



Universitat Autònoma de Barcelona

**UN MÈTODE DE CRIBRATGE ALTERNATIU
PER DONES AMB CONTROLS GINECOLÒGICS
INSUFICIENTS I CONDUCTES DE RISC PER
CÀNCER DE CÈRVIX**

IRIS ARAN BALLESTA

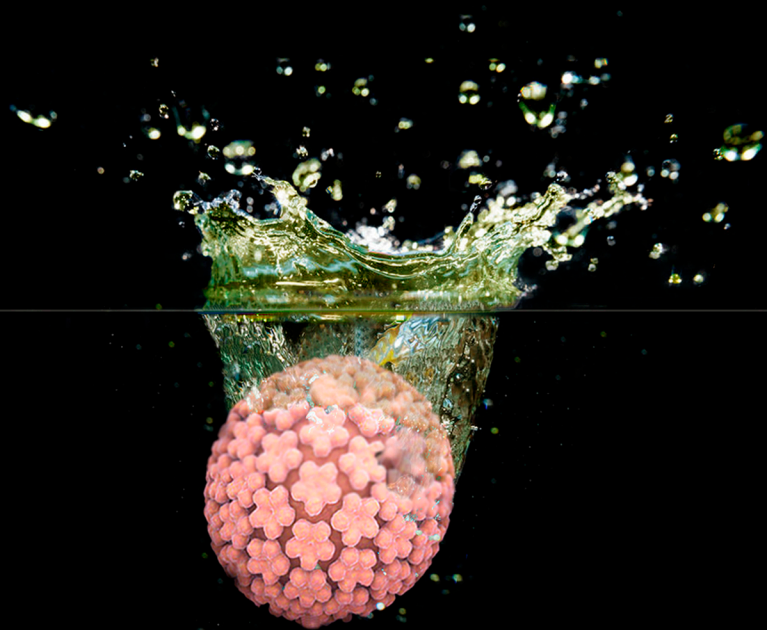
ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

VPH EN ORINA:

UN MÈTODE DE CRIBRATGE ALTERNATIU
PER DONES AMB CONTROLS GINECOLÒGICS
INSUFICIENTS I CONDUCTES DE RISC PER
CÀNCER DE CÈRVIX



Iris Aran Ballesta

UAB

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

Facultat de Medicina

Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia, i Medicina Preventiva

VPH EN ORINA

UN MÈTODE DE CRIBRATGE ALTERNATIU
PER DONES AMB CONTROLS GINECOLÒGICS
INSUFICIENTS I CONDUCTES DE RISC PER
CÀNCER DE CÈRVIX

Directors :

Gemma Mancebo Moreno

Ramon Carreras Collado

Francesc Alameda Quitllet

Tesi doctoral presentada per la Llicenciada

IRIS ARAN BALLESTA

per optar al grau de Doctora en Medicina

A les dones valentes que van acceptar participar en aquest treball.

Que les barreres socials no esdevinguin obstacles en salut.

AGRAÏMENTS

A la **Dra. Gemma Mancebo Moreno**, per confiar en mí dels dels inicis. Per idear aquest treball i fer-lo possible.

Al Professor **Ramon Carreras Collado**, per insistir en la importància d'acomplir aquest projecte. Pel recolzament i suport en el decurs de la seva realització.

Al Professor **Francesc Alameda Quillet**, per rebre'm sempre que he requerit la seva ajuda i per la motivació constant a seguir endavant.

Al **Dr. Pau Nicolau Batalla**, per cedir-me el relleu en aquest projecte. A ell i a la **Dra. Mar Vidal Seguí** els agraeixo el suport i ajuda quan tot va començar.

Al personal del *CAS Barceloneta* i del *CAS Fòrum*, per la seva disponibilitat i treball immillorables. En especial a la **Dra. Francina Fonseca Casals**, per la il·lusió i inestimable col·laboració, per creure en aquest projecte des del principi. També a la **Dra. Marta Torrens Melich**, per permetre el tàndem entre psiquiatria i ginecologia.

Al Dr. **Daniel Roca Lahiguera** i als treballadors de la *Sala Baluard de Drassanes*, pel treball en equip i la complicitat.

A en **Joan Valls Marsal**, de l'*IRBLleida*, per l'assessorament i el maneig estadístic de les dades d'aquest projecte de Tesi Doctoral.

Als meus companys dels *PASSIR*, per tenir present aquest treball en la seva pràctica clínica i col·laborar-hi de forma desinteressada. A l'Eva, l'Eulàlia i la Núria, auxiliars que han demostrat infinita paciència i suport en tot moment.

Als meus companys del *Servei de Ginecologia i Obstetrícia*, i en especial als meus col·legues de residència, pel recolzament i companyia en aquest procés.

Al Dr. **Jordi Genovès González** i a la Dra. **Ester Miralpeix Rovira**, per servir-me d'exemple en aquest camí i animar-me a continuar.

A en **Kilian Vellvé del Amo**, per ser el millor ginecòleg, estadístic, company i amic des del primer dia que ens vam conèixer.

A la meva família, per ser el perfecte equilibri entre amor i ciència.

A l'Adri, per fer-ho tot possible.

*Everything should be made as simple as possible,
but not simpler.*

Albert Einstein

ACRÒNIMS I ABREVIATURES

- **VPH:** Virus del Papil·loma Humà
- **MTS:** Malalties de Transmissió Sexual
- **LCR:** Regió Llarga de Control
- **IARC:** Agència Internacional de Recerca del Càncer
- **SIL:** Lesió Escamosa Intraepitelial. (*Squamous Intraepitelial Lesion*)
- **LSIL:** Lesió Escamosa Intraepitelial de Baix Grau (*low*)
- **HSIL:** Lesió Escamosa Intraepitelial d'Alt Grau (*high*)
- **CIN:** Neoplàsia Intraepitelial Cervical
- **CIN 1:** Neoplàsia Intraepitelial Cervical Grau 1
- **CIN 2:** Neoplàsia Intraepitelial Cervical Grau 2
- **CIN 3:** Neoplàsia Intraepitelial Cervical Grau 3
- **FDA:** Food and Drug Administration
- **PCR:** Reacció de la Cadena de Polimerassa
- **CIS:** Carcinoma In Situ
- **CCU :** Càncer de Coll d'Úter
- **ASCUS:** Atípia Escamosa de Significat Incert
- **LAST:** Low Anogenital Squamous Terminology
- **CIN 2+:** Neoplàsia Intraepitelial Cervical grau 2 i lesions de major grau
- **CIN 3+:** Neoplàsia Intraepitelial Cervical grau 3 i lesions de major grau
- **IVA/VIA:** Inspecció Visual amb Solució d'Àcid Acètic
- **IVL/VILI:** Inspecció Visual amb Solució Iodada de Lugol
- **VLP:** Partícules Similars als Virus. (*Virus like particles*)
- **VIH:** Virus Immunodeficiència Humana
- **ACOG:** American College of Obstetricians and Gynecologists
- **ZT:** Zona de Transformació Cervical
- **ACO:** Anticonceptius Orals
- **SNS:** Sistema Nacional de Salut
- **VHC:** Virus de la Hepatitis C
- **EVA:** Escala Visual Analògica
- **LT:** Lligadura tubàrica
- **CAS:** Centre d'Atenció i Seguiment (especialitzat en el tractament d'addicions)
- **NPCM:** No Presència de Cèl·lules Malignes
- **OR:** Odds Ratio
- **DE:** Desviació Estàndard
- **VPP:** Valor Predictiu Positiu
- **VPN:** Valor Predictiu Negatiu

ÍNDEX

1. INTRODUCCIÓ	27
1.1. EPIDEMIOLOGIA DEL CÀNCER DE CÈRVIX	29
1.2. HISTÒRIA NATURAL DEL CÀNCER DE CÈRVIX	32
1.2.1. INFECCIÓ PEL VIRUS DEL PAPIL·LOMA HUMÀ	32
1.2.1.1. DIAGNÒSTIC MOLECULAR DEL VIRUS DEL PAPIL·LOMA HUMÀ	35
1.2.2. LESIONS PRECURSORES DEL CÀNCER DE CÈRVIX	37
1.2.2.1. DIAGNÒSTIC CITOLÒGIC DE LES LESIONS PRENEOPLÀSIQUES CERVICALS	39
1.2.2.2. DIAGNÒSTIC HISTOLÒGIC DE LES LESIONS PRENEOPLÀSIQUES CERVICALS	40
1.2.2.3. DIAGNÒSTIC COLPOSCÒPIC DE LES LESIONS PRENEOPLÀSIQUES CERVICALS	40
1.2.2.3.1. ASPECTE COLPOSCÒPIC DE LES LESIONS PRENEOPLÀSIQUES CERVICALS	42
1.2.3. GENOTIPS DE VPH I IMPLICACIÓ EN LESIONS PRENEOPLÀSIQUES I CÀNCER DE CÈRVIX	45
1.3. COFACTORS EN LA CARCINOGENÈSI DEL VIRUS DEL PAPIL·LOMA HUMÀ	48
1.3.1. CONDUCTA SEXUAL	48
1.3.2. EDAT	51
1.3.3. TABAC	52
1.3.4. ESTAT IMMUNITARI	54
1.3.5. FACTORS HORMONALS	55
1.3.6. ALIMENTACIÓ	57

1.4. CRIBRATGE DEL CÀNCER DE CÈRVIX	58
1.4.1. DEFINICIÓ DE CRIBRATGE	58
1.4.2. HISTÒRIA I EVOLUCIÓ DEL CRIBRATGE DE CÀNCER DE CÈRVIX	59
1.4.3. CRIBRATGE DE CÀNCER DE CÈRVIX: GUIES INTERNACIONALS	62
1.4.4. CRIBRATGE DE CÀNCER DE CÈRVIX A ESPANYA I CATALUNYA	64
1.4.5. LIMITACIONS DEL CRIBRATGE DE CÀNCER DE CÈRVIX ACTUAL	65
1.4.5.1. LIMITACIONS TÈCNIQUES	65
1.4.5.2. LIMITACIONS PRÒPIES DEL PROGRAMA OPORTUNISTA	66
1.4.5.3. POSSIBLES INTERVENCIIONS PER MILLORAR EL CRIBRATGE DEL CÀNCER DE CÈRVIX	70
1.4.5.3.1. MÈTODES D'AUTO-PRESA DE MOSTRA	71
2. HIPÒTESI	79
3. OBJECTIUS	83
3.1. PRINCIPAL	85
3.2. SECUNDARIS	85
4. MATERIALS I MÈTODES	87
4.1. DISSENY DE L'ESTUDI	89
4.2. RECLUTAMENT I SEGUIMENT	90
4.3. VARIABLES	93
4.4. DEFINICIIONS	95
4.5. ANÀLISI DE LES MOSTRES BIOLÒGIQUES	95
4.5.1. MOSTRA D'ORINA	95
4.5.2. CITOLOGIA CERVICAL	96
4.5.3. BIÒPSIA DE CÈRVIX	97
4.6. ANÀLISI ESTADÍSTICA	97
4.7. CRONOGRAMA	98
5. RESULTATS	99
5.1. POBLACIÓ D'ESTUDI	101
5.2. DESCRIPCIÓ DE LA MOSTRA	106
5.3. DESCRIPCIÓ DE LES TROBALLES PATOLÒGIQUES: ANÀLISI DE LES VARIABLES BIOLÒGIQUES	108
5.3.1. DETECCIÓ DEL VPH EN ORINA	109
5.3.1.1. AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA DEL TEST DE VPH EN ORINA PER LA DETECCIÓ DE SIL EN LA CITOLOGIA	114

5.3.1.1.1. PREVALENÇA D'ALTERACIONS EN LA CITOLOGIA CERVICAL	114
5.3.1.1.2. RELACIÓ ENTRE ELS RESULTATS DEL TEST DE VPH EN ORINA I LA CITOLOGIA CERVICAL	114
5.3.1.1.3. ANÀLISI DE LA SENSIBILITAT I ESPECIFICITAT DEL TEST DE VPH EN ORINA PER DETECTAR SIL CITOLOÒGIC	116
5.3.1.1.4. CONCORDANÇA ENTRE VPH EN ORINA I VPH CERVICAL	117
5.3.1.2. AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA DEL TEST DE VPH EN ORINA PER LA DETECCIÓ DE CIN HISTOLÒGIC	119
5.3.1.2.1. PREVALENÇA D'ALTERACIONS HISTOLÒGIQUES	119
5.3.1.2.2. RELACIÓ ENTRE ELS RESULTATS DEL TEST DE VPH EN ORINA I LA BIÒPSIA CERVICAL	123
5.3.1.2.3. ANÀLISI DE LA SENSIBILITAT I ESPECIFICITAT DEL TEST DE VPH EN ORINA PER DETECTAR CIN	124
5.3.1.3. VALIDACIÓ DEL TEST DE VPH EN ORINA RESPECTE A LA CITOLOGIA CERVICAL PER LA DETECCIÓ DE CIN	124
5.3.1.3.1. ANÀLISI DE LA SENSIBILITAT I ESPECIFICITAT DE LA CITOLOGIA CERVICAL PER DETECTAR CIN	125
5.3.1.3.2. COMPARACIÓ DE L'EFICÀCIA ENTRE EL TEST DE VPH EN ORINA I LA CITOLOGIA PER LA DETECCIÓ DE CIN	126
5.4. AVALUACIÓ DE L'ACCEPTABILITAT DEL TEST DE VPH EN ORINA I DELS CONEIXEMENTS SOBRE VPH	128
5.4.1. ANÀLISI DELS CONEIXEMENTS SOBRE VPH I PATOLOGIA CERVICAL	129
5.4.2. ANÀLISI DE L'ACCEPTABILITAT DELS TESTS	132
6. DISCUSSIÓ	135
6.1. POBLACIÓ D'ESTUDI	137
6.2. VARIABLES BIOLÒGIQUES	140
6.2.1. DETECCIÓ DE VPH EN ORINA	140
6.2.2. PREVALENÇA DE NEOPLÀSIA INTRAEPITELIAL CERVICAL	142
6.2.2.1. FACTORS EPIDEMIOLÒGICS RELACIONATS AMB EL DIAGNÒSTIC DE NEOPLÀSIA INTRAEPITELIAL CERVICAL	143
6.2.2.2. RELACIÓ ENTRE EL TEST DE VPH EN ORINA I CIN (CITOLOÒGIC I HISTOLÒGIC)	144
6.2.3. CONCORDANÇA ENTRE VPH EN ORINA I CERVICAL	145
6.2.4. EFICÀCIA DEL TEST DE DETERMINACIÓ DE VPH EN ORINA COM A MÈTODE DE CRIBRATGE PER CÀNCER DE CÈRVIX.	146

6.2.4.1. ANÀLISI DE LA SENSIBILITAT I ESPECIFICITAT DE LA CITOLOGIA CERVICAL PER DETECTAR CIN	146
6.2.4.2. ANÀLISI DE LA SENSIBILITAT I ESPECIFICITAT DEL TEST DE VPH EN ORINA PER DETECTAR CIN	147
6.2.4.3. COMPARACIÓ DE L'EFICÀCIA ENTRE EL TEST DE VPH EN ORINA I LA CITOLOGIA PER LA DETECCIÓ DE CIN	148
6.3. AVALUACIÓ DE L'ACCEPTABILITAT DEL TEST D'ORINA I DELS CONEIXEMENTS SOBRE VPH	149
6.4. LÍNIES DE FUTUR	152
6.5 LIMITACIONS	153
7. CONCLUSIONS	155
8. BIBLIOGRAFIA	160
9. ANNEXOS	175

ÍNDIX DE FIGURES

Figura 1. Distribució mundial dels casos i morts pels 10 càncers més freqüents el 2018 en dones [2]	29
Figura 2. Mapes mundials del tipus de càncer més freqüent en incidència per país en dones el 2018 [2]	30
Figura 3. Mapes mundials del tipus de càncer més freqüent en mortalitat per país en dones l'any 2018 [2]	30
Figura 4. Incidència específica per edat de càncer de cèrvix a Europa i les seves regions (dades estimades 2012) [1]	31
Figura 5. Cicle vital del VPH [13]	34
Figura 6. Esquema de la tècnica de Captura d'Híbrids [16]	35
Figura 7. Patogènia del càncer de cèrvix [27]	37
Figura 8. Estudi citològic: CIN1, CIN2, CIN 3 [22]	39
Figura 9. Estudi histològic: CIN1, CIN2, CIN 3 [22]	40
Figura 10. Posició ginecològica en l'exploració colposcòpica.	41
Figura 11. Canvis vasculars visualitzats per colposcòpia [22]	43
Figura 12. Inspecció visual amb solució d'àcid acètic [22]	44
Figura 13. Prevalença segons subtipus de VPH i diagnòstic de patologia cervical [10]	46
Figura 14. Incidència acumulada de CIN3+ en el període de 10 anys en dones menors de 30 anys vs majors de 30 anys, segons estatus de VPH a l'inici de l'estudi [41]	47
Figura 15. Variació en l'edat del primer contacte sexual en homes i dones nascuts entre el 1965 i el 1969 segons regió i país [10]	50
Figura 16. Esquema que mostra la càrrega de la infecció per VPH en la població femenina i de les lesions preneoplàsiques i càncer de cèrvix per grups d'edat [53]	51
Figura 17. Prevalença de VPH específica per edat a nivell mundial en dones amb citologia normal [10]	52
Figura 18. Representació esquemàtica dels mecanismes pels què les hormones sexuals faciliten la carcinogènesi cervical [78]	55

Figura 19. Estimació de la incidència acumulada de CCU en relació a l'ús d'anticonceptius orals [80]	56
Figura 20. Modificació en la incidència de càncer de cèrvix a Anglaterra relacionada amb el canvi en l'estratègia de cribratge (introducció del sistema de trucada i re-trucada en les pacients que no assistien a la prova de cribratge) [91]	59
Figura 21. Taxes de mortalitat ajustades per edat al Regne Unit en el període de 1971-2008 [99]	61
Figura 22. Tipus de programa de cribratge de càncer de cèrvix i professional encarregat d'aplicar-lo a la Unió Europea l'any 2017 [109]	66
Figura 23. Distribució de càncer de cèrvix en estadis de FIGO segons la realització de citologia prèvia [110]	67
Figura 24. Percentatge de compliment i tendències del cribratge de càncer de cèrvix per any i nivell educatiu a la comunitat de Madrid [113]	68
Figura 25. Percentatge de compliment i tendències del cribratge de càncer de cèrvix per any i classe social a la comunitat de Madrid [113]	68
Figura 26. Exemple de kit per l'auto-presa de mostra per la detecció de VPH. Instruccions per les pacients i raspall vaginal per l'obtenció de la mostra [129]	72
Figura 27. Precisió dels mètodes de detecció de VPH pel diagnòstic de CIN2+ basats en PCR o amplificació de senyal, segons si les mostres vaginals són auto-preses per les dones o realitzades pel personal sanitari [123]	74
Figura 28. Taxes de VPH positiu segons el mètode de recollida de mostra (mostra cervical obtinguda pel professional, mostra vaginal i mostra d'orina) i segons el test de detecció de VPH (test de Sejong-Medical RealTime HR-S HPV, test Seegene Anyplex II HPV 28 i Roche Cobas 4800 HPV) [144]	76

ÍNDEX DE TAULES

Taula 1. Classificació dels genotips de VPH per la IARC [11]	33
Taula 2. Realització de citologia en els tres anys previs, segons variables sociodemogràfiques. Dades del SNS de 2011 [112]	69
Taula 3. Resultats en la detecció de VPH mitjançant el mètode de Captura d'Híbrids II en mostres auto-preses (vagina, vulva o orina) o obtingudes per un professional mèdic, en funció dels resultats colposcòpics [145]	77
Taula 4. Definicions de les variables biològiques analitzades.	95
Taula 5. Característiques epidemiològiques de la població d'estudi.	106
Taula 6. Distribució dels diferents tipus de VPH aïllats en la mostra d'orina.	109
Taula 7. Tipus de VPH detectat en orina en els casos positius. Agrupació dels casos amb VPH -16.	109
Taula 8. Relació entre detecció de VPH en orina i variables epidemiològiques estudiades.	110
Taula 9. Relació entre el tipus de tòxic consumit i la detecció de VPH en orina	113
Taula 10. Relació entre el consum de tabac i la detecció de VPH en orina.	113
Taula 11. Detecció de virus de VPH en orina segons el resultat citològic cervical.	115
Taula 12. Taula de contingència 2x2 del test de VPH en orina per la detecció de SIL en la citologia.	116
Taula 13. Taula de contingència 2x2 del test de VPH cervical per la detecció de CIN.	119
Taula 14. Relació entre biòpsia cervical i variables epidemiològiques estudiades.	120
Taula 15. Relació entre el tipus de tòxic consumit i resultat de biòpsia cervical.	122
Taula 16. Relació entre consum de tabac i resultat de biòpsia cervical.	122
Taula 17. Detecció del VPH en orina en funció del resultat histològic.	123
Taula 18. Taula de contingència 2x2 entre el test de VPH en orina i la detecció de CIN histològic.	124
Taula 19. Taula de contingència 2x2 entre el test de VPH en orina i la detecció de CIN-2/CIN-3.	124
Taula 20. Relació entre els resultats de la citologia i de la biòpsia cervical.	125
Taula 21. Taula de contingència 2x2 entre la citologia cervical i la detecció de CIN.	125

Taula 22. Taula de contingència 2x2 entre la citologia cervical i la detecció de CIN-2/CIN-3.	126
Taula 23. Comparació de sensibilitat i especificitat entre VPH en orina i citologia cervical per la detecció de CIN (independentment del grau).	128
Taula 24. Comparació de sensibilitat i especificitat entre VPH en orina i citologia cervical per la detecció de CIN-2/CIN-3.	128
Taula 25. Taula descriptiva del motiu pel qual les usuàries no havien realitzat la citologia en els 3 anys previs.	129
Taula 26. Taula descriptiva dels resultats del qüestionari per avaluar els coneixements sobre VPH.	129
Taula 27. Classificació de les preguntes del qüestionari en funció de les respostes obtingudes.	131
Taula 28. Taula descriptiva sobre el test de cribratge preferit per les dones enquestades.	132
Taula 29. Comparació de les puntuacions en l'escala EVA pel test de VPH en orina i la citologia cervical.	134

ÍNDEX D'ALGORITMES

Algoritme 1. Reclutament i seguiment de les dones durant l'estudi.	92
Algoritme 2. Cronograma del projecte de Tesi Doctoral.	98
Algoritme 3. Diagrama de flux de la població d'estudi.	102
Algoritme 4. Diagrama de flux de la població d'estudi inclosa en la subanàlisi del VPH cervical.	104

ÍNDEX DE GRÀFICS

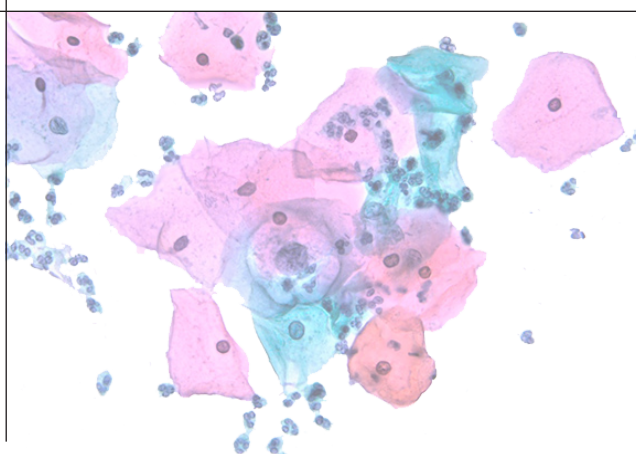
Gràfic 1. Seguiment del protocol per les dones de l'estudi.	103
Gràfic 2. Anys des de la darrera citologia cervical.	108
Gràfic 3. Distribució dels genotips de VPH detectats en orina en funció del mètode utilitzat.	110
Gràfic 4. Distribució de genotips de VPH en orina en funció de l'edat.	112

Gràfic 5. Resultat de les citologies cervicals realitzades en les 95 dones	
Participants.	114
Gràfic 6. Detecció de VPH en orina segons el resultat de la citologia cervical.	115
Gràfic 7. Distribució dels genotips de VPH en orina en funció del resultat	
de la citologia cervical.	116
Gràfic 8. Genotips de VPH identificats en orina i cèrvix.	118
Gràfic 9. Resultats histològics en dones amb test de detecció de VPH	
en orina o cèrvix positiu.	118
Gràfic 10. Distribució dels genotips de VPH en funció del resultat de la	
biòpsia cervical.	123
Gràfic 11. Resultats en les biòpsies de les dones remeses a colposcòpia	
per presentar una citologia alterada i/o un test de detecció de	
VPH en orina positiu.	126
Gràfic 12. Colposcòpies requerides segons el mètode de cribratge aplicat	
pel diagnòstic de CIN.	127
Gràfic 13. Classificació del grau de coneixement sobre VPH en funció	
del nombre de respostes correctes en el qüestionari.	130
Gràfic 14. Classificació de les preguntes al qüestionari segons si la resposta	
era: correcta, incorrecta, desconeguda.	132
Gràfic 15. Puntuacions en l'Escala EVA per dolor, incomoditat, sensació	
de pèrdua del control o de vulnerabilitat, del test de VPH en orina	
i la citologia cervical.	133

ANNEXOS

Annex 1. CEIC-Parc de Salut MAR número 2015/6040/I.	177
Annex 2. Full informatiu.	178
Annex 3. Consentiment informat.	180
Annex 4. Qüestionari sobre dades mèdiques i sociodemogràfiques	181
Annex 5. Enquesta sobre coneixements del VPH i cribratge del càncer	
de cèrvix. Escala Analògica EVA per avaluar l'acceptació de la prova	
d'orina respecte a la citologia cervical.	182

1. INTRODUCCIÓ



1.1. EPIDEMIOLOGIA DEL CÀNCER DE CÈRVIX

El càncer de cèrvix constitueix un important problema de salut pública, ja que és una patologia potencialment evitable i controlable, amb una elevada mortalitat i que pot afectar a dones relativament joves. El seu origen es troba en la infecció pel Virus del Papil·loma Humà (VPH) de tipus oncogènic, que es transmet principalment per via sexual. [1]

Des d'un punt de vista epidemiològic, es podria considerar que el càncer de cèrvix presenta una baixa incidència en el nostre medi si es compara amb altres neoplàsies, com el càncer de mama o el càncer colorectal. A nivell mundial representa el quart càncer més comú (tant en incidència com en mortalitat) (**Figura 1**). En els darrers informes estadístics de GLOBOCAN-2018 es mostren 570.000 nous casos i 311.000 morts per aquesta patologia en el darrer any. [2]

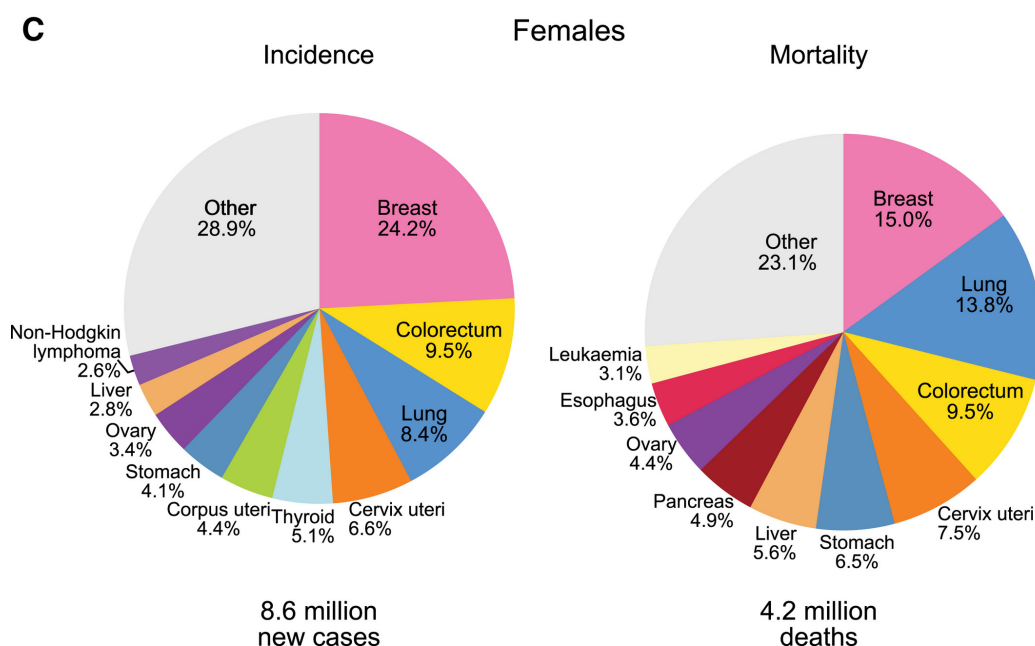


Figura 1. Distribució mundial dels casos i morts pels 10 càncers més freqüents el 2018 en dones. GLOBOCAN 2018 [2]

En el cas particular dels països en vies de desenvolupament, el càncer de cèrvix passa a ocupar el segon lloc pel que fa a incidència i mortalitat. Fins i tot en zones de l'Àfrica Sub-Sahariana i del Sud-est Asiàtic, és el càncer més diagnosticat i la primera causa de mort per neoplàsia en dones (Figures 2 i 3). [2]

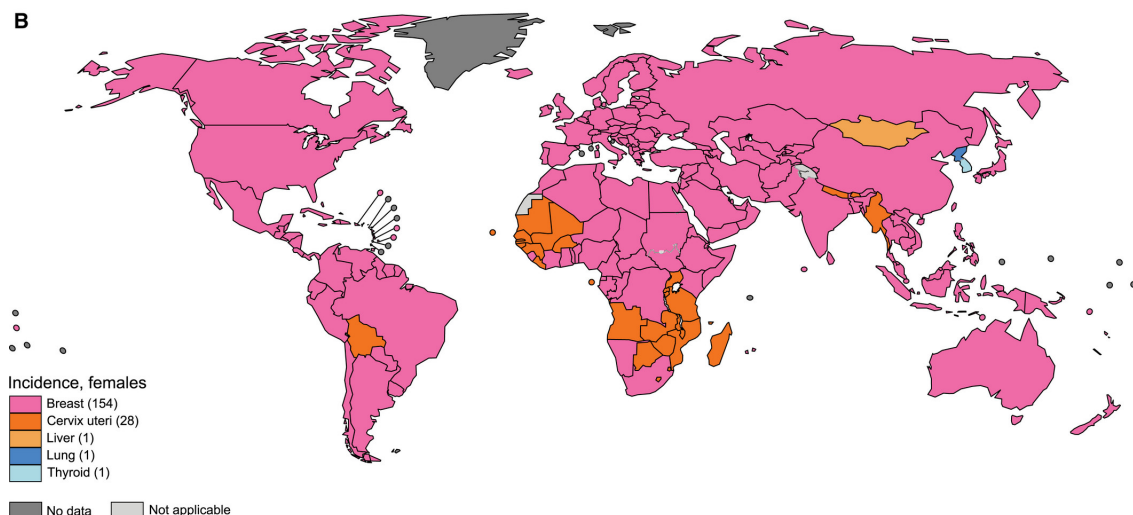


Figura 2. Mapes mundials del tipus de càncer més freqüent en incidència per país en dones l'any 2018. [2]

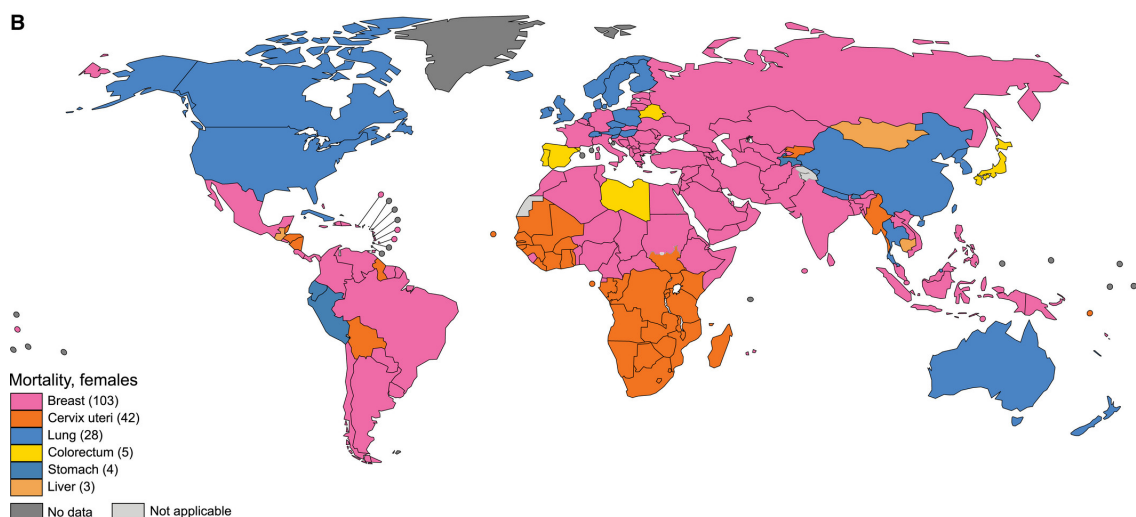


Figura 3. Mapes mundials del tipus de càncer més freqüent en mortalitat per país en dones l'any 2018. [2]

En les últimes dècades la incidència i mortalitat del càncer de cèrvix han presentat un descens a nivell mundial. Aquests canvis es poden atribuir a l'aplicació de programes de cribratge, en els països on aquests s'han implementat. També cal tenir en compte la millora del nivell socioeconòmic o la disminució del risc d'infecció persistent per Virus del Papil·loma Humà, com a conseqüència d'una millora de les condicions nutricionals, higièniques, descens de la paritat i reducció de malalties de transmissió sexual (MTS). [2]

A Europa occidental es diagnostiquen uns 58.373 nous casos de càncer de cèrvix per any, situant-se com la sisena neoplàsia més freqüent en dones (la segona en dones entre 15 i 44 anys) i la setena pel que fa a mortalitat (24.404 morts anuals) (Figura 4). [1]

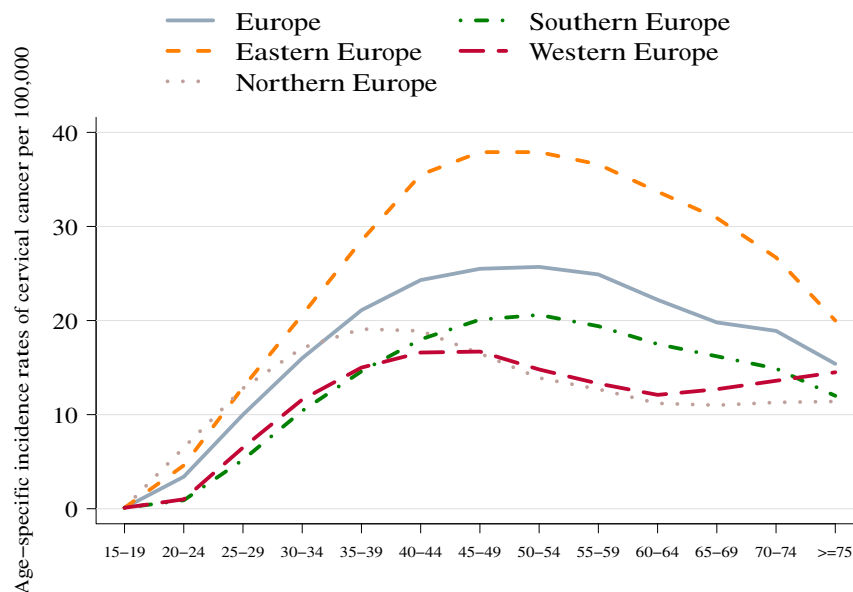


Figura 4. Incidència específica per edat de càncer de cèrvix a Europa i les seves regions (dades estimades 2012) [1]

A Espanya, tot i els programes de cribratge oportunista implantats en els darrers anys, la taxa d'incidència anual estimada de càncer de cèrvix és de 7,8 per 100.000 dones. És més del doble que la mateixa taxa a Suïssa (3,6 per 100.000 dones) i notablement més elevada que a Finlàndia (4,3 per 100.000 dones). Es mostra així una efectivitat limitada de les polítiques de prevenció implementades al nostre medi. S'estima que al

voltant de 3.100 casos de càncer anogenital i més de 1.100 morts a l'any a Espanya són atribuïbles a la infecció pel VPH. [3]

A Catalunya es diagnostiquen uns 348 nous casos anuals de càncer de cèrvix, representant el 3% del total de tumors en dones. Les darreres dades mostren que la incidència d'aquesta patologia està augmentant en dones de menys de 50 anys, però que la seva mortalitat està disminuint en tots els grups d'edat. [4]

1.2. HISTÒRIA NATURAL DEL CÀNCER DE CÈRVIX

L'any 1842 Domenico Rigoni-Stern va associar per primera vegada el contacte sexual amb el desenvolupament del càncer de cèrvix en observar una menor prevalença d'aquesta neoplàsia en monges, respecte a dones que havien mantingut relacions sexuals. L'origen infecciós de les lesions verrucoses, d'altra banda, va ser descrit per Giuseppe Ciuffo el 1907. No fou fins a l'any 1983 que l'investigador alemany Harald zur Hausen i els seus col·laboradors van relacionar la infecció del Virus del Papil·loma Humà amb el càncer de cèrvix. Aquesta descoberta, de les més importants en salut pública i etiologia oncològica dels darrers anys, el va fer mereixedor del premi Nobel de Medicina l'any 2008 [5]. L'associació entre càncer de cèrvix i VPH és, de fet, de les més potents observades en càncers humans [6].

