómez B, Marcos-Gragera R. [In situ and invasive cervical cancer epidemiology in the province of Girona, Spain 1990-2004: incidence, mortality, survival and screening history]. *Med Clin (Barc)* 2011;136:192–8. doi:10.1016/j.medcli.2010.07.010

13

[9] Forbes C, Jepson R, Martin-Hirsch P. Interventions targeted at women to encourage the uptake of cervical screening. *Cochrane Database Syst Rev* 2002.

[10] Acera A, Manresa JM, Rodriguez D, Rodriguez A, Bonet JM, Sanchez N, et al. Analysis of three strategies to increase screening coverage for cervical cancer in the general population of women aged 60 to 70 years: the CRICERVA study. *BMC Womens Health* 2014;14:86. doi:10.1186/1472-6874-14-86.

[11] Linos A RE. Comparisons of cervical cancer screening programmes in the European Union. *Eur J Cancer* 2000;36:2260–5.

[12] Arbyn M, Rebolj M, De Kok IMCM, Fender M, Becker N, O'Reilly M, et al. The challenges of organising cervical screening programmes in the 15 old member states of the European Union. *Eur J Cancer* 2009;45:2671–8. doi:10.1016/j.ejca.2009.07.016.

[13] Castañón A, Landy R, Cuzick J, Sasieni P. Cervical Screening at age 50-64 years and the risk of cervical cancer at age 65 years older: population-based case control study. *PLoS Med* 2014;11:e1001585. doi:10.1371/journal.pmed.1001585.

[14] Dinkelspiel H, Fetterman B, Poitras N, Kinney W, Cox JT, Lorey T, et al. Screening history preceding a diagnosis of cervical cancer in women age 65 and older. *Gynecol Oncol* 2012;126:203–6.

[15] Sabatino SA, Lawrence B, Elder R, Mercer SL, Wilson KM, DeVinney B, et al. Effectiveness of interventions to increase screening for breast, cervical, and colorectal cancers: nine updated systematic reviews for the guide to community preventive services. *Am J Prev Med* 2012;43:97–118.

---

[16] López-Torres J, Sánchez MP, Rabanales J, Simarro MJ, López-Torres J, Campos M. Effectiveness of three interventions in improving adherence to cervical cancer screening. *Eur J CANCER Prev* 2015;1-7. doi:10.1097/CEJ.0000000000000201.

[17] Acera A, Rodriguez A, Trapero-Bertran M, Soteras P, Sanchez N, Bonet JMJM, et al. Economic evaluation of three populational screening strategies for cervical cancer in the county of Valles Occidental: CRICERVA clinical trial. *BMC Health Serv Res* 2011;11:278. doi:10.1186/1472-6963-11-278.

14

[18] Hidalgo JL, Sánchez MP, Rabanales J, Simarro MJ, López JL, Campos M, et al. Effectiveness of three interventions in improving adherence to cervical cancer screening. *Eur J CANCER Prev* 2015;1-7. doi:10.1097/CEJ.0000000000000201.

[19] De Sanjose S, Ibañez R, Roura E, Rodriguez-Sales V, Peris M, Diaz M. Avaluació del protocol de les activitats de cribratge de cancer de coll uteri a l'Atenció Primària a Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Barcelona (Spain): 2014.

[20] Kitchener H, Castle P, Cox J. Èxits i limitacions del cribratge citològic cervical. *Vaccine* 2006;24 Suppl e:S67-75.

[21] Castañón A, Landy R, Cuzick J, Sasieni P. Cervical Screening at Age 50-64 Years and the Risk of Cervical Cancer at Age 65 Years and Older: Population- Based Case Control Study. *PLoS Med* 2014;11:e1001585. doi:10.1371/journal.pmed.1001585.

[22] Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E, Quinn, M., Babb, P., Jones, J. & Allen E. Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ* 1999; 318:904-8.

**Cost-effectiveness of strategies to increase screening coverage for cervical cancer in Spain: the CRIVERVA study**

Trapero-Bertran M, Acera A, Manresa JM, de Sanjose S, Rodríguez D, Rodríguez A, Bonet JM, Sanchez Sa N, Hidalgo P, Soteras P, Toran P, Díaz Sanchis M.

Background

The aim of this study it to carry out a cost-effectiveness analysis of three different interventions to promote the uptake of screening for cervical cancer in general practice in the county of Valles Occidental, Barcelona, Spain.

Methods

Women aged from 30 to 70 years (n=15,965) with incorrect screening criteria were randomly allocated to one of four groups: no intervention group (NIG); one receiving an invitation letter to participate in the screening (IG1); one receiving an invitation letter and informative leaflet (IG2); and one receiving an invitation letter, an informative leaflet and a phone call reminder (IG3). Clinical effectiveness was measured as the percentage increase in screening coverage. A cost-effectiveness analysis was performed from the perspective of the public health system with a time horizon of 3,5 years, the duration of the randomized controlled clinical trial. In addition, a deterministic sensitivity analysis was performed. Results are presented according to different age groups.

Results

The Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER) for the most cost-effective intervention, IG1, compared with opportunistic screening was 2.78€ per one percent increase in the screening coverage. The age interval getting worst results in terms of efficiency was for women aged <40 years.

Conclusion

In a population like Catalonia with around 2 million women aged 30 70 years and assuming that 40% of these women are incorrectly screened, the implementation of a intervention to increase the screening coverage that consists in sending a letter would cost on average less than 4€ for every 20,000 women.

---

## Key words

Cost-effectiveness, population screening, cervical cancer, and, increase coverage.