1.2.1. INFECCIÓ PEL VIRUS DEL PAPIL·LOMA HUMÀ

És imprescindible conèixer la història natural de la infecció genital pel Virus del Papil·loma Humà per entendre la diferència entre infecció i neoplàsia originada per aquest virus, que representa una de les malalties de transmissió sexual més freqüents a nivell mundial [7]. L'evidència epidemiològica actual posa de manifest la importància de l'activitat sexual en la transmissió anogenital del VPH. Cal remarcar també, que en estudis realitzats en dones que mantenen sexe amb dones, s'ha observat que la penetració no és estrictament necessària per a la transmissió d'aquest virus. De fet, el sexe oral, peno-anal, digital-vaginal, o amb altres joguines sexuals que s'introdueixen a la vagina, són possibles vies de contagi del VPH. [8]

El VPH pertany a la família Papillomaviridae i està format per una doble cadena de DNA circular d'aproximadament 8 Kb. La seva càpsida conté 72 capsòmers amb un diàmetre de 55nm. El seu genoma viral es divideix en una regió llarga de control (LCR), una zona corresponent a 8 proteïnes d'expressió precoç (E1 a E8) i una que conté les proteïnes tardanes (L1 i L2). [9]

La família dels VPH conté més de 150 subtipus virals, que es classifiquen en alt o baix risc segons la seva patogènia oncològica [10]. A la taula 1 es pot veure la distribució actual dels genotips del VPH segons l'Agència Internacional de Recerca del Càncer (IARC) [11]. Els virus de baix risc solen cursar amb lesions benignes i macroscòpicament visibles, anomenades condilomes. Les infeccions ocasionades pels virus d'alt risc tendeixen a seguir un curs silent i persistent, podent ocasionar lesions escamoses intraepitelials de baix grau (LSIL; CIN1). La majoria d'aquestes alteracions són transitòries i es curen de forma espontània. De forma ocasional, si la infecció persisteix en el temps, pot derivar en una neoplàsia intraepitelial d'alt grau (HSIL, CIN 2-3). Puntualment pot progressar a un càncer invasor de coll d'úter (CCU) o d'altres localitzacions del tracte genital femení. [7,12].

Taula 1. Classificació dels genotips de VPH per la IARC [11]

Classificació	Genotip VPH
Alt risc	
Cancerígens	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
Probablement cancerígens	68
Possiblement cancerígens	26, 53, 66, 67, 70, 73, 82
Baix risc	
	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81, 89

A diferència dels virus de baix risc, que romanen al nucli de la cèl·lula que infecten sense integrar-s'hi, els VPH d'alt risc actuen incorporant-se al genoma cel·lular. Aquest mecanisme té lloc a les cèl·lules de les capes basals de l'epiteli mitjançant la unió de les proteïnes virals E6 i E7 a les proteïnes produïdes pels gens supressors de tumors p53 i Rb de la cèl·lula hoste, inhibint el seu funcionament habitual. Quan aquest procés succeeix en un teixit inestable, com és la zona d'unió de l'epiteli escamós amb el cilíndric (zona de transició) del cèrvix uterí, poden desaparèixer els mecanismes naturals de reparació del DNA, facilitant la progressió a un càncer invasor. Posteriorment, a mesura que les cèl·lules infectades van madurant i arribant a les capes superficials de

l'epiteli, s'expressaran les proteïnes L1 i L2, que formaran la càpsida i permetran la creació de noves partícules virals que s'alliberaran, repetint el cicle infecció (Figura 5). [12]

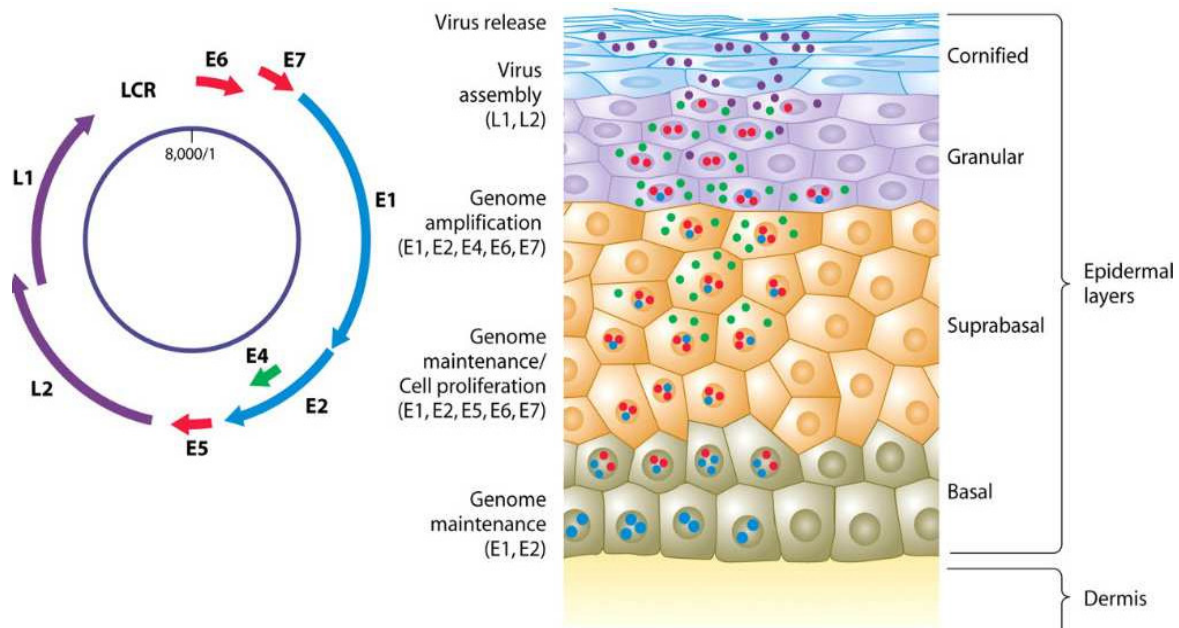


Figura 5. Cicle vital del VPH [13]

La majoria d'infeccions per VPH d'alt risc duren entre 12 i 18 mesos i són eliminades pel sistema immunitari. No obstant, en aproximadament el 10% de les dones, aquest procés no es produeix i deriven en una infecció persistent.[14]

Quan les lesions per VPH es mantenen en el temps, els genomes virals situats en les cèl·lules basals continuen estimulants-les via E6 i E7 i acumulen els errors en el DNA. D'aquesta manera es creen clons cel·lulars amb un cicle vital perllongat, més enllà de la primera mortalitat o M1. Posteriorment, la proteïna E6 activarà una telomerasa, que evita que els telòmers pateixin l'escurçament d'un cicle cel·lular normal, permetent a les cèl·lules que es continuïn dividint i passin a un estadi de mortalitat 2 o M2, convertint-les en immortals. Aquest procés es manté fins que les cèl·lules trenquen la membrana basal i, a través de noves mutacions, envaeixen la dermis. [6]

1.2.1.1. DIAGNÒSTIC MOLECULAR DEL VIRUS DEL VIRUS DEL PAPIL·LOMA HUMÀ

Degut a la impossibilitat del cultiu in vitro del VPH, les tècniques moleculars són les úniques disponibles per la detecció d'aquest virus. Els tests basats en l'amplificació de sonda directament s'han deixat d'utilitzar en la pràctica clínica actual per haver estat superats per altres mitjans. En aquests moments s'empren bàsicament dos mètodes d'hibridació d'àcids nucleics per a la detecció del VPH, que es descriuen a continuació [15-21]:

- MÈTODES D'AMPLIFICACIÓ DE SENYAL:

Es basen en realitzar un increment proporcional del DNA viral fins que aquest assoleixi nivells detectables. En aquest grup es troba la tècnica de Captura d'Híbrids, en què sondes específiques de RNA són dirigides contra seqüències de DNA dels genotips virals que es volen identificar. S'obtenen així híbrids RNA-DNA envers els quals es dirigeixen anticossos que es detecten per quimioluminescència. L'amplificació de la senyal s'aconsegueix perquè múltiples molècules alcalines de fosfatassa s'uneixen a cada anticòs, i els diversos anticossos conjugats poden unir-se a cada híbrid capturat (Figura 6). [15-18]

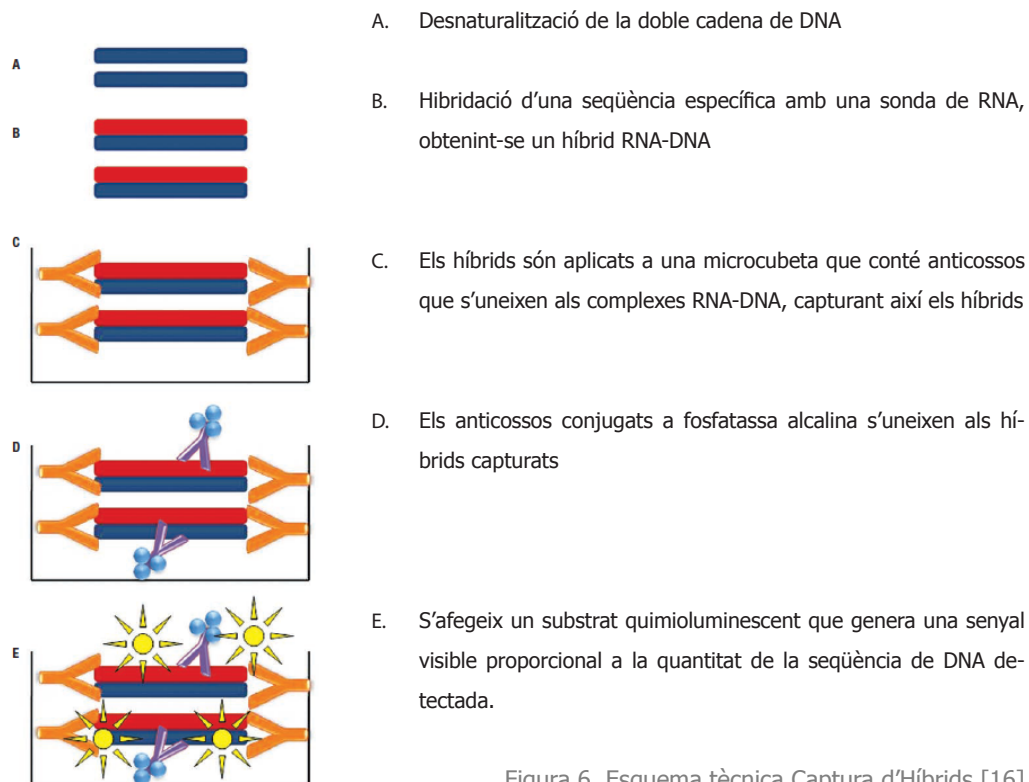


Figura 6. Esquema tècnica Captura d'Híbrids [16]

Els mètodes que utilitzen aquesta tècnica són els següents: CareHPV (Qiagen), Digene Hibrid Capture II HR (Digene/Qiagen) i Cervista HPV HR o 16/18 (Hologic). [16]

Els principals punts favorables d'aquests tests són l'existència de *kits* comercialitzats i que estan aprovats per la FDA (Food and Drug Administration) en el cas de l'Hibrid Capture II. Es tracta a més de mètodes quantitius, amb una alta sensibilitat i valor predictiu negatiu. Com a inconvenient destaca la impossibilitat de determinar un subtipus específic de VPH, ja que només permeten la distinció entre virus d'alt risc i baix risc. [15, 17, 19]

- MÈTODES D'AMPLIFICACIÓ DE SEQÜÈNCIA:

Consisteixen en duplicar un fragment de DNA d'una seqüència gènica concreta. El mètode més conegut és la PCR, que és també el més utilitzat en la detecció del DNA del VPH. Aquest procés consisteix en la desnaturalització de la doble cadena de DNA, obtenint-se dues cadenes separades. Posteriorment, es realitza la hibridació en què s'uneixen unes "molècules iniciadores" (primers, en anglès) a una seqüència de DNA. Finalment té lloc l'extensió, en què la DNA polimerassa produeix cadenes complementàries de DNA. [15-18]

La majoria de molècules iniciadores van dirigides al gen L1, que codifica per proteïnes de la càpside viral i que permet la detecció de múltiples subtipus de VPH. Quan l'objectiu és identificar un tipus concret de virus, poden ser necessàries múltiples amplificacions successives mitjançant PCR. [16,18]

Entre els tests comercialitzats que utilitzen aquesta tècnica destaca el Test HPV Cobas (Roche), aprovat per la FDA. Es tracta d'un test completament automatitzat en el qual l'extracció simultània del DNA cel·lular i del VPH va seguida d'una PCR a temps real. Els resultats (positiu o negatiu) apareixen diferenciats en quatre canals: genotip 16, genotip 18, altres VPH-alt risc (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 i 68) i beta-globulina, que s'utilitza com a control intern de cada mostra. Els punts forts d'aquest test són l'alta reproductibilitat i la fàcil interpretació dels resultats. A més, permet la distinció entre VPH 16 i 18, amb la rellevància clínica que això pot implicar. [20,21]

Un avantatge dels tests d'amplificació de seqüència és la seva flexibilitat, que permet tant la detecció de la càrrega viral com d'un genotip concret. Destaca l'alta sensibilitat de la prova, que pot anar en detriment de la seva especificitat. En contra, es poden pre

sentar falsos positius per contaminació ambiental o l'amplificació prèvia d'altre material genètic. Cal remarcar que alguns d'aquests mètodes no estan aprovats en la pràctica clínica. [15-17]

1.2.2. LESIONS PRECURSORES DEL CÀNCER DE CÈRVIX

El càncer de cèrvix invasor sol estar precedit per l'aparició de lesions preneoplàsiques que, microscòpicament, es caracteritzen per diferents estadis entre l'atípia cel·lular, la displàsia en diferents graus de severitat, i la neoplàsia intraepitelial cervical (CIN) [22]. El concepte i la terminologia d'aquestes alteracions ha evolucionat de forma paral·lela als coneixements biològics i fisiopatològics [12].

La descripció inicial d'aquestes lesions precursors es va realitzar al segle XIX, en què per primera vegada es van objectivar canvis epitelials atípics no invasius, adjacents a càncers invasors [23]. L'any 1932, Broders va introduir el concepte de Carcinoma In Situ (CIS) per definir lesions en les quals les cèl·lules carcinomatoses indiferenciades afectaven tot el gruix epitelial, sense sobrepassar la membrana basal [24]. Més endavant es va observar l'associació entre CIS i càncer invasor de cèrvix uterí. El terme displàsia es va introduir posteriorment per Papanicolau [25] i Reagan [26], per referir-se a l'atípia epitelial cervical intermèdia entre l'epiteli normal i el CIS. Aquesta displàsia es va subdividir en tres categories (lleu, moderada i greu), segons el grau d'afectació de l'epiteli (Figura 7). [12,22,25,26]

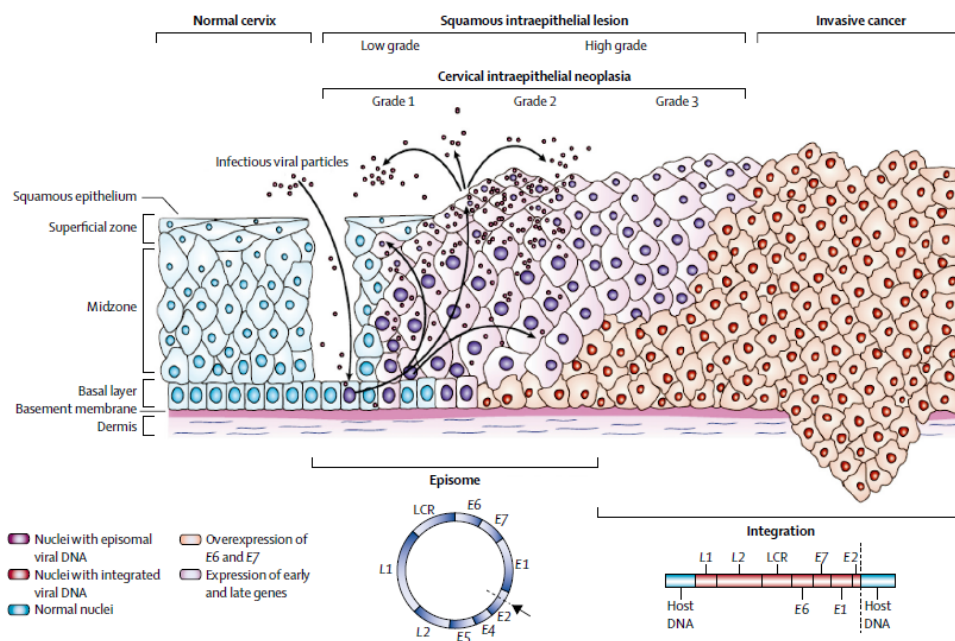


Figura 7. Patogènia del càncer de cèrvix. [27]

En el decurs de molts anys aquestes categories de displàsia i CIS es van utilitzar per classificar les lesions preneoplàsiques. En estudis posteriors es va observar que alguns casos de displàsia retrocedien, però d'altres persistien en el temps i progressaven a CIS. També es va objectivar com aquesta progressió es correlacionava amb el grau histològic de la lesió [28]. Com a conseqüència d'aquestes troballes, el 1968 es va introduir el terme neoplàsia intraepitelial cervical (CIN) per definir els diferents graus d'atípia cel·lular localitzada a l'epiteli. Richart va dividir aquestes CIN en tres subgrups: 1 (displàsia lleu), 2 (displàsia moderada) i 3 (displàsia greu). [22,29]

En el decurs de la dècada de 1980 es van descriure altres troballes anatomopatològiques, com l'atípia coilocítica o condilomatosa, que també es relacionen amb la infecció per VPH i que es van incloure a les classificacions. Aquestes descobertes van derivar en un sistema histològic simplificat en dos grups en funció de la seva capacitat de progressió: CIN de baix grau (incloïa atípia coilocítica i CIN 1) i CIN d'alt grau (incloïa CIN 2 i CIN 3). Es considerava que aquestes darreres eren un precursor precís de càncer invasor. [22,30]

L'any 1988, l'Institut Nacional del Càncer dels EE.UU. va convocar una reunió per proposar un nou esquema de presentació dels resultats de les citologies cervicals [31]. Posteriorment, l'any 1991, en una segona reunió, es van revisar les recomanacions prèvies i es va establir el Sistema Bethesda [32]. En aquesta darrera reunió es va crear el terme Lesió Intraepitelial Escamosa (SIL), que es subdividia en lesions de baix grau (L-SIL) i lesions d'alt grau (H-SIL). Aquesta classificació es justificava per l'evidència que les L-SIL corresponien a infeccions víriques, normalment autolimitades, que excepcionalment progressaven a carcinoma. En canvi, les H-SIL es relacionaven amb canvis premalignes reals. De forma addicional, el sistema Bethesda obligava a definir la qualitat de la mostra com a adequada o inadequada. Afegia també els termes ASCUS (atypical squamous cells of unknown significance, en anglès, o cèl·lules escamoses atípiques de significat incert), per fer referència a aquelles alteracions citològiques insuficients per descartar o diagnosticar una lesió intraepitelial. [12,22,32]

L'any 2001 es va fer una nova revisió del Sistema Bethesda, en què el terme ASCUS va ser dividit en dues categories: ASC-US i ASC-H, segons la probabilitat de correspondre's amb lesions de baix o alt grau. [33]

Recentment, l'any 2012, el Col·legi Americà de Patòlegs i la Societat Americana de Colposcòpia i Patologia Cervical, han establert una nova terminologia histopatològica anomenada LAST (Low Anogenital Squamous Terminology). La classificació LAST pretén homogeneïtzar els conceptes previs i introduir els coneixements actuals sobre el VPH, incorporant alguns biomarcadors. Segons aquesta darrera classificació les lesions escamoses histològiques es classifiquen en dos grups: baix grau (L-SIL) i alt grau (H-SIL). D'aquesta manera s'utilitza la mateixa nomenclatura que en la classificació citològica i no es distingeix entre CIN 2 i CIN 3, ja que totes dues són considerades lesions d'alt grau. [34]

1.2.2.1. DIAGNÒSTIC CITOLÒGIC DE LES LESIONS PRENEOPLÀSIQUES CERVICALS

Mitjançant l'exploració ginecològica amb especuloscòpia és possible l'obtenció de cèl·lules cervicals emprant dispositius específics com espàtules o raspalls [35]. Les lesions preneoplàsiques cervicals poden identificar-se examinant a través del microscopi cèl·lules cervicals tenyides amb la tècnica de Papanicolau. Aquesta tinció policroma permet diferenciar cèl·lules en funció de la seva maduresa i activitat metabòlica, identificant principalment canvis nuclears o citoplasmàtics. De forma generalitzada, en les cèl·lules displàsiques es produeix un augment de la mida del nucli i un canvi en la seva forma. Altres modificacions que es poden observar en cèl·lules amb diferent grau d'atípia, són la hipercromàsia (augment de la intensitat de la tinció) i la distribució irregular amb aglutinaments de la cromatina. Cal destacar també que com més elevada és la relació nucli/citoplasma major és el grau de CIN. (Figura 8) [22]

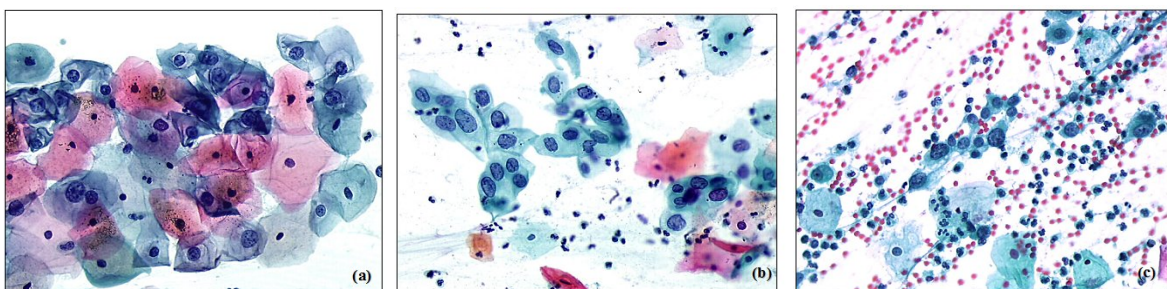


Figura 8. Estudi citològic: (a) CIN1, (b) CIN2, (c) CIN3 (x20). [22]

1.2.2.2. DIAGNÒSTIC HISTOLÒGIC DE LES LESIONS PRENEOPLÀSIQUES CERVICALS

Les CIN poden sospitar-se per citologia o per colposcòpia, però el diagnòstic definitiu es realitza per estudi histopatològic d'una biòpsia cervical. En aquesta mostra tissular es valora la diferenciació, maduració i estratificació de les cèl·lules i les anomalies dels nuclis (dilatació, relació nucli/citoplasma, hipercromàsia, polimorfisme i anisocariosi). [22]

En CIN 1 hi ha una maduració normal, poques anomalies nuclears i escasses figures mitòtiques. Les cèl·lules indiferenciades es situen al terç profund de l'epiteli. Els canvis citoplasmàtics per VPH poden veure's en tot l'epiteli. En CIN 2 els canvis displàsics es produeixen als dos terços inferiors de l'epiteli, amb majors anomalies nuclears que en CIN 1 i amb alteracions mitòtiques en la meitat inferior epitelial. En CIN 3 desapareixen la diferenciació i l'estratificació, que poden localitzar-se exclusivament a la part més superficial de l'epiteli amb abundants alteracions mitòtiques. Les modificacions nuclears afecten tot el gruix epitelial (Figura 9). [22]

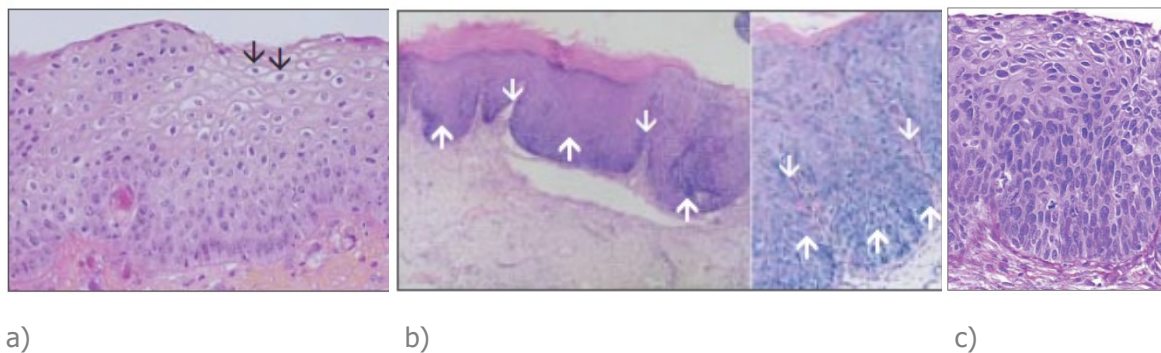


Figura 9. Estudi histològic: (a) CIN1. Fletxes: coilocits, situats principalment al terç superior de l'epiteli; (b) CIN2. Fletxes gruixudes: invaginacions. Fletxes fines: capil·lars que infiltren papil·les estromals; (c) CIN 3 [22]

1.2.2.3. DIAGNÒSTIC COLPOSCÒPIC DE LES LESIONS PRENEOPLÀSIQUES CERVICALS

La colposcòpia amb biòpsia dirigida es considera el mètode d'elecció o Gold Standard per la detecció i el diagnòstic de les lesions precanceroses cervicals. La sensibilitat d'aquesta prova pel diagnòstic de neoplàsia cervical varia entre el 87% i el 99%, però té una especificitat menor, entre el 23% i el 87%. En els països desenvolupats, on la col

poscòpia és un mètode diagnòstic accessible, es recomana que totes les dones amb una troballa de CIN es sotmetin a aquesta prova. En els casos de CIN de baix grau, per l'associació freqüent amb lesions en un estadi més avançat. En els casos de CIN d'alt grau, pel diagnòstic definitiu davant d'un major risc de progressió a carcinoma invasor. [22]

L'any 1925 Hinselmann fou el primer a descriure la colposcòpia bàsica, una tècnica d'exploració basada en l'observació del coll uterí amb un microscopi binocular, estereoscòpic, de baixa potència, amb una font lluminosa d'intensitat variable. Aquesta prova es realitza amb la pacient col·locada en posició de litotomia, que permet atansar l'instrument a l'àrea examinada (Figura 10). Els colposcops moderns permeten ajustar la magnificació de la imatge entre 6x i 40x (la majoria de les tasques es poden realitzar amb augments de 6x a 15x). A menor augment s'obté una imatge més ampla i profunda del camp examinat. Quan s'augmenta la magnificació es perd amplitud, profunditat, i es requereix més llum, però s'obtenen detalls microscòpics amb major definició (per exemple: vascularització anòmala). Normalment la distància focal (espai entre les lents de l'objectiu i la pacient) ha de ser entre 250mm i 300mm, per permetre utilitzar les eines necessàries de forma òptima i alhora una bona visualització.[22]

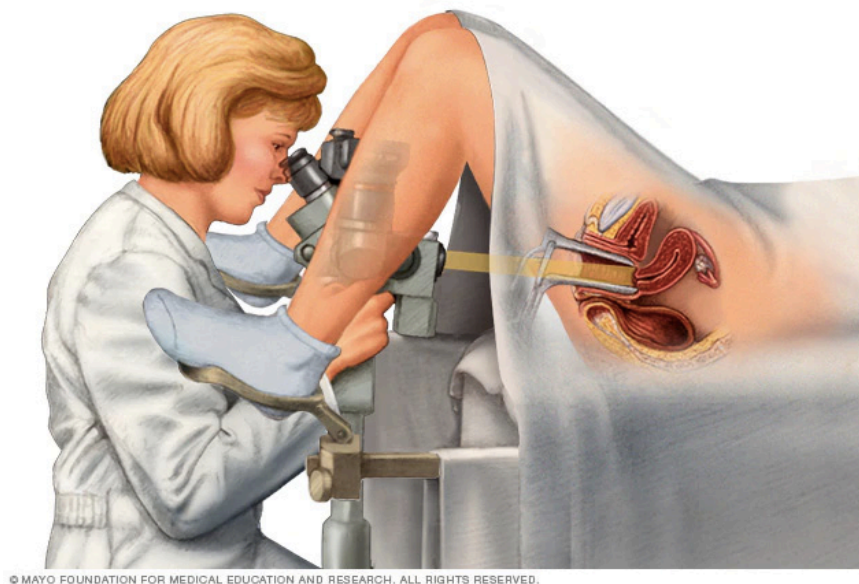


Figura 10. Posició ginecològica i realització de colposcòpia

Per tal de realitzar la colposcòpia, es recomana el rentatge cervical previ amb una solució salina que ens permet la valoració superficial de l'epiteli, a més d'oferir una bona imatge del patró vascular del cèrvix. L'aplicació addicional d'un filtre de llum verda ens ofereix un estudi millor d'aquestes estructures. [22]

Posteriorment s'aplica àcid acètic diluït al 3-5% amb l'ajuda d'una gasa, que provoca la inflamació de l'epiteli. Aquest àcid ocasiona una coagulació o precipitació reversible de les proteïnes nuclears i les citoqueratines. Així doncs, si s'utilitza sobre un epiteli escamós normal es produeixen canvis molt lleus, ja que les cèl·lules superficials presenten escassa nucleació. Les àrees de CIN, en canvi, tenen un alt contingut de proteïnes nuclears, pel que es produeix una marcada coagulació que evita que la llum passi a través de l'epiteli. Com a conseqüència el patró vascular subepitelial s'oblitera, dificultant la seva visió, i l'epiteli apareix de color blanquinós. En les CIN de baix grau l'àcid acètic ha de penetrar fins al terç profund de l'epiteli, on es situen la majoria de cèl·lules anòmales amb una major densitat nuclear, pel que l'aparició de l'epiteli blanquinós es demora i és menys intensa que en CIN d'alt grau o càncer invasor. En aquest darrer es passa a un blanc intens i opac de forma immediata, ja que les cèl·lules displàsiques són nombroses i es troben a la part superficial de l'epiteli. [22]

L'aspecte acetoblanc també es troba present en altres alteracions de les proteïnes nuclears, com la metaplàsia escamosa immadura (més gruixuda i amb marges menys definits), la zona de transformació congènita (translúcida amb marges poc precisos), en epitelis en procés de regeneració o reepitelització (distribució àmplia per tot el cèrvix, no exclusivament en la zona de transformació, la tinció desapareix ràpidament), leucoplàsia i condilomes. [22]

L'altra tinció que es sol realitzar és amb lugol (Test de Schiller), que permet distingir l'epiteli original i la metaplàsia escamosa de nova formació (alt contingut en glicogen), de les CIN i els càncers invasors (baix o nul contingut en glicogen). Aquest fenomen es produeix perquè les solucions iodades penetren en els epitelis amb alt contingut de glicogen. En conseqüència l'epiteli escamós normal es tenyeix de color marró i l'epiteli columnar normal roman sense tenyir. Les àrees de CIN o de CCU no contenen aquest polisacàrid, pel que es mostren com zones pàl·lides sense tinció. La leucoplàsia i les erosions epiteliales tampoc capten aquesta solució iodada. [22]

1.2.2.3.1 ASPECTE COLPOSCÒPIC DE LES LESIONS PRENEOPLÀSIQUES CERVICALS

Després d'aplicar la solució fisiològica, l'epiteli anòmal pot enfosquir-se lleument i presentar un patró vascular alterat. El millor moment per valorar els vasos és de forma prèvia a l'aplicació d'àcid acètic. Quan es produeix una CIN el sistema capil·lar aferent i eferent de les vellositats pot quedar incorporat dins de l'epiteli displàsic en diverses papil·les estromals allargades, amb una capa fina d'epiteli per sobre d'aquestes. Aquesta és la base per explicar els patrons de puntejat (vasos terminals en papil·les, que apareixen com punts fins en una visió colposcòpia frontal) i de mosaic (vasos que connecten les papil·les, de forma paral·lela a la superfície epitelial) que s'observen en aquestes lesions després de l'aplicació d'àcid acètic. Quan aquests canvis són gruixuts (major distància entre capil·lars de diàmetre més gran), solen associar-se amb displàsies més greus (Figura 11). [22]

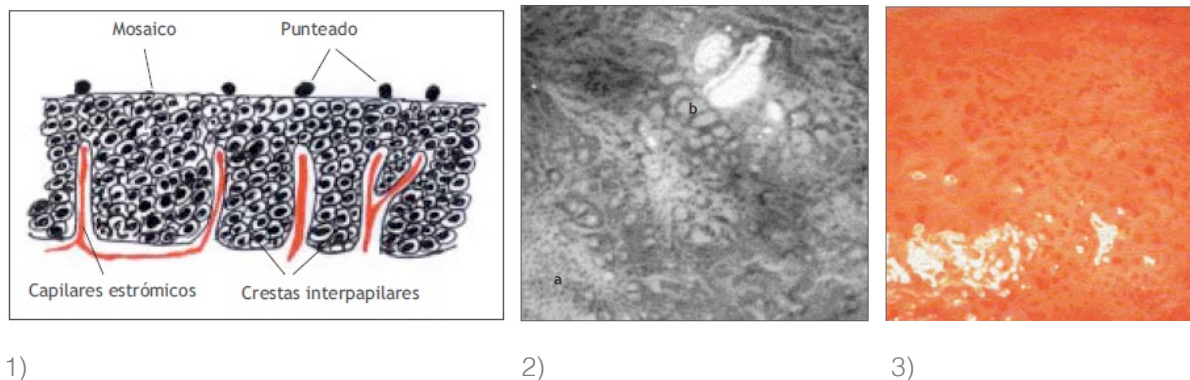
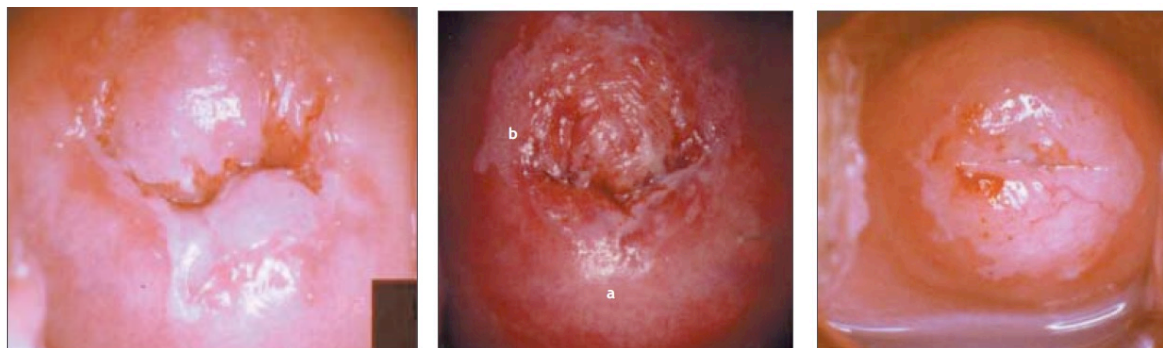


Figura 11. 1) diagrama de les crestes interpapil·lars i capil·lars estròmics; 2) a: puntejat fi, b: mosaic gruixut; 3) puntejat gruixut [22]

Quan s'aplica l'àcid acètic al 3-5%, l'epiteli alterat es mostra com una àrea ben delimitada, opaca, acetoblanca i pròxima o adjacent a la unió escamo-cilíndrica de la zona de transformació. Normalment, com més intens és el color blanquinós i més ràpid es produeix aquest canvi, major és el grau de la lesió. Les lesions severes solen presentar també uns marges ben delimitats i regulars, que ocasionalment poden estar sobreelevats i dehiscent. En les CIN aquestes taques es situen a la zona de transformació, adjacents a la unió escamo-cilíndrica, i s'extenen centrífugament des de l'orifici cervical extern (Figura 12). [22]



1)

2)

3)

Figura 12. 1) CIN 1; 2) CIN 2: lesió acetoblanca amb puntejat fi (a) i mosaic (b); 3) CIN 3. [22]

Tal i com s'ha descrit anteriorment, la darrera tinció a realitzar és amb Lugol, que ens indica una lesió sospitosa quan s'observen àrees denses, iode-negatives, espesses i brillants, dins de la zona de transformació. [22]

En alguns països en vies de desenvolupament la colposcòpia és utilitzada com el mètode d'elecció pel cribratge pel càncer de cèrvix. Aquesta exploració ha demostrat menor especificitat que les citologies cervicals, però el diagnòstic immediat permet el tractament en el mateix moment que el cribratge. En una revisió sistemàtica publicada l'any 2018, s'avaluava la precisió de les diferents tincions en el diagnòstic de les lesions preneoplàsiques de moderat i alt grau (CIN2+). Es comparaven els resultats si només s'aplicava àcid acètic (VIA), només solució de lugol (VILI), la realització de les dues (co-Test) i la realització de VIA seguida de VILI, només si la primera tinció havia resultat positiva. Els autors conclouien que els millors resultats s'obtenien amb l'execució de VILI, amb una sensibilitat per la detecció de CIN2+ superior a VIA (RR 1,11; 95% IC 1,06-1,16), sense pèrdua d'especificitat (especificitat relativa 0,98; 95% IC 0,95-1,01). El co-Test mostrava més sensibilitat, però era significativament menys específic que fer només VILI. El mètode amb millor especificitat per la detecció de CIN2+ era VIA seguit per VILI en els casos positius, amb una sensibilitat similar a VIA (especificitat relativa 1,04; 95% IC 1,02-1,05; sensibilitat relativa 0,98; 95% IC 0,96-1,01). [36]

1.2.3. GENOTIPS DE VPH I IMPLICACIÓ EN LESIONS PRENEOPLÀSIQUES I CÀNCER DE CÈRVIX

Tot i que el VPH juga un rol imprescindible en el desenvolupament de la majoria de càncers cervicals, no tots els subtipus d'aquest virus hi tenen la mateixa implicació. En conseqüència, els diferents VPH presenten un potencial oncogènic variable, que es relaciona amb el risc de progressar de lesions precanceroses a càncer invasor. [37]

Múltiples estudis mostren que lesions H-SIL amb infecció pels VPH 16, 18 o 45, presenten major risc de progressió a càncer invasor que les causades per altres virus. Aquest fenomen pot interpretar-se de dues maneres: major potencial per induir transformació maligna i/o més capacitat per evadir el sistema immunitari. Comparant amb altres VPH, les infeccions causades per VPH-16 han mostrat major persistència i progressió a H-SIL. Sembla, per tant, que aquest virus presenta més capacitat d'evadir el sistema immunitari. El VPH-18 ha demostrat major potencial oncogènic, més errors en el seu cribratge i pitjor pronòstic de càncer. Essent el VPH-45 molt similar genèticament al VPH-18, aquests atributs podrien atorgar-se també a aquest virus. [10, 38-43]

Segons Bosch et al., la detecció de VPH cervical en un moment concret del temps en dones a nivell mundial, és del 10,4% (95% IC: 10,2-10,7). Aquest percentatge augmenta als països en vies de desenvolupament (13,4%; 95% IC: 13,1-13,7), respecte als països desenvolupats (8,4%; 95% IC: 8,3-8,6). El VPH-16 és el virus més freqüent, amb una prevalença estimada del 2,6% (95% IC: 2,5-2,8) a nivell mundial, que baixa al 2,3% (95% IC: 2,0-2,5) en la població europea. De fet, independentment del diagnòstic patològic, el VPH-16 és el virus més identificat, fins i tot en dones amb citologia normal. El segon virus que més es detecta és el VPH-18, essent predominant en l'adenocarcinoma. El VPH-45, infreqüent en dones amb citologia normal, mostra una prevalença del 2,3% en H-SIL, augmentant a 4,6-5% en CCU. De forma oposada, el VPH-58, més prevalent en dones amb citologia normal i lesions H-SIL, es troba en menor freqüència en el CCU. [10]