## Cost-Effectiveness of Strategies to Increase Screening Coverage for Cervical Cancer in Spain: The CRIVERVA Study

Marta Trapero-Bertran,<sup>1,2</sup> [mtrapero@uic.es](mailto:mtrapero@uic.es), Amelia Acera Pérez,<sup>3,4,5,6</sup> [amelia.acera@gmail.com](mailto:amelia.acera@gmail.com), [aacera.mn.ics@gencat.cat](mailto:aacera.mn.ics@gencat.cat), de Sanjosé S,<sup>7</sup> [desanjose.silvia@gmail.com](mailto:desanjose.silvia@gmail.com), Josep Maria Manresa Domínguez,<sup>4,8</sup> [jmanresa@idiapjgol.info](mailto:jmanresa@idiapjgol.info), Diego Rodríguez Capriles<sup>3</sup> [rodriguez.capriles@gmail.com](mailto:rodriguez.capriles@gmail.com), Ana Rodríguez Martínez,<sup>3</sup> [arodriguezma.mn.ics@gencat.cat](mailto:arodriguezma.mn.ics@gencat.cat), Josep Maria Bonet Simó,<sup>9</sup> [jmbonets@gencat.cat](mailto:jmbonets@gencat.cat), Norman Sanchez Sanchez,<sup>10</sup> [normansanchez@gencat.cat](mailto:normansanchez@gencat.cat), Pablo Hidalgo Valls,<sup>9</sup> [cbarbera.mn.ics@gencat.cat](mailto:cbarbera.mn.ics@gencat.cat), and Mireia Díaz Sanchis,<sup>7</sup> [mireia@iconcologia.net](mailto:mireia@iconcologia.net).

## Author Information

<sup>1</sup>Economy and Business Organization Department, Faculty of Economics and Social Sciences. Universitat Internacional de Catalunya (UIC), Barcelona, Spain

<sup>2</sup>Center for Research in Economics and Health (CRES), University Pompeu Fabra. Barcelona, Spain.

<sup>3</sup>Atenció a la Salut Sexual i Reproductiva (ASSIR) SAP Cerdanyola–Ripollet, Institut Català de la Salut, Ripollet, Barcelona, Spain

<sup>4</sup>Unitat de Suport a la Recerca Metropolitana Nord, IDIAP Jordi Gol. Sabadell, Barcelona, Spain

<sup>5</sup>Grup de Recerca GRASSIR reconegut per la Generalitat de Catalunya SGR 2014-2016

<sup>6</sup>Universitat de Barcelona, Spain

<sup>7</sup>Unit of Infections and Cancer, Institut Català d'Oncologia, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

<sup>8</sup>Departament de Infermeria, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona, Spain

<sup>9</sup>SAP Vallés Occidental, Institut Català de la Salut, Sabadell, Barcelona, Spain

<sup>10</sup>Sistemes d'Informació Sanitària, SAP Vallés Occidental, Institut Català de la Salut, Sabadell, Barcelona, Spain

---

**Corresponding Author**

Marta Trapero-Bertran, mtrapero@uic.es

c/Immaculada 22

08017 Barcelona, Spain

Tel.: +34 932 541 800

mtrapero@uic.es



---

## 1 **Abstract**

### 2 Background

3 The aim of this study is to carry out a cost-effective analysis of three different interventions to  
4 promote the uptake of screening for cervical cancer in general practice in the county of Valles  
5 Occidental, Barcelona, Spain.

### 6 Methods

7 Women aged from 30 to 70 years (n=15,965) were asked to attend a general practice to be  
8 screened. They were randomly allocated to one of four groups: no intervention group (NIG); one  
9 receiving an invitation letter to participate in the screening (IG1); one receiving an invitation  
10 letter and informative leaflet (IG2); and one receiving an invitation letter, an informative leaflet  
11 and a phone call reminder (IG3). Clinical effectiveness was measured as the percentage increase  
12 in screening coverage. A cost-effectiveness analysis was performed from the perspective of the  
13 public health system with a time horizon of 3 to 5 years, the duration of the randomised  
14 controlled clinical trial. In addition, a deterministic sensitivity analysis was performed. Results  
15 are presented according to different age groups.

### 16 Results

17 The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) for the most cost-effective intervention, IG1,  
18 compared with opportunistic screening was 2.78€ per 1% increase in the screening coverage.  
19 The age interval getting the worst results in terms of efficiency was women aged < 40 years.

### 20 Conclusions

21 In a population like Catalonia, with around 2 million women aged 30 to 70 years and assuming  
22 that 40% of these women were not attending general practice to be screened for cervical cancer,  
23 the implementation of an intervention to increase the screening coverage that consists of  
24 sending a letter would cost on average less than 490€ for every 1,000 women.

25 Trial registration: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01373723

26 **Keywords:** cost-effectiveness, population screening, cervical cancer, increase coverage

---

## 27 **Background**

28 In Spain, both cervical cancer incidence and survival have remained stable in the past few years  
29 (de Sanjosé and Garcia 2006 and Allemani 2014). The global estimate of the age-adjusted  
30 incidence rate of invasive cervical cancer was 7.8 per 100,000 woman-years in 2012,<sup>1</sup> which  
31 means that Spain is in the low-mid range of the European countries (3.6-28.6 per 100.000  
32 woman-years). In the Autonomous Region of Catalonia, the truncated incidence rate is 16.1 per  
33 100,000 woman-years for those aged from 35 to 64 years, being the risk of developing a cervical  
34 cancer one per each 106 women who have lived until 75 years old,<sup>2</sup> The 5-year net survival in  
35 Spain was 65.2 for women diagnosed during 2005-2009 and comparable or even higher than  
36 most developed countries. Despite these relatively positive data, cervical cancer is still a public  
37 health concern because is largely preventable and also due to the high cost of screening and  
38 treatment of cervical lesions.

39 Cancer cost the EU €126 billion in 2009, with health care accounting for €51.0 billion (40%).<sup>3</sup> In  
40 Australia, with lower cervical cancer incidence and higher survival than Spain, the total cost of  
41 the screening programme was estimated to be 130.4M € (2015) and the treatment cost  
42 accounted for approximately one-third of the total (109,8M € [2015]).<sup>4</sup>

43 In Spain, cytological screening for cervical cancer is largely opportunistic with some variations  
44 in the protocol according to the region.<sup>5</sup> Eighty percent of the cases of cervical cancer in  
45 Catalonia have not undergone previous cytology during the 10 years prior to diagnosis.<sup>6</sup> In  
46 Catalonia, the protocol, which was revised and modified by the Oncology Director Plan and the  
47 Catalan Institute of Oncology in 2006, incorporated the establishment of triennial periodicity of  
48 cytologies in women from 25 to 65 years of age and of the HPV test in women from 40 to 65  
49 years of age with no prior cytology within the previous 5 years or with a cytology carried out for  
50 longer than 5 years, abnormal cytology (no specified atypical squamous lesions), and women  
51 with post-conisation control of intraepithelial lesions. An increase in screening coverage through  
52 interventions promoting the uptake of screening should be a priority objective for health care  
53 authorities if cervical cancer cases are to be reduced and women who do not periodically have a  
54 cytology are to be identified.

55 According to a systematic review of the Cochrane collaboration<sup>7</sup> evaluating interventions to  
56 stimulate the participation of women in the screening of this disease, invitations and educational  
57 interventions seem to be the most effective ways to increase the participation in screening  
58 programmes. In addition, there is sufficient evidence of increasing coverage when using  
59 individualised information directed to the target population, especially with systems for call-

---

60 recall (that is, SMS, email, phone calls).<sup>8-9</sup> Forbes et al. encourages providing trials to further  
61 support strategies to increase coverage.<sup>7</sup> This would facilitate earlier action in detecting pre-  
62 malignant lesions, helping to reduce the incidence of invasive cancer and their costs. Therefore,  
63 there is a need for evaluating strategies to increase the screening population coverage for the  
64 efficiency. This will allow decision makers to better inform decisions on which preventive  
65 programmes to conduct in Spain. The CRICERVA study<sup>10</sup> is a cluster clinical trial that assigned 1  
66 of 3 interventions to the target population registered in the Cerdanyola SAP area in Barcelona. A  
67 total of 32,858 women residing in the study area and aged 30 to 70 years and with no record of  
68 cervical cytology during the past 3.5 years were selected. The study included 4 arms: 3  
69 interventions (a personalised invitation letter, an informative leaflet added, and a personalised  
70 phone call added) and a control group (based on spontaneous demand).

71

72 The aim of this study is to perform a cost-effectiveness analysis alongside the CRICERVA clinical  
73 trial,<sup>10</sup> of 3 different active interventions to promote the uptake of screening for cervical cancer  
74 in general practice. An orientative protocol of this economic evaluation was first published in  
75 2011.<sup>11</sup>

---

76 **Methods**

77 CRICERVA Project

78 The CRICERVA Study was a community-based cluster clinical trial with 4 arms assigned by  
79 groups and performed in a predefined geographical area, from the Primary Health Care Service  
80 (SAP) Cerdanyola, in the metropolitan belt of Barcelona, Spain, and was subdivided into 5 areas,  
81 4 of which were included in this study. SAP Cerdanyola covered a population of 120,293  
82 individuals over the age of 14 years. The female population aged between 30-70 ascribed to the  
83 study areas were: study area-1: N=8,968; study area-2: N=8,169; study area-3: N=11,027; and  
84 study area-4: N=4,694. For the study purposes, eligibility included women 30 to 70 years of age  
85 whose general practitioner was ascribed to the SAP Cerdanyola area, were residents of the area  
86 for more than 6 months, and had no record in the medical registry of screening of cervical cancer  
87 in the prior 3.5 years. This resulted in the identification of 15,965 out of 32,858 (48.58%)  
88 women. Selected women were clustered randomly and contacted according to the allocated arm.  
89 When personal contact was established, they were asked to answer the interview. The interview  
90 allowed us to identify those women susceptible to be screened and invite them for screening.

91 The sample size was calculated based on the detection of a difference in effectiveness compared  
92 with the NIG. It has been calculated by multiplying the size of a simple randomised design by the  
93 design effect or factor of inflation. For the simple randomised design, on accepting an alpha risk  
94 of 0.05 and a beta risk of 0.20 in a bilateral contrast, 59 subjects were required in the first group  
95 and 59 in the second group to detect a difference greater than or equal to 28.4% in the screening  
96 coverage of the 41.6% in the NIG. The lost follow-up rate was estimated at 20%. The calculation  
97 of the sample was performed with the Granmo 5.2 computer programme for Windows.  
98 Considering an intraclass correlation coefficient of 0.05 and a mean number of 3,500 women  
99 from 30 to 70 years of age with incorrect screening by Basic Health Care Area, the design effect  
100 was 176 and thus, 20,768 women with incorrect screening were required. Women eligible for  
101 screening were verbally informed about the screening procedures and the significance of the  
102 results. Women were excluded if they had a hysterectomy, a current history of cervical  
103 intraepithelial lesions, carcinoma in situ and cervical uterine cancer, a diagnosis of HIV or  
104 immunosuppression. All members of the targeted population were invited to participate. AP  
105 Cerdanyola was divided into 5 Basic Health Care Centers (BHCC), 4 of which were included in  
106 the study.