Quan s'estudien exclusivament pacients diagnosticades de lesions precursoras d'alt grau, la prevalença de VPH oncogènics s'estima per sobre del 85%. Aquesta associació és molt clara en les lesions d'alt grau tipus CIN3, però mostra major variabilitat en les lesions CIN2, que presenten un diagnòstic i pronòstic menys definit. En aquestes lesions d'alt grau, el VPH-16 torna a ser el més freqüent, amb una prevalença del 51,8% (95% IC: 50,1-53,5) en dones europees. Si ens centrem en les dones que presenten

càncer de cèrvix, els VPH més freqüentment identificats són: 16, 18, 33, 45, 31, 58, 52 i 35. Els VPH-16 i VPH-18 contribueixen en aproximadament el 70% dels CCU (Figura 13). [10,39]

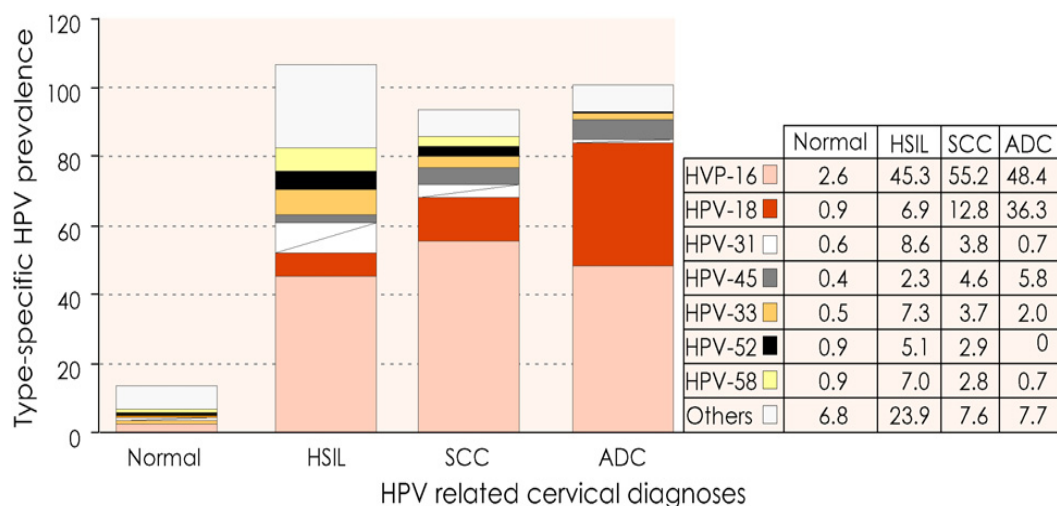


Figura 13. Prevalença segons subtipus de VPH i diagnòstic de patologia cervical. ADC: adenocarcinoma. HSIL: lesió escamosa intraepitelial d'alt grau. SCC: carcinoma escamós cervical. [10]

A Espanya la prevalença de VPH cervical positiu en dones amb citologia normal oscil·la entre el 3% i el 8,3%, segons l'àrea geogràfica. Aquestes dades són similars a les de països propers, com Itàlia (7%). La prevalença en dones d'Amèrica Llatina que viuen al nostre país és major (21% Argentina i 27% Colòmbia). La freqüència és encara més elevada en subgrups de risc com treballadores del sexe comercial i dones que resideixen a centres penitenciaris. [40]

Els tipus de VPH més freqüentment identificats en la població espanyola femenina general són el 16, 31, 52, 68, 51, 53, 18, 33, 45, 58 i 66. En un estudi realitzat al País Basc, s'observava una prevalença total d'infecció per VPH del 69,8% en les dones que tenien una citologia alterada. En aquestes dones, la majoria de casos VPH-negatius es presentaven en pacients amb diagnòstic citològic d'ASC-US o L-SIL (93,7%). El VPH-16 es detectava en el 2-4% de dones amb citologia normal i en el 50-55% de les diagnosticades de CCU. [40]

Muñoz et al. van incloure les dades d'onze estudis de cas-control per realitzar una classificació entre virus d'alt i de baix risc. Per fer-ho es comparaven pacients amb diagnòstic de CCU amb dones sanes, i es calculava el risc que presentava cada subtipus de virus per produir càncer de cèrvix. En aquesta categorització s'identificaven com a VPH d'alt risc el 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 i 82. Tres tipus (26, 53 i 66) eren considerats com a probablement de risc. Finalment, s'inclouïen en el grup de VPH de baix risc el 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 i CP6108. [39]

Khan et al., de forma prospectiva, descrivien que les dones infectades per VPH-16 o VPH-18 tenien un increment del risc de presentar una lesió cervical d'alt grau 3 anys després de la primoinfecció (CIN 2: 8,5%; 95% IC: 3,7-19,2 i CIN3: 3,3%; 95% IC: 1,4-8,1), respecte a aquelles dones VPH-negatives. Quan es realitzava la mateixa anàlisi estratificant per grups d'edat (<30 vs ≥ 30 anys), es mantenia un major risc de CIN3+ en les pacients VPH-16 o 18 positives, en els dos grups. [41]

També Khan et al. afirmaven que la detecció del subtipus específic de VPH era potencialment un millor predictor de malaltia cervical a llarg termini, que la citologia aïllada en les dones majors de 30 anys. En aquest estudi de cohorts, la incidència acumulada a 10 anys de CIN3+ en dones VPH-16 positives era del 17%, en VPH-18 positives del 14%, en VPH d'alt risc no-16/18 positives del 3%, i en VPH negatives de l'1%. Aquests percentatges s'incrementaven quan s'analitzaven exclusivament les dones majors de 30 anys, observant-se una incidència acumulada de CIN3+ a 10 anys del 20% en VPH-16 positives i del 15% en VPH-18 positives (Figura 14). [41]

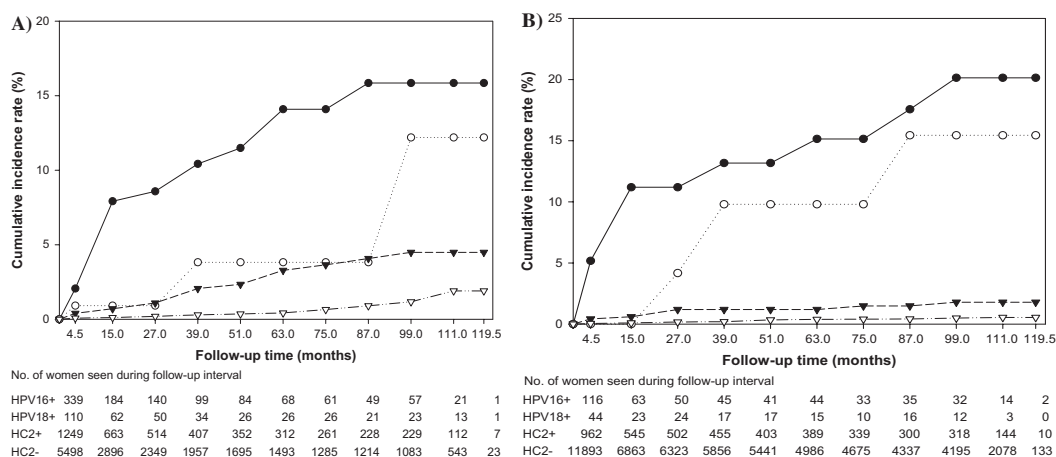


Figura 14. Incidència acumulada de CIN3+ en el període de 10 anys: A) 72.85 dones menors de 30 anys i B) 13.229 dones de 30 o més anys. Classificació segons l'estatus de VPH a l'inici de l'estudi, definit com: VPH-16 positiu: cercles foscos; VPH-18 positiu: cercles clars; VPH no-16/18 positiu d'alt risc: triangles foscos; VPH alt risc negatiu: triangles clars. [41]

Castle et al. remarcaven que dos terços de les dones diagnosticades de CIN3+ i que seguien els programes de cribratge poblacional, presentaven una citologia prèvia d'ASCUS o L-SIL. Aquestes dues troballes citològiques eren les més freqüentment diagnosticades entre els resultats no-normals, representant el 4,0% (ASCUS) i el 2,1% (L-SIL) de les citologies realitzades anualment als Estats Units. El 50 % d'ASCUS i el 80% de L-SIL mostraven associació amb VPH d'alt risc. El risc de progressió a lesions cervical d'alt grau en pacients que presentaven aquestes alteracions era molt superior en aquelles pacients positives per VPH-16. Aquesta dada s'ha mostrat important pel maneig clínic posterior d'aquestes dones. [42]

S'evidencia que el genotipat del VPH com a mètode de cribratge, de forma aïllada o juntament amb la pràctica de la citologia cervical, ha comportat una millora franca en la prevenció del càncer de cèrvix. La identificació del subtipus VPH-16 i VPH-18 són de gran rellevància clínica, fins i tot si la citologia és negativa. [37,43]

1.3. COFACTORS EN LA CARCINOGENÈSI DEL VIRUS DEL PAPIL·LOMA HUMÀ

Tot i que actualment està ben establerta la relació entre la infecció per VPH de tipus oncològics i el desenvolupament del càncer cervical, queda clar que la presència d'aquest virus per si sol pot no ésser suficient per causar aquesta patologia [44]. L'existència d'altres cofactors (ambientals o congènits) pot influir en la persistència de la infecció i progressió a neoplàsia. Entre els més estudiats cal destacar les deficiències adquirides del sistema immunitari (VIH, tractaments immunosupressors) o congènites (resposta del sistema immunitari alterada, tipus d'HLA, polimorfismes de p53 i altres). També cal citar factors hormonals endògens (hormones esteroidees) o exògens (anti-concepció hormonal), altres infeccions de transmissió sexual, el consum de tabac i factors nutricionals [12].

1.3.1. CONDUCTA SEXUAL

Com s'ha comentat en apartats anteriors, el VPH és una de les infeccions de transmissió sexual més freqüents. Més de 40 genotips diferents d'aquest virus colonitzen l'epitel del tracte anogenital i d'altres mucoses de l'organisme. Els estudis epidemiològics mostren que la prevalença d'aquesta infecció és màxima poc després de l'inici de l'activitat sexual (adolescència tardana i edat adulta inicial, amb un segon pic en la postmenopausa). [45]

L'edat precoç en iniciar les relacions sexuals i un nombre elevat de contactes sexuals semblen ser els principals factors implicats en la infecció pel VPH. En estudis realitzats amb pacients treballadores del sexe comercial s'ha observat una major prevalença de DNA viral que en la població general. Es descriu de forma paral·lela una detecció més elevada d'anticossos contra les partícules virals (VLP) dels VPH oncogènics (61,6% en treballadores sexuals vs 10,4% en població general). Aquesta darrera afirmació suggereix que un major nombre de contactes sexuals s'associa a una major exposició al VPH. [46]

Cal remarcar també la importància que té l'inici del contacte sexual amb una nova parella [47,48]. Winer et al., en un estudi realitzat en dones universitàries, concloïen que tenir una nova parella, i iniciar relacions sexuals amb aquesta abans dels 8 mesos de conèixer-la, s'associava a un increment d'infecció pel VPH. S'observava també, que si aquesta parella no havia tingut contactes sexuals previs amb altres dones, augmentaven les possibilitats d'eliminar una infecció transitòria per VPH. [49]

D'altra banda, i com ja hem descrit prèviament, cal destacar que la penetració no és l'única via de contagi possible. Tot i que el contacte vagina-penis és el més freqüent, és important remarcar la possible transmissió viral en les relacions oral-penis/oral-anal/penis-anal. Fins i tot en pacients verges, s'ha observat presència de DNA viral, per contacte digital-vulvar o contacte genital sense penetració. [49]

Les diferències geogràfiques també són importants en els diferents patrons de comportament sexual. De forma global, la majoria de dones comencen la seva activitat sexual en l'adolescència tardana. En països on es requereix el matrimoni per iniciar aquestes pràctiques, les dones solen ser més joves que els homes en el primer contacte sexual, especialment a Àfrica i Àsia. Aquestes dades són especialment importants a tenir en compte per valorar l'edat en què es recomana la vacunació. Pel que fa al nombre de parelles, la majoria de dones d'Amèrica Llatina i Àsia presenten un menor nombre de contactes sexuals previ al matrimoni, en comparació amb algunes zones d'Àfrica i dels països industrialitzats. No obstant, molts homes d'Amèrica Llatina expliquen activitat sexual prèvia al matrimoni, pel que les dones casades tenen risc d'exposició al VPH, encara que només mantinguin relacions amb el seu marit. Així, a l'hora de definir el risc de VPH d'una dona, cal no només tenir en compte el seu comportament sexual, sinó també el de la seva parella (Figura 15). [10]

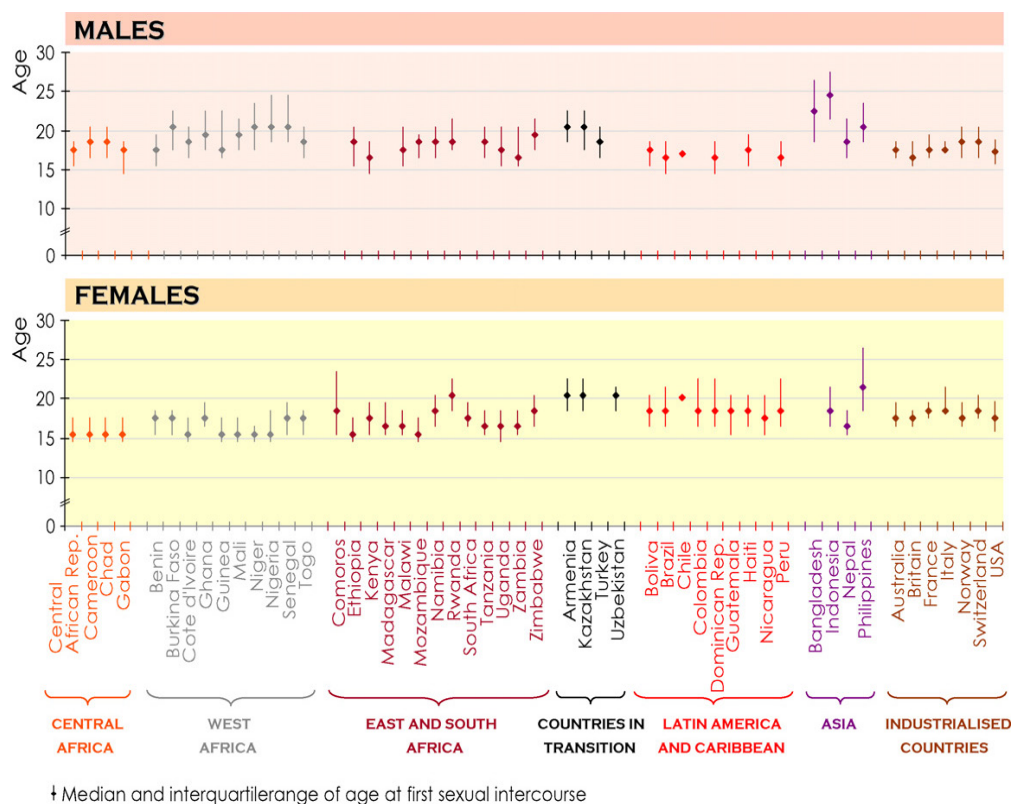


Figura 15. Variació en l'edat del primer contacte sexual en homes i dones nascuts entre el 1965 i el 1969 segons regió i país. [10]

Un altre punt important pel que fa a l'epidemiologia d'aquesta patologia com a malaltia de transmissió sexual és la teoria dels "grups centrals". Segons aquesta, encara que una malaltia sigui pràcticament eliminada en la població general amb menor activitat sexual, pot mantenir-se hiperendèmica en grups en què pocs individus tenen moltes parelles sexuals. Un cas similar serien altres malalties de transmissió sexual com la sífilis i la gonorrea. És per això que intervencions realitzades per prevenir la malaltia en aquesta població central podrien comportar majors beneficis en la població general. [10]

Cal recordar a més, la relació d'altres malalties de transmissió sexual amb la patogènia del càncer de cèrvix [8]. La infecció per *Chlamydia Trachomatis*, per exemple, ha mostrat associació de forma consistent amb la infecció per VPH [50].

Tot i que no sembla tenir un efecte directe en el DNA de l'hoste o en la transcripció viral dels gens del VPH, s'han observat diversos mecanismes pels quals aquesta bactèria podria incrementar el risc de càncer de cèrvix. Primerament, pot tenir efectes antiapoptòtics en les cèl·lules infectades, i si es presenta en co-infecció amb el VPH, permetre la persistència de cèl·lules epitelials amb anomalies. A més, està associada amb la metaplàsia escamosa i l'ectòpia hipertròfica, que són factors de risc coneguts pel càncer de cèrvix. D'altra banda, aquesta bactèria pot causar ruptures entre les unions cadherina-catenina de l'epiteli cervical, i permetre una major exposició de les cèl·lules basals al VPH. Finalment, la Chlamydia Trachomatis podria causar una resposta immunitària adaptativa al VPH, inhibint les cèl·lules Natural Killer (cèl·lules del sistema immunitari innat que poden atacar cèl·lules infectades sense sensibilització prèvia), disminuint així la citotoxicitat dependent d'anticossos. [50-52]

1.3.2. EDAT

Un dels factors que ha mostrat més importància en la incidència de la infecció pel VPH és l'edat. La màxima prevalença viral s'observa entre 0 i 5 anys després de la primera exposició al VPH (primera relació sexual). 10-15 anys més tard d'aquest primer contacte s'objectiva la major incidència de lesions preneoplàsiques. La invasió no es sol detectar fins que han passat 25-30 anys des de la primera infecció (Figura 16). [53]

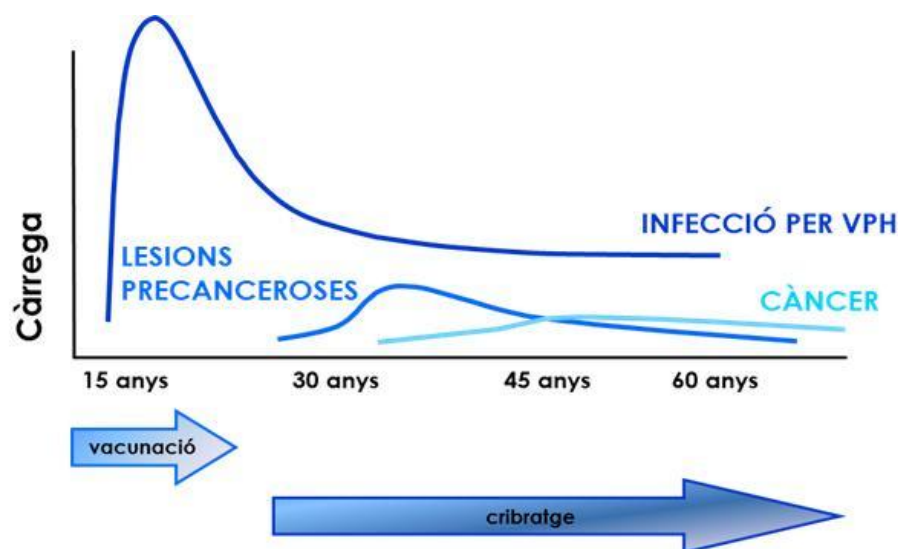


Figura 16. Esquema que mostra la càrrega de la infecció per VPH en la població femenina i de les lesions preneoplàsiques i càncer de cèrvix per grups d'edat. [53]

Seguint aquestes premisses, a Espanya s'observa una gran prevalença de VPH en menors de 25 anys, que posteriorment presenta un descens fins als 35 anys, moment en què s'estabilitza al voltant del 6-10%. Sembla important recalcar la importància del comportament sexual (major activitat sexual i nombre de parelles) en les dones joves per explicar aquestes troballes. No obstant, més del 90% d'aquestes dones infectades resolen la infecció de forma espontània. És en el grup de dones portadores cròniques de la infecció viral on es centra l'alt risc de progressió a càncer. [53-56]

En algunes poblacions s'observa un segon augment en la prevalença de la infecció per VPH en dones post-menopàusiques. Aquest increment semblaria estar relacionat amb canvis en els patrons de comportament sexual (p.ex: canvi de parella) i la conseqüent primoinfecció o reinfecció per VPH. També podria associar-se a la reactivació d'una infecció latent per un descens en la resposta immunitària natural per l'edat més avançada (Figura 17). [10, 57]

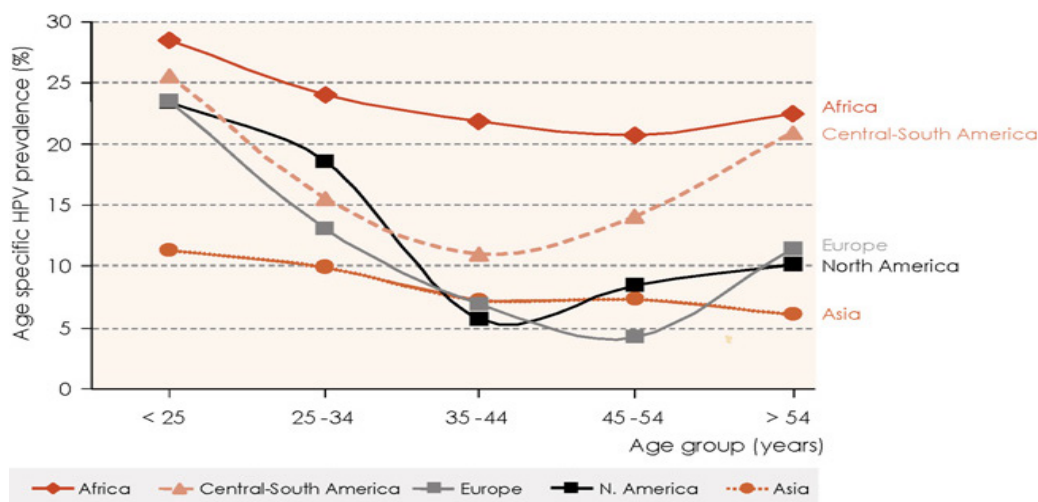


Figura 17. Prevalença de VPH específica per edat a nivell mundial en dones amb citologia normal [10]

En dones per sota dels 25 anys els estudis mostren una molt baixa incidència de càncer de cèrvix, però una gran detecció de lesions citològiques de baix grau i d'infecció per VPH. La majoria d'aquests canvis són transitoris. El seu diagnòstic comporta un elevat cost econòmic i emocional, pel que en el nostre medi no es recomana iniciar el cribratge del càncer de cèrvix fins als 25 anys. [58,59]

Per contra, la incidència i mortalitat per càncer de cèrvix en dones majors de 60 anys sembla relativament elevada [60]. Als Estats Units, per exemple, la mortalitat per aquest motiu en dones de 70 anys o més, és major que en dones d'entre 40 i 44 anys (5,3-6,5 per 100.000 dones i 3,2 per 100.000 dones, respectivament) [61]. Cal remarcar que en la majoria de països els programes de cribratge finalitzen entre els 60 i 70 anys, pel que es fa més difícil el diagnòstic precoç de la malaltia en dones majors d'aquesta edat. Tot i així, el risc de càncer de cèrvix sembla estar relacionat amb la història de cribratge prèvia [60].

1.3.3. TABAC

Els resultats dels estudis epidemiològics sobre l'efecte del tabac en aquesta patologia són suficientment consistents com per concloure que és un cofactor pel desenvolupament de lesions preneoplàsiques cervicals i CCU. De fet, s'ha objectivat que aquesta associació s'incrementa amb la durada de l'hàbit tabàquic i el nombre de paquets/any consumits. En dones que han deixat de fumar des de fa més de 10 anys, el risc de desenvolupar lesions preneoplàsiques o CCU disminueix respecte a les que segueixen fumant. [8, 62, 63]

El fum de les cigarretes conté mutàgens i carcinògens que poden actuar com a promotors en el càncer de cèrvix. En estudiar el coll uterí de pacients fumadores es troben concentracions de nicotina elevades, establint-se una relació entre aquest carcinogen i modificacions en el DNA de les cèl·lules cervicals [64,65]. D'altra banda, el tabac s'ha associat amb la hipermetilació anòmala del gen supressor de tumors p16, relacionat de forma significativa amb el grau de lesió cervical [66,67]. Es pot concloure que els components de les cigarretes tenen un potencial carcinogènic en el teixit cervical, i que si actuen sobre un epiteli infectat pel VPH poden incrementar el risc de progressió a carcinoma cervical. [8,68]

Cal remarcar que el tabac s'associa a una supressió generalitzada del sistema immunitari (disminució significativa de cèl·lules Natural Killer i de la seva activitat, descens d'immunoglobulines circulants IgG i IgA, i de cèl·lules de Langerhans), facilitant la infecció i persistència del VPH. [69,70]

1.3.4. ESTAT IMMUNITARI

Múltiples estudis han demostrat un increment del risc de càncers de causa infecciosa, com el de cèrvix, en pacients amb alteracions del sistema immunitari. La majoria d'aquestes publicacions es centren en pacients afectades de VIH, o receptores de transplantaments d'òrgans que realitzen tractament immunosupressor. [71-77]

En aquest context mèdic s'observa una major incidència d'estadis inicials de displàsia cervical degut a una menor resposta dels mecanismes d'eliminació dels VPH d'alt risc. Així doncs, es produeix un increment de l'expressió dels oncogens E6 i E7, interferint en la funció normal de les proteïnes p53 i Rb i evitant l'apoptosi de cèl·lules infectades per VPH. [72,73]

Les pacients immunodeprimides, per tant, presenten major prevalença, incidència i persistència d'infeccions per VPH, que aquelles immunocompetents. Com més severa és l'alteració del sistema immunitari (menor recompte de CD4), més alt és el risc de progressió de les lesions cervicals. Quan s'assoleix una certa recuperació del sistema immunitari, la persistència i progressió a lesions d'alt grau o neoplàsia, es veu reduïda. És per aquest motiu que els tractaments antiretrovirals poden tenir certa influència en l'evolució d'aquesta patologia [73-75].

Tenint en compte aquestes observacions, les guies de cribratge per càncer de cèrvix segueixen una sèrie de modificacions pel maneig d'aquestes dones. A Espanya es recomana iniciar el control amb citologies anuals a partir dels 21 anys. Passats els 30 anys, s'aconsella la pràctica de Co-test (citologia i test de detecció per VPH en el mateix temps) cada tres anys si els limfòcits CD4 són $\geq 200 \text{ cl}/\mu\text{l}$ o si el tractament antiretroviral està actiu. Si per contra els limfòcits CD4 estan per sota de $200 \text{ cl}/\mu\text{l}$ o no hi ha tractament antiretroviral actiu, es recomana la realització de Co-Test anual [76]. En les guies de l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), s'aconsella iniciar els controls citològics un any després de l'inici de l'activitat sexual. Es remarca que el cribratge no hauria de finalitzar-se als 65 anys, sinó mantenir-se en el decurs de la vida de la dona [77].

Cal recordar que tant el VPH com el VIH són malalties de transmissió sexual, pel que hi ha factors de risc compartits en la infecció d'aquestes patologies (nombre de parelles sexuals, parelles sexuals de risc, manca d'ús de mètodes barrera per la contracepció...). [74]

1.3.5. FACTORS HORMONALS

Les dades epidemiològiques actuals estableixen una associació entre l'estatus hormonal i el risc de lesions preneoplàsiques o càncer de cèrvix. [8,44,78-81]

Una de les principals explicacions és l'acció dels agents hormonals sobre la zona de transformació cervical (ZT). Aquesta regió correspon a l'àrea on l'epiteli glandular de l'endocèrvix es converteix progressivament en epiteli escamós, en un procés anomenat metaplàsia. Es tracta d'una zona amb major susceptibilitat de desenvolupar lesions preneoplàsiques i que és estimulada per l'acció dels estrògens. D'altra banda, les hormones sexuals podrien estar relacionades amb l'expressió gènica del VPH mitjançant un augment la transcripció dels oncogens E6 i E7. Finalment, s'ha observat una influència de les hormones en la resposta immunitària local, especialment per interferència en la producció de citoquines (Figura 18). [78]

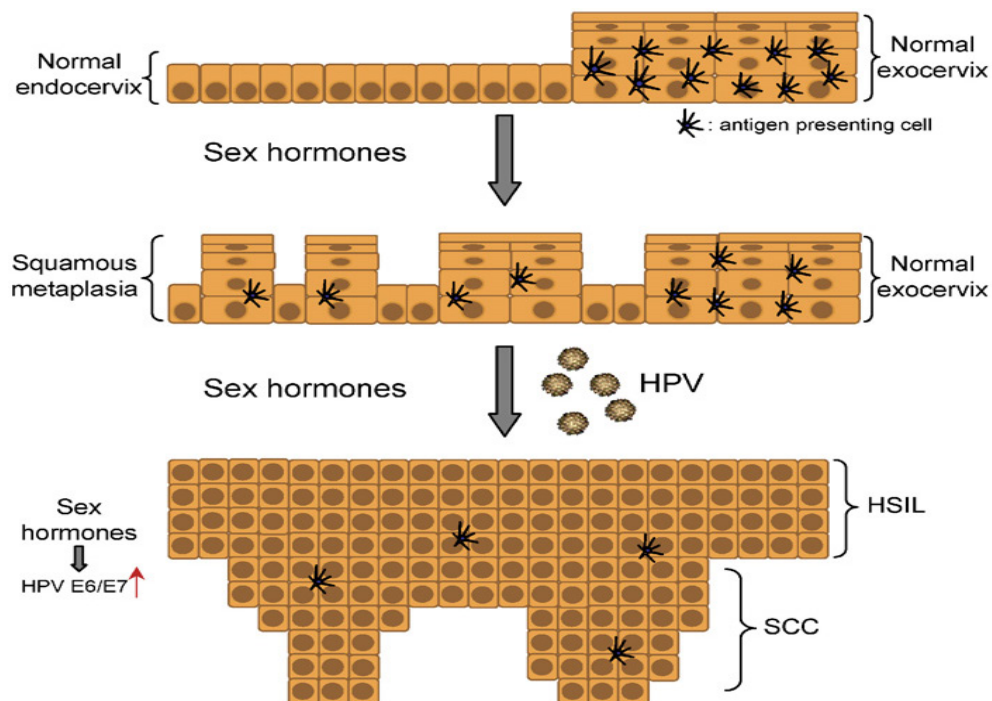


Figura 18. Representació esquemàtica dels mecanismes pels quals les hormones sexuals faciliten la carcinogènesi cervical: inducció de la metaplàsia escamosa en l'epiteli endocervical, alteració en els antígens que presenten les cèl·lules, i augment de l'expressió gènica de l'HPV. [78]

Entre les diferents situacions vitals en què es modifica l'ambient hormonal de les dones es destaquen les següents:

a) Anticonceptius orals:

S'ha observat que la relació entre l'ús d'anticonceptius orals (ACO) i la carcinogènesi per VPH depèn principalment de la durada de la seva presa [44]. En un estudi multicèntric de l'Agència Internacional de Recerca pel Càncer (IARC), es van comparar 1.853 pacients amb carcinoma escamós cervical amb 1.916 controls sanes, descrivint-se una associació significativa amb el càncer de cèrvix quan els anticonceptius es prenen durant més de cinc anys (OR 3,4; 95% CI: 2,1-5,5). [79]

A la Figura 19 podem veure com la presa d'«ACO's» durant 5 anys, iniciada a l'edat de 20 anys, s'associa a un petit augment en incidència acumulada de CCU. Als 50 anys, la incidència acumulada de CCU en dones que mai han pres «ACO's» en països menys desenvolupats és de 7,3 per 1.000 dones, i en dones que els han pres durant 5 anys és de 7,5 per 1.000. En països més desenvolupats, la incidència és menor, essent de 3,8 per 1.000 a l'edat de 50 anys en dones que mai han pres «ACO's» i de 4,0 per 1.000 en dones que els han pres durant 5 anys des de l'edat de 20. S'observa també un descens del risc quan es deixen de prendre aquests tractaments, igualant els nivells de dones que mai els han consumit, al cap de 10 anys. [80]

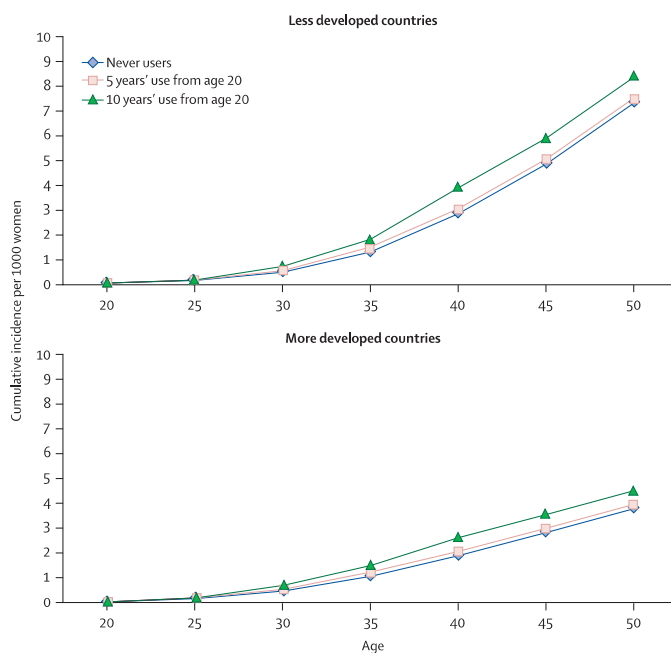


Figura 19: Estimació de la incidència acumulada de CCU en relació a l'ús d'anticonceptius orals [80]

b) Paritat:

Sembla que existeix un augment del risc de càncer de cèrvix en relació al nombre de gestacions a terme. La hipòtesi es basa en mecanismes nutricionals, hormonals, traumàtics i immunològics per explicar aquesta associació. No obstant, i per una acció similar a la dels anticonceptius, els factors hormonals semblen ser la principal causa. A més, els múltiples parts mantenen la zona de transformació a l'exocèrvix durant anys, facilitant l'exposició directa al VPH. [81]

1.3.6. ALIMENTACIÓ

S'han relacionat diferents nutrients amb la reducció de la persistència del VPH o en el desenvolupament de lesions preneoplàsiques. Principalment s'han identificat tres grups d'aliments amb aquestes propietats protectores: implicats en reaccions d'oxidació (p.ex: carotenoides, vitamina C i E), relacionats amb la metil·lació o reaccions de transferència de carboni (p.ex: àcid fòlic, vitamina B12, vitamina B6 i cisteïna) i metabòlits que tenen una acció similar a l'hormonal (p.ex: àcid retinoic i isòmers). [8,82-86]

Pel que fa als mecanismes antioxidants, sembla que podrien aturar el dany cel·lular i potenciar la resposta immunitària cel·lular i humoral. S'ha observat que aquests nutrients poden inhibir el factor de transcripció AP-1, implicat en l'expressió de les proteïnes virals E6 i E7 [82,83]. D'altra banda, l'àcid fòlic és essencial per la síntesi del DNA durant la replicació i reparació cel·lular [84]. Els nivells baixos de folats en els teixits augmenten la freqüència de regions fràgils del DNA, incrementant el risc d'aquest de ser atacat per carcinògens o virus, amb una menor capacitat de reparació. Els canvis en la metil·lació del DNA del virus o de l'hoste poden implicar un augment en la producció de proteïnes virals, i per tant, de risc de carcinogènesi [85]. Finalment, l'àcid retinoic s'ha descrit com a factor protector del càncer de cèrvix per la seva implicació en la disminució de la proliferació cel·lular i replicació del DNA viral. No obstant, aquest efecte sembla perdre's en estadis avançats de la transformació cel·lular pel VPH. En conseqüència, els retinoides semblarien participar en estadis inicials de la infecció per VPH, modulant la seva eliminació, persistència o progressió [86].

1.4. CRIBRATGE DEL CÀNCER DE CÈRVIX

1.4.1. DEFINICIÓ DE CRIBRATGE

El cribratge, en el marc del sistema sanitari, fa referència a la realització de proves diagnòstiques en una població en principi sana, per distingir aquelles persones probablement malaltes d'aquelles que probablement no ho estan. Es tracta d'una activitat de prevenció secundària, que pretén la detecció precoç d'una malaltia per millorar-ne el pronòstic i evitar la mortalitat o la morbiditat prematura associada a aquesta. A més, si permet la detecció de lesions o situacions prèvies a l'aparició d'una malaltia, serà possible el seu tractament, reduint també la seva incidència. [87,88]

Tot i els múltiples beneficis del cribratge, cal recalcar que també se'n poden derivar determinats danys. A part dels possibles efectes secundaris associats a les proves i tractaments, la detecció d'anomalies de pronòstic indeterminat o lesions precursors, pot comportar sobre-diagnòstic i sobre-tractament. No totes les malalties són susceptibles de ser cribrades. Com a base, la malaltia ha de ser un important problema de salut amb una història natural ben definida i coneguda. A més, el test de cribratge ha de ser vàlid, fiable, simple, segur i acceptable per la població a qui va dirigit. Ha d'estar clarament acordat el procés de confirmació diagnòstica i tenir evidència que el tractament en fase presimptomàtica és més efectiu que quan la malaltia és clínica. Finalment, cal que hi hagi demostració científica i de qualitat de que la prova redueix la mortalitat i morbiditat de la malaltia, i que aquests resultats poden ser extrapolats al context real en què s'implantarà el programa de cribratge. El càncer de cèrvix compleix les anteriors premisses, per això s'han desenvolupat diferents estratègies de cribratge envers aquesta patologia. [87-89]

Existeixen dos tipus de cribratge: poblacional i oportunista. El cribratge poblacional es defineix com aquella activitat preventiva aplicada a totes les persones residents d'una comunitat (utilitza el cens poblacional), sense tenir en compte les seves circumstàncies individuals o socials. D'aquesta manera, i de forma sistemàtica, aquelles persones que s'hagin definit com a objectiu, reben una invitació individual per la realització de la prova en qüestió. Es tracta d'un sistema organitzat i integrat en el sistema de salut, que permet la correcta planificació, coordinació, monitorització i avaluació. Es garanteixen així els principis d'eficiència i equitat, i es minimitzen els efectes adversos propis del procediment. El model oportunista, per contra, ofereix la prova de cribratge a aquelles persones que acudeixen al sistema sanitari. Es tracta d'una cobertura desigual, ja que penalitza a aquelles persones que no sol·liciten els serveis sanitaris i tendeix a aplicar-se en excés a aquelles persones que en fan un ús habitual o freqüent. [87,88,90]

Un exemple de l'aplicació dels dos models el veiem la incidència del càncer de cèrvix a Anglaterra, país on es va observar una disminució de càncer invasor en modificar el cribratge d'oportunistista a poblacional (Figura 20). [91]

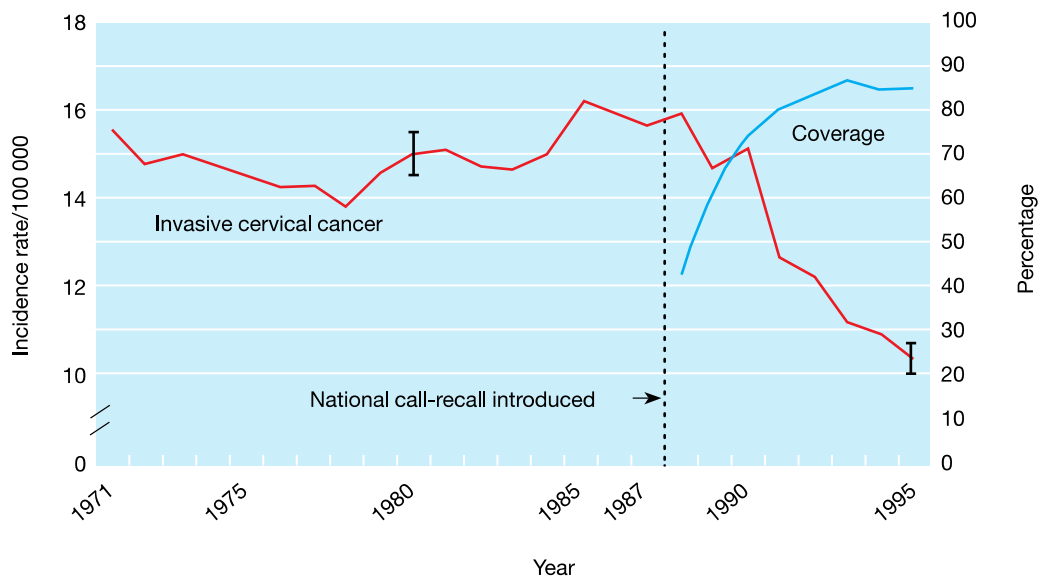


Figura 20. Modificació en la incidència de càncer de cèrvix a Anglaterra relacionada amb el canvi en l'estratègia de cribratge (introducció del sistema de trucada i re-trucada en les pacients que no assistien a la prova de cribratge) [91]

1.4.2. HISTÒRIA I EVOLUCIÓ DEL CRIBRATGE DE CÀNCER DE CÈRVIX

George N. Papanicolau (Grècia 1883-EE.UU. 1962), fou el primer a relacionar els canvis morfològics de cèl·lules cervicals aïllades, amb el carcinoma de coll d'úter. De forma paral·lela, Aurel A. Babes, emfatitzava que els canvis citològics anaven precedits per canvis menors corresponents a estadis preinvasius. L'any 1941, Papanicolau i el ginecòleg Herman F. Traut, van publicar una monografia titulada "Diagnòstic de càncer uterí mitjançant frotis vaginal". En aquest text s'exposava que la troballa de cèl·lules alterades en una mostra vaginal podia relacionar-se amb una neoplàsia en pacients encara asimptomàtiques. [92-94]

La mostra vaginal descrita per Papanicolau era realitzada amb una pipeta de vidre. Posteriorment, el ginecòleg canadenc J. Ernest Ayre va introduir una espàtula de fusta que permetia fer un frotis selectiu de la circumferència cervical. Amb aquest mètode s'obtenien cèl·lules anòmales que encara no s'havien exfoliat, essent equiparable a una "biòpsia cervical superficial". D'aquesta manera, Ayre va demostrar un increment de la sensibilitat de la prova, pel que es va proposar com a mètode d'elecció en el diagnòstic de malaltia microscòpica cervical. [95]

Tot i que la citologia cervical és realitzada de forma global pel cribratge del càncer de cèrvix, la sensibilitat d'aquesta prova per la detecció de lesions cervicals d'alt grau és del 53-80% [96]. La citologia líquida va ser introduïda a la pràctica clínica els anys 1990 com una alternativa per millorar els resultats de la citologia convencional. En aquesta tècnica les cèl·lules obtingudes del cèrvix a través d'una espàtula i un raspall endocervical, es transfereixen a un flascó que conté una solució de preservació. D'aquesta manera es permet una distribució homogènia del material obtingut. A més, es pot destinar una part d'aquesta mostra a l'estudi citològic, i en la resta es poden realitzar altres tests, incloent-hi la detecció del VPH. [97]

Existeixen dos sistemes basats en aquest mètode: SurePath i ThinPrep, aprovats per la Food and Drug Administration (FDA). Ambdós disposen de mecanismes automatitzats que permeten millorar la qualitat de les mostres, separant el material hemàtic, mucós o inflamatori que les contamina. Es poden a més processar múltiples mostres alhora, facilitant i agilitzant el procés. Sembla doncs que d'aquesta manera disminueix el nombre de mostres inadequades i es redueix el temps de cribratge, però els resultats són controvertits pel que fa a la millora de sensibilitat i especificitat respecte a la citologia convencional. [97]

Els primers programes de cribratge per càncer de cèrvix es van aplicar a Europa els anys 1950-1960. Durant els anys següents es van establir programes poblacionals o oportunistes basats amb la mostra de Papanicolau en quasi tots els països de l'actual Unió Europea. Els primers estudis que van mostrar l'important impacte del cribratge en el càncer de cèrvix van ser publicats entre 1960 i 1970. Documentaven el descens en la incidència de carcinoma escamós invasiu de cèrvix en més del 90% en les dones cribrades, en comparació amb les que no ho eren. [98]

Un exemple de la implementació de la citologia cervical com a mètode de cribratge és el Regne Unit, on l'any 1988 es va iniciar un projecte en què s'invitava les dones entre 20 i 64 anys a fer-se una citologia cervical cada 3-5 anys. El 1991, el 39% dels centres de salut d'aquest país realitzaven el cribratge cada 3 anys. Entre 1996 i 1997 aquest percentatge va incrementar-se fins al 60%. S'estima que la incidència del càncer de cèrvix va baixar de manera exponencial des de la implementació d'aquests programes. Una disminució accelerada de la mortalitat, entre el 1993 i el 1994, va ser fonamentalment deguda a les citologies realitzades entre 1988 i 1992. Es calcula que l'any 1992, hi hauria hagut 57% més casos de càncer de cèrvix si les dones no haguessin realitzat el cribratge (Figura 21). [91,99,100]

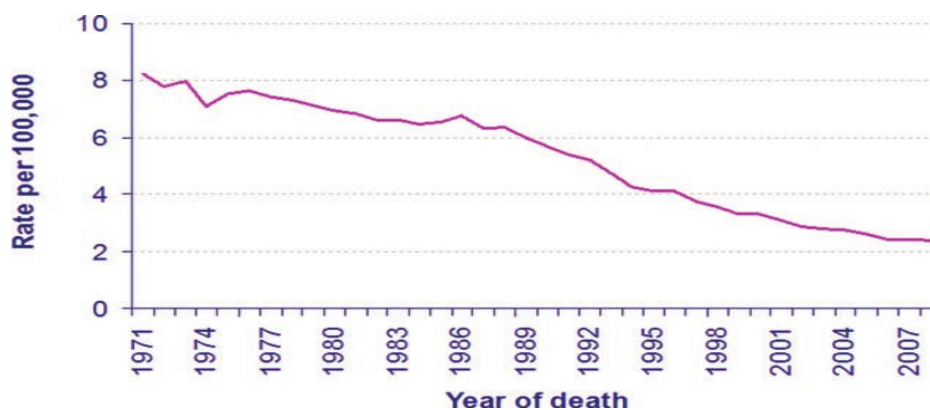


Figura 21. Taxes de mortalitat ajustades per edat al Regne Unit en el període de 1971-2008 [99]

En els darrers anys han sorgit nombroses publicacions que conclouen que l'aplicació de tests de detecció del VPH seguits de citologia en els casos positius, resulten més cost-eficients que les citologies convencionals com a mètode de cribratge [101]. La detecció de VPH d'alt risc comporta un increment clar en la sensibilitat pel diagnòstic de lesions preneoplàsiques cervicals respecte a la citologia. L'augment de sensibilitat té com a conseqüència una menor especificitat, principalment degut a l'alta prevalença d'infecció per VPH. Aquest fet és especialment remarcable en dones menors de 30 anys. Una opció per millorar aquests resultats i disminuir el nombre de pacients que requereixen colposcòpia, és la realització d'un coTest en citologia líquida. D'aquesta manera, en els casos en què es detecti un virus d'alt risc, es pot realitzar la citologia en

la mateixa mostra, sense haver de citar de nou a la dona i incrementant l'especificitat de la prova. El resultat negatiu en la detecció de VPH d'alt risc permet l'ampliació dels intervals de cribratge a més de 5 anys [102].

L'estudi ATHENA, realitzat als Estats Units, avaluava el cribratge primari amb el test de VPH de forma prospectiva en dones majors de 25 anys. Per fer-ho es comparava el test de VPH amb diverses estratègies de cribratge. En les dones amb una citologia anòmala ($\geq$ ASCUS) o VPH positiu, es procedia a la realització de colposcòpia. La sensibilitat observada per CIN3+ de la citologia era del 47,8% (95% IC; 41,6-54,1), en comparació al 61,7% (95% IC; 56,0-67,5%) del cribratge combinat (citologia entre 25 i 29 anys i co-Test en $\geq$ 30 anys) i al 76,1% (95% IC; 70,3-81,8) del cribratge primari amb VPH. L'especificitat trobada per CIN 3+ era del 97,1% (95% IC; 96,9-97,2%) per la citologia, 94,6% (95% IC; 94,4-94,8) en el cribratge combinat, i del 93,5% (95% IC; 93,3-93,8) en el test de VPH. Els autors conclouen que el cribratge primari amb VPH en dones majors de 25 era tan efectiu com l'estratègia combinada, però el primer requeria l'ús de menys tests de cribratge. [103]

1.4.3. CRIBRATGE DE CÀNCER DE CÈRVIX: GUIES INTERNACIONALS

Entre les recomanacions més actualitzades sobre el cribratge del càncer de cèrvix, trobem les guies americanes (Societat Americana de Càncer, Societat Americana de Colposcòpia i Patologia Cervical, i Societat Americana de Patologia Clínica) publicades l'any 2012 i revisades posteriorment el 2017. En aquestes es formulen una sèrie de recomanacions pel cribratge d'aquesta patologia [104,105]:

- El cribratge de càncer de cèrvix s'hauria d'iniciar als 21 anys. Per sota d'aquesta edat el CCU és molt infreqüent i el cribratge podria implicar exploracions innecessàries i tractament de lesions preneoplàsiques de probable regressió espontània.
- En les dones entre 21 i 29 anys s'hauria de realitzar una citologia cada tres anys (independentment de si es realitza citologia convencional o líquida). La detecció de VPH no hauria de realitzar-se en dones d'aquest grup d'edat, encara que pot emprar-se en aquelles diagnosticades d'ASCUS. Si el cribratge es realitzés anualment s'incrementaria discretament la sensibilitat, però seria en detriment de múltiples exploracions i tractament innecessaris, amb les conseqüències personals i econòmiques que això implicaria.

- En dones entre 30 i 65 anys, el millor mètode de cribratge és el co-Test (test de VPH i citologia) cada cinc anys. L'evidència científica mostra una major detecció de CIN3 quan es combinen aquestes dues proves. La major sensibilitat del co-Test permet ampliar l'interval de cribratge a 5 anys. A més, afegint la detecció del virus, s'incrementa el diagnòstic d'adenocarcinoma i dels seus precursors. També es considera acceptable la realització aïllada de citologia cada tres anys. Les dones majors de 65 anys no requereixen continuar el cribratge, sempre que hagin presentat tres citologies consecutives negatives o 2 co-Tests negatius, en els darrers 10 anys, i el test més recent s'hagi realitzat en els darrers 5 anys.

Les anteriors indicacions s'estableixen per la població general. En queden excloses pacients amb història personal de càncer de cèrvix, dones exposades intraúter al dietil-estilbestrol, immunodeprimides o positives pel Virus de la Immunodeficiència Humana. Les pacients a qui s'ha realitzat una histerectomia prèviament no requereixen seguir el programa de cribratge, excepte si tenen història personal de CIN2+. En les dones amb antecedent de CIN2+ es recomana seguir el cribratge convencional durant vint anys com a mínim, encara que durant el seguiment la dona sobrepassi els 65 anys d'edat. [104,105]

Es considera que les pacients amb resultat citològic d'ASCUS i VPH-negatiu, poden classificar-se com negatives pel que fa al cribratge i seguir el programa habitual. En les dones amb VPH-positiu i citologia negativa es recomana el seguiment anual amb co-Test de nou o genotipat específic immediat per la detecció de VPH-16 i VPH-18. Les pacients positives per algun d'aquests virus haurien de sotmetre's a una colposcòpia per completar l'estudi. Cap d'aquestes pràctiques requereix modificació segons l'estatus de vacunació per VPH de la pacient. [104,105]

A nivell europeu es segueixen premisses similars a les d'Estats Units, però cada país té el seu programa específic, el que implica algunes diferències entre aquests. De forma general, la majoria d'estats inviten les dones a començar el cribratge de càncer cervical entre els 25 i els 30 anys, i ho fan en intervals de 3 a 5 anys. S'estableix com a punt de tall els 25 anys perquè les alteracions citològiques o les infeccions per VPH en menors d'aquesta edat són freqüents i majoritàriament transitòries. A partir dels 35 anys (normalment no abans dels 30 anys) es solen iniciar els controls mitjançant mètodes de detecció del VPH, que es realitzen cada 5 anys. Independentment del test utilitzat, les dones finalitzen el cribratge als 60 o 65 anys, excepte en els casos en què es diagnostica alguna anomalia. [106]

1.4.4. CRIBRATGE DE CÀNCER DE CÈRVIX A ESPANYA I CATALUNYA:

A Espanya, el cribratge de càncer de cèrvix va ser introduït entre el 1980 i el 1990. Actualment, l'aplicació de les estratègies de cribratge són competència de cada comunitat autònoma. No obstant, el Sistema Nacional de Salut (SNS) defineix una sèrie d'objectius pel diagnòstic precoç del càncer de cèrvix: [3,76,101]

- Optimització de la realització del cribratge en pacients de risc mig-baix, pel que es defineix:
 - a) Població diana: dones asimptomàtiques que hagin mantingut relacions sexuals i tinguin entre 25 i 65 anys.
 - b) Prova de cribratge: citologia cervical.
En els darrers anys, múltiples societats científiques han introduït la prova de detecció del VPH com a mètode de cribratge. És per aquest motiu que en les darreres guies de la Sociedad Española de Patología Cervical y Colposcopia (2014) es proposen diferents estratègies de cribratge [76]:
 - 25-30 anys: citologia cervical
 - 30-65 anys: citologia cervical, test de detecció del VPH o Co-test (citologia i VPH).
 - c) Interval recomanat entre exploracions: 3 anys (citologia)/5 anys (VPH/Co-test), després de dos citologies inicials normals realitzades amb un any de diferència.
 - d) Finalització del cribratge: als 65 anys. Es conclourà sempre que el cribratge previ hagi estat correcte i negatiu (10 anys) i no hi hagi antecedents de neoplàsia intraepitelial cervical o de càncer de cèrvix (20 anys).
 - e) Objectiu: 70% de les dones entre 30 i 60 anys han d'haver realitzat el cribratge en els 5 anys previs.
- Garantir el seguiment de les dones amb risc elevat mitjançant programes específics organitzats.
[76]

A Catalunya el programa de cribratge pel càncer de cèrvix s'aplica en dones entre 25 i 65 anys, amb un interval de citologies cada 3 anys, després de dues citologies consecutives negatives (en un any). En dones entre 40 i 65 anys sense control citològic durant els cinc anys previs es recomana la realització simultània de citologia i prova de detecció del VPH. [4, 76]

De forma general, el cribratge del càncer de cèrvix es realitza de forma oportunista, amb una gran heterogeneïtat en les seves característiques i criteris d'aplicació. S'estima que només 70 % de les dones espanyoles entre 18 i 65 anys segueixen els programes de cribratge. El 40% d'aquestes a través del SNS i la resta per sanitat privada, on els controls solen fer-se de forma anual. Es calcula que tan sols el 50% d'aquestes pacients que acudeixen al SNS es sotmeten a un segon control citològic. Resta el 30% de dones, que no realitzen cribratge de cap mena. Es posa per tant de manifest que certs grups poblacionals presenten una cobertura insuficient, mentre d'altres realitzen el cribratge més freqüentment del que es recomana, evidenciant les desigualtats que comporta un cribratge oportunista. [3,76,101,107,108]

1.4.5. LIMITACIONS DEL CRIBRATGE DE CÀNCER DE CÈRVIX ACTUAL

1.4.5.1. LIMITACIONS TÈCNIQUES

Tot i l'ús generalitzat de la citologia cervical pel cribratge de càncer de cèrvix, aquest test presenta una sèrie de limitacions importants. Per començar, el procés de tinció amb la tècnica de Papanicolau requereix un cert temps (20-30 minuts). A més, el processament de la mostra es caracteritza per una baixa reproductibilitat i dificultat en la interpretació dels resultats si hi ha presència de sang, flux vaginal, fixació imperfecta o distribució no uniforme de les cèl·lules. Part d'aquests obstacles poden originar-se en la recollida de la mostra, i expliquen l'ampli espectre de sensibilitat (30-87%) atribuït a la citologia cervical. Fins i tot en els millors laboratoris, entre el 5 i el 15 % de les citologies alterades s'informen com a normals [109]. Com s'ha explicat prèviament (apartat 1.4.2.), l'ús recent de la citologia líquida sembla haver disminuït el nombre de citologies incorrectes. [97]

En un estudi realitzat a Catalunya i publicat el 2015, es destacava que en pacients diagnosticades de càncer de cèrvix i citologia prèvia feia menys de tres anys, el 37% tenien un resultat no patològic. En repassar algunes d'aquestes mostres, es va considerar que en determinats casos es tractava de falsos negatius. Aquest fet corrobora la baixa sensibilitat que ofereix una citologia cervical de forma aïllada, especialment en casos d'adenocarcinoma (citologia prèvia negativa 17,8% en adenocarcinoma **vs** 9,9% en carcinoma escamós) [110]. L'aplicació de tests de detecció de VPH en els darrers anys ha demostrat una major sensibilitat en la detecció de lesions cervicals d'alt grau (CIN2+) respecte a la citologia cervical. [96].

1.4.5.2. LIMITACIONS PRÒPIES DEL PROGRAMA OPORTUNISTA

Com s'ha comentat prèviament, una de les principals limitacions del model de cribratge actual és el sistema oportunista que segueix. En l'última dècada s'ha aconseguit implementar programes de cribratge poblacional en nombrosos països europeus, tal i com es pot observar a la Figura 22. [109]

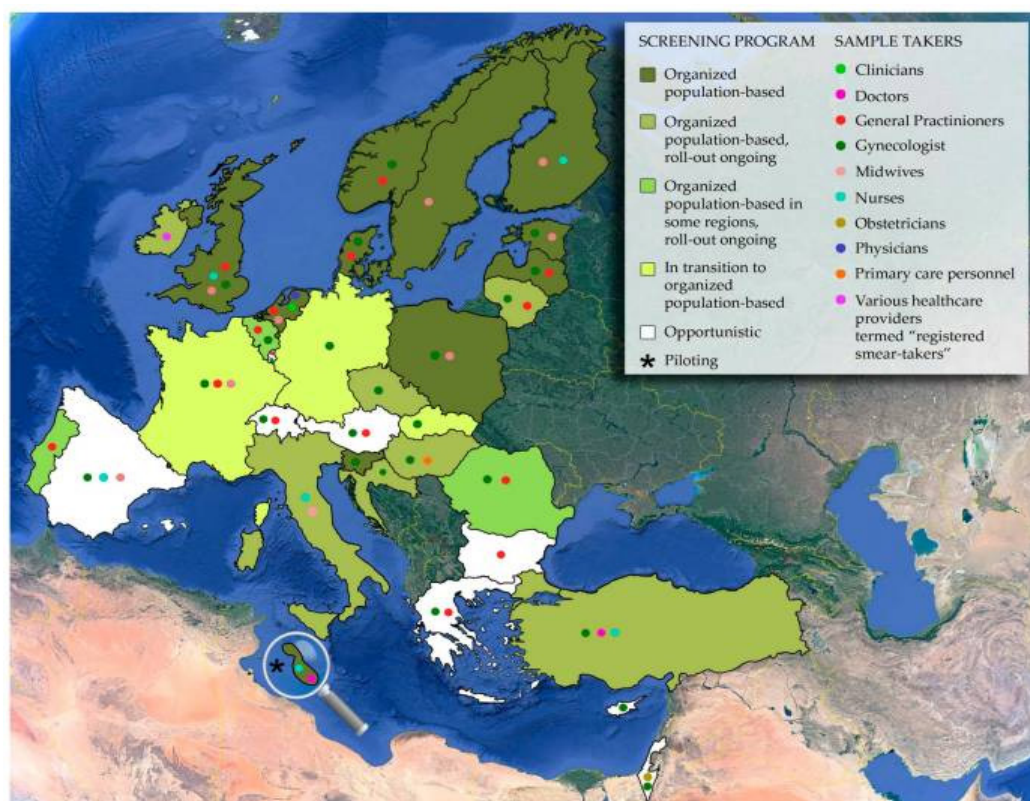


Figura 22. Tipus de programa de cribratge de càncer de cèrvix i professional encarregat d'aplicar-lo a la Unió Europea l'any 2017 [109]

A Catalunya es segueix de moment un programa de tipus oportunista. Les dades de 2006 corresponents a aquesta Comunitat Autònoma mostren que entre el 50% i el 80% dels càncers de cèrvix invasors es produïen en dones que no havien realitzat control citològic en els 10 anys previs al diagnòstic [111]. En una revisió de 2015 en què van participar 6 hospitals de Catalunya, es confirmava que la manca de cribratge previ era significativament superior en les pacients diagnosticades de càncer de cèrvix. El 73,8% d'aquestes dones no tenien cap citologia registrada en el SNS. També entre aquestes dones no cribrades, el diagnòstic de càncer es realitzava en estadis més avançats de la malaltia (Figura 23). [110]

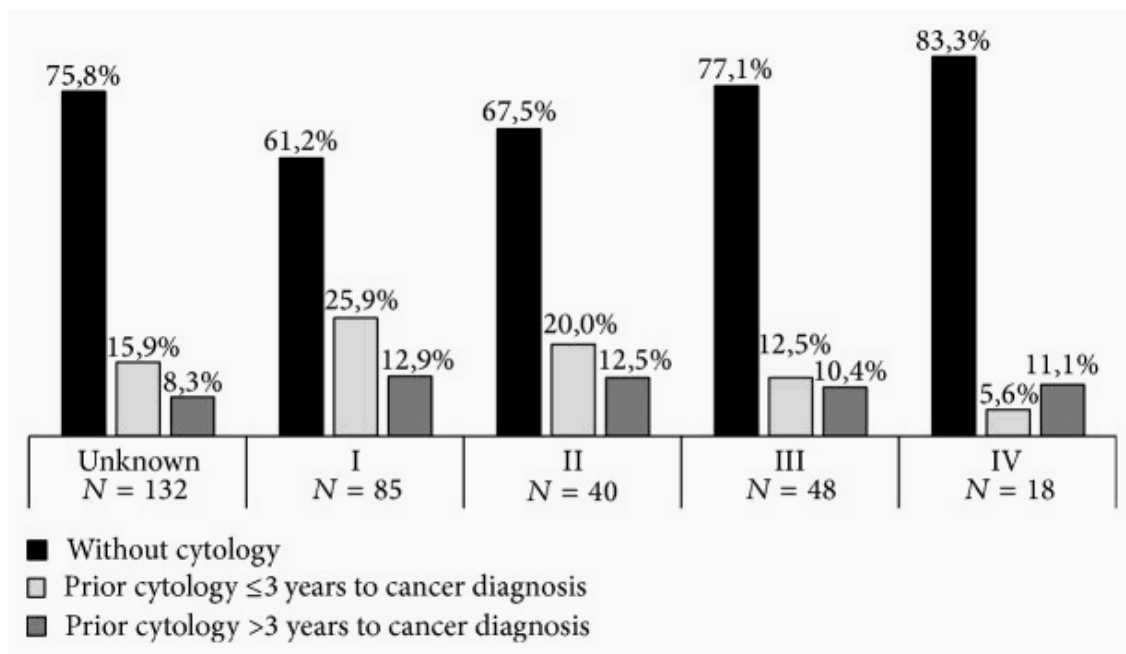


Figura 23. Distribució de càncer de cèrvix en estadis de FIGO segons la realització de citologia prèvia [110]

Com ja s'ha mencionat prèviament, l'aplicació de programes de cribratge de tipus oportunista incrementa les desigualtats d'accés a aquestes proves. En la literatura científica es descriuen múltiples variables sociodemogràfiques que es relacionen amb les diferències en la participació de les dones i que es descriuen a continuació. [108,110,112-116]

Per començar, s'observa una edat significativament més avançada entre les dones que no realitzen el cribratge per càncer de cèrvix de forma habitual (55,8 anys en no cribratge **vs** 51,1 anys si cribratge previ). Entre les pacients majors de 60 anys diagnosticades de càncer de cèrvix, el 80% no tenien història prèvia de cribratge. Aquest fet es correlaciona amb una incidència més alta de malaltia avançada en pacients majors de 65 anys.[110]

El nivell educatiu i la classe social mostren associació amb l'adherència al cribratge [112-115]. Destaca així una major participació de les pacients amb carrera universitària (OR 2,59; IC 95% 1,97-3,40) (Figura 24). Com podem veure a la Figura 25, les diferències entre classes socials s'han esmorteït en els darrers anys. Es constata però, que les dones que disposen d'assegurança mèdica privada tendeixen a realitzar controls ginecològics més freqüentment (62,0% sense assegurança **vs** 72,7% amb assegurança). [112,113]

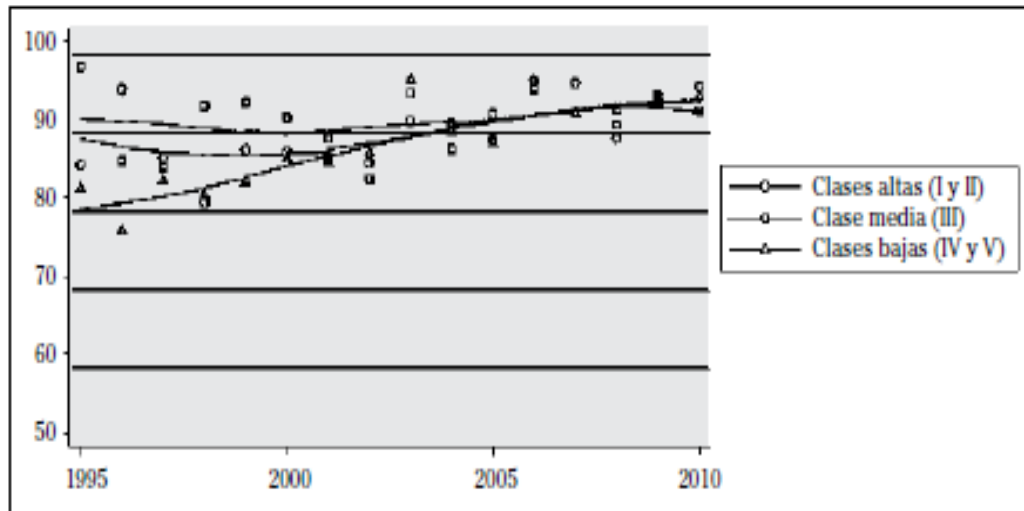


Figura 24. Percentatge de compliment i tendències del cribratge de càncer de cèrvix per any i nivell educatiu a la comunitat de Madrid. [113]

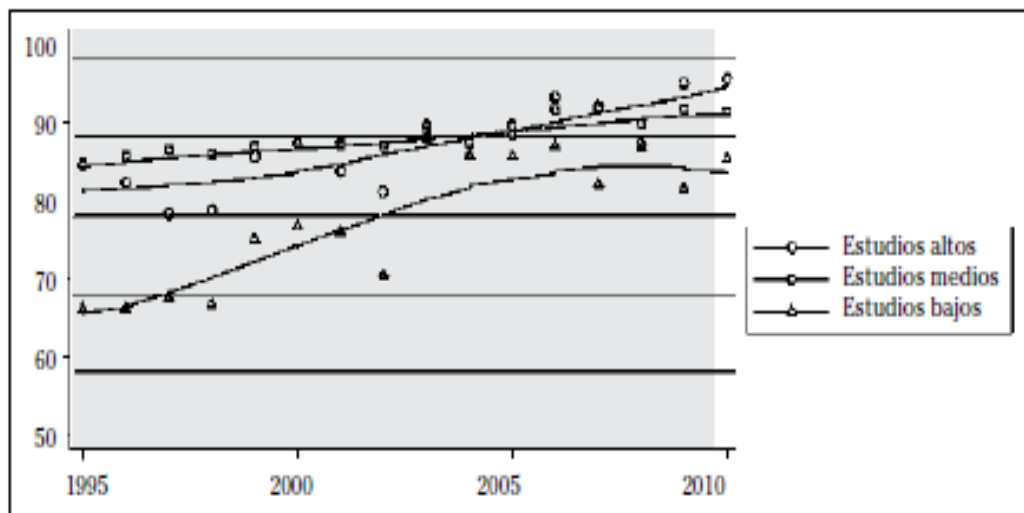


Figura 25. Percentatge de compliment i tendències del cribratge de càncer de cèrvix per any i classe social a la comunitat de Madrid. [113]

Altres factors que s'han relacionat amb un menor seguiment ginecològic són el lloc de residència en una zona rural o municipi de menys de 20.000 habitants, ser soltera o immigrant, i l'obesitat.[112,113]

Les anteriors variables es resumeixen a la taula 2.

Taula 2. Realització de citologia en els tres anys previs, segons variables sociodemogràfiques. Dades del SNS de 2011. Adaptació de [112].

POBLACIÓ DIANA		CITOLOGIA CERVICAL	
		%	95% IC
Grup d'edat	25-39a	72,5	70,4-74,7
	40-52a	73,7	71,5-75,8
	53-65a	61,5	58,9-63,9
Estat civil	Soltera	66,3	64,0-68,5
	Casada	72,3	70,6-73,9
Nacionalitat	Nascuda a Espanya	71,6	70,2-72,9
	Immigrant	61,3	56,3-66,0
Nivell educatiu	Primària	50,6	46,8-54,4
	Secundària	70,2	68,5-71,9
	Universitat	82,0	79,4-84,2
Classe social	Alt	79,8	77,1-82,2
	Mig	74,7	72,6-76,8
	Baix	63,9	61,7-66,0
Mida del municipi de residència	>100.000	72,4	70,4-74,4
	25.000-100.000	73,0	70,3-75,4
	<25.000	64,3	61,9-66,7

1.4.5.3. POSSIBLES INTERVENCIONS PER MILLORAR EL CRIBRATGE DEL CÀNCER DE CÈRVIX

Una de les principals limitacions de la correcta cobertura del cribratge de càncer de cèrvix és la participació i adherència de les dones en aquest programa. És important entendre els factors que influeixen en l'escassa participació i continuïtat d'aquests controls. A part de les causes citades en l'apartat anterior (1.4.5.2) cal recordar els components d'ansietat, vergonya, por al dolor o al càncer, sovint relacionats amb aquesta prova. [116]

En una revisió Cochrane de 2011 es feia un recull de possibles eines per incrementar la cobertura del cribratge de càncer de cèrvix. De forma general, hi havia evidència suficient de que l'ús de cartes d'invitació al programa, millorava la participació en aquest de forma significativa. Addicionalment, es va observar que també era efectiva la realització de trucades telefòniques després d'haver enviat la carta inicial, per recordar la data de la visita [117]. Musa et al., en una metaanàlisi de 2017, afegien que les intervencions per millorar l'educació de la població sobre aquesta patologia també n'augmentaven la participació al cribratge. [118]

En una revisió sistemàtica més recent, Rees et al. comentaven possibles intervencions per incrementar el cribratge en grups socioeconòmicament desafavorits. A part dels mètodes citats prèviament (invitació a participar i material educatiu), s'introduïen *kits* d'auto-recollida de mostres per detecció de VPH [119]. Aquests tests, que presenten una gran acceptació entre aquests subgrups poblacionals, han demostrat ser cost-efectius i augmentar de forma significativa la participació en els programes de cribratge [119,120]. En una publicació de 2019, Kitchener et al. afegien que es podrien beneficiar d'aquests mètodes les dones amb múltiples ocupacions laborals o familiars, ja que els permetria realitzar el cribratge des del seu domicili. També seria una solució per aquelles amb mala tolerància a l'exploració ginecològica i l'especuloscòpia pròpiament dita, ja que evitarien aquest examen clínic sense deixar de participar als programes de prevenció. [121]

Pel que fa a Catalunya, des de l'any 2006 s'han realitzat múltiples accions per ampliar la cobertura dels programes de cribratge de càncer de cèrvix. En aquesta línia s'han activat campanyes de sensibilització dirigides a la població diana. En un estudi recent realitzat en aquesta comunitat autònoma (The CRICERVA study, 2017) es va estudiar l'augment de participació en enviar cartes d'invitació a una visita programada per realitzar-se una citologia a dones sense cribratge correcte previ. La participació va augmen

tar del 53,4% al 84,1% després d'aquesta intervenció. L'increment més elevat es va observar en les dones majors de 60 anys, amb un ascens de la cobertura de cribratge del 27,3%. Es posa doncs de manifest que la recerca activa de dones candidates a la realització de cribratge pel càncer de cèrvix n'incrementa la participació, pel que es planteja l'aplicació d'aquests programes a tota la comunitat. [122]

1.4.5.3.1. MÈTODES D'AUTO-PRESA DE MOSTRA

La detecció de VPH d'alt risc en mostres recollides per la pròpia pacient, sorgeix com una alternativa als mètodes de cribratge convencionals que permeti incorporar en els programes dones que no hi participin normalment. Aquest procediment requereix que els individus obtinguin un *kit*, recullin la seva pròpia mostra i l'enviïn a un laboratori, que després de processar-la lliurarà el resultat a la persona estudiada. El procés es pot realitzar en un centre mèdic o, el que pot ser fins i tot més atractiu per les possibles usuàries, fora del sistema sanitari. Així doncs, la iniciativa per la seva realització pot originar-se tant en el personal sanitari com en les pròpies dones, requerint la seva motivació o interès. Per la correcta implementació dels mètodes d'auto-presa, és important que s'estableixi un vincle correcte amb els programes de salut i crear circuits que donin suport o assistència als casos que presentin un resultat positiu. A més, cal garantir *kits* de qualitat i assegurar un correcte seguiment després de l'obtenció de la mostra. [123-126]

Els resultats de diferents revisions que avaluen els sistemes d'auto-recollida de mostra per la detecció del VPH d'alt risc, evidencien un increment de participació en el cribratge de càncer de cèrvix amb l'aplicació d'aquests mètodes, especialment en usuàries que mai han realitzat cribratge o que el realitzen de forma subòptima [123-126]. Arbyn et al. van observar que els millors resultats pel que fa a la participació s'obtenien quan els *kits* eren enviats al domicili de les dones [123]. També s'han proposat altres estratègies, com l'obtenció dels dispositius d'auto-presa a una farmàcia o centre mèdic per iniciativa de la usuària, o la invitació a realitzar la prova en el propi centre d'atenció primària [123,125]. Aquests nous mètodes permetrien també atenuar algunes de les principals causes que dificulten l'accés als mètodes de cribratge convencionals. En conseqüència, la possibilitat d'evitar l'exploració ginecològica i de fer el test des de casa, reduiria inconvenients com la manca de temps o disponibilitat per assistir a un centre mèdic, la por al dolor o incomoditat de la valoració ginecològica, o barreres culturals i religioses. [124,127]

Actualment es disposen de diferents mètodes d'auto-presa de mostra per la detecció de VPH d'alt risc. A continuació es destaquen els més importants:

A) DETECCIÓ DE VPH EN MOSTRA VAGINAL

En aquest subgrup es troben els raspalls, els rentatges o pegats vaginals i els tampons, que s'insereixen al fons de la vagina per la pròpia pacient. Posteriorment, aquesta mostra és transferida a un flascó que conté una solució de preservació i és processada pel laboratori. També existeixen medis de conservació en sec (Figura 26). [125,128,129]

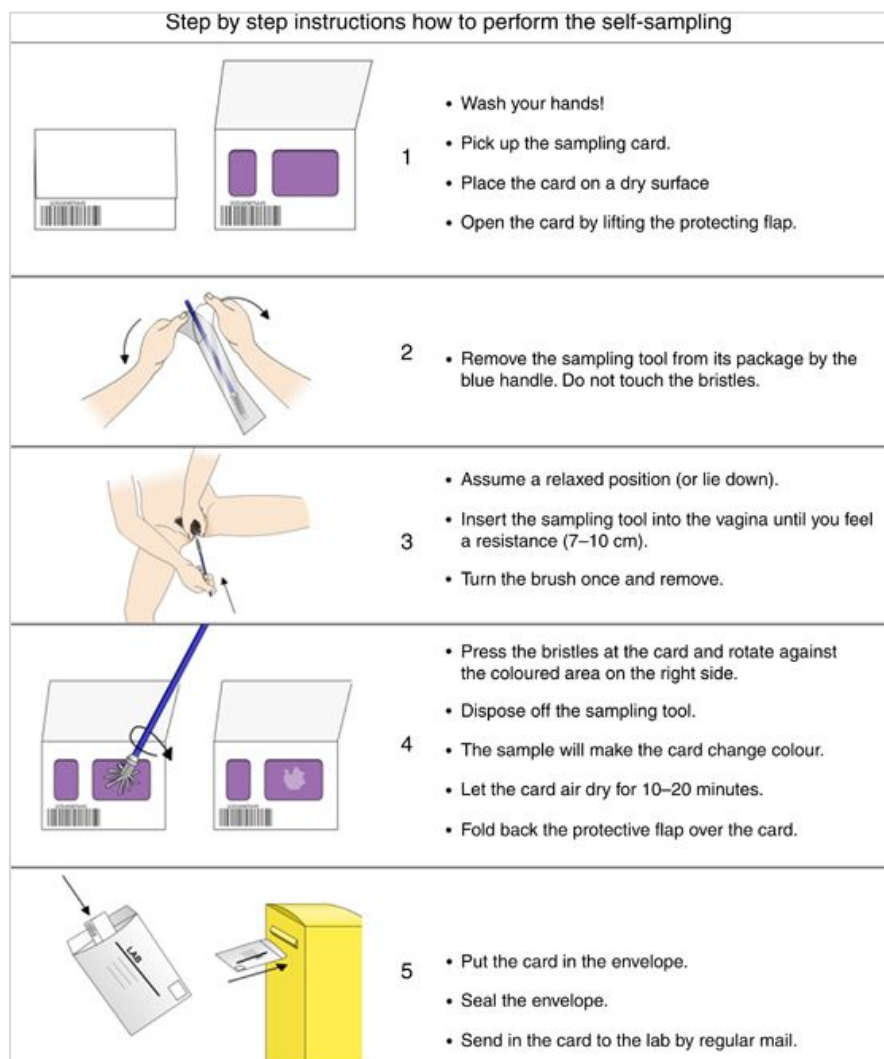


Figura 26. Exemple de kit per l'auto-presa de mostra per la detecció de VPH. Instruccions per les pacients i raspall vaginal per l'obtenció de la mostra. [129]