107 Briefly, the cluster unit was each of 4 BHCC. Each of the 4 participating BHCC were randomly  
108 assigned to one study arm. The follow-up period of this trial finished when the diagnosis of each

---

109 screening visit was completed. After completing the recruitment of the intervention groups, we  
110 characterised the women in the NIG in terms of screening practices and, if adequate, invited  
111 them to be screened.

112 Interventions evaluated were 1) a personalised invitation letter to participate in the screening  
113 signed by the patient's primary care physician and professionals of the corresponding Public  
114 Health Center (IG1); 2) the same letter of invitation sent in the IG1 as well as an informative  
115 leaflet on the prevailing screening of cervical cancer (IG2); and 3) the same intervention as the  
116 one performed in IG2, complemented by a phone call 3 days prior to the appointment indicated  
117 in the letter of invitation as a reminder of the visit (IG3). These three interventions were  
118 compared to the NIG with current opportunistic screening. There was one common action in the  
119 three different interventions, which was scientifically validated as effective, consisting of a  
120 personalised invitation letter sent by the primary health care professionals including a fixed  
121 appointment with the GP to get a cytology test, and two other different interventions  
122 (informative leaflet and reminder call) to evaluate approaches for which there are few studies  
123 assessing the effectiveness of attendance to screening programmes. Women were distributed  
124 into 4,197 patients to IG1, 3,601 to IG2, 6,088 to IG3, and 2,079 to the NIG. Sociodemographic  
125 characteristics of the population are seen in Table 3. From these, 1,377 (47%) women in IG1,  
126 1,258 (48 %) in IG2, and 1,628 (40%) in IG3 did not meet the appointments. In addition, 1,248  
127 women in IG1, 976 in IG2, and 2,064 in IG3 were excluded because of an adequate screening  
128 private system, a hysterectomy, a cervical disease, a change of address, or death. These numbers  
129 add up to 1,578 screening visits in IG1, 1,367 visits in IG2, and 2,396 visits in IG3. Hence, the  
130 average total number of patients who responded to all the interventions was approximately  
131 56%. The highest response rate was observed in the IG2 group (58.3%), followed by IG1  
132 (55.9%), and the IG3 (53.7%). The youngest (younger than 40 years) and the elderly (70 years  
133 or older) were the groups least responsive to any intervention. Table 1 shows the target  
134 population; women invited to participate in this study because the last screening happened  
135 before three and a half years prior; women who were contacted and were willing to attend the  
136 GP visit; and the number of women who finally attended the GP visit.

137 . The Ethical Committee of the Institute of Research in Primary Care (IDIAP Jordi Gol) from  
138 Catalonia, Spain, approved this study, as well as the CRICERVA study.<sup>10</sup>

139 Health Outcome and Cost Data

140 Effectiveness data were provided from the CRIVERVA project.<sup>10</sup> The outcome measure was the  
141 increase in the screening coverage over 42 months. The acceptance rate was highest among the  
142 IG3 group (23%), followed by IG1 (18.6%), while IG2 had the lowest average success rate  
143 (17.4%).

144 The analysis was performed from the Public Health System perspective and therefore only direct  
145 health care costs were included. All available management costs per unit were adapted from  
146 Diaz et al.,<sup>12</sup> whereas strict costs from interventions were calculated from the Reproductive and  
147 Sexual Health Primary Care Unit (ASSIR)<sup>13</sup> (Table 2). Management costs included 15 minutes of a  
148 nurse or midwife visit, a cytology for taking the smear, and an HPV test. Inflation rates had been  
149 applied to get management costs in 2014.<sup>14</sup> These three costs were considered in the three  
150 interventions and also for the NIG because all women coming or not opportunistically to the  
151 Basic Health Care Area (BHCA) were incurring these costs. However, the costs for each of the  
152 interventions were different. The IG1 included the costs of a letter, its posting, and 2 minutes of  
153 an officer's time to prepare the posting. The IG2 considered also the costs of IG1 plus a leaflet  
154 and just some seconds more of the officer's time to prepare this posting. Finally, the IG3  
155 considered not only the costs of IG2 but the cost of a reminding call, lasting 1 to 5 minutes, and  
156 the extra officer time spent on it. Costs were expressed in € 2014.

## 157 Analysis

158 The time horizon of the analysis was 3.5 years, the duration of the randomised controlled  
159 clinical trial. Costs and effects were not discounted because the results are reported over the  
160 trial period. A cost-effectiveness analysis of the different interventions was performed using  
161 incremental cost-effectiveness ratios (ICERs).<sup>15</sup>

162 ICERs were calculated as the additional benefit to be gained in € per effectiveness unit (1%  
163 coverage) from an alternative compared to another.

164

165

Difference in Costs Between two Interventions

166

Difference in the % of Screening Coverage

167

Between two Interventions

168

---

169 All results were presented according to different age groups (< 40; 40-49; 50-59; ≥60). In order  
170 to measure the uncertainty of results, a deterministic univariate sensitivity analysis was  
171 performed to examine the effect of the uncertainty on the effectiveness parameter.

---

## 172 **Results**

173 Table 3 describes the sociodemographic and behavioural characteristics of women interviewed  
174 in each intervention group. Table 4 presents the cost-effectiveness analysis of the interventions  
175 groups. The ICERs competing choices approach shows that including women of all ages, IG2 is  
176 strongly dominated because is more expensive and less effective than IG1. IG1 costs €2.78 per  
177 1% increase in coverage compared to an opportunistic screening and IG3 costs €13.73 per 1%  
178 increase in coverage more than an opportunistic screening, making IG1 more cost-effective. In  
179 the comparisons with the next best alternative, IG3 costs €60.73 per 1% increase in coverage  
180 more than IG1. Therefore, for women of all ages, IG1 is the most cost-effective alternative.  
181 Results differ in scale across age groups but not conceptually, and IG2 is always strongly  
182 dominated by IG1 (see Table 5). ICERs for IG1, compared to the opportunistic screening or the  
183 next best alternative, are lower than €4 per 1% increase in coverage for all age groups. The IG2  
184 costs €103.85 per 1% increase in coverage more than IG1 for women  $\geq 60$  years; for the rest of  
185 the age groups, IG2 compared to IG1 is either a dominated or a more expensive alternative. The  
186 age group obtaining worst results in terms of efficiency was women aged  $< 40$  years, although  
187 ICERs are still quite economically sensible (€3.55 per 1% increase in coverage for IG1 and  
188 €177.86 per 1% increase in coverage for IG3). Therefore, consistently, sending a letter seems to  
189 be the most cost-effective intervention for all ages of women.