Arbyn et al., en una metaanàlisi de 2014, avaluaven la precisió d'aquests nous mètodes pel diagnòstic de lesions preneoplàsiques cervicals d'alt grau (CIN2 i CIN3). Observaven així que en el context de cribratge, el test de VPH en mostres vaginals auto-preses diagnosticava el 76% de CIN2+ (95% IC: 69-82) i el 84% de CIN3+ (95% IC 72-92). L'especificitat absoluta per excloure CIN2+ era del 86% (95% IC 83-89) i per CIN3+ del 87% (95% IC 84-90%). De forma global, la sensibilitat observada en el test de VPH de mostres auto-preses era menor que en el test realitzat per un clínic (0,88 IC 95%: 0,85-0,91 per CIN 2+ i 0,89 IC 95%: 0,83-0,96 per CIN 3+). L'especificitat era també menor en les mostres auto-preses que en les obtingudes per professionals sanitaris (0,96 IC 95%: 0,95-0,97 per CIN2+ i 0,96 IC 95%: 0,93-0,99 per CIN 3+). En analitzar els resultats segons el test de VPH emprat, cal remarcar que la menor sensibilitat i especificitat s'associaven als mètodes d'ampliació de senyal. Per contra, la majoria de tests basats en PCR presentaven sensibilitats similars entre les mostres auto-preses i les realitzades per personal mèdic. Els autors d'aquesta revisió conclouien que els tests de detecció de VPH en mostres vaginals auto-preses podrien ser una alternativa per incorporar als programes de cribratge dones que no hi participen de forma habitual. Afegien que només en els medis on es puguin emprar tests basats en PCR es podrien considerar com una alternativa pel cribratge de rutina de la població general. [130]

El mateix grup, en una revisió posterior (2018), concretava que els mètodes basats en la detecció de VPH d'alt risc mitjançant PCR eren tan sensibles per la detecció de CIN2+ en les mostres auto-preses com en les realitzades per professionals, però que l'especificitat per descartar CIN 2+ era 2% menor en les mostres auto-preses (Figura 27). [123]

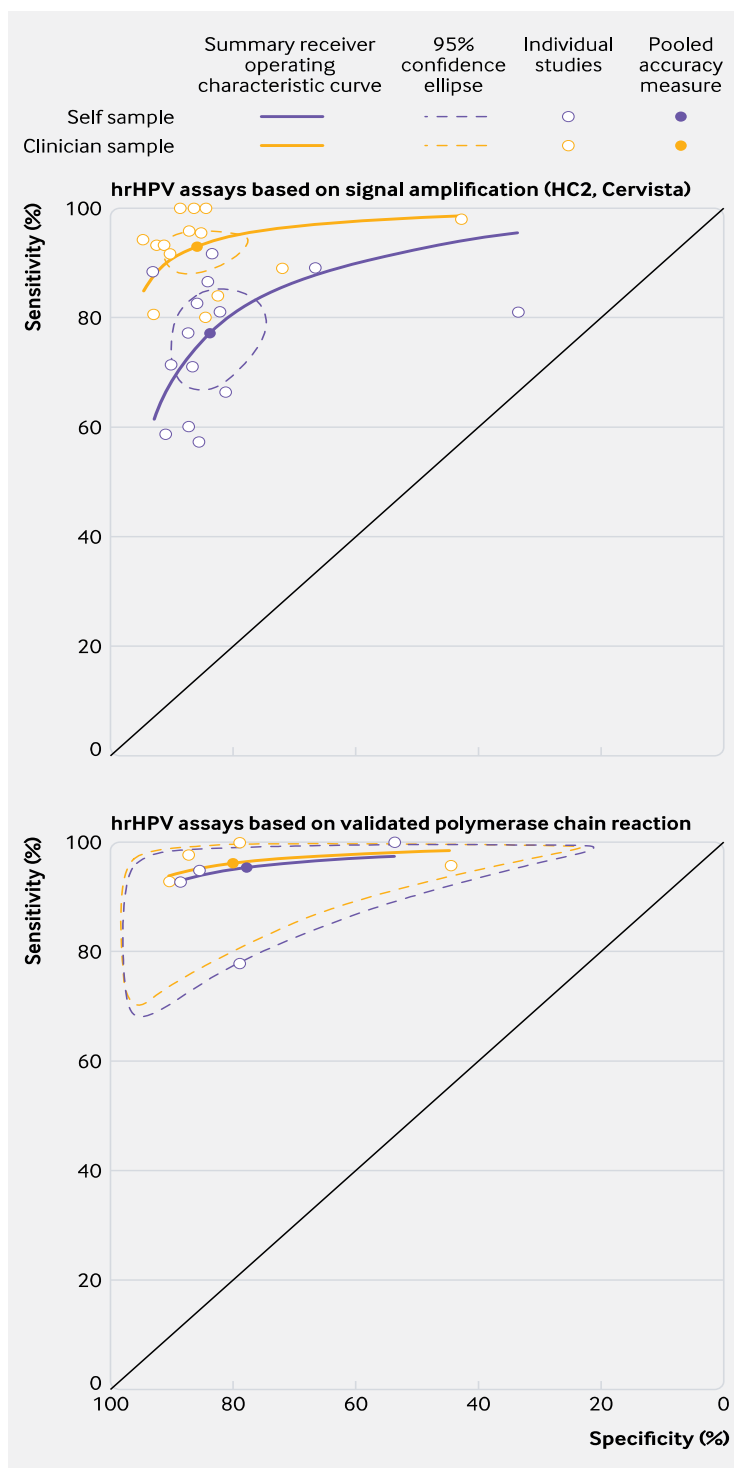


Figura 27. Precisió dels mètodes de detecció de VPH pel diagnòstic de CIN2+ basats en PCR o amplificació de senyal, segons si les mostres vaginals són auto-preses per les dones o realitzades pel personal sanitari.[123]

Un altre punt que cal tenir en compte, és que les dones amb un test positiu per VPH, requereixen la realització d'una citologia per poder descartar patologia cervical [131]. De fet, el Co-Test amb citologia cervical en els casos VPH-positius ha mostrat major sensibilitat per la detecció de CIN2+ que la realització d'una citologia de forma aïllada [132]. Si el seguiment ginecològic posterior a l'obtenció de la mostra vaginal és baix, es pot comprometre el bon funcionament d'aquest cribratge alternatiu. Arbyn et al. [123], observaven una adherència al seguiment entre les dones amb test de VPH positiu en mostra auto-presa del 81%, molt similar al 82% reportat per Verdoodt et al. [126]

B) DETECCIÓ DE VPH EN ORINA

Una alternativa als *kits* vaginals és la identificació de VPH d'alt risc en mostres urinàries. Els resultats semblen prometedors degut a la gran correlació entre el DNA de VPH en orina i cèrvix, per la facilitat en la presa de la mostra, i per l'alta acceptació entre les dones. [133-135]

La base d'aquest test s'explica per la presència de cèl·lules cervicals infectades pel VPH que s'exfolien i retenen en el flux vaginal, acumulant-se entre llavis majors i menors, i a nivell parauretral. En iniciar-se la micció, la secreció és despresada en el primer raig d'orina, pel que aquesta mostra conté una major fracció de DNA viral. [134]

Ducancelle et al. observaven una elevada concordança (90%, $\kappa=0.80$) en la detecció de VPH en mostres d'orina i cervicals (mitjançant PCR). Aquesta correlació també era alta (97%, $\kappa=0.95$) si es comparava la detecció de virus d'alt risc o de baix risc en els dos tipus de mostra [135]. Altres autors confirmen aquestes troballes, establint que la detecció del VPH en orina és un mètode vàlid per predir la presència de VPH a nivell cervical [136,137]. Pathak et al., en una metaanàlisi de 2014 que avaluava la precisió dels tests d'orina per la detecció de VPH cervical, observaven que la sensibilitat de l'orina per la detecció del VPH era del 87% (95% IC 78-92) i l'especificitat del 94% (95% IC 82-98). [138]

Tot i la importància de les afirmacions anteriors, cal recordar que a nivell clínic el més rellevant és la capacitat del test per detectar lesions cervicals preneoplàsiques [139]. Amb aquest objectiu, Maged et al. realitzaven un estudi prospectiu que comparava la detecció de VPH en orina amb les citologies cervicals de les mateixes pacients. En aquesta publicació la sensibilitat pel diagnòstic d'HSIL mitjançant detecció de VPH d'alt risc en orina era del 97,8% (95% IC 92,1%-99,7%) i l'especificitat del 100% (95% IC 99,7%-100%), observant-se una bona correlació entre un test de VPH en orina po-

sitiu i el diagnòstic histològic de CIN2/CIN3 [140]. Leeman et al. afirmaven també que la detecció de VPH en el primer raig d'orina era un mètode adequat per la detecció de CIN2/CIN3, amb resultats equiparables als tests de VPH en mostres cervicals obtingudes per professionals sanitaris. [141]

Piyathilake et al. observaven un Valor Predictiu Positiu relativament baix del VPH en orina per la detecció de CIN2 (22,5%) i CIN3 (11,7%). Per contra, el Valor Predictiu Negatiu mostrava resultats elevats tant per CIN2 (92,4%) com per CIN3 (95,8%) [142]. Nicolau et al. reportaven una major detecció de VPH en l'orina de dones amb diagnòstic histològic de CIN3 (78,05%) que en les que presentaven lesions catalogades com CIN2 (58,82%). Es suggeria així un increment de la prevalença de VPH en orina en correlació a un major grau de lesió cervical. [143].

En comparar els diferents mètodes d'auto-presa de mostra per la detecció de VPH, Cho et al. observaven que les mostres vaginals eren més concordants amb les cervicals obtingudes per un professional, que les mostres urinàries. En concret, la detecció de VPH 16/18 en mostres vaginals auto-recollides presentava una coincidència quasi perfecta (κ 0,81-0,86) amb la presa cervical. Aquests resultats eren menors en la concordança entre VPH 16/18 en orina i VPH 16/18 cervical (κ 0,59-0,63). En ambdós casos, la detecció de VPH era menor que en els tests cervicals realitzats per personal sanitari. Els anteriors resultats van obtenir-se en en aplicar tres tècniques diferents (Real Time HR-S HPV, Anyplex II HPV i Cobas VPH) en els tres tipus de mostra (cervicals, vaginals i urinàries). (Figura 28). [144]

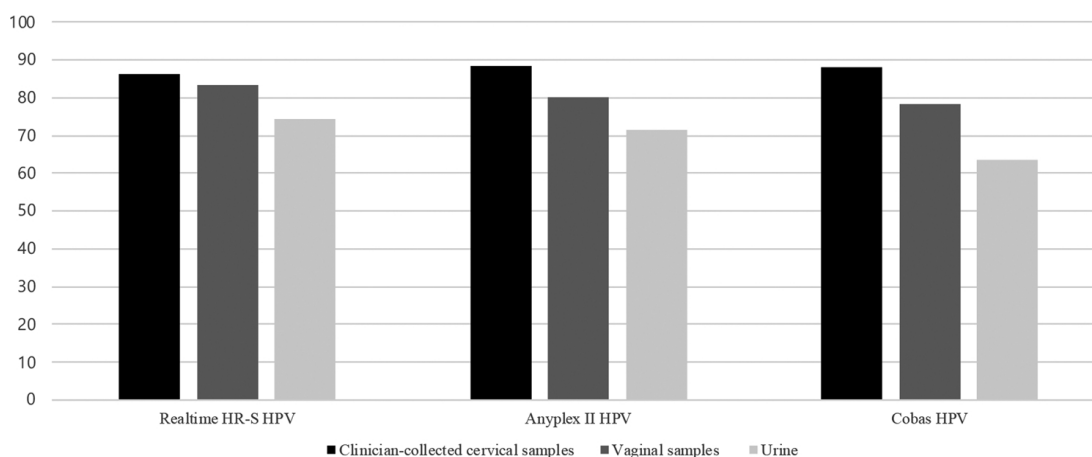


Figura 28. Taxes de VPH positiu segons el mètode de recollida de mostra (mostra cervical obtinguda pel professional, auto-presa vaginal, mostra d'orina) i segons el test de detecció de VPH (test de Se-jong-Medical RealTime HR-S HPV, test Seegene Anyplex II HPV 28 i Roche Cobas 4800 HPV). [144]

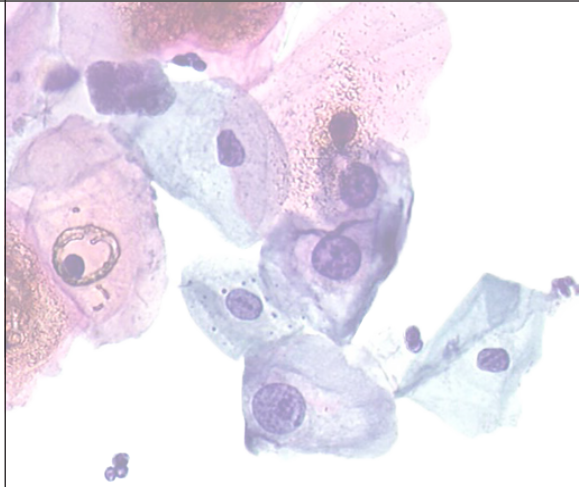
Sellers et al. comparaven els resultats obtinguts en tests de VPH (mètode de Càptura d'Híbrids II) en mostres auto-preses vaginals, vulvars i urinàries, respecte les proves cervicals realitzades per professionals sanitaris (Taula 3). Es confirmava de nou que els millors resultats s'obtenien quan el clínic realitzava l'obtenció de la mostra, amb una sensibilitat per la detecció de CIN2+ del 98,3% i una especificitat del 52,1%. Es reportava una disminució de la sensibilitat a mesura que augmentava la distància al cèrvix (vagina>vulva>orina) alhora que incrementava l'especificitat. La correlació (κ) observada amb la mostra cervical era de 0,76 en vagina, 0,55 a vulva i 0,41 en orina. En interrogar a les participants de l'estudi sobre el test preferit per l'obtenció de la mostra, l'orina destacava com la favorita, essent la primera opció pel 89,7% de les dones. [145]

Taula 3. Resultats en la detecció de VPH mitjançant el mètode de Captura d'Híbrids II en mostres auto-preses (vagina, vulva o orina) o obtingudes per un professional mèdic, en funció dels resultats colposcòpics (58 dones amb biòpsia diagnòstica per HSIL i 142 sense lesió HSIL) [145]

Specimen	Type of lesion; no. positive for HPV				Test indices; value, % (and 95% confidence interval)‡			
	HSIL	LSIL	Other§	Total	Sensitivity for HSIL	Specificity for HSIL	Positive predictive value	Negative predictive value
Cervical brush sample, collected by physician	57	18	50	125	98.3 (90.8–100.0)	52.1 (43.6–60.6)	45.6 (36.7–54.8)	98.7 (92.8–100.0)
Self-collected vaginal swab	50	19	47	116	86.2 (74.6–93.9)	53.5 (45.0–61.9)	43.1 (33.9–52.6)	90.5 (82.1–95.8)
Self-collected vulvar swab	36	17	36	89	62.1 (48.4–74.5)	62.7 (54.2–70.6)	40.4 (30.2–51.4)	80.2 (71.5–87.1)
Self-collected urine specimen	26	13	30	69	44.8 (31.7–58.5)	69.7 (61.5–77.1)	37.7 (26.3–50.2)	75.6 (67.3–82.7)

Tot i les limitacions observades en els tests de VPH en orina, sembla que aquest mètode podria ser una alternativa acceptable pel cribratge de càncer de cèrvix en dones que no acudeixen als controls ginecològics de forma rutinària [146]. Es tracta d'un test poc invasiu, que no requereix exploració ginecològica per l'obtenció de la mostra i que pot ser efectuat des del propi domicili. [147,148]. A més, és el mètode preferit entre els diferents mecanismes d'auto-presa de mostra, i la seva implementació ha demostrat un increment de participació respecte als programes de cribratge convencionals basats en la citologia cervical [145,146]. Finalment, cal destacar l'elevada correlació entre la detecció de VPH en orina i el cervical, així com l'alta sensibilitat i especificitat d'aquest test per diagnosticar lesions cervicals d'alt grau. [140,149]

2. HIPÒTESI





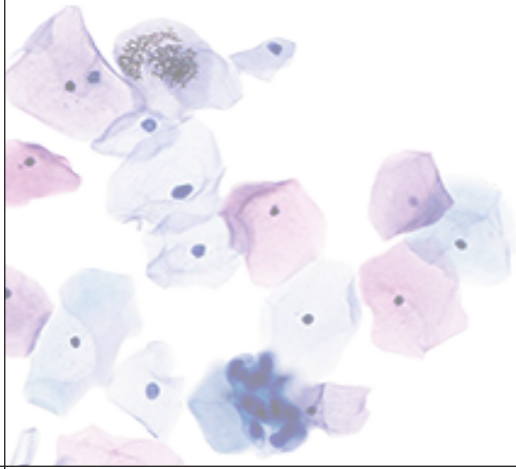
El càncer de cèrvix és una de les neoplàsies ginecològiques més freqüents a nivell mundial, comportant un greu problema mèdic i social. El seu origen es troba en la infecció pel Virus del Papil·loma Humà de tipus oncogènic, que es transmet principalment per via sexual [1]. La implementació de programes de cribratge ha implicat una dràstica disminució en la seva incidència i mortalitat, especialment en els països desenvolupats [2].

A Espanya, on es segueix un model de cribratge oportunista, s'estima que només el 70% de dones realitzen aquests programes de forma adequada [101]. Entre els motius que expliquen la manca d'assistència a aquests controls, destaquen diferències socio-demogràfiques, com edat més avançada [108,110], menor nivell educatiu, o pertànyer a una classe social més baixa [112,113]. Altres causes de la baixa participació inclouen factors associats amb la pròpia exploració ginecològica, com incomoditat, vergonya, o por al dolor, sovint relacionats amb l'obtenció de la mostra cervical pels mètodes convencionals [116,127].

La manca de cribratge previ, juntament amb una major pràctica de conductes de risc, comporta que la prevalença de càncer de cèrvix sigui major en determinats grups socials, com per exemple consumidores de drogues o treballadores sexuals. [150,151,152]

Una possible intervenció per incrementar la participació en els programes de cribratge és l'ús de mètodes d'auto-recollida de mostra per la detecció de VPH [119-121]. Dins d'aquestes opcions destaca la identificació del virus en orina, que presenta una gran correlació amb la seva presència en cèrvix. Cal remarcar a més, la facilitat en la presa de la mostra i l'alta acceptació entre les dones [123,134,145]. D'altra banda, s'observa un increment en la detecció viral en orina en relació a un major grau de lesió cervical [142,143].

La hipòtesi d'aquesta tesi planteja que la detecció de VPH en orina podria ser una alternativa a la citologia pel cribratge de càncer de cèrvix en dones amb conductes de risc per desenvolupar patologia cervical i control ginecològic insuficient.



3. OBJECTIUS

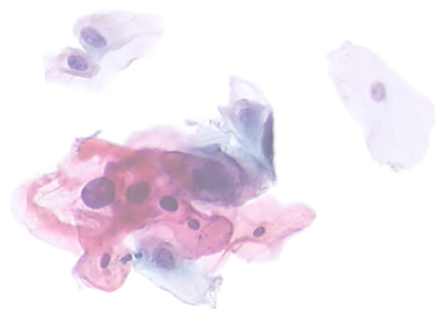
3.1. OBJECTIU PRINCIPAL

- **ANALITZAR** l'eficàcia, en termes de sensibilitat i especificitat, del test de determinació de VPH en orina respecte a la citologia cervical com a mètode de cribratge pel càncer de cèrvix.

3.2. OBJECTIUS SECUNDARIS

- **ESTIMAR** la prevalença de detecció de VPH en orina en la població d'estudi.
- **DETERMINAR** la prevalença de neoplàsia intraepitelial cervical (citològica i histològica) en la població estudiada.
- **IDENTIFICAR** possibles factors epidemiològics relacionats amb el diagnòstic de neoplàsia intraepitelial cervical i amb la detecció de VPH en orina.
- **AVALUAR** la concordança entre la detecció de VPH en orina i cèrvix.
- **CORRELACIONAR** els subtipus de VPH detectats en orina i els identificats a la citologia cervical.
- **COMPARAR** l'acceptabilitat del test de VPH en orina respecte a la citologia cervical entre les dones enquestades.
- **QUALIFICAR** el nivell de coneixements sobre VPH i patologia cervical de les dones incloses en l'estudi.

4. MATERIALS I MÈTODES



4.1. DISSSENY DE L'ESTUDI.

Es va dissenyar un estudi prospectiu observacional.

POBLACIÓ D'ESTUDI:

En una primera fase es van incloure dones que acudien de forma regular a la Unitat de Toxicomanies del Parc de Salut Mar, en concret al CAS Barceloneta i al CAS Fòrum. En una segona fase de l'estudi, es van incloure dones consumidores de tòxics o treballadores del sexe comercial, que acudien als Centres d'Atenció a la Salut Sexual i Reproductiva (PASSIR), o a Urgències de Ginecologia de l'àrea de referència de l'Hospital del Mar.

Totes les dones havien de complir els següents criteris d'inclusió:

- ≥ 18 anys
- ser sexualment actives o haver mantingut relacions sexuals en el passat
- darrer control citològic cervical > 3 anys

El càlcul de la mida de la mostra va ser de 164 subjectes, acceptant un risc alfa de 0,95 per una precisió de $\pm 0,05$ unitats en un contrast bilateral per una proporció estimada de patologia de 0,3 i assumint una població de 300 subjectes. També es va estimar una taxa de reposició del 10%.

CONSIDERACIONS ÈTIQUES:

El present estudi no comportava risc per les participants. Totes les dones a qui es va oferir participar rebien informació sobre el projecte, escrita i oral. La participació era voluntària. Abans de ser incloses en el protocol signaven un consentiment informat per expressar el seu acord. En el cas de resultats alterats en les proves diagnòstiques, s'oferia el seguiment i maneig habitual a la Unitat de Patologia Cervical del Servei de Ginecologia i Obstetrícia de l'Hospital del Mar.

L'estudi es va dur a terme segons els requeriments expressats en les normes internacionals relatives a la realització d'estudis epidemiològics, recollides en les International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies (Council for the International Organizations of Medical Sciences - CIOMS -, Ginebra, 1991), així com la declaració de Helsinki (Revisió de Fortaleza, Brasil, 2013).

L'estudi va ser registrat amb el número 2015/6040/I al CEIC-Parc de Salut MAR (Annex 1).

4.2. RECLUTAMENT I SEGUIMENT

El mes d'Octubre de 2015 es va iniciar el reclutament de pacients procedents dels CAS Barceloneta i Fòrum. En una primera visita, el personal del CAS (infermers/es i psiquiatres) explicava a les pacients que complien els criteris d'inclusió el funcionament de l'estudi. S'entregava també un document informatiu (Annex 2).

Aquelles dones que acceptaven participar, signaven un consentiment informat (Annex 3) amb dues còpies, una s'entregava al personal sanitari i l'altra era per les pacients. En aquesta primera visita, es recollia una mostra d'orina (primer raig de micció, sense neteja prèvia de genitals), que es remetia al servei d'Anatomia Patològica per la realització del test de detecció de VPH.

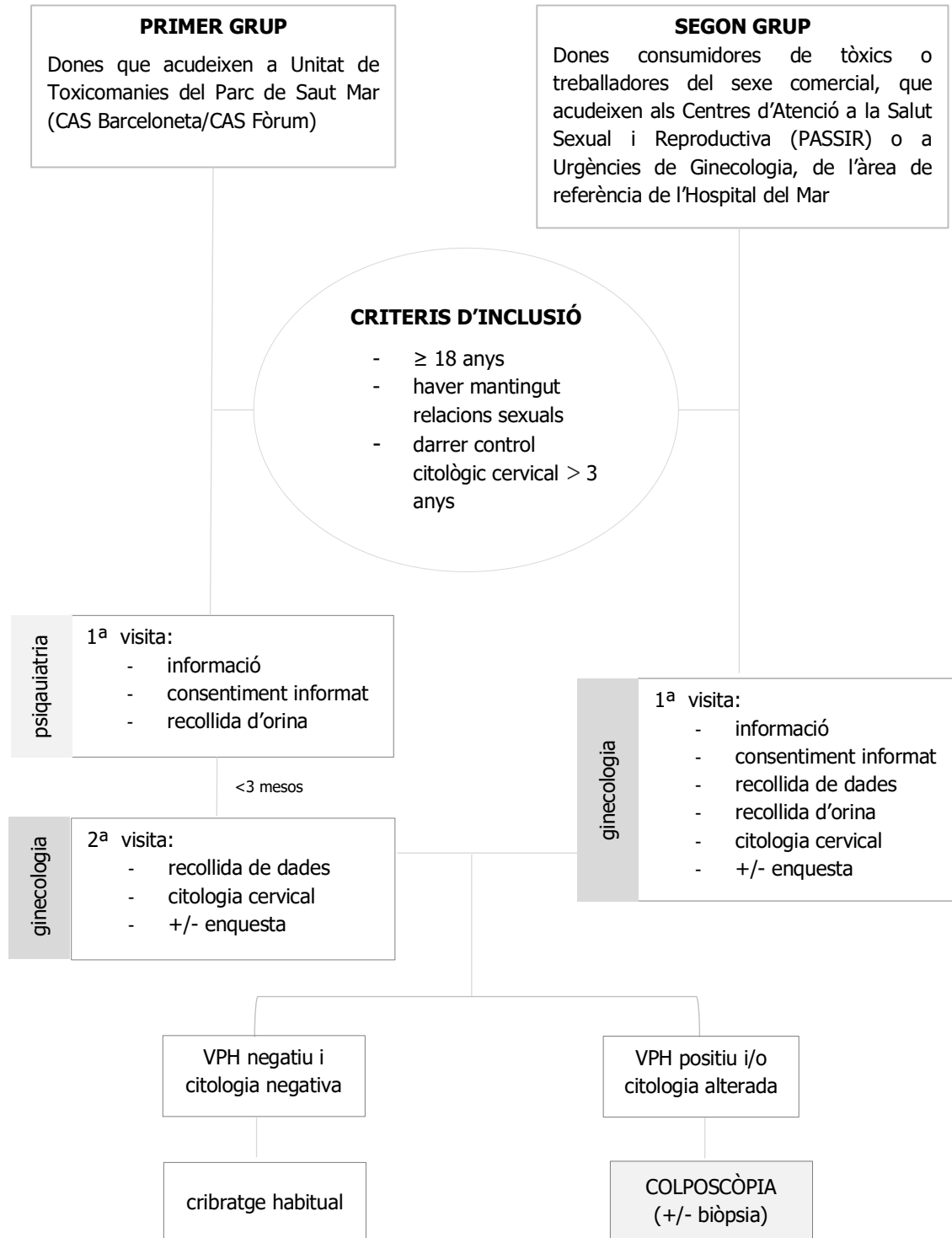
En el termini màxim de tres mesos, les pacients eren citades al Servei de Ginecologia. En aquesta segona consulta, es revisaven de nou els criteris d'inclusió, i es complimentava un qüestionari estructurat (Annex 4) sobre dades mèdiques i sociodemogràfiques. Posteriorment, es procedia a l'exploració ginecològica i a la realització d'una citologia cervical. En finalitzar aquesta visita, s'oferia a les dones l'opció de respondre una enquesta anònima (Annex 5) per avaluar els coneixements sobre el VPH i el cribratge del càncer de cèrvix, així com el grau d'acceptabilitat de les dues proves (recollida d'orina i citologia cervical).

Les dones que presentaven resultats negatius en orina i citologia finalitzaven l'estudi en aquest punt. Les pacients a qui es detectava VPH a l'orina i/o una citologia alterada ($\geq$ LSIL o ASCUS amb VPH d'alt risc positiu en la citologia), eren remeses a colposcòpia (+/- biòpsia) en el termini màxim de dos mesos.

Durant el primer any del protocol es va observar una escassa adherència, essent moltes les pacients que acceptaven participar en l'estudi i entregaven la mostra d'orina, però que no acudien al control ginecològic posterior. Per aquest motiu, a partir de Setembre de 2016 es van incloure també dones consumidores de tòxics o treballadores del sexe comercial, que acudien als Centres d'Atenció a la Salut Sexual i Reproductiva (PASSIR) o a Urgències de Ginecologia de l'àrea de referència de l'Hospital del Mar.

En les pacients afegides durant aquesta segona etapa de l'estudi, es van realitzar els mateixos procediments que en el primer grup, però la primera i la segona visita es feien en un mateix temps. Quedava així garantida la recollida d'orina i la realització de la citologia en totes les dones que acceptaven participar.

Tot i no assolir la mida mostral calculada en el disseny inicial del projecte, es va decidir aturar el seu reclutament el mes de Desembre de 2018 per dificultats en la recaptació.
(Algoritme 1)



Algoritme 1. Reclutament i seguiment de les pacients durant l'estudi

4.3. VARIABLES

Les variables considerades per l'estudi es poden classificar en tres grups:

- A) **MÈDIQUES I SOCIODEMOGRÀFIQUES:** aquestes dades es van recollir en un qüestionari estructurat realitzat durant la visita ginecològica. Es va obtenir informació sobre l'edat, el país d'origen, el nivell d'estudis o la professió actual. Es va anotar també el tipus de tòxic consumit, detallant el nombre de cigarretes/dia en les pacients fumadores. En registrar el tipus de substància consumida, cal recordar que algunes dones van ser incloses en l'estudi per ser treballadores sexuals, i que no totes elles eren usuàries de drogues. També es van admetre dones que acudien a la Unitat de Toxicomanies per deshabituació de consum de tabac, tot i no ser aquest considerat una droga d'abús en l'actualitat. A més, es va interrogar sobre la paritat, l'ús de mètodes anticonceptius (i específicament el temps de tractament amb mètodes hormonal), l'edat d'inici de les relacions sexuals i el nombre de parelles sexuals (totals i en el darrer any). En preguntar sobre els antecedents de malalties de transmissió sexual van obtenir-se respostes ambíguës, pel que finalment només es va tenir en compte el VIH en aquesta categoria.
- B) **BIOLÒGIQUES:**
- **MOSTRA D'ORINA:** es va realitzar detecció de VPH amb els mètodes COBAS 4800 (Roche) i HVP28 Anyplex II (Seegene).
 - **CITOLOGIA CERVICAL:** per definir les troballes citològiques es va aplicar la nomenclatura segons la terminologia Bethesda, distingint entre citologia normal (NPCM), atípia escamosa de significat incert (ASCUS), lesió de baix grau (L-SIL) i lesió d'alt grau (H-SIL). De forma complementària es va determinar la presència de VPH a la mateixa mostra cervical mitjançant el test de detecció de VPH COBAS 4800.
 - **BIÒPSIA CERVICAL:** mostra obtinguda mitjançant colposcòpia. Es va distingir entre absència de lesió histològica i lesió intraepitelial en els diferents graus de severitat (CIN1, CIN2, CIN3).
- C) **CONEIXEMENTS I ACCEPTABILITAT:** enquesta individual i anònima per avaluar els coneixements de les participants sobre el VPH i el cribratge del càncer de cèrvix. L'enquesta va ser adaptada a partir d'un qüestionari validat sobre els coneixements de la infecció pel Virus de la Hepatitis C (VHC) [153].

Les respostes possibles es categoritzaven en: “vertader”, “fals” i “no ho sé”. Per cada resposta correcta s’atorgava un punt, podent ésser la puntuació total entre 0 i 21 punts. En funció del nombre de respostes correctes, errònies o desconegudes, es van establir diferents categories. Quan més de la meitat de les dones responien correctament, es considerava que la pregunta feia referència a aspectes coneguts del VPH. Quan la resposta més freqüent entre les tres possibles era “no ho sé”, es classificaven com a aspectes desconeguts. Finalment, quan la majoria de dones s’equivocaven en la resposta, es classificava com a creença errònia.

En la mateixa fase es completava una Escala Visual Analògica (EVA), adaptada per conèixer el dolor, incomoditat, sensació de pèrdua de control o de vulnerabilitat, de les dues proves realitzades (orina i citologia cervical). La puntuació variava de 0 a 10, essent 0 el mínim i 10 el màxim.

Finalment, s’interrogava sobre el motiu pel qual la dona no realitzava els controls ginecològics de forma adequada.

Les anteriors variables van ser recollides i transferides a una base de dades especialment dissenyada per aquest estudi, permetent la seva posterior anàlisi.

4.4. DEFINICIONS

Els resultats de les dades analitzades es van categoritzar seguint els següents criteris (taula 4):

Taula 4. Definicions de les variables biològiques analitzades

Test de VPH en orina	NEGATIU	- no detecció de VPH - detecció de VPH de baix risc (Anyplex II)	
	POSITIU	- detecció de VPH 16, 18 o no 16/18 d'alt risc (COBAS 4800) - detecció de VPH d'alt risc (Anyplex II)	
Citologia cervical	NORMAL	NPCM o ASCUS (si VPH cervical negatiu)	
	PATOLÒGICA	Baix grau	L-SIL, ASCUS (si VPH cervical positiu)
		Alt grau	H-SIL, ASC-H
Biòpsia cervical	NEGATIVA	No patologia	
	PATOLÒGICA	Baix grau	CIN1
		Alt grau	CIN2 i CIN3

Es van incloure en l'estudi totes les dones que van complir les etapes del protocol establert, descartant-se patologia cervical en els casos que presentaven un test de VPH en orina i una citologia negatiu, i establint-se com a diagnòstic definitiu el resultat de la biòpsia cervical quan aquesta estava indicada.

4.5. ANÀLISI DE LES MOSTRES BIOLÒGIQUES

4.5.1. MOSTRA D'ORINA

Les pacients realitzaven una micció en un pot estàndard de recollida d'orina. Es remarcava la importància de recollir el primer raig d'aquesta, sense neteja prèvia dels genitals. La mostra era immediatament transferida a un vial amb una solució de preservació i enviada al laboratori de Biologia Molecular. Un cop allí es centrifugava i amb el pellet obtingut es realitzava l'extracció i l'anàlisi del DNA viral.

Durant la primera etapa del projecte, el test emprat per la detecció de VPH en orina va ser el mètode COBAS 4800 (Roche Molecular Diagnosis), sistema automàtic de detecció de VPH basat en una reacció de PCR a temps real. El resultat d'aquesta prova (positiu o negatiu) distingeix entre genotip 16, genotip 18 i altres VPH d'alt risc (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 i 68). S'utilitza una beta-globulina com a control intern de cada mostra. [21,21]

Per modificacions en la disponibilitat del laboratori, en una segona fase del projecte es va emprar el test ANYPLEX II HPV28 (Seegene Technologies) com a mitjà per detectar el VPH en orina. Aquest mètode, de característiques similars al COBAS 4800, es basa en la realització de dues reaccions de PCR que permeten l'ampliació simultània, detecció i diferenciació d'àcids nucleics diana de diversos tipus de VPH. A més, també utilitza la beta-globulina humana com a control intern per assegurar la purificació d'ADN i verificar la reacció de PCR. El test ANYPLEX II HPV28 conté dues reaccions basades en la tècnica Múltiplex pel diagnòstic de VPH: A (detecta els VPH tipus 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 i 68, d'alt risc) i B (detecta els VPH tipus 26, 53, 69, 73, 82 i 9, d'alt risc, i els VPH tipus 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, de baix risc).

[144]

4.5.2. CITOLOGIA CERVICAL

Les mostres citològiques van ser preses amb el pinzell Cervex-Brush (Dispositius Mèdics Rovers, Oss, Països Baixos), introduint el raspall a través de l'orifici cervical extern per arribar a la zona de transició i girant-lo suaument diverses vegades. Posteriorment el raspall era inserit en un vial per citologia líquida Thin Prep (Hologic, Malborough, MA; US) on s'agitava per assegurar que les cèl·lules s'alliberessin correctament. Aquests vials contenen 30 ml d'una solució líquida Preserv Cyt que permet la fixació i conservació de les cèl·lules, facilitant-ne l'estudi morfològic i molecular. D'aquesta manera és possible l'estudi de les mostres des del dia següent de la seva obtenció fins setmanes més tard d'aquesta (o anys si es conserven congelades a -75°C).

Un cop al laboratori, s'utilitzava una tècnica automàtica basada en la dispersió de les cèl·lules en un líquid fixador mitjançant un filtre i la impactació de les cèl·lules en un portaobjectes. Posteriorment es realitzava una tinció automàtica de Papanicolau amb control de líquids (1cc de cada un dels líquids per preparació a tenyir). Finalment es procedia a una lectura automàtica a través del Imager, que llegia tota la preparació i seleccionava 22 camps en tots els casos. La posterior interpretació la realitzaven el citotècnic i el citopatòleg.

De forma addicional, es va procedir a la detecció de VPH cervical de 54 dones mitjançant el test COBAS 4800 (Roche), utilitzant el mateix vial de la citologia [21,22]

4.5.3. BIÒPSIA DE CÈRVIX

Les mostres histològiques van ser obtingudes a través de biòpsies dirigides per colposcòpia. Es transferien a vials amb una solució de formalina al 10% i eren processades amb parafina per l'anàlisi i emmagatzematge. Es van realitzar talls dels blocs obtinguts de 3-5 μ de gruix i es van tenyir amb Hematoxilina-Eosina.

4.6. ANÀLISI ESTADÍSTICA

En primer lloc es va realitzar una anàlisi descriptiva de les variables clíniques i patològiques de les pacients, calculant les mitjanes i les desviacions estàndard per les variables quantitatives, i les freqüències absolutes i relatives per les variables qualitatives.

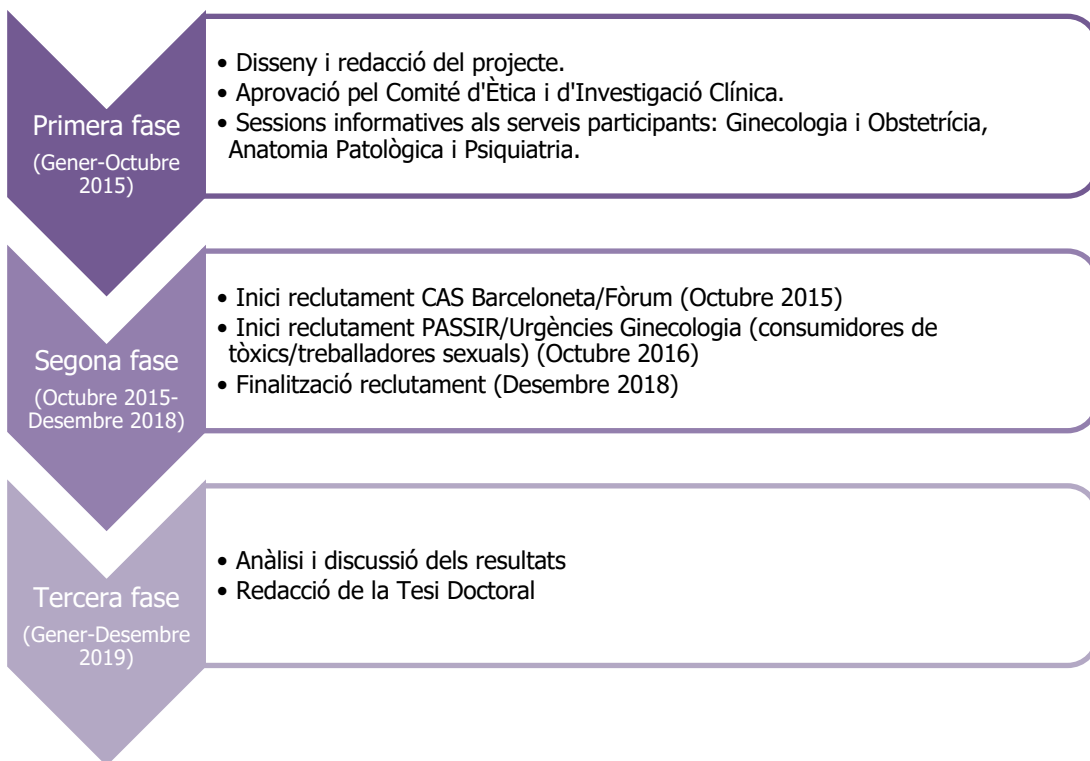
Per avaluar l'associació entre les variables explicatives i la positivitat o negativitat dels diferents mètodes estudiats, es va emprar el test de T-Student i la prova d'independència de Khi-quadrat. D'altra banda va calcular-se l'Odds-Ratio i es va avaluar la significació estadística mitjançant el mètode midp. Es va utilitzar el test de McNemar per comparar les sensibilitats i especificitats de les diferents proves.

Per comparar els valors obtinguts en l'escala d'EVA dels diferents tests es van aplicar les proves aparellades T de Student i de Wilcoxon.

L'anàlisi estadístic es va executar amb el programa obert i lliure R. El codi de d'aquestes anàlisis està disponible i per tant, és reproduïble. L'error de tipus I es va fixar en $\alpha=0.05$.

4.7. CRONOGRAMA

Les etapes en què es va desenvolupar el projecte es descriuen en l'Algoritme 2.



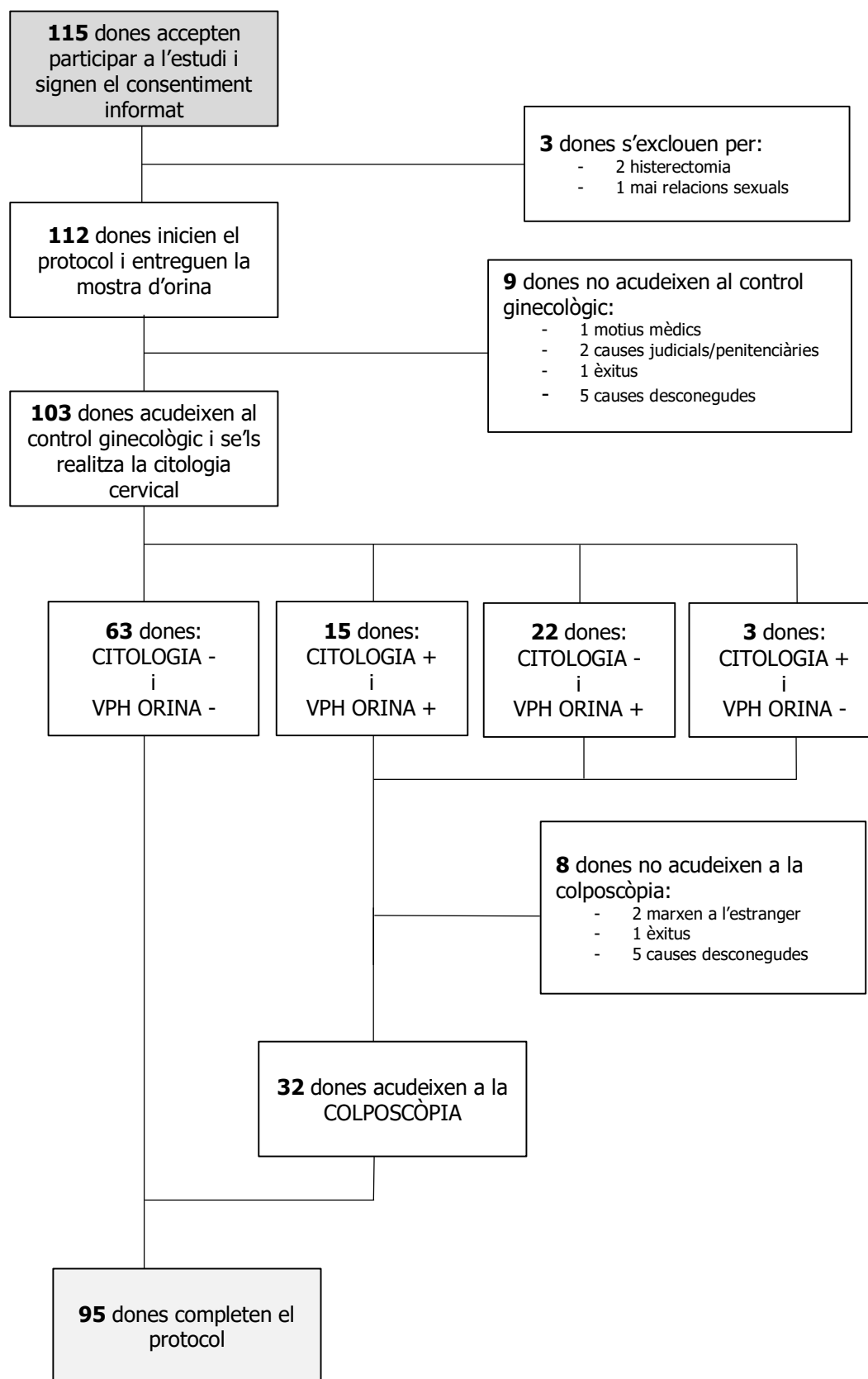
Algoritme 2. Cronograma del projecte de Tesi Doctoral

5. RESULTATS



5.1. POBLACIÓ D'ESTUDI

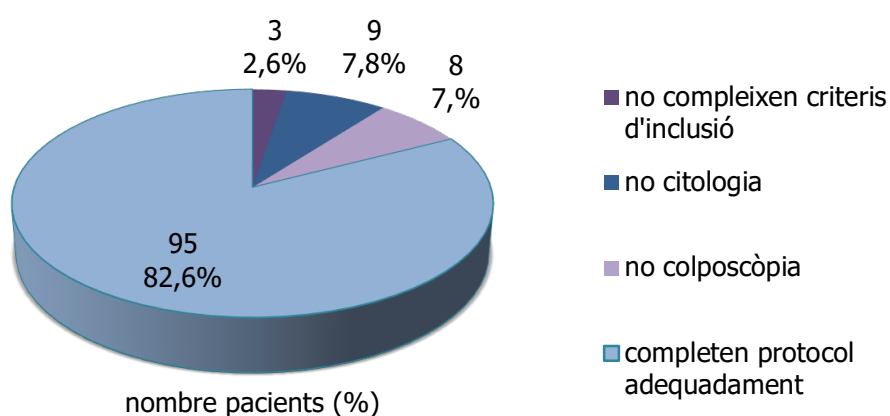
Del mes d'Octubre de 2015 al mes de Desembre de 2018, 115 dones procedents dels diferents punts de reclutament van acceptar participar en l'estudi. Totes elles van ser degudament informades i van signar i entregar el consentiment informat. Finalment, 95 dones van completar el protocol de forma correcta, essent 63 d'aquestes (66,3%) negatives tant en la detecció de VPH en orina com en la citologia cervical. Les 32 participants restants (33,7%) van resultar positives per VPH en orina i/o van presentar una citologia cervical alterada, pel que es van remetre a realitzar una colposcòpia. (Algoritme 3)



Algoritme 3. Diagrama de flux de la població d'estudi

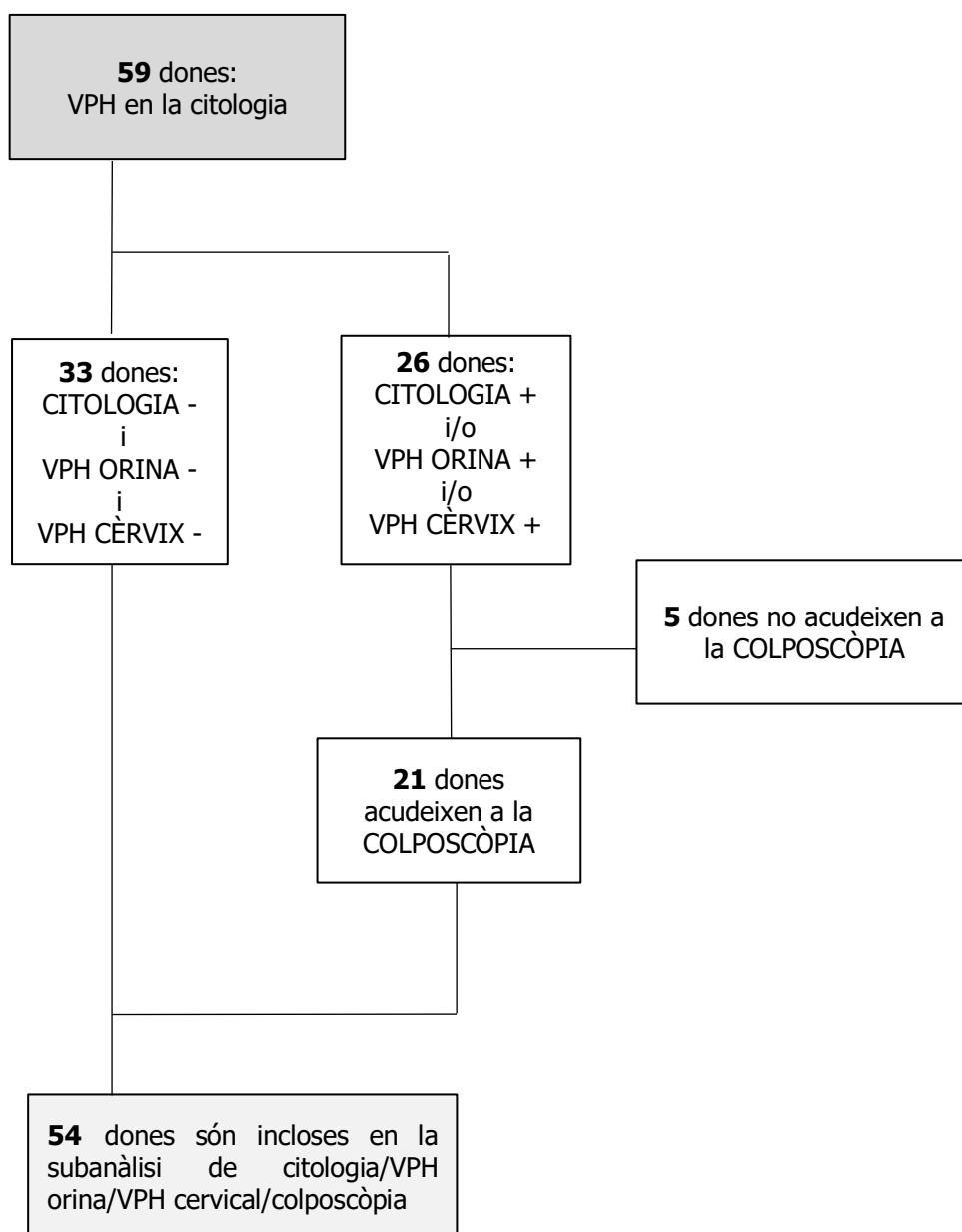
Com es pot objectivar, el 82,6 % de les dones que van acceptar participar en l'estudi el van finalitzar correctament (Gràfic 1). Cal remarcar que 103 dones (89,6%) van realitzar la mostra d'orina i la citologia cervical. Tot i no assolir la mida mostral calculada en el disseny inicial del projecte, es va decidir aturar el seu reclutament el mes de Desembre de 2018 per dificultats en la recaptació.

Compliment del seguiment en la població d'estudi



Gràfic 1. Seguiment del protocol per les pacients de l'estudi

De forma addicional es va analitzar la detecció de VPH cervical en 59 de les 103 dones de qui es disposava mostra d'orina i de cèrvix. 54 d'aquestes van completar el protocol correctament. Entre elles, 33 dones van ser negatives per la detecció de VPH en orina i cèrvix i es van descartar alteracions en la citologia cervical. Les 21 participants restants mostraven algun dels resultats alterats, pel que es van remetre a colposcòpia. (Algoritme 4)



Algoritme 4. Diagrama de flux de la població d'estudi inclosa en la subanàlisi del VPH cervical

Per completar l'estudi, es va oferir respondre un qüestionari anònim per valorar els coneixements sobre VPH i l'acceptabilitat de la prova d'orina respecte a la citologia a les 103 dones que havien realitzat els dos tests. Només 49 participants van emplenar i retornar aquest document de forma correcta.

5.2. DESCRIPCIÓ DE LA MOSTRA

Les característiques epidemiològiques de les 95 dones que van ser incloses en l'estudi es recullen de forma descriptiva a la Taula 5.

Taula 5. Característiques epidemiològiques de la població d'estudi

VARIABLE	N	%
Edat (N=95)		
Mitja ± desviació estàndard (rang)	42,5±13,4 (19-70)	
≤30 anys	23	24,2
31-45 anys	35	36,8
46-65 anys	32	33,7
>65 anys	5	5,3
Lloc d'origen (N=95)		
Europa	79	83,2
Amèrica central/sud	8	8,4
Àfrica	6	6,3
Àsia	2	2,1
Nivell d'estudis (N=95)		
Primària	39	41,1
Secundària	33	34,7
Universitat	23	24,2
Situació laboral* (N=95)		
No treballa	25	26,3
Estudiant	1	1,1
Pensionista	7	7,4
Treballadora sexual	9	9,5
Treball no qualificat	29	30,5
Tècnica/professional de nivell mitjà	8	8,4
Professional científica o intel·lectual	16	16,8
Tabac (N=95)		
No	15	15,8
Sí	80	84,2
<10 cig/dia	30	37,5
10-20 cig/dia	14	17,5
21-40 cig/dia	28	35,0
>40 cig dia	8	10,0
Tòxic consumit (N=89)		
Tabac	17	17,9
Cànnabis	21	22,1
Alcohol	18	18,9
Cocaïna	7	7,4
Opiacis	3	3,2
Vàries (no tabac)	23	24,2

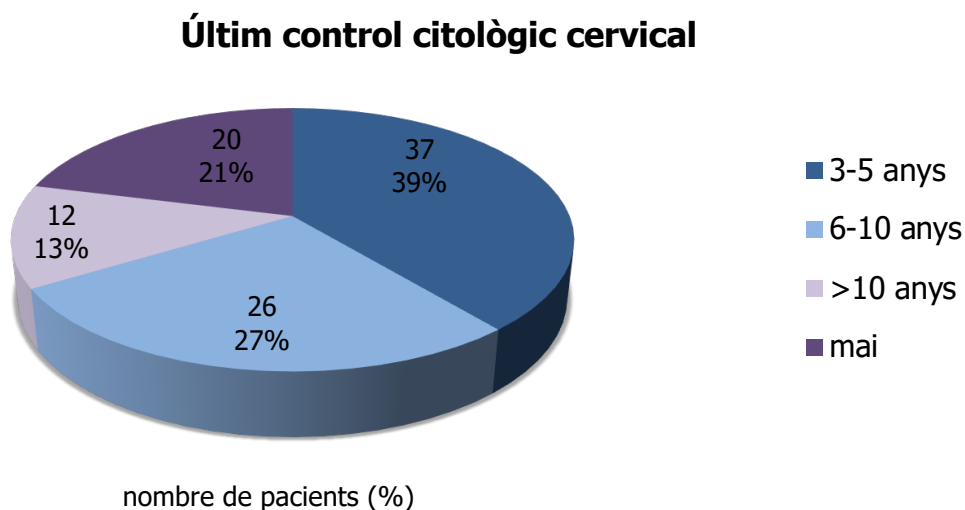
Paritat (N=95)			
	Nul·lípara	43	45,3
	Múltipara	52	54,7
	1 fill	21	40,4
	>1 fill	31	59,6
Mètode anticonceptiu (N=95)			
	Res/ <i>coitus interruptus</i>	48	50,5
	Preservatiu	31	32,6
	DIU	4	4,2
	Vasectomia/LT	3	3,2
	Anticoncepció hormonal	9	9,5
Antecedent d'anticoncepció hormonal (N=95)			
	No	49	51,6
	Sí	46	48,4
	<10 anys	34	73,9
	10-20 anys	9	19,6
	>20 anys	3	6,5
Edat d'inici de les relacions sexuals (N=93)			
	Mitja ± desviació estàndard (rang)	16,9 ± 3,02 (7-28)	
	<18 anys	60	64,5
	≥18 anys	33	35,5
Parelles sexuals totals (N=93)		N=93	
	<5 parelles	32	34,4
	5-10 parelles	21	22,6
	11-30 parelles	21	22,6
	>30 parelles	19	20,4
Afecte de VIH (N=95)			
	No	88	92,6
	Sí	7	7,4

* Adaptació de la Classificació Nacional d'Ocupacions (CNO-2011)

L'edat mitjana de les pacients analitzades va ser de 42,5 anys ($\pm 13,4$). La majoria de dones procedien de països europeus (83,2%), essent sobretot dones autòctones (61 espanyoles). Destaca que el 41,1% de les participants tenien estudis primaris, i que el 56,8% no treballaven o ho feien en feines no qualificades. 9 de les dones exercien la prostitució i es van incloure per aquest motiu a l'estudi, encara que 6 d'aquestes (6,3%) no consumien tòxics.

Cal recalcar l'elevat nombre de fumadores (84,2%), entre les quals el 37,9% de més d'un paquet de tabac (20 cigarretes) diari. La droga més consumida de forma independent va ser el cànnabis (22,1%), però el 24,2% de les dones consumien més d'un tòxic, sense tenir en compte el tabac com un d'aquests. Entre els mètodes anticonceptius, tot i que el 32,6% referien usar preservatiu, el 50,5% prescindien de cap mitjà. El 64,5% relataven haver iniciat les relacions sexuals abans de la majoria d'edat (18 anys). Finalment, 7 dones de l'estudi (7,4%) eren pacients portadores del Virus de la Immunodeficiència Humana.

Totes les dones feia més de tres anys que havien realitzat el darrer control citològic, ja que aquest era un dels motius d'inclusió, però no totes havien fet el mateix seguiment ginecològic previ (Gràfic 2).



Gràfic 2. Anys des de la darrera citologia cervical

5.3. DESCRIPCIÓ DE LES TROBALLES PATOLÒGIQUES: ANÀLISI DE LES VARIABLES BIOLÒGIQUES

A continuació es procedeix a la descripció dels resultats obtinguts en el test de detecció de VPH en orina, la citologia cervical, i la biòpsia de cèrvix.

5.3.1. DETECCIÓ DE VPH EN ORINA

La Taula 6 recull els resultats de la detecció de VPH en orina de les dones incloses en l'estudi. Destaca que el 30,5% (n=29) de les mostres d'orina van ser positives per VPH d'alt risc. Els virus més detectats van ser els no-16/18, identificats en el 58,6% (n=17) dels casos positius. Només en 3 de les 95 pacients es va observar el VPH-18, i va ser de forma concomitant a la infecció per altres virus d'alt risc.

Taula 6. Distribució dels diferents tipus de VPH aïllats en la mostra d'orina

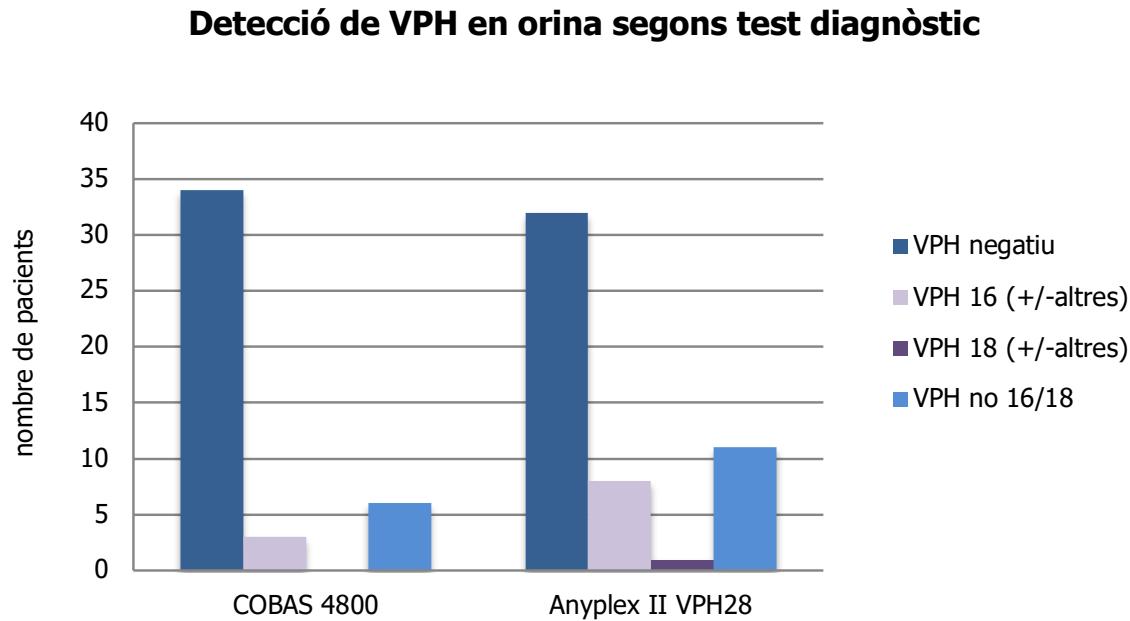
VPH en orina	N=95	%
Negatiu	66	69,5
Positiu	29	30,5
16	2	6,9
18	0	0
No 16/18	17	58,6
16 + no 16/18	7	24,1
18 + no 16/18	1	3,4
16+18+ no 16/18	2	6,9

Per valorar de forma aïllada l'efecte del VPH-16 es van agrupar tots els casos en que s'havia identificat aquest virus, independentment dels altres tipus diagnosticats. Tot i així, els VPH no-16/18 es van mantenir com els subtipus més detectats en orina (58,6%). Les dones positives per VPH-16 van sumar el 38,0% de casos. (Taula 7)

Taula 7. Tipus de VPH detectat en orina en els casos positius. Agrupació dels casos amb VPH-16.

Subtipus de VPH	N=29	%
16 (± altres virus)	11	38,0
18 i altres	1	3,4
No 16/18	17	58,6

Al Gràfic 3 es pot observar la distribució dels genotips en funció del test de detecció de VPH en orina utilitzat (COBAS 4800 o Anyplex VPH28).



Gràfic 3. Distribució dels genotips de VPH detectats en orina en funció del test diagnòstic utilitzat

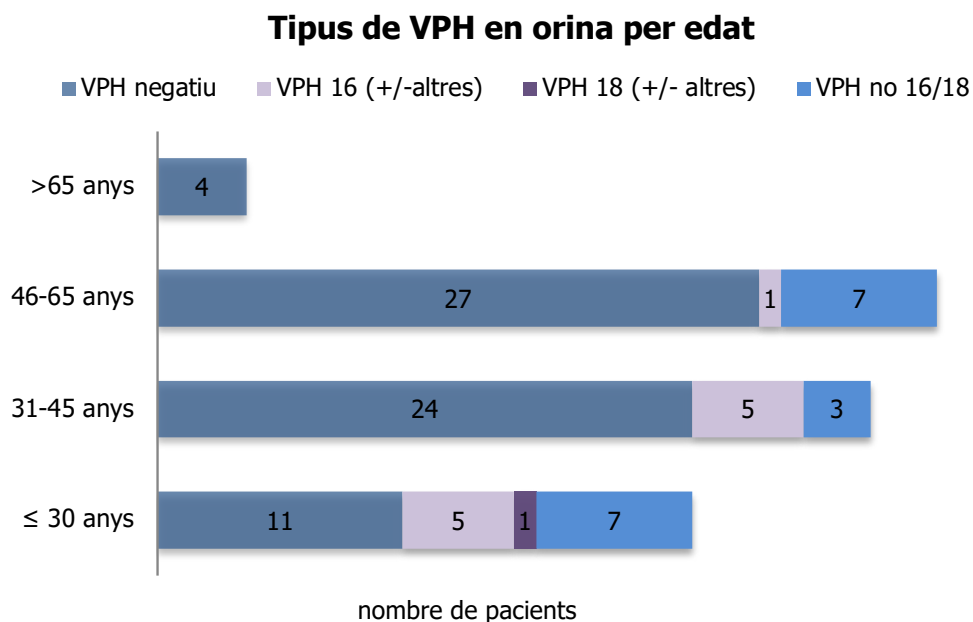
En relacionar els resultats de la detecció de VPH en orina amb les diferents variables epidemiològiques estudiades (Taula 8), destacaven les següents troballes:

Taula 8. Relació entre detecció de VPH en orina i variables epidemiològiques estudiades

	VPH negatiu (N=66)	VPH positiu (N=29)	OR (IC 95%)	p
Edat (mitja ± DE)				
	44,9 ± 13,1	37,1 ± 12,7	0,95 [0,92; 0,99]	0,008
Nivell d'estudis N (%)				
Primària	30 (76,9%)	9 (23,1%)	Referència	0,417
Secundària	21 (63,6%)	12 (36,4%)	1,88 [0,67; 5,47]	
Universitat	15 (65,2%)	8 (34,8%)	1,76 [0,55; 5,65]	

Ocupació laboral N (%)				
No treballa	17 (68,0%)	8 (32,0%)	NaN	0,504
Pensionista	6 (85,7%)	1 (14,3%)		
Treballadores del sexe comercial	6 (66,7%)	3 (33,3%)		
Treballadores no qualificades	21 (72,4%)	8 (27,6%)		
Tècniques i professionals de nivell mitjà	7 (87,5%)	1 (12,5%)		
Professionals científiques o intel·lectuals	9 (56,2%)	7 (43,8%)		
Estudiants	0 (0,0%)	1 (100%)		
Nombre de fills N (%)				
Cap	26 (60,5%)	17 (39,5%)	Referència	0,034
1 fill	13 (61,9%)	8 (38,1%)	0,95 [0,31; 2,78]	
>1 fill	27 (87,1%)	4 (12,9%)	0,24 [0,06; 0,75]	
Mètode anticonceptiu N (%)				
Cap	36 (75,0%)	12 (25,0%)	NaN	0,174
Preservatiu	17 (54,8%)	14 (45,2%)		
Mètode hormonal	6 (66,7%)	3 (33,3%)		
Dispositiu intrauterí	4 (100,0%)	0 (0,0%)		
Lligadura tubàrica/vasectomia	3 (100,0%)	0 (0,0%)		
Antecedent d'anticoncepció hormonal N (%)				
No	32 (65,3%)	17 (34,7%)	Referència	0,492
Sí	34 (73,9%)	12 (26,1%)	0,67 [0,27; 1,62]	
Nombre d'anys d'anticoncepció N (%)				
Mai	32 (65,3%)	17 (34,7%)	Referència	0,324
<10 anys	26 (76,5%)	8 (23,5%)	0,59 [0,21; 1,56]	
10-20 anys	7 (77,8%)	2 (22,2%)	0,57 [0,07; 2,76]	
>20 anys	1 (33,3%)	2 (66,7%)	3,46 [0,26; 1,14]	
Edat d'inici relacions sexuals (mitja ± DE)				
	17,1 (± 3,28)	16,5 (± 2,37)	0,94 [0,80; 1,09]	0,338
Nombre de parelles sexuals N (%)				
<5	27 (84,4%)	5 (15,6%)	Referència	0,049
5-10	14 (66,7%)	7 (33,3%)	2,63 [0,69; 10,07]	
>10	23 (57,5%)	17 (42,5%)	3,85 [1,28; 13,5]	
VIH N (%)				
No	61 (69,3%)	27 (30,7%)	Referència	1,000
Sí	5 (71,4%)	2 (28,6%)	0,94 [0,12; 4,89]	
Última citologia N (%)				
3-5 anys	24 (64,9%)	13 (35,1%)	Referència	0,142
6-10 anys	22 (84,6%)	4 (15,4%)	0,35 [0,08; 1,17]	
>10 anys	9 (75,0%)	3 (25,0%)	0,64 [0,12; 2,65]	
mai	11 (55,0%)	9 (45,0%)	1,50 [0,48; 4,66]	

Es va objectivar una edat mitja significativament superior entre les dones que presentaven un VPH negatiu en orina, respecte aquelles amb un VPH positiu ($p=0,008$). En distribuir-les en diferents franges d'edat, també es va trobar un augment en la detecció de VPH en orina en les més joves. En cap de les dones majors de 65 anys es va identificar VPH en orina. Per contra, el virus es va aïllar en el 22,9% de les dones que tenien entre 46 i 65 anys, en el 25,0% entre els 31 i els 45 anys, i en el 54,2% de les menors de 30 anys (Gràfic 4). En el grup de 46 a 65 anys, els virus més prevalents van ser els no-16/18 (87,5%). En les menors de 45 anys, la distribució viral va ser més homogènia, i tant VPH-16 com VPH no-16/18 van representar el 47,6%.



Gràfic 4. Distribució de genotips de VPH en orina en funció de l'edat

L'associació entre el nombre de fills i la positivitat del test de VPH en orina va ser estadísticament significativa ($p=0,034$), així com també va ser-ho el nombre de parelles sexuals que reportaven haver tingut les dones en el decurs de la seva vida ($p=0,049$). Tot i que es va constatar que les dones amb VPH positiu en orina iniciaven les relacions sexuals abans que les que eren negatives per la detecció viral (16,5 anys vs 17,1 anys), aquestes diferències no van ser estadísticament significatives. Tampoc van ser-ho el nombre d'anys respecte la darrera citologia cervical, però destacava que el 45% de les dones que no havien realitzat mai aquest control ginecològic eren positives per VPH en orina.

No es van observar diferències estadísticament significatives en les altres variables sociodemogràfiques estudiades. Les dades obtingudes van ser insuficients per calcular les Odds Ratio de les categories «ocupació laboral» i «mètode contraceptiu».

A continuació (Taula 9) es va relacionar la detecció de VPH en orina amb el tipus de tòxic consumit per les usuàries, essent aquest un dels criteris d'inclusió a l'estudi (excepte en dones treballadores sexuals). Els resultats d'aquesta associació no van assolir la significació estadística.

Taula 9. Relació entre el tipus de tòxic consumit i la detecció de VPH en orina

	VPH negatiu N (%)	VPH positiu N (%)	OR (IC 95%)	p
Tòxic				
Cap	3 (50,0%)	3 (50,0%)	Referència	0,453
Tabac	11 (64,7%)	6 (35,3%)	0,56 [0,07; 4,20]	
Cànnabis	13 (61,9%)	8 (38,1%)	0,63 [0,09; 4,46]	
Alcohol	16 (88,9%)	2 (11,1%)	0,14 [0,01; 1,31]	
Cocaïna	5 (71,4%)	2 (28,6%)	0,44 [0,03; 4,59]	
Opiacis	2 (66,7%)	1 (33,3%)	0,56 [0,01; 10,8]	
Vàries *	16 (69,6%)	7 (30,4%)	0,45 [0,06; 3,21]	

* S'inclouen en aquesta categoria dones consumidores de més d'un tòxic, sense tenir en compte el tabac com un d'aquests

També es va analitzar de forma aïllada l'efecte del tabac en la detecció de VPH en orina (Taula 10). No es van observar diferències estadísticament significatives en funció del consum d'aquest tòxic quan s'estudiava de forma dicotòmica (fumador/no fumador). Per contra, destacava que les dones fumadores que presentaven un major consum de cigarretes eliminaven més VPH en orina ($p=0,005$).

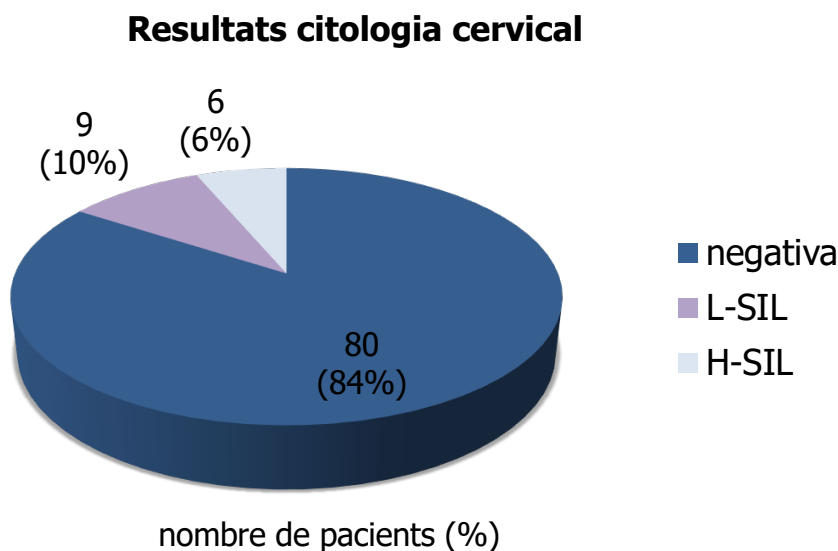
Taula 10. Relació entre el consum de tabac i la detecció de VPH en orina

	VPH negatiu N (%)	VPH positiu N (%)	OR (IC 95%)	p
Tabac				
No	9 (60,0%)	6 (40,0%)	Referència	0,379
Sí	57 (71,2%)	23 (28,7%)	0,60 [0,19; 2,03]	
Nombre de cigarretes/dia				
0	9 (60,0%)	6 (40,0%)	Referència	0,005
< 10 cigarretes	25 (83,3%)	5 (16,7%)	0,31 [0,07; 1,31]	
10-20 cigarretes	4 (28,6%)	10 (71,4%)	3,52 [0,76; 19,0]	
21-40 cigarretes	22 (78,6%)	6 (21,4%)	0,42 [0,10; 1,72]	
> 40 cigarretes	6 (75,0%)	2 (25,0%)	0,53 [0,06; 3,46]	

5.3.1.1. AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA DEL TEST DE VPH EN ORINA PER LA DETECCIÓ DE SIL EN LA CITOLOGIA

5.3.1.1.1. PREVALENÇA D'ALTERACIONS EN LA CITOLOGIA CERVICAL

Entre les 95 dones estudiades, 80 (84,2%) van presentar una citologia cervical normal o negativa. 15 (15,8%) de les participants van mostrar alteracions citològiques: 9 (9,5%) van ser diagnosticades de lesions cervicals de baix grau (L-SIL) i 6 (6,3%) van catalogar-se com lesions preneoplàsiques o d'alt grau citològiques (H-SIL). (Gràfic 5)

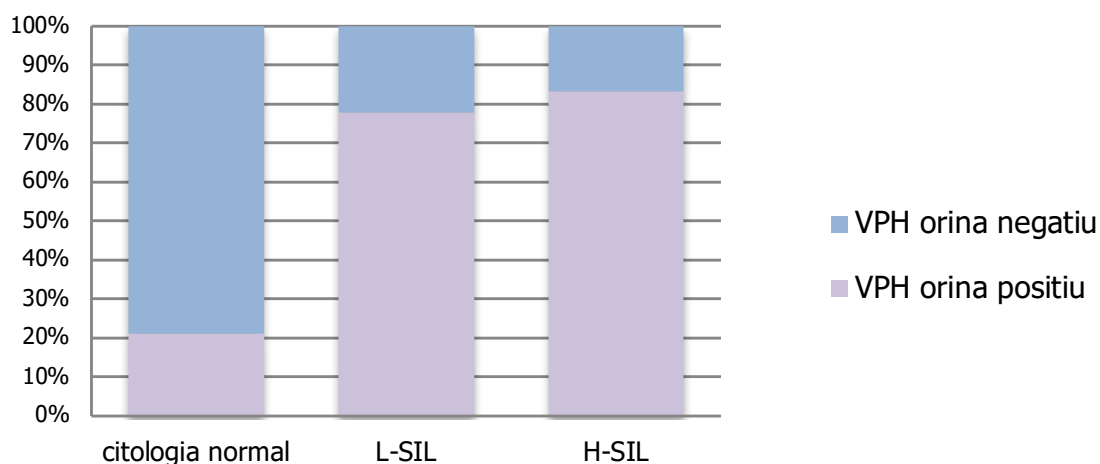


Gràfic 5. Resultat de les citologies realitzades en les 95 participants

5.3.1.1.2. RELACIÓ ENTRE ELS RESULTATS DEL TEST DE VPH EN ORINA I LA CITOLOGIA CERVICAL

El VPH en orina va ser positiu en el 21,2% de dones amb citologies negatives, en el 77,8% de les pacients amb lesions cervicals de baix grau i en el 83,3% de les que van ser diagnosticades de lesions cervicals d'alt grau citològic (Gràfic 6).