### 190 Sensitivity Analysis

191 When the increase of coverage is reduced by 50%, results remain the same in terms of efficiency  
192 ranking, with the option of sending a letter (IG1) being the most cost-effective intervention  
193 compared with doing nothing. Even if the final coverage was decreased 75% of the results  
194 experienced in the CRICERVA study, cost-effectiveness results would have remained, showing  
195 the robustness of this analysis and the low values obtained for ICERs of each intervention  
196 compared with doing nothing.

197

## 198 **Discussion**

199 This economic evaluation evaluated whether the increase in participation rates of screening for  
200 cervical cancer compensates for the costs incurred from different interventions accrued.  
201 Observing our results, if a universal strategy is applied for all age groups, the preventive  
202 intervention of sending a letter for an appointment is the most efficient with a cost around €3  
203 per 1% coverage, followed by sending a letter with a leaflet and a remaining call with a cost €61



---

204 per 1% coverage. The intervention of sending a letter with a leaflet (IG2) is more expensive and  
205 less effective than only sending a letter (IG1). Results by age are consistent; the intervention of  
206 sending a letter costs less than €4 per 1% coverage and sending a letter with a leaflet and a  
207 remaining call costs between €2 and €178 depending on the age; the older the women, the more  
208 cost-effective this intervention.

209 Some authors already studied the cost-effectiveness of interventions to promote cervical  
210 cancer.<sup>16</sup> Although not all the interventions were the same as the ones analysed in this paper, the  
211 letter was common to all of them and the comparator was the opportunistic screening. In that  
212 paper, the most cost-effective intervention was to remind a doctor to offer a smear during a  
213 consultation; however, they were operating in a relatively disadvantaged area and populations  
214 are not comparable. However, some authors reinforce the results we obtained in this study.<sup>17</sup>  
215 They stated that telephone contact with women who have abstained from cervical cancer  
216 screening for long time increases participation and leads to a significant increase in detection of  
217 atypical smears. Other authors also support the idea that contacting women through a mail  
218 reminder was as effective as, and less expensive than, a telephone call.<sup>18</sup> In our case, there was  
219 no intervention involving an email, but IG3 involved a telephone call and was the least cost-  
220 effective intervention compared to opportunistic screening.

221 According to some authors, there are large variations in cervical cancer screening policies,  
222 coverage, and quality of screening across Europe.<sup>19</sup> As others assessed, the recommendations of  
223 the Council of the European Union (EU) on organised population-based screening for cervical  
224 cancer have not yet been fulfilled.<sup>20</sup> The European cervical cancer screening guidelines were  
225 prepared for all European countries (not only for EU members), but many of them failed in  
226 implementation.<sup>21</sup> Spain has opportunistic screening implemented by regions and the age range  
227 is established between 30 and 65 years.<sup>19</sup> Decisions on the target age group and frequency of  
228 screening are usually made at the national level; however, continued unavailability of  
229 population-based, systematically organised screening programmes to women who may benefit  
230 from screening remains the major obstacle in control of cervical cancer in Europe. Some authors  
231 claimed that evaluation of screening activity on cervical cancer using cohort studies designs  
232 among screening populations are proceeding in some countries, but results were not available  
233 yet.<sup>22</sup> Others recently stated that a shift from opportunistic to organised screening is imperative  
234 to optimise cost and impact of screening, but no evidence on cost-effectiveness has been  
235 published on this type of study.<sup>23</sup> This paper tries to cover these gaps by providing information  
236 on efficiency of different interventions to start building a national organised screening  
237 programme. However, the available evidence supports the hypothesis that while organised

---

238 population screening programmes are successful in increasing overall participation rates, they  
239 may not per se substantially reduce social inequalities.<sup>24</sup>

240 With regard to the factors influencing participation in screening, some authors have suggested  
241 the following: the absence of population programmes; low sensitisation with respect to  
242 preventive attitudes in cohorts of elderly women; and health care overload in primary care  
243 centres<sup>8,25</sup>

244 This economic evaluation just covers the diagnosis on the illness pathway; however, this will  
245 influence the cost-effectiveness of the whole cervical cancer pathway. Therefore, there is a need  
246 to build a model for the natural history of cervical cancer for Spain, such the one built for  
247 Germany,<sup>26</sup> and study the cost-effectiveness of the whole pathway accounting for organised  
248 cervical cancer screening programmes.

249 In a population like Catalunya with around 2 million women aged 30-70 years and assuming that  
250 40% (800,000) of these women have not been screened for the last 3 years, the implementation  
251 of a intervention to increase the screening coverage in 1% will imply that the government  
252 should be willing to pay €2.78 (for a 1% of increase in the coverage). In this study, the NIG  
253 (n=428 women spontaneous demand) cost the Catalanian government €36,864; the women  
254 attending the screening because of the letter (IG1, n=1,578) cost €136,683 (which increased the  
255 coverage of the screened population by 17.6%); the women attending the screening because of  
256 the letter and the leaflet (IG2, n=1367) cost €120,255 (which increased the coverage of the  
257 screened population by only 16.7%); and the women attending the screening because of the  
258 letter, leaflet, and phone call (IG3, n=2,396) cost €213,484 (which increased the coverage of the  
259 screened population by 21.7%). However, if all women would have been contacted using the  
260 IG1, the most cost-effective strategy, the screening of the 5,669 women would have cost  
261 €491,049, therefore, the Catalanian government would have saved €16,237. Obviously, the  
262 higher the number of women screened, the higher would be the saving. Thus, to test 5,669  
263 women in total costs €507,286.

## 264 **Conclusion**

265 The ICER for the most cost-effective intervention, IG1, compared with opportunistic screening  
266 was €2.78 per 1% increase in the screening coverage, being for IG2 and IG3 the elderly group  
267 ( $\geq 60$ ) the one that gets more efficiency across interventions. Sending a letter would cost on  
268 average around €490 for every 1,000 women and sending a letter with a leaflet. The age interval  
269 getting worst results in terms of efficiency was for women aged  $< 40$  years. This analysis  
270 encourages including this intervention in the national policy on screening to prevent cervical

---

271 cancer, so this would complement the opportunistic system; meanwhile, there is no organised  
272 screening.

---

## Declarations

### Ethics and Consent to Participate statement

The Ethical Committee of the Jordi Gol i Gurina Foundation (<http://www.idiapjordigol.com/>) approved this study.

### Consent to Publish Statements

Not applicable.

### Competing Interest Statement

The authors declare that they have no conflict of interest.

### Contributions

MTB participated in the design of the economic evaluation, carried out the analysis, wrote the first draft of the manuscript, and reviewed the present manuscript. AAP, SSJ, and MDS participated in the design and analysis and collaborated in the preparation and revision of the present manuscript. JMMD, DRC, ARM, JMBS, NSS, and PHV collaborated in the design of this analysis and the revision of the present manuscript.

### Availability of Data and Materials Statement

The dataset supporting the conclusions of this article will not be shared because it is not a public dataset. This dataset belongs to 3 Primary Care Trusts in Catalonia that are part of the Catalanian Public Health System. However, you can contact the main investigator of the clinical trial ([aaquera.mn.ics@gencat.cat](mailto:aaquera.mn.ics@gencat.cat)) for access to it.

### Abbreviations

ASSIR            Reproductive and Sexual Health Primary Care Unit

BHCA            Basic Health Care Area

HPV             Human Papillomavirus

ICER            Incremental Cost-Effectiveness Ratio

---

IDIAP	Primary Care Research University Institute
IG1	Intervention group 1 that includes a personalised invitation letter to participate in the screening signed by the patient's primary care physician and professionals of the corresponding public health centre
IG2	Intervention group 2 that includes the same letter of invitation sent in the IG1 as well as an informative leaflet on the prevailing screening of cervical cancer
IG3	Intervention group 3 that includes the same intervention as the one performed in IG2, complemented by a phone call 3 days prior to the appointment indicated in the letter of invitation as a reminder of the visit
NIG	No intervention group with current opportunistic screening
SAP	Primary Care Service

### **Funding**

This project was financed by the Spanish Ministry of Health (ISCIII Exp. PI10/01275) in the 2010 grant call of the Strategic Health Action Plan within the framework of the National Plan for Scientific Research, Development, and Innovative Technology. It was co-financed by the European Union through European Funds for Regional Development (FEDER).

Partial support for the development of this work was received from Spanish public grants from the Instituto de Salud Carlos III (RTIC RD06/0020/0095, RD12/0036/0056, and CIBERESP) and from the Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (grants AGAUR 2014SGR1077 and 2014SGR2016).

### **Acknowledgements**

The authors acknowledge the useful comments from an external blind reviewer.

### **References**

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet].

- 
- Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. [Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year]. [Accessed on January 2016].
2. Clèries R1, Esteban L, Borràs J, Marcos-Gragera R, Freitas A, Carulla M, et al. Time trends of cancer incidence and mortality in Catalonia during 1993-2007. *Clin Transl Oncol* 2014;16(1):18-28.
  3. Luengo-Fernández R, Leal J, Gray A, Sullivan R. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *The Lancet* 2013; 14(12):1165-1174.
  4. Lew J-B, Howard K, Gertig D, Smith M, Clements M, Nickson C, et al. Expenditure and resource utilisation for cervical screening in Australia. *BMC Health Services Research* 2012;12:446. DOI: 10.1186/1472-6963-12-446.
  5. Anttila A, Ronco G. Description of the national situation of cervical cancer screening in the member states of the European Union. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2009;45:2685-708.
  6. European CDC (ECDC): Guidance for the introduction of hvp vaccines in European Union countries. *Stockholm* 2008.
  7. Everett T, Bryant A, Griffin MF, Martin-Hirsch PPL, Forbes CA, and Jepson RG. . Interventions targeted at women to encourage the uptake of cervical screening. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; (5): CD002834.
  8. Sabatino SA, Lawrence B, Elder R, Mercer SL, Wilson KM, DeVinney B, et al. Effectiveness of interventions to increase screening for breast, cervical, and colorectal cancers: nine updated systematic reviews for the guide to community preventive services. *American journal of preventive medicine* 2012;43:97-118.
  9. Dinkelspiel H, Fetterman B, Poitras N, Kinney W, Cox JT, Lorey T, et al. Screening history preceding a diagnosis of cervical cancer in women age 65 and older. *Gynecologic oncology* 2012; 126:203-6.
  10. Acera A, Manresa JM, Rodriguez D, Rodriguez A, Bonet JM, Trapero-Bertran M, Hidalgo P, de Sanjosé S. Increased cervical cancer screening coverage a successful intervention: the CRIVERVA study. *BMC Women's Health*, 2016.; under evaluation.
  11. Acera A, Rodriguez A, Trapero-Bertran M, Soteras P, Sanchez N, Bonet JM, et al. Economic evaluation of three populational screening strategies for cervical cancer in the county of Valles Occidental: CRICERVA clinical trial. *BMC health services research* 2011;11:278.
  12. Georgalis L, de Sanjosé S, Esnaola M, Bosch FX, Diaz M. Present and future of cervical cancer prevention in Spain: a cost-effectiveness analysis. *Eur J Cancer Prev* 2015 Sep