Detecció del VPH en orina-citologia cervical



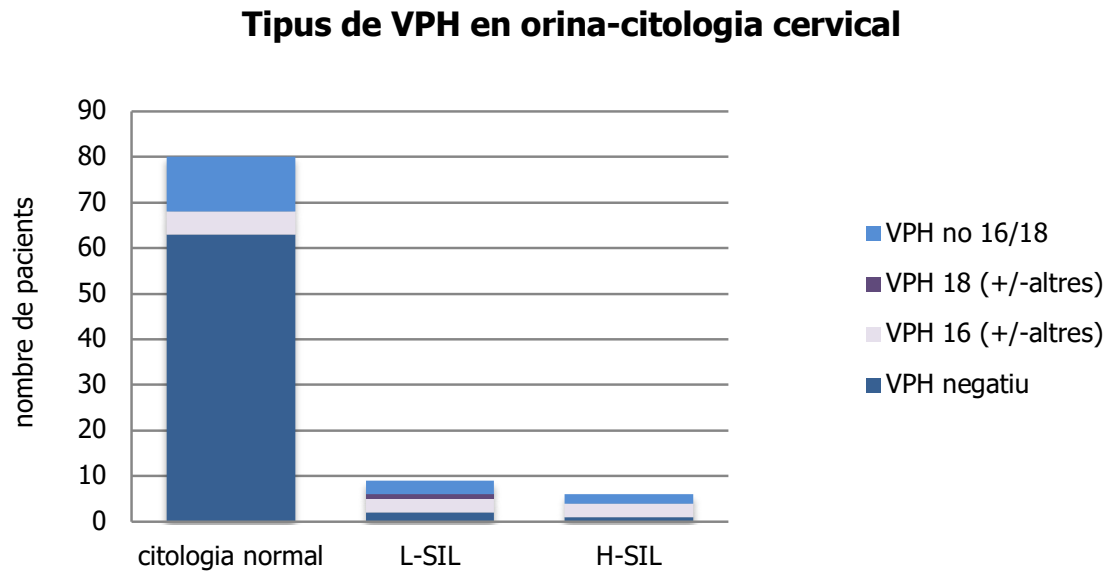
Gràfic 6. Detecció de VPH en orina segons el resultat en la citologia cervical

En els casos amb citologies no alterades i test de VPH en orina positiu, els virus urinaris més prevalents van ser els VPH no-16/18 (70,6%), mentre que en els casos amb les lesions cervicals de baix grau es va observar una distribució homogènia entre VPH-16 i VPH no-16/18. En canvi, en les dones amb lesions d'alt grau, el virus predominant en orina va ser el VPH-16 (60%), de forma aïllada o en coinfecció amb altres virus. (Taula 11)

Taula 11. Detecció de virus de VPH en funció del resultat citològic cervical

Citologia cervical	VPH en orina		Tipus de VPH detectat en orina		
	Negatiu	Positiu	16+/-altres	18+/-altres	No 16/18
Negativa N (%)	63 (78,8%)	17 (21,2%)	5 (29,4%)	0 (0,0%)	12 (70,6%)
L-SIL N (%)	2 (22,2%)	7 (77,8%)	3 (42,9%)	1 (14,2%)	3 (42,9%)
H-SIL N (%)	1 (16,7%)	5 (83,3%)	3 (60%)	0 (0,0%)	2 (40,0%)

Al gràfic 7 es representen els virus identificats en funció del resultat de la citologia cervical. Només en un cas amb lesió d'alt grau citològica no es va identificar cap VPH d'alt risc en la prova d'orina, però com es veurà a continuació, l'estudi histològic va descartar la presència de CIN.



Gràfic 7. Distribució dels genotips de VPH en orina en funció del resultat de la citologia

5.3.1.1.3. ANÀLISI DE LA SENSIBILITAT I ESPECIFICITAT DEL TEST DE VPH EN ORINA PER DETECTAR SIL CITOLÒGIC

Els resultats creuats de la identificació de VPH en orina i els de la citologia es recullen a la Taula 12. Prenent com a referència la citologia cervical, la sensibilitat del test de VPH en orina per detectar SIL (independentment del seu grau), va ser del 80% (IC 90% 0,52; 0,96) i l'especificitat del 79% (IC 95% 0,68; 0,87). El Valor Predictiu Positiu va ser del 40% (IC 95% 0,24; 0,61) i el Valor Predictiu Negatiu del 95% (IC 95% 0,87; 0,99).

Taula 12. Taula de contingència 2x2 del test de VPH en orina per la detecció SIL en la citologia

		DIAGNÒSTIC CITOLÒGIC		Total (N)
		SIL+	SIL -	
TEST	VPH orina +	12	17	29
	VPH orina -	3	63	66
	Total (N)	15	80	95

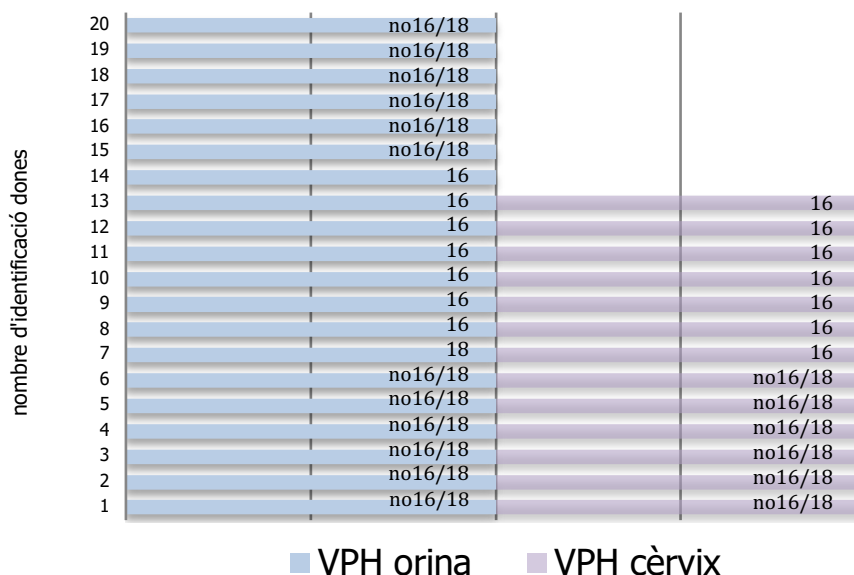
Pel que fa al diagnòstic de SIL d'alt grau (H-SIL) mitjançant el test de VPH en orina, la sensibilitat observada va ser del 83%, l'especificitat del 73%, el Valor Predictiu positiu del 17% i el Valor Predictiu Negatiu del 98%.

5.3.1.1.4. CONCORDANÇA ENTRE VPH EN ORINA I VPH CERVICAL

En 54 dones es va realitzar la determinació de VPH a nivell cervical mitjançant el mètode COBAS 4800 en la mateixa mostra emprada per l'estudi citològic. Així doncs, es van poder relacionar les troballes virològiques en orina i cèrvix. En 34 d'aquestes dones (63%) no es va detectar VPH en cap de les dues mostres i 13 (24%) van ser positives en ambdós tests, mostrant acord en el 87% dels casos. En 7 dones (13%) només es va detectar el virus en orina. En cap dona es va diagnosticar VPH en la citologia cervical sense que es detectés en orina.

Es van analitzar també els tipus de virus detectats per cada test. En cèrvix el percentatge més elevat va ser de VPH-16, amb o sense coinfecció per altres virus (53,8%). En orina els virus predominants van ser els no-16/18 (60%). El 50% de les mostres positives per VPH no-16/18 en orina van ser positives també en la detecció de VPH no-16/18 en cèrvix. D'altra banda, el 85,7% de les mostres d'orina en què es observava VPH-16, van ser també positives per aquest virus a nivell cervical. Només en una mostra d'orina va detectar-se el VPH-18, pel que aquest es va obviar pel càlcul de l'índex de correlació Kappa entre el tipus de virus detectat en les dues mostres, que va resultar $\kappa=0,71$. (Gràfic 8)

Detecció de VPH en orina i cèrvix



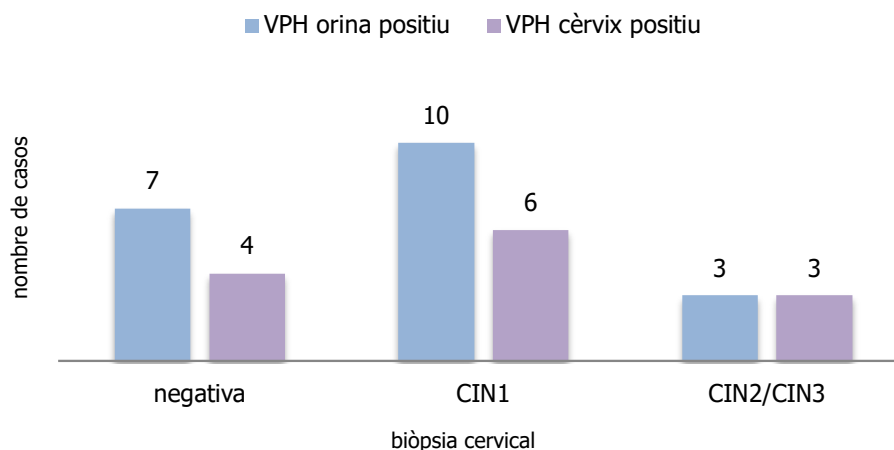
Gràfic 8. Genotips de VPH identificats en orina i cèrvix

*16: inclou aquells casos en què es detecta VPH-16, sense tenir en compte si existeix coinfecció per altres virus

*18: inclou aquells casos en què es detecta VPH-18, sense tenir en compte si existeix coinfecció per altres virus

Al Gràfic 9 es recull la correlació en la detecció viral segons la procedència de la mostra i el resultat histològic final. Destaca que en tots els casos de lesions cervicals d'alt grau es va identificar VPH tant en orina com en cèrvix. En els casos amb lesions de baix grau o en els que es va descartar patologia, la detecció de VPH cervical va ser menor que en orina.

Biòpsia cervical segons detecció de VPH en orina i cèrvix



Gràfic 9. Resultats histològics en dones amb VPH en orina o cèrvix positiu

Per tant, la sensibilitat i l'especificitat del test de VPH cervical per la detecció de CIN van ser del 69 % (IC 95% 0,39; 0,91) i 90% (IC 95% 0,77; 0,97), respectivament. (Taula 13)

Taula 13. Taula de contingència 2x2 entre test de VPH cervical i detecció de CIN

		DIAGNÒSTIC HISTOLÒGIC		Total (n)
		CIN +	CIN -	
TEST	VPH cervical +	9	4	13
	VPH cervical -	4	37	41
	Total (n)	13	41	54

Entre les 54 dones estudiades, només es van diagnosticar 3 casos de CIN-2/CIN-3, pel que els resultats són limitats per interpretar els paràmetres de sensibilitat/especificitat del test de VPH cervical en el diagnòstic de CIN d'alt grau (Sensibilitat 100% i Especificitat 80%).

5.3.1.2. AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA DEL TEST DE VPH EN ORINA PER LA DETECCIÓ DE CIN HISTOLÒGIC

5.3.1.2.1. PREVALENÇA D'ALTERACIONS HISTOLÒGIQUES

De les 95 dones incloses en l'anàlisi i que van completar el protocol, 63 van presentar resultats negatius tant en la citologia com en el test de VPH en orina i per tant no se'ls va realitzar una colposcòpia. Les 32 participants restants van oferir almenys un dels dos tests alterats, pel que se les va sotmetre a la realització d'una colposcòpia. En 17 dones d'aquest darrer grup (53,1%) es van descartar lesions colposcòpiques o el resultat de la biòpsia va excloure alteracions histològiques, així que se'ls va atorgar un resultat negatiu. Les 15 dones restants van ser diagnosticades de lesió cervical per biòpsia (15,8% de patologia del total de 95 participants). 10 d'aquestes es van catalogar com a CIN-1 i 5 com a CIN-2/CIN-3.

Es van relacionar els resultats histològics amb les diferents variables epidemiològiques estudiades (Taula 14).

Taula 14. Relació entre biòpsia cervical i variables epidemiològiques estudiades

	no CIN (N=80)	CIN (N=15)	OR (IC 95%)	p
Edat (mitja ± DE)				
	43,3 ± 13,5	38,3 ± 12,6	0,96 [0,93; 1,01]	0,181
Nivell d'estudis N (%)				
Primària	35 (89,7%)	4 (10,3%)	Referència	0,285
Secundària	25 (75,8%)	8 (24,2%)	2,72 [0,75; 11,5]	
Universitat	20 (87,0%)	3 (13,0%)	1,32 [0,22; 6,94]	
Ocupació laboral* N (%)				
No treballa	20 (80,0%)	5 (20,0%)	NaN	0,870
Pensionista	6 (85,7%)	1 (14,3%)		
Treballadores del sexe comercial	7 (77,8%)	2 (22,2%)		
Treballadores no qualificades	25 (86,2%)	4 (13,8%)		
Tècniques i professionals de nivell mitjà	8 (100%)	0 (0,0%)		
Professionals científiques o intel·lectuals	13 (81,2%)	3 (18,8%)		
Estudiants	1 (100%)	0 (0,0%)		
Nombre de fills N (%)				
Cap	35 (81,4%)	8 (18,6%)	Referència	0,548
1 fill	17 (81,0%)	4 (19,0%)	1,04 [0,24; 3,92]	
>1 fill	28 (90,3%)	3 (9,7%)	0,49 [0,09; 1,91]	
Mètode anticonceptiu N (%)				
Cap	41 (85,4%)	7 (14,6%)	NaN	0,912
Preservatiu	25 (80,6%)	6 (19,4%)		
Mètode hormonal	7 (77,8%)	2 (22,2%)		
Dispositiu intrauterí	4 (100,0%)	0 (0,0%)		
Lligadura tubàrica/vasectomia	3 (100,0%)	0 (0,0%)		
Antecedent d'anticoncepció hormonal N (%)				
No	41 (83,7%)	8 (16,3%)	Referència	1,00
Sí	39 (84,8%)	7 (14,7%)	0,92 [0,29; 2,86]	
Nombre d'anys d'anticoncepció N (%)				
Mai	41 (83,7%)	8 (16,3%)	NaN	0,096
<10 anys	29 (85,3%)	5 (23,5%)		
10-20 anys	9 (100%)	0 (0,00%)		
>20 anys	1 (33,3%)	2 (66,7%)		
Edat d'inici relacions sexuals (mitja ± DE)				
	17,0 (± 3,17)	16,1 (± 2,02)	0,89 [0,73; 1,09]	0,135

Nombre de parelles sexuals N (%)				
<5	31 (96,9%)	1 (3,1%)	Referència	0,033
5-10	16 (76,2%)	5 (23,8%)	8,44 [1,17; 2,37]	
>10	31 (77,5%)	9 (22,5%)	7,86 [1,33; 2,05]	
VIH N (%)				
No	75 (85,2%)	13 (14,8%)	Referència	0,305
Sí	5 (71,4%)	2 (28,6%)	2,37[0,28; 12,9]	
Última citologia n (%)				
3-5 anys	29 (78,4%)	8 (21,6%)	Referència	0,531
6-10 anys	24 (92,3%)	2 (7,7%)	0,32 [0,04; 1,48]	
>10 anys	10 (83,3%)	2 (16,7%)	0,76 [0,09; 3,83]	
mai	17 (85,0%)	3 (15,0%)	0,66 [0,12; 2,71]	

*Adaptació Calssificació Nacional d'Ocupacions (CNO-2011)

Tot i no observar-se diferències estadísticament significatives, les dones a qui es va diagnosticar CIN eren de mitja 5 anys més joves que les participants a qui es va descartar patologia. En estudiar de forma aïllada els casos en que es va detectar CIN-2/ CIN-3, la mitja d'edat va baixar a $37,6 \pm 7,3$ anys.

Tampoc van observar-se diferències en el diagnòstic de CIN en funció del nivell d'estudis i/o l'ocupació laboral de les dones participants. Tot i així, destacava que la professió que presentava un major percentatge de patologia cervical era el col·lectiu de treballadores sexuals (22,2%), seguit del grup de dones que no tenien cap ocupació laboral en el moment de ser incloses en l'estudi (20%). Les dades obtingudes van ser insuficients per relacionar l'ús dels diferents mètodes contraceptius, la paritat o el VIH amb la patologia cervical.

L'edat mitja en el primer coit de les dones sense patologia cervical va ser de 17 anys, mentre que en els casos amb diagnòstic de CIN va ser de 16,1 anys. Es van observar diferències estadísticament significatives en la detecció de patologia cervical en funció del nombre de parelles sexuals de les dones en el decurs de la seva vida. Destaca que només una de les dones amb menys de 5 contactes sexuals va ser diagnosticada de CIN.

El 33,3% (n=5) de les lesions cervicals van observar-se en dones que feia més de 10 anys que havien realitzat el darrer control citològic o que no l'havien fet mai. Entre les dones amb una citologia cervical realitzada 3-5 anys abans de la inclusió en l'estudi, el 75% (n=6) de les troballes patològiques van catalogar-se com a CIN-1. Per contra, el 60% (n=3) dels casos de CIN-2/CIN-3 detectats feia més de 6 anys que s'havien realitzat l'última citologia cervical o no l'havien fet mai.

A continuació es va relacionar la patologia cervical diagnosticada per biòpsia amb el tipus de tòxic consumit per les usuàries (Taula 15), així com l'efecte del tabac de forma aïllada (Taula 16). En cap d'aquestes categories es va assolir la significació estadística.

Taula 15. Relació entre el tipus de tòxic consumit i resultat de biòpsia cervical

	no CIN (N=80)	CIN (N=15)	p
Tòxic			
Cap	4 (66,7%)	2 (33,3%)	0,158
Tabac	15 (88,2%)	2 (11,8%)	
Cànnabis	17 (81,0%)	4 (19,0%)	
Alcohol	18 (100%)	0 (11,1%)	
Cocaïna	5 (71,4%)	2 (0,0%)	
Opiacis	2 (66,7%)	1 (33,3%)	
Vàries *	19 (82,6%)	4 (17,4%)	

* S'inclouen en aquesta categoria dones consumidores de més d'un tòxic, sense tenir en compte el tabac com un d'aquests

Taula 16. Relació entre consum de tabac i resultat de biòpsia cervical

	no CIN (N=80)	CIN (N=15)	OR (IC 95%)	p
Tabac				
No	11 (73,3%)	4 (26,7%)	Referència	0,379
Sí	69 (86,2%)	11 (13,8%)	0,44 [0,12; 1,86]	
Nombre de cigarretes/dia				
0	11 (73,3%)	4 (26,7%)	Referència	0,082
< 10 cigarretes	28 (29,3%)	2 (6,7%)	0,21 [0,02; 1,32]	
10-20 cigarretes	9 (64,3%)	5 (35,7%)	1,50; [0,29; 8,11]	
21-40 cigarretes	25 (89,3%)	3 (10,7%)	0,34 [0,05; 1,90]	
> 40 cigarretes	7 (87,5%)	1 (12,5%)	0,44 [0,01; 4,08]	

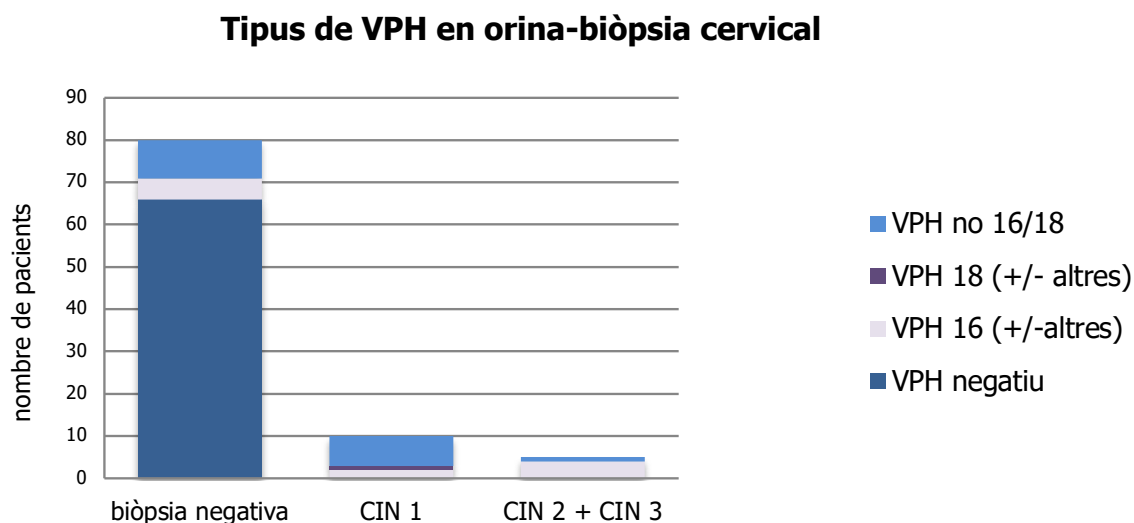
5.3.1.2.2. RELACIÓ ENTRE ELS RESULTATS DEL TEST DE VPH EN ORINA I LA BIÒPSIA CERVICAL

De les 80 dones a qui es va descartar CIN, 14 (17,5%) eliminaven VPH per orina. En absència de lesió cervical, els tipus de virus més identificats van ser els no-16/18 (64,3%). Els 15 casos en que es va detectar CIN en la biòpsia cervical van ser positius en el test de VPH en orina. El 70% de les dones diagnosticades de lesions de baix grau eliminaven VPH no-16/18. En canvi, es va identificar VPH-16 a l'orina del 80% de les dones que presentaven lesions d'alt grau. (Taula 17)

Taula 17. Detecció del VPH en orina en funció del resultat histològic

Biòpsia cervical	VPH en orina		Tipus de VPH detectat en orina		
	Negatiu	Positiu	16+/-altres	18+/-altres	No-16/18
Negativa N (%)	66 (82,5%)	14 (17,5%)	5 (35,7%)	0 (0,0%)	9 (64,3%)
CIN-1 N (%)	0 (0,0%)	10 (100%)	2 (20,0%)	1 (10,0%)	7 (70,0%)
CIN-2/CIN-3 N (%)	0 (0,0%)	5 (100%)	4 (80,0%)	0 (0,0%)	1 (20,0%)

En el gràfic 10 s'expressen els resultats del test de detecció de VPH en orina i el subtipus identificat, segons el resultat de la biòpsia cervical.



Gràfic 10. Distribució dels genotips de VPH detectats en orina en funció del resultat de la biòpsia cervical

5.3.1.2.3. ANÀLISI DE LA SENSIBILITAT I ESPECIFICITAT DEL TEST DE VPH EN ORINA PER DETECTAR CIN

Es va avaluar l'eficàcia de la identificació de VPH en orina per la detecció de dones amb CIN. En la població estudiada, totes les dones en que es va confirmar algun tipus de CIN eliminaven VPH d'alt risc per orina, traduint-se amb una sensibilitat del 100% (IC 95% 0,78; 1,00) i una especificitat del 82% (IC 95% 0,72; 0,90). El Valor Predictiu Positiu del test d'orina va ser del 52% (IC 95% 0,33; 0,71) i el Valor Predictiu Negatiu del 100% (IC 95% 0,95; 1,00). (Taula 18)

Taula 18. Taula de contingència 2x2 entre el test de VPH en orina i la detecció de CIN histològic

		DIAGNÒSTIC HISTOLÒGIC		Total (N)
		CIN+	CIN -	
TEST	VPH orina +	15	14	29
	VPH orina -	0	66	66
	Total (N)	15	80	95

Quan es va analitzar l'eficàcia de la prova en orina per la detecció de lesions d'alt grau (CIN2 i CIN3), la sensibilitat de la prova també va ser del 100% (IC 95% 0,48; 1,00), mentre que l'especificitat va disminuir al 73% (IC 95% 0,63; 0,82). (Taula 19)

Taula 19. Taula de contingència 2x2 entre el test de VPH en orina i la detecció de CIN2 i CIN 3

		DIAGNÒSTIC HISTOLÒGIC		Total (N)
		CIN2/CIN3	CIN -/CIN1	
TEST	VPH orina +	5	24	29
	VPH orina -	0	66	66
	Total (N)	5	90	95

5.3.1.3. VALIDACIÓ DEL TEST DE VPH EN ORINA RESPECTE A LA CITOLOGIA CERVICAL PER LA DETECCIÓ DE CIN

L'objectiu principal d'aquest estudi era analitzar la detecció de VPH en orina com a mètode de cribratge alternatiu a la citologia cervical en una població amb característiques similars a l'estudiada, comparant l'eficàcia d'aquests tests en la detecció de dones amb CIN.

5.3.1.3.1. ANÀLISI DE LA SENSIBILITAT I ESPECIFICITAT DE LA CITOLOGIA CERVICAL PER DETECTAR CIN

De les 95 citologies que es van realitzar, 80 van presentar un resultat negatiu. Entre les dones en que es va descartar lesió citològica, 17 (21,3%) es van sotmetre a colposcòpia per presentar un test de VPH en orina positiu, diagnosticant-se 6 CIN-1 i 1 CIN-2/3 en la biòpsia cervical. D'altra banda, 15 dones presentaven una citologia alterada, confirmant-se 8 d'aquestes lesions (53,3%) per biòpsia i diagnosticant-se 4 CIN-1 i 4 CIN-2/3. (Taula 20)

Taula 20. Relació entre els resultats de la citologia i de la biòpsia cervical

		Biòpsia cervical N (%)			Total (N)
		Negativa	CIN-1	CIN-2/CIN-3	
Citologia cervical N (%)	Negativa	73 (91,2%)	6 (60%)	1 (20%)	80
	L-SIL	6 (7,5%)	3 (30%)	0 (0,0%)	9
	H-SIL	1 (1,3%)	1 (10%)	4 (80%)	6
	Total (N)	80	10	5	

A partir dels resultats anteriors es va calcular una sensibilitat del 53% (IC 95% 0,27; 0,79) i una especificitat del 91% (IC 95% 0,83; 0,96) de la citologia per la detecció de lesió cervical histològica, independentment del grau de la mateixa. (Taula 21)

Taula 21. Taula de contingència 2x2 entre la citologia cervical i la detecció de CIN

		DIAGNÒSTIC HISTOLÒGIC		Total (N)
		CIN+	CIN-	
TEST	Citologia alterada	8	7	15
	Citologia negativa	7	73	80
	Total (N)	15	80	95

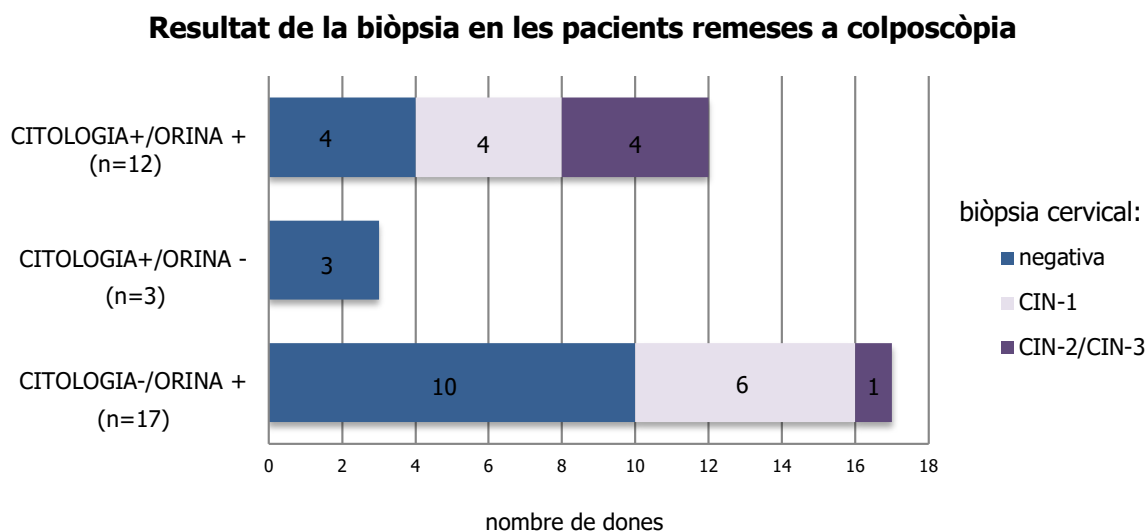
Es van calcular aquests paràmetres per la detecció de CIN d'alt grau mitjançant citologia (prenent com a citologies alterades aquelles en les que s'observava H-SIL). La sensibilitat resultant va augmentar al 80% (IC 95% 0,45; 1,15) i l'especificitat va ser de 97% (IC 95% 0,95; 1,01). (Taula 22)

Taula 22. Taula de contingència 2x2 entre la citologia cervical i la detecció de CIN-2/CIN-3

		DIAGNÒSTIC HISTOLÒGIC		Total (N)
		CIN-2/CIN-3	CIN-/CIN-1	
TEST	Citologia H-SIL	4	2	6
	Citologia negativa/L-SIL	1	88	89
	Total (N)	5	90	95

5.3.1.3.2. COMPARACIÓ DE L'EFICÀCIA ENTRE EL TEST DE VPH EN ORINA I LA CITOLOGIA PER LA DETECCIÓ DE CIN

Al Gràfic 11 es poden observar els resultats histològics de les dones que van ser remeses a colposcòpia per presentar una citologia cervical i/o un test de VPH en orina alterat.

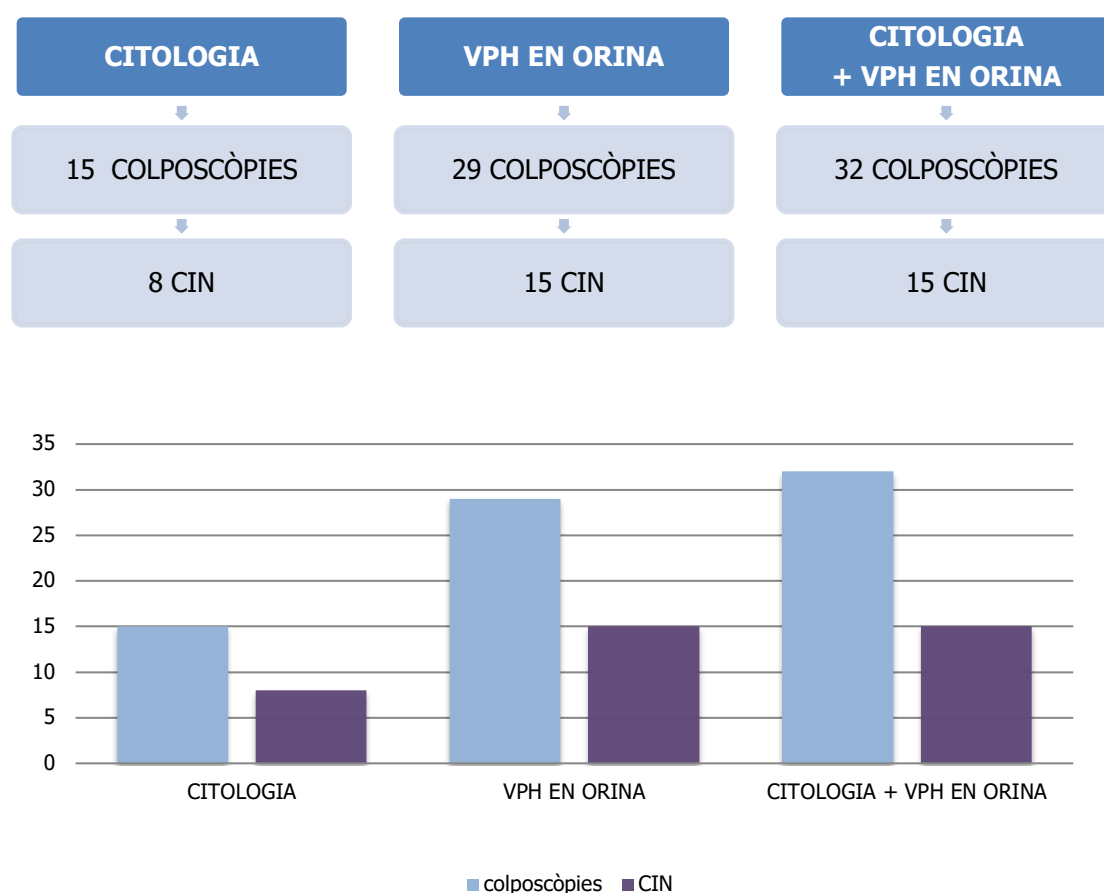


Gràfic 11. Resultats en les biòpsies de les dones remeses a colposcòpia per presentar una citologia alterada i/o un test de detecció de VPH en orina positiu

Si haguéssim tingut en compte de forma aïllada els resultats de la citologia cervical, s'haguessin realitzat 15 colposcòpies, diagnosticant-se 8 de les 15 dones amb lesions cervicals identificades finalment per biòpsia (53,3%). En aplicar el test de VPH en orina, també de forma independent, s'haurien requerit 29 colposcòpies, identificant-se els 15 casos de CIN que van ser finalment diagnosticats de forma histològica (100%). Aplicant els dos tests de forma simultània, tal i com es va fer en el present

estudi, van requerir-se 32 colposcòpies, diagnosticant-se totes les lesions identificades.

En conseqüència, l'aplicació del test de VPH en orina va comportar la realització de 14 colposcòpies addicionals a les indicades pel resultat de la citologia cervical, permetent-se el diagnòstic de 7 lesions cervicals més. La realització dels dos tests de cribratge de forma simultània va implicar l'execució de 3 colposcòpies més que en emprar el test d'orina de forma aïllada, sense obtenir-se cap diagnòstic suplementari. (Gràfic 12)



Gràfic 12. Colposcòpies requerides segons el mètode de cribratge aplicat, pel diagnòstic de CIN

Finalment es van comparar les sensibilitats i especificitats de les dues proves (VPH en orina i citologia cervical) per la detecció dones amb CIN histològic, independentment del grau de lesió. (Taula 23). La sensibilitat del VPH en orina va resultar més elevada que la de la citologia cervical, de forma estadísticament significativa. D'altra banda no es van observar diferències en l'especificitat d'ambdues proves, malgrat situar-se en la frontera de la significació estadística ($p=0,052$).

Taula 23. Comparació de sensibilitat i especificitat entre VPH en orina i citologia cervical per la detecció de CIN (independentment del grau).

	VPH orina IC 95%	Citologia cervical IC 95%	p
Sensibilitat	1,00 (0,78; 1,0)	0,53 (0,27; 0,79)	p= 0,008
Especificitat	0,82 (0,72; 0,9)	0,91 (0,83; 0,96)	p=0,052

Es va realitzar la mateixa comparació entre ambdós tests de cribratge per la detecció de CIN d'alt grau (CIN-2/CIN-3). Tot i que la sensibilitat seguia essent més elevada amb el test de VPH en orina, en aquest cas no es van observar diferències estadísticament significatives amb la citologia cervical. Per contra, en la detecció de CIN d'alt grau, l'especificitat de la citologia cervical va ser major que la del test d'orina ($P=0,000007$). (Taula 24)

Taula 24. Comparació de sensibilitat i especificitat entre VPH en orina i citologia cervical per la detecció de CIN-2/CIN-3

	VPH orina IC 95%	Citologia cervical IC 95%	p
Sensibilitat	1,00 (0,48; 1,0)	0,80 (0,45; 1,15)	p= 0,317
Especificitat	0,73 (0,63; 0,82)	0,97 (0,95; 1,01)	p=0,00007

5.4. AVALUACIÓ DE L'ACCEPTABILITAT DEL TEST DE VPH EN ORINA I DELS CO-NEIXEMENTS SOBRE VPH

Entre les participants en l'estudi, 49 van complimentar un qüestionari estructurat.

Primerament es va indagar sobre els motius pels quals aquestes dones no havien realitzat els controls ginecològics previs de forma correcta (Taula 25). El 30,6% al·legaven oblit o manca d'interès com a raó principal per justificar l'absència de realització de citologies en els darrers tres anys. Destaca que el 16,3% de les dones evitaven l'exploració ginecològica per por a la incomoditat o molèstia experimentada durant aquesta.

Taula 25. Taula descriptiva del motiu pel qual les usuàries no havien realitzat la citologia en els 3 anys previs

	N=49	%
Motiu no controls		
Oblit	15	30,6
Manca d'informació (sobre la necessitat de fer-los o del lloc on realitzar-los)	14	28,6
Incomoditat exploració ginecològica	8	16,3
Motius laborals/Manca de temps	5	10,2
Mandra	4	8,2
Altres	3	6,1

També es van valorar els coneixements sobre VPH i patologia cervical, i es va analitzar l'acceptabilitat del test de VPH en orina respecte la citologia cervical. En els apartats següents es descriuen les troballes sobre aquestes qüestions.

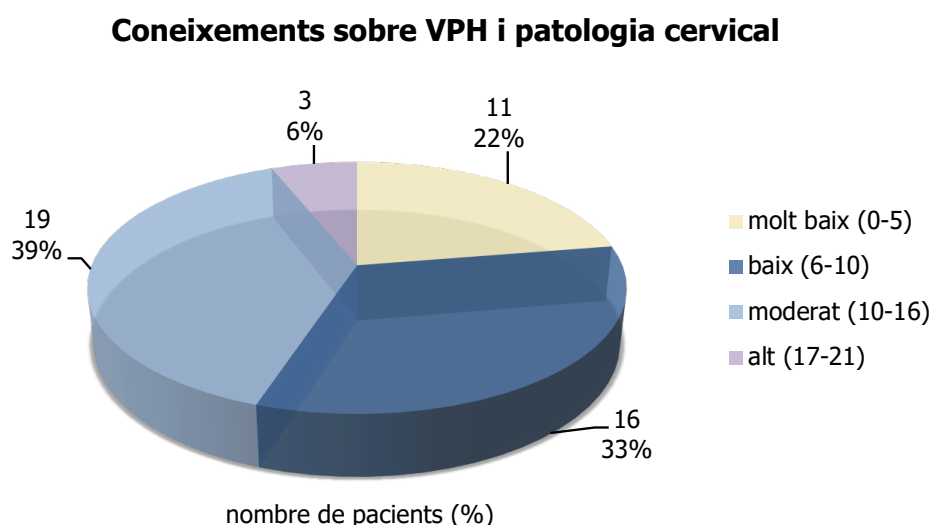
5.4.1. ANÀLISI DELS CONEIXEMENTS SOBRE VPH I PATOLOGIA CERVICAL

Es va interrogar a les usuàries sobre la seva percepció personal dels coneixements de VPH. Més de la meitat (55,1%) els definien com a deficientes i el 24,5% com a acceptables. Pel que fa al qüestionari per valorar aquest aspecte, la mitja de puntuació va ser de 9,8 ($\pm 5,1$), sobre un total de 21 punts possibles. Cal remarcar que 4 pacients van respondre a totes les preguntes marcant la casella “no ho sé”, essent les úniques dones amb una puntuació total de 0 punts. (Taula 26)

Taula 26. Taula descriptiva dels resultats del qüestionari per avaluar els coneixements sobre VPH

	N=49	%
Valoració personal sobre coneixements del VPH		
Deficient	27	55,1
Acceptable	12	24,5
Bo	8	16,3
Excel·lent	2	4,1
Puntuació al qüestionari (21 preguntes)		
Mitja $\pm$ desv. est	9,8 $\pm$ 5,1	

Per analitzar de forma detallada els resultats del qüestionari i valorar els coneixements de les dones enquestades, es va avaluar el nombre de respostes correctes obtingudes. Entre una puntuació mínima de 0, i una màxima de 21, es van establir diferents categories de coneixement: molt baix (0 a 5 punts), baix (6 a 10 punts), moderat (11 a 16 punts) i alt (entre 17 i 21 punts). Cal destacar que 27 dones (55,1%) van obtenir puntuacions igual o per sota dels 10 punts, considerant-se deficientes els seus coneixements sobre el tema. Només 3 dones (6,1%) van obtenir una puntuació elevada (igual o major a 17 punts) en el test. (Gràfic 13)



Gràfic 13. Classificació del grau de coneixement sobre VPH en funció del nombre de respostes correctes en el qüestionari.