- 
15. [Epub ahead of print].
13. Atenció a la Salut Sexual i Reproductiva) Cerdanyola. Productes Intermedis. Any 2014. Area Metropolitana Nord. Institut Català de la Salut. Generalitat de Catalunya
14. Instituto Nacional de Estadística. Actualización de rentas con el IPC general (sistema IPC base 2011) para periodos anuales completos. INE, 2015.  
<<http://www.ine.es/calcula/calcula.do;jsessionid=2397A2370F415D7DB8B70F5C887A2A29.calcula03>>.
15. Gray AM, Clarke PM, Wolstenholme JL, Wordsworth S. Applied methods of cost-effectiveness analysis in health care. Oxford University Press, 2011.UK.
16. Hyndman JC, Straton JA, Pritchard DA, Le Sueur H. Cost-effectiveness of interventions to promote cervical screening in general practice. Australian and New Zealand Journal of Public Health 1996;20(3):272-277.
17. Broberg G, Miao Jonasson J, Ellis J, Gyrd-Hansen D, Anjemark B, Glantz A, et al. Increasing participation in cervical cancer screening: Telephone contact with long-term non-attendees in Sweden. Results from RACOMIP, a randomized controlled trial. International Journal of Cancer 2013;133(1):164-171.
18. Heranney D, Fender M, Velten M, Baldauf JJ. A prospective randomized study of two reminding strategies: telephone versus mail in the screening of cervical cancer in women who did not initially respond. Acta Cytologica 2011;55(4):334-340.
19. Kesic V, Poljak M, Rogovskaya S. Cervical cancer burden and prevention activities in Europe. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 2012; 21(9):1423-1433.
20. Anttila A, von Karsa L, Aasmaa A, Fender M, Patnick J, Rebolj M, et al. Cervical cancer screening policies and coverage in Europe. European Journal of Cancer 2009; 45(15):2649-2658.
21. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd edition. 2008. Brussels, Luxemburg: European Community, Office for Official publications of the European Communities.
22. Nicula FA, Anttila A, Neamtii L, Primic Zakelj M, Tachezy R, Chil A, et al. Challenges in starting organised screening programmes for cervical cancer in the new member states of the European Union. European Journal of Cancer 2009; 45(15):2679-2684.
23. Virtanen A, Anttila A, Luostarinen T, Malila N, Nieminen P. Improving cervical cancer screening attendance in Finland. International Journal of Cancer 2015;136(6):E667-E684.
24. Spadea T, Bellini S, Kunst A, Stirbu I, Costa G. The impact of interventions to improve

---

attendance in female cancer screening among lower socioeconomic groups: A review. *Preventive Medicine* 2010; 50(4):159-164.

25. De Sanjosé S, Garcia AM. *Virus del papiloma humano y cáncer: epidemiología y prevención*. Monography. Madrid: Sociedad Española de Epidemiología 2006;1-144.
26. Siebert U, Sroczynski G, Hillemans P, Engel J, Stabenow R, Stegmaier C, et al. The German cervical cancer screening model: development and validation of a decision-analytic model for cervical cancer screening in Germany. *European Journal of Public Health* 2006;16(2):185-192.



---

## **CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS.**

**1.- no presentada a la primera visita**

**2.- nacionalidad**

**3.- antecedentes patológicos**

.- ninguno

.- histerectomía

.- cáncer uterino

.- cáncer de cuello uterino

.- otros

.- no contesta

**4.- Se ha hecho una citología y con qué periodicidad**

.- nunca

.- cada año

.- cada dos años

.- cada tres años

.- cada cuatro años

.- cada cinco o más años

.- no contesta

**5.- Si hace más de tres años que no se ha realizado una citología, cual ha sido el motivo.**

.- no me gusta

.- tengo miedo

.- no creía que fuera importante

.- no tenía información de que fuera necesario

**6.- Lugar en el que se realiza la citología.**

.- sistema público de salud

.- privado

---

.- mixto (público y privado)

.- ninguno

.- no contesta

**7.- Determinación previa de VPH.**

.- si

.- no

.- no contesta

**8.- Vive en pareja.**

.- si

.- no

.- no contesta

**9.- Hijos**

.- número

**10.- Persona cuidadora**

.- número de personas a cargo

**11.- Máximo nivel de estudios cursados.**

.- analfabeta, sin estudios

.- primarios incompletos

.- primarios

.- secundarios

.- Superiores

.- no contesta

---

## 12.- Situación laboral actual.

- .- Activa
- .- Trabajos del hogar
- .- estudiante
- .- baja laboral
- .- invalidez
- .- jubilada
- .- no contesta

## 13.- Ingresos mensuales de la mujer.

- .- de 0 a 600 euros
- .- 601 a 1000
- .- 1001 a 2000
- .- más de 2000
- .- no contesta

## 14.- Ingresos mensuales del núcleo familiar.

- .- de 0 a 600 euros
- .- 601 a 1000
- .- 1001 a 2000
- .- más de 2000
- .- no contesta

**Los datos: fecha de nacimiento y dirección se obtienen de la base de datos del SIAP**

---

## **CARTA DE INVITACIÓN AL CRIBADO**

Apreciada Sra.....

Su equipo del Centro de Atención Primaria (CAP) y de la Atención a la Salud Sexual y Reproductiva (ASSIR , espera que tenga un año gozando de buena salud.

Es muy importante cuidar y mantener la salud, según las recomendaciones del Departamento de Salud de la Generalitat de Catalunya, especialmente en lo que hace referencia a la promoción y la prevención de las enfermedades.

El cáncer de cuello de útero es entre las mujeres, el segundo con mayor frecuencia y en nuestro país tiene una mortalidad de 3,1 casos por 100.000 mujeres y año, a pesar de ser uno de los que tiene un abordaje terapéutico y una prevención más fácil.

La realización de pruebas de cribado puede ayudar a prevenir la aparición de alteraciones o detectarlas de forma precoz, permite hacer un seguimiento más cercano y un tratamiento adecuado en las fases más iniciales de la enfermedad. Los estudios realizados demuestran que la participación de una gran parte de la población en el cribado rutinario (cada 3 años) con citología cérvico-vaginal disminuiría hasta un 80% la incidencia de este tipo de cáncer.

La citología, es una prueba, que no causa dolor ni molestia, debido a que se realiza rápidamente cogiendo una muestra a través de la vagina. Para mejorar el resultado de la prueba no hay que acudir con menstruación ni ponerse medicamentos o cremas vía vaginal los tres días previos. Esta prueba se la realizará la matrona.

Ahora nos ponemos en contacto con usted, para darle día , hora y lugar dónde le hemos reservado cita para hacerse la citología y que consta en la parte superior de la carta

Si por cualquier razón, no puede venir a la visita o ya se realiza la prueba en la sanidad privada, le agradeceríamos que contactara, lo antes posible, con la Oficina Técnica de cribaje de cáncer de cérvix, con Maribel Usart en el teléfono 93-594.21.99, o al correo electrónico .....para intentar encontrar la solución más adecuada.

Si tiene cualquier duda sobre la realización de la prueba o le gustaría comentar algún aspecto de esta información, se puede poner en contacto en el mismo teléfono.

Con la confianza que esta prueba le puede beneficiar, muy cordialmente.

Dr./Dra..... Médico de Familia

Sra./sr..... Enfermera EAP

Dra. Amèlia Acera/ Sra. Pilar Soteras.... Coordinadoras ASSIR

**OFICINA TÉCNICA DE CRIBAJE DE CÁNCER DE CÉRVIX**

---

## HOJA INFORMATIVA DEL ESTUDIO

“Evaluación Económica de tres estrategias de cribado poblacional de cáncer de cérvix en la comarca del Valles Occidental: Estudio CRICERVA”

Justificación: el cáncer cervico-uterino es el segundo más frecuente en el mundo entre las mujeres y en España tiene una mortalidad de 3,1 casos por 100.000 mujeres año, a pesar de que es una de las neoplasias de más fácil abordaje terapéutico y preventivo. Hay evidencia científica de que la participación de una gran parte de la población en el cribado rutinario disminuiría hasta un 80% la incidencia de éste tipo de cáncer.

Centros participantes: Centros de Atención Primaria y el Programa de Atención a la Salud Sexual y Reproductiva de Cerdanyola, Ripollet, Barberà y Badia del Vallès.

Desarrollo del estudio: se trata de un estudio de carácter poblacional, en el cual nos planteamos conocer la efectividad de tres tipos de intervenciones para mejorar la adherencia al cribado de cáncer de cuello uterino. Hemos incluido en el estudio a todas las mujeres de 30 a 70 años que no tengan una citología realizada en los últimos tres años. Haremos un estudio con 3 grupos intervención y un grupo control, elegidos por municipio al azar. Si usted participa en el grupo control, recibirá el seguimiento habitual que se realiza en nuestro territorio para el cribado del cáncer de cuello uterino. Si usted participa en uno de los grupos intervención, es reclutada de diferentes formas según el grupo al que haya sido asignada. A todas las participantes se les realiza una citología cervico-uterina y un cuestionario donde se recogerán datos sobre sus hábitos preventivos en relación al cáncer de cuello uterino y otros de tipo general, la mayoría de los cuales ya constan en su historia clínica. Este estudio no prevé ningún tipo de compensación económica.

Beneficios por su participación: la realización del cribado de cáncer de cuello uterino de forma correcta disminuirá el riesgo de presentar lesiones pre malignas y cáncer invasivo en todas las mujeres que han respondido a la invitación al cribado. Si usted pertenece al grupo control nos ayudará a poder demostrar que nuestra hipótesis es cierta, y en caso de serlo, lo aplicaríamos también en su centro, con lo cual también se beneficiaría de las intervenciones propuestas.

Información confidencial: sus datos serán utilizados por los investigadores para su análisis. La información que se recoja sobre todos los participantes será introducida en un

---

archivo informático, tratada confidencialmente, analizada y difundida siempre de forma agregada, de tal manera que ningún participante será identificado personalmente en la comunicación y publicación de los resultados. Toda la información personal obtenida será confidencial y no será revelada a nadie sin su permiso previo por escrito. La transmisión de datos se hará con medidas de seguridad adecuadas en cumplimiento de la “Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de Datos de carácter personal”.

Participación voluntaria: Su participación en este estudio es voluntaria y en cualquier momento puede retirarse del mismo. Si decide hacerlo no tendrá ninguna consecuencia en la asistencia sanitaria que usted recibirá.

Investigadores del estudio: Si tiene alguna duda sobre el estudio o le gustaría comentar algún aspecto de esta información, por favor póngase en contacto con la Dra Amelia Acera, coordinadora del proyecto, en el teléfono 93-594.21.99 o en la dirección de correo electrónico