En estudiar les diferents preguntes formulades, i en funció del nombre de respostes correctes, errònies o desconegudes, es van establir diferents categories. Com s'ha explicat en l'apartat de «Material i Mètodes», quan més de la meitat de les dones responien correctament, es considerava que la pregunta feia referència a aspectes coneguts del VPH. Quan la resposta més freqüent entre les tres possibles (“vertader”, “fals” o “no ho sé”) era “no ho sé”, es classificaven com a aspectes desconeguts. Finalment, quan la majoria de dones s'equivocaven en la resposta, es classificava com a creença errònia (Taula 27).

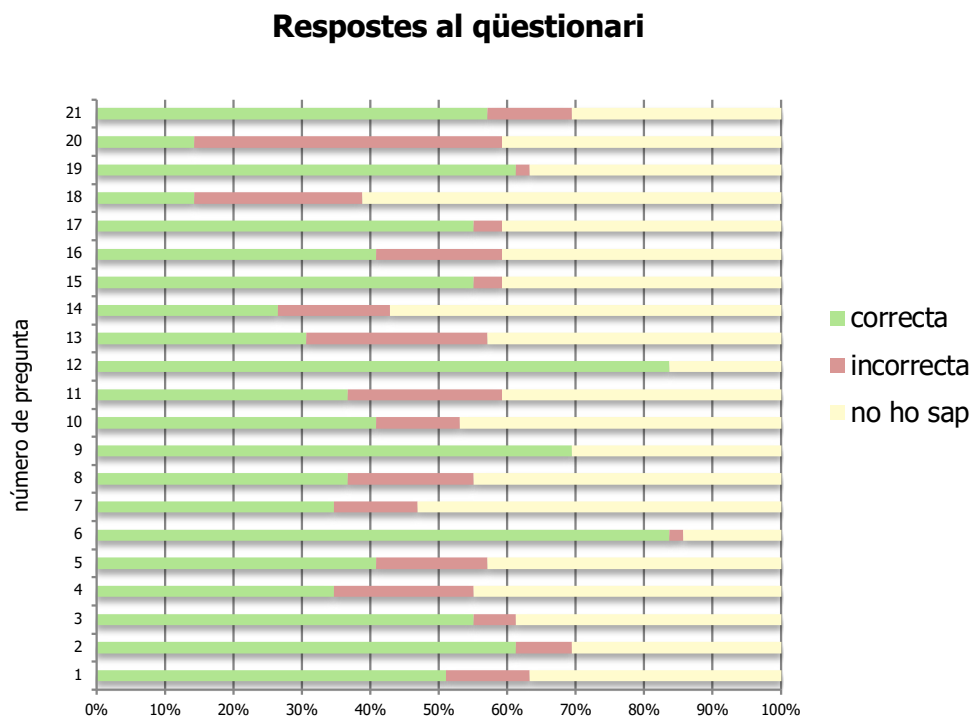
Taula 27. Classificació de les preguntes del qüestionari en funció de les respostes.

Aspectes coneguts (> 50% de respostes correctes)	Aspectes desconeguts (resposta majoritària: "no ho sé")	Creences errònies (resposta majoritària incorrecta)
Existeix una vacuna preventiva pel VPH (1)	La principal via de transmissió del VPH no és la sanguínia (4)	Es recomana començar les citologies cervicals a partir dels 18 anys (20)
La tos i els esternuts no són vies de transmissió del VPH (2)	El VPH no es transmet per fer-se tatuatges o piercings (5)	
És possible reinfectar-se per VPH (encara que s'hagi curat en el passat) (3)	Una sola exposició al VPH és suficient per contagiar-se (7)	
El VPH no es contagia per abraçar-se o donar-se la mà (6)	La vacuna del VPH cura la infecció (8)	
No només les persones amb VIH poden infectar-se de VPH (9)	El VPH es pot contagiar a través de mosquits o altres insectes (10)	
El VPH és una malaltia de transmissió sexual (12)	El contacte amb saliva, llàgrimes o suor comporta un alt risc de contagi per VPH (11)	
És possible contagiar-se de VPH si es tenen relacions sexuals durant la menstruació (15)	No és imprescindible la penetració vaginal per la transmissió del VPH (13)	
Existeix més risc de contagi per VPH si es comparteixen joguines sexuals (17)	No es transmet el VPH a través de la lactància materna (14)	
La citologia cervical i el test de VPH permeten la detecció precoç de lesions precanceroses (19)	El sexe anal augmenta el risc de transmissió del VPH (18)	
El control ginecològic correcte consisteix en una citologia cada 3 anys (21)		
Es pot transmetre el VPH per la pràctica de sexe oral sense protecció (16) *		

* El número entre () correspon a l'ordre de la pregunta formulada en el qüestionari.

* El mateix nombre de pacients van respondre de forma correcta i "no ho sé".

Així doncs, la majoria de preguntes van ser respostes correctament per més del 50% de les participants. Només una pregunta, que feia referència a l'edat d'inici dels controls citològics, va ser resposta de forma incorrecta per la majoria de dones. (Gràfic 14).



Gràfic 14. Respostes al qüestionari (classificació segons percentatge de respostes correctes, incorrectes, desconegudes)

5.4.2. ANÀLISI DE L'ACCEPTABILITAT DELS TESTS

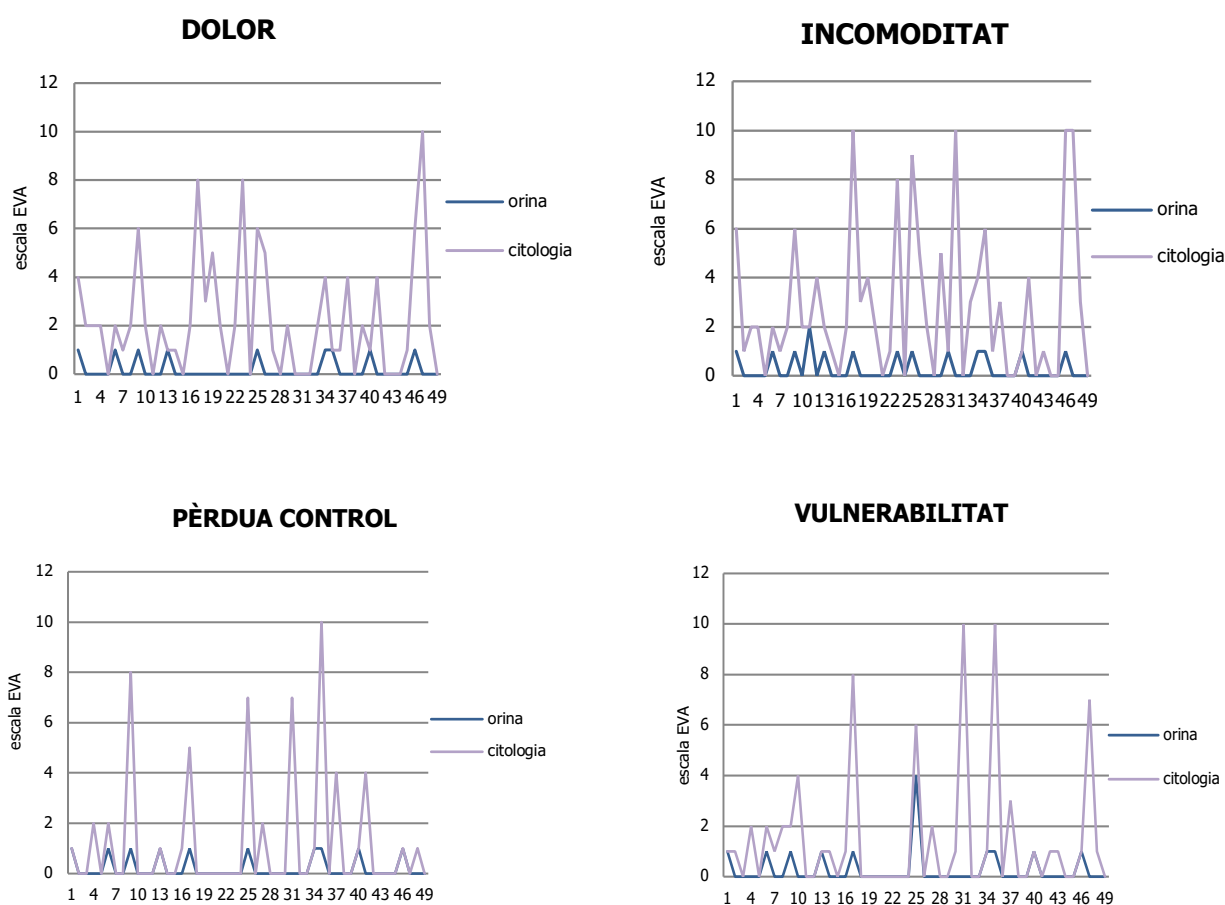
Es va preguntar a les dones si preferirien el test de VPH en orina o la citologia cervical com a mètode de cribratge pel càncer de cèrvix. El 71,4% de les dones enquestades van mostrar predilecció pel test d'orina respecte a la citologia convencional. El 18,4 % de les usuàries no van expressar preferència per un o altre mètode. (Taula 28)

Taula 28. Taula descriptiva sobre el test de cribratge preferit per les dones enquestades

	N=49	%
Prova de cribratge preferida		
Orina	35	71,4
Citologia cervical	5	10,2
Indiferent	9	18,4

Per tal d'aprofundir més en les impressions subjectives generades per cada test, es va demanar a les pacients que puntuessin del 0 al 10 aspectes com dolor, incomoditat, sensació de pèrdua de control o sensació de vulnerabilitat.

L'orina va mostrar resultats molt homogenis en tots els paràmetres estudiats, essent totes les puntuacions iguals o inferiors a 2/10 (excepte una valoració aïllada de 4/10 en la categoria «sensació de vulnerabilitat»). Els resultats de la citologia van ser més discordants entre les participants, amb les puntuacions més altes en la categoria d'incomoditat, on 9 valoracions (18,4%) van ser majors de 5/10, i en la categoria dolor, amb 6 valoracions (12,2%) per sobre de 5/10. (Gràfic 15)

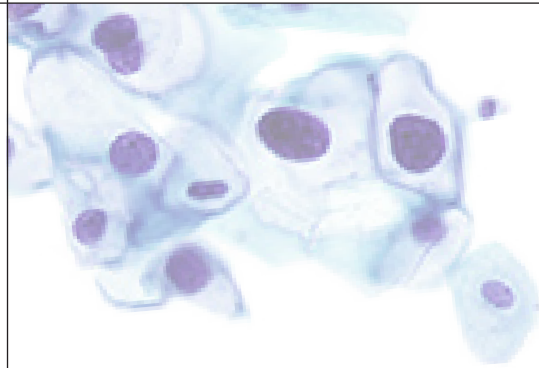


Gràfic 15. Puntuacions en l'Escala EVA per dolor, incomoditat, sensació de pèrdua del control o de vulnerabilitat, del test de VPH en orina i la citologia cervical.

Finalment es van aparellar els resultats obtinguts en les diferents categories segons el test emprat (VPH en orina o citologia cervical). L'escala EVA va ser significativament superior en la citologia respecte a la mostra d'orina en totes elles. (Taula 29)

Taula 29. Comparació de les puntuacions en l'escala EVA pel test de VPH en orina i la citologia cervical

	VPH en orina Mitja ± DE	Citologia cervical Mitja ± DE	P
Dolor	0,2 ± 0,4	2,2 ± 2,4	0,00000
Incomoditat	0,3 ± 0,5	2,9 ± 3,1	0,00000
Sensació de pèrdua de control	0,2 ± 0,4	1,2 ± 2,4	0,00243
Sensació de vulnerabilitat	0,3 ± 0,7	1,5 ± 2,5	0,00007



6. DISCUSSIÓ

El present estudi ha permès valorar la detecció de VPH en orina com a possible alternativa al cribratge de càncer de cèrvix convencional en població de risc per aquesta patologia que no realitza els controls ginecològics de forma correcta. L'anàlisi de les característiques epidemiològiques i anatomopatològiques de les dones incloses en el protocol ha permès identificar factors o marcadors útils relacionats amb el VPH i la patologia cervical en aquest subgrup poblacional.

Es tracta del primer estudi prospectiu observacional que avalua l'aplicació del test de detecció de VPH en orina com a mètode de cribratge alternatiu en dones consumidores de tòxics o treballadores del sexe comercial. La prova d'orina ha demostrat ser eficaç per la detecció de patologia cervical en la població estudiada. De forma complementària s'observa una elevada acceptació de la prova, essent aquesta preferida a la citologia en la majoria de casos.

6.1. POBLACIÓ D'ESTUDI

En analitzar el compliment del protocol establert es va observar que només el 82,6% (n=95) de les dones que inicialment van començar l'estudi el van finalitzar de forma correcta. Aquests resultats són concordants amb el 81% de seguiment observat per Arbyn et al.[123] i el 82% reportat per Verdoodt et al.[126] en estudiar l'aplicació de *kits* d'auto-recollida de mostra per la detecció de VPH en població que no participava de forma habitual als programes de cribratge. Entre els motius que van justificar la manca d'adherència al nostre protocol, destacaven 2 èxits en context de consum de drogues d'abús, 2 casos de problemes penitenciaris o judicials i la migració a altres països de 2 dones. Tots aquests arguments estan possiblement relacionats amb les característiques de la població seleccionada i són inevitables per tractar-se d'un dels criteris d'inclusió.

En analitzar la literatura prèvia, observem que la majoria d'estudis que avaluen la detecció de VPH en orina com a mètode de cribratge, ho fan en dones ja diagnosticades d'alteracions citològiques o positives en la detecció de VPH cervical [134,136,137,140-145]. D'altres autors valoren l'aplicació del test d'orina en població general, sense seleccionar dones que presentin un risc més elevat de patir càncer de cèrvix [133,135,149]. Alguns estudis es centren en grups on aquesta patologia és més prevalent, com Muñoz et al., que observen la detecció de VPH en orina en dones afectes de VIH [147]. Ducancelle et al., inclouen usuàries que no s'havien realitzat citologia cervical en els tres anys previs, analitzant d'aquesta manera població no cribrada correctament [146].

En el present projecte es pretenia estudiar no només dones amb història de cribratge insuficient, sinó també usuàries amb alt risc de càncer de cèrvix. Entre possibles candidates que complien ambdues condicions es van escollir inicialment dones que prenién, o havien pres, drogues d'abús. Segons Kricker et al., el cribratge de càncer de cèrvix entre les consumidores d'aquestes substàncies és significativament inferior que en població no consumidora (47% vs 58%) [150]. Aquesta afirmació no es compleix en les dones d'aquest subgrup diagnosticades de VIH, en què els controls ginecològics solen ser més freqüents, possiblement per un major contacte amb el sistema sanitari [154]. Tot i que la literatura científica que relaciona el consum de tòxics amb la patologia cervical és limitada, les nostres dades i les de diverses publicacions conclouen que entre aquestes dones existeix un risc més elevat de lesions preneoplàsiques cervicals i de càncer de cèrvix. L'increment semblaria estar relacionat amb una major freqüència de cofactors coneguts per aquesta patologia, com consum elevat de tabac, comportaments sexuals de risc o coinfecció per VIH. [150,155,156].

Com s'ha relatat en l'apartat de «materials i mètodes», degut a la manca d'adherència al protocol de les pacients amb les característiques prèviament descrites, es va decidir ampliar la població d'estudi amb treballadores sexuals. En una revisió sistemàtica de 2014, es suggeria que tot i el major risc de càncer de cèrvix entre aquest subgrup de dones, la seva assistència als programes de cribratge era inferior al recomanat [151]. Segons Vorsters et al., la prevalència de VPH d'alt risc era significativament superior en treballadores sexuals (41,7%) que en població general (19,8%), amb una OR de 2,8 (IC 95% 2,3; 3,4). De la mateixa manera, el nombre de lesions cervicals preneoplàsiques era també més elevat en aquest grup de dones, especialment entre els 17 i 21 anys, amb una OR de 10,3 (IC 95% 3,2; 33,8). [152]

Finalment, de les 95 dones que van ser incloses en l'estudi, 9 (9,5%) eren treballadores sexuals i 86 (90,5%) presentaven o havien presentat algun tipus d'addicció a tòxics.

L'edat mitja de les participants del nostre projecte va ser de 42,5 (DE $\pm$ 13,4) amb un rang entre els 19 anys i els 70 anys. Estudis previs es centraven en la detecció de VPH en orina en dones de major edat (entre 40 i 65 anys), justificant un augment de l'incidència de càncer de cèrvix i de lesions cervicals d'alt grau a partir dels 40 anys [146]. De fet, els tests de VPH no solen aplicar-se en menors de 30 anys, per l'alta prevalença viral i de lesions cervicals transitòries en aquest subgrup d'edat [59]. En l'estudi actual però, es van incloure dones majors de 18 anys, ja que es pretenia valorar la prevalença de VPH i de patologia cervical en aquesta població de risc, que s'assumien majors que les de la població general.

Un percentatge elevat de les participants procedien de països europeus (83,2%), pel que no es disposen de dades suficients per establir una relació entre l'origen de les dones i la detecció de VPH, tal i com fonamentaven Bosch et al.[10]. Cal destacar que entre les africanes, totes les procedents de Nigèria (83,3%) eren treballadores sexuals, essent aquest factor un important determinant en la patologia d'estudi [46].

En analitzar el grau de formació acadèmica i l'ocupació laboral, la literatura científica suggereix un nivell és més baix entre les dones no participants als programes de cribratge [112-115]. En el present estudi no es disposava de grup control amb seguiment ginecològic correcte per comparar aquestes variables, però destacava que el 41,1% de les participants només tenien estudis primaris, i que el 56,8% no treballaven o ho feien en feines no qualificades.

L'elevat percentatge de fumadores observat en aquest treball (84,2%) és concordant amb les dades obtingudes per Syrjänen et al. en un estudi realitzat en dones consumidores de drogues (80,7%) [155]. Per contra, Kricker et al. reportaven un 37% de fumadores entre dones d'aquestes característiques [150]. Cal apuntar que en aquesta darrera publicació es van incloure usuàries que presentaven algun registre hospitalari relacionat amb l'ús de substàncies d'abús, encara que hagués estat puntual. En l'estudi de Syrjäner, per contra, les pacients confirmaven el consum de tòxics en un qüestionari estructurat, pel que sembla que aquestes podrien haver estat seleccionades de forma més estricta [150,155]. En els resultats obtinguts en la nostra mostra, destacava no només l'elevat nombre de fumadores, sinó també l'alt percentatge d'aquestes (37,9%) que ho feia de més d'un paquet de cigarretes diari. La droga més consumida de forma independent va ser el cànnabis (22,1%), tòxic que també era el més prevalent en l'estudi de Kricker et al. [150].

En el tema de l'anticoncepció les dades són menys concordants, ja que en aquest treball el 50,5% de dones no utilitzava cap mètode contraceptiu, diferint del 20,2% descrit per Syrjäner et al. [155]. El fet de que el 31,6% de les participants fossin menopàusiques i que no requerissin mesures de contracepció, pot explicar en part aquests resultats. Cal destacar que el 32,6% empraven el preservatiu, usat en població espanyola general pel 39% de les dones [157]. La mitja d'edat al primer coit va ser de 16,9 anys (DE $\pm$ 3,0), essent menor que la mitja espanyola, que es situa als 18,13 anys segons enquestes de la Sociedad Española de Contracepción de 2018 [158].

Entre les treballadores del sexe comercial que van participar en aquest projecte, la mitja d'edat en el primer contacte sexual va ser de 16,1 anys ($DE \pm 4,1$), discretament per sota que en la resta de dones estudiades.

6.2. VARIABLES BIOLÒGIQUES

6.2.1. PREVALENÇA DE DETECCIÓ DE VPH EN ORINA

En el nostre treball, 29 dones (30,5%) van resultar positives en la identificació de VPH d'alt risc en orina. Els tests emprats per la detecció de VPH urinari van ser el COBAS 4800 i l'Anyplex II VPH28. Ambdós mètodes es basen en tècniques de PCR, que han demostrat oferir els resultats més equiparables en la detecció viral de mostres auto-preses i mostres cervicals obtingudes per professionals sanitaris. [123,130]

La literatura científica ofereix resultats heterogenis en la detecció d'aquest virus en orina en població sense diagnòstic previ de patologia cervical. Els percentatges varien des del 4,2% de positivitat observat per Ducancelle et al. en dones sense cribratge correcte [146], fins al 63,2% reportat per Muñoz et al. en dones afectes de VIH [147].

Els virus més detectats en orina van ser els d'alt risc no-16/18 (58,6%), seguits del VPH-16, aïllat o en coinfecció amb altres virus (38%). Aquestes dades estan en la línia dels resultats reportants per Ducancelle et al., en què els virus més diagnosticat en orina van ser els no-16/18 (76%), seguits del VPH-16, amb o sense coinfecció (14%). En aquesta publicació, el VPH-18, es va detectar només en el 3% dels casos, similar al 3,4% observat en el nostre estudi. [146]

La literatura científica mostra acord en que un dels principals factors relacionats amb la infecció per VPH és l'edat, observant-se la màxima prevalença d'aquest virus en menors de 25 anys. La majoria d'aquestes infeccions en dones joves són transitòries i s'acaben resolent de forma espontània [54-59]. Aquestes premisses s'han observat especialment en la detecció de VPH a nivell de cèrvix. No obstant, la bona concordança entre la identificació d'aquest virus en cèrvix i en orina, suggereix que la detecció de VPH urinari també és més elevada en dones joves [133]. Burrioni et al. per exemple, reportaven una detecció del 23,7% de VPH d'alt risc en l'orina de dones de 25 anys sense història de cribratge previ [133].

Tot i que les dones del nostre projecte tenien una edat mitja de 42,5 anys, la detecció de VPH en orina va ser del 30,5%, molt superior al percentatge esperat per la seva edat. Es planteja doncs que l'alta prevalença viral entre les participants no estava relacionada només amb l'edat de les dones, sinó que depenia d'altres factors de risc.

En la nostra mostra poblacional, les dones que eliminaven VPH per orina eren significativament més joves (37,1 anys $\pm$ 12,7) que les que presentaven un test urinari negatiu (44,9 anys $\pm$ 13). Destacava que en les participants menors de 30 anys es va detectar VPH en orina en el 54,2% dels casos. Algunes publicacions reporten un segon pic de prevalença en la detecció de VPH cervical en dones post-menopàusiques [10,57,135]. Aquest increment no va observar-se en l'orina de les dones del nostre treball, amb un test de VPH en orina positiu en el 22,9% en les participants entre 46 i 65 anys.

D'altra banda, també es va avaluar la influència de la paritat en la detecció de VPH en orina, ja que s'ha demostrat un augment en la prevalença d'infecció per VPH en dones múltiples, possiblement relacionada amb factors hormonals i traumàtics [44,78-81]. De forma discordant amb les publicacions prèvies, en la nostra població es va observar una major prevalença de VPH en orina entre les dones nul·líparas ($p=0,034$). El fet de no estratificar aquesta categoria per edat, essent més joves les dones que no havien tingut fills, pot ser una explicació per aquestes troballes.

No es van obtenir dades suficients per associar l'edat del primer coit amb la detecció de VPH en orina, però les dades van resultar concordants amb publicacions prèvies [10,47-49], observant-se una menor edat en l'inici de l'activitat sexual entre les dones VPH-positives (16,5 anys $\pm$ 2,37), respecte les VPH-negatives (17,1 anys $\pm$ 3,28). D'acord amb els resultats reportats per altres autors, es va relacionar de forma estadísticament significativa ($p=0,049$) una menor detecció de VPH en orina amb un nombre menor de parelles sexuals (84,4% VPH-negatives en dones amb menys de 5 parelles sexuals; 66,7% VPH-negatives en dones amb 5-10 parelles sexuals; 57,5% VPH-negatives si > 10 parelles sexuals) [10, 46, 159-161].

En excloure les 9 treballadores sexuals incloses en la nostra població, la detecció de VPH en orina quasi no es va modificar, passant de 30,5% a 30,2%. Aquests resultats difereixen dels reportats per Touzé et al., que observaven una major prevalença de VPH en dones que exercien la prostitució [46].

Cal destacar que el nombre de contactes sexuals reportat per les dones estudiades va ser més elevat que l'observat en altres publicacions realitzades en població general. El 29% de les dones del nostre estudi havien mantingut relacions sexuals amb més de 5 contactes diferents, variant del 10,4% que n'havien tingut 3 o més segons Itarat et al. [160], o del 19,5% que havien estat amb 4 o més contactes, reportat per Roura et al. [161].

Es va valorar també l'associació entre tabac i detecció de VPH en orina, ja que l'acció d'aquest tòxic sobre el sistema immunitari s'ha relacionat amb una major infecció i persistència del virus en dones fumadores [69,70]. Essent el 84,2% de les participants consumidores de tabac, es disposava de dades insuficients per comparar la detecció del virus amb dones que no fumaven. Tot i així, en estratificar segons el nombre de cigarretes consumides destacava que el 71,4% de les fumadores de 10-20 cigarretes/dia eren positives per VPH en orina ($p=0,005$).

6.2.2. PREVALENÇA DE NEOPLÀSIA INTRAEPITELIAL CERVICAL

Segons estimacions del 2014 realitzades per l'Associació Espanyola de Patologia Cervical i Colposcòpia, el entre el 3,3% i el 3,5% de les dones espanyoles majors de 18 anys i sexualment actives presenten una citologia cervical alterada. A nivell histològic, es calcula que entre 24,5 i 33,8 per 100.000 d'aquestes dones presenten un carcionoma in situ (CIN-3) [76]. En la nostra població objecte d'estudi, el percentatge d'alteracions citològiques va ser molt superior a l'esperat en població general, ja que 15,8% ($n=15$) de les participants van presentar patologia a la citologia (9,5% L-SIL i 6,3% H-SIL). Aquesta es va traduir en un augment en el diagnòstic histològic en forma de CIN, que va ser del 15,8% (10,5% CIN-1 i 5,3% CIN-2/CIN-3).

A la vista d'aquests resultats, es van comparar les troballes actuals amb les descrites per estudis realitzats en dones de característiques similars a les nostres participants, tot i que en revisar la literatura s'observa que la majoria de publicacions es centren en addictes a drogues via parenteral, per la seva associació amb el VIH i conseqüent immunosupressió [162,163]. Minkoff et al. observaven un increment de 1,63 (IC 95% 1,20; 2,21) de lesions preneoplàsiques entre les dones consumidores de cocaïna [164]. Weiderpass et al., avaluaven el risc de càncer de cèrvix en dones alcoholiques, observant una OR de 1,7 (IC 95% 1,6; 1,9) per carcinoma in situ cervical [165].

Pel que fa a la patologia cervical en dones treballadores del sexe comercial, un estudi realitzat a Oviedo (Espanya) i Cali (Colòmbia) reportava una detecció de CIN dues vegades major entre prostitutes que en població general [166]. Vorsters et al., observaven un 27,7% de lesions preneoplàsiques en treballadores sexuals, significativament superior al 11,6% objectivat en els controls [152].

En totes les situacions prèviament descrites, l'increment de patologia cervical semblaria estar relacionat amb una menor assistència als programes de cribratge de càncer de cèrvix, juntament amb un estil de vida que implica més factors de risc pel càncer de cèrvix, tal i com s'ha vist en la nostra mostra poblacional.

Un estudi que sembla analitzar població amb característiques més similars a la del present projecte, és el de de Sanjosé et al., realitzat en dones internes en centres penitenciaris. Entre aquestes dones es trobaven molts dels factors explicats en la nostra població (38,2% havien exercit la prostitució en algun moment, 64,3% eren usuàries de drogues via parenteral i 56,1% eren positives per VIH). Es va observar que 17,7% d'aquestes dones presentaven lesions cervicals intraepitelials, amb diferents graus d'afectació, similar al 15,8% reportat en el nostre projecte [167]. Tot i que la prevalença de VIH en dones recluses era major a l'observada en el nostre estudi (7,4%), els percentatges similars en la detecció de CIN suggereixen que les dones internes en règims penitenciaris possiblement segueixen un control més estricte de la seva immunodeficiència, incrementant-se els nivells de CD4 i evitant una major progressió de la patologia cervical.

6.2.2.1. FACTORS EPIDEMIOLÒGICS RELACIONATS AMB EL DIAGNÒSTIC DE NEOPLÀSIA INTRAEPITELIAL CERVICAL

Es van relacionar els resultats histològics amb es diferents variables epidemiològiques estudiades.

L'evidència científica mostra una major incidència de càncer de cèrvix entre dones d'edat avançada [60,168]. En el nostre treball no es va poder relacionar de forma significativa l'edat amb els resultats histològics, però les dones sense patologia cervical van presentar una mitja d'edat major (43,3 DE $\pm$ 13,5) que aquelles diagnosticades de CIN (38,3 DE $\pm$ 12,6). Una possible explicació és que el 66,7% de les lesions eren de tipus CIN-1, sovint transitòries i més freqüents en dones joves [168]. Tot i així, la mitja d'edat de les pacients diagnosticades de CIN-1 va ser de 38,7 anys ($\pm$ DE 12,8), essent dis

cretament superior que la de les dones diagnosticades de CIN2/3 (37,6 anys $\pm$ DE 7,3).

En analitzar la conducta sexual de les dones, ressaltava que l'edat mitja en el primer coit entre les dones amb un resultat histològic patològic (16,1 $\pm$ DE 2,02) va ser d'un any menys que la de les dones en que es va descartar lesió cervical (17,0 $\pm$ DE 3,17), tot i no ser aquesta diferència estadísticament significativa. També cal destacar que només el 3,1% de les dones amb menys de 5 contactes sexuals presentaven una biòpsia alterada, respecte al 23,5% en dones amb 5-10 parelles sexuals, i al 22,5% de patologia present entre les dones amb més de 10 contactes sexuals ($p=0,033$). En la mateixa línia, el percentatge de lesions cervicals diagnosticades en treballadores sexuals (22,2%) va ser major que en altres dels subgrups analitzats. Les dades anteriors coincideixen amb les publicacions que relacionen una menor edat en l'inici de les relacions sexuals i un major nombre de parelles sexuals amb una major incidència de patologia cervical [47,152,166].

Tal i com suggereixen Ibáñez et al. i de Sanjosé et al., les alteracions cervicals són més prevalents entre les dones que no han realitzat el cribratge per càncer de cèrvix de forma correcta [110,111]. De forma concordant tot i no assolir la significació estadística, el 33,3 % de les lesions cervicals van diagnosticar-se en dones que feia més de 10 anys que havien realitzat el darrer control citològic o que no l'havien fet mai.

6.2.2.2. RELACIÓ ENTRE EL TEST DE VPH EN ORINA I CIN (CITOLÒGIC I HISTOLÒGIC)

Múltiples autors indiquen que la detecció de VPH en orina s'incrementa alhora que ho fa el grau de lesió cervical [135,136,141,143,149]. Les dades obtingudes en aquest estudi van mostrar acord amb aquesta afirmació. Així doncs, el test de VPH en orina va ser positiu en el 21,2% de les dones amb citologies negatives, en el 77,8% de les pacients amb lesions L-SIL i en el 83,3% de les que es van diagnosticar d'H-SIL. En analitzar el tipus de virus aïllat en funció del resultat citològic, destacava que en les lesions d'alt grau predominaven les infeccions per VPH-16 (60%). En les citologies negatives, per contra, eren els virus no-16/18 els majoritaris (70,6%). Aquestes troballes estaven en la línia de les múltiples publicacions que associen el VPH-16 amb una major persistència i progressió a lesions cervicals d'alt grau [10,39,41,42].

En realitzar la mateixa anàlisi però a nivell histològic els resultats també es van mostrar d'acord amb la literatura. Així, el test de VPH en orina va ser negatiu en el 82,5% de les pacients amb colposcòpia o biòpsia cervical normal. Cap de les 15 lesions cervicals diagnosticades histològicament (CIN 1 o CIN2/3) va ser negativa en la detecció de VPH en orina. En absència de lesió cervical, els virus més prevalents van ser els no-16/18 (64,3%), que també van ser els genotips més identificats en L-SIL (70,0%). Per contra, en el 80% de les lesions cervicals d'alt grau es va aïllar el VPH-16. Els resultats histològics doncs, reforcen de nou la teoria que associa el VPH-16 amb el major risc de progressió a càncer de cèrvix [10,39,41,42].

6.2.3. CONCORDANÇA ENTRE VPH EN ORINA I CERVICAL

Diversos autors afirmen que la detecció de VPH en orina és un mètode vàlid per predir la presència de VPH en cèrvix [135-138]. Amb l'objectiu de correlacionar la detecció de VPH en l'orina recollida per les usuàries amb el VPH cervical (mostres obtingudes per professionals sanitaris), es van analitzar els resultats en aplicar aquests dos tests en 54 dones.

Es va observar una detecció de VPH del 24,0% en cèrvix i del 37,0% en orina. La major prevalença viral observada en orina que en cèrvix en el nostre estudi està en la línia d'altres publicacions que suggereixen que les mostres urinàries contenen no només cèl·lules cervicals exfoliades, sinó també cèl·lules procedents del teixit uretral o vulvar, susceptibles de ser infectades pel VPH [133,134, 136, 169,170]. Sembla doncs esperable que en aquesta població amb major risc de presentar infecció per VPH, altres teixits a part del cèrvix ofereixin elevats percentatges de detecció per aquest virus.

En el 87% del les dones estudiades els dos tests van mostrar acord (ambdós positius o ambdós negatius). L'índex de concordança Kappa en la determinació del genotip de VPH detectat en orina i cèrvix va resultar $\kappa=0,71$, essent aquesta una bona correlació (0,61-0,80). Cal destacar que el 85,7% de les mostres d'orina en què es observava VPH-16, van ser també positives per aquest virus a nivell cervical, essent importants aquestes troballes per estimar el potencial oncològic. [10,39,41,42].

La literatura mostra resultats molt variables en aplicar aquests dos mètodes diagnòstics. Ducancelle et al. observaven una positivitat per VPH del 49% en cèrvix i del 42% en orina, amb una concordança del 90% ($\kappa=0,80$) [135]. Bernal et al. , en valorar aquests tests en dones amb citologies alterades, reportaven una detecció de VPH d'alt risc del

50,4% en cèrvix i del 52,8% en orina, amb una concordança del 76% [136]. Cómbita et al. , en aplicar els tests de detecció de VPH en orina i cèrvix en dones de 18 a 25 anys, observaven una alta prevalença viral (60% en cèrvix i 65% en orina). L'acord entre el tipus de virus detectat en orina i en cèrvix en aquest estudi va ser del 84%, amb un índex de correlació Kappa del 0,60. [171]

Les diferències observades en els resultats reportats pels diferents estudis, així com en el nostre treball, semblarien estar relacionades amb les variacions en les característiques de la població diana, l'ús de diversos mitjans de recollida i emmagatzematge de mostra, o els mètodes de detecció de DNA viral.

6.2.4. EFICÀCIA DEL TEST DE DETERMINACIÓ DE VPH EN ORINA COM A MÈTODE DE CRIBRATGE PER CÀNCER DE CÈRVIX.

6.2.4.1. ANÀLISI DE LA SENSIBILITAT I ESPECIFICITAT DE LA CITOLOGIA CERVICAL PER DETECTAR CIN

En la valoració de la citologia cervical com a prova de cribatge, cal recordar que tot i el seu ús generalitzat presenta resultats molt variables. S'accepta que la sensibilitat d'aquest test pel diagnòstic de CIN2+ és al voltant del 50%, sense superar el 80% en les millors condicions de qualitat. La baixa sensibilitat d'aquesta prova es veu compensada en molts programes per la repetició periòdica del test [76,96,97]. D'altra banda, l'especificitat d'aquest mètode de cribatge és elevada (93,5 % segons Cuzick et al.) [172].

En la nostra població objecte d'estudi es van observar una sensibilitat del 53% (IC 95% 0,27; 0,79) i una especificitat del 91% (IC 95% 0,83; 0,96), pel diagnòstic de lesions cervicals intraepitelials (independentment del grau). En la detecció de CIN d'alt grau, la sensibilitat de la citologia va augmentar al 80% (IC 95% 0,45; 1,15) i l'especificitat al 97% (IC 95% 0,95; 1,01), essent la interpretació d'aquests resultats limitada per la reduïda mida mostral, però concordant els percentatges més elevats reportats per la literatura científica.

La relativa baixa sensibilitat de la citologia sol relacionar-se amb la presa de la mostra, la qualitat de l'extensió citològica o a la preservació d'aquesta [76]. En el present estudi, totes les mostres van ser obtingudes per ginecòlegs especialistes o residents en formació, conservades en un vial amb la solució de preservació Preserv Cyt i posteriorment analitzades per patòlegs i citotècnics especialitzats. Aquest fet que podria justificar la

relativa alta sensibilitat de la citologia per la detecció de CIN2+ en el nostre treball. En 2 dels 7 Falsos Negatius de la citologia, l'informe citològic va reportar colpitis en context d'infecció per *Gardnerella Vaginalis*. Aquesta inflamació podria haver interferit en la correcta interpretació de la mostra, que finalment la biòpsia cervical va catalogar de CIN1 [109].

6.2.4.2. ANÀLISI DE LA SENSIBILITAT I ESPECIFICITAT DEL TEST DE VPH EN ORINA PER DETECTAR CIN

La hipòtesi d'aquesta tesi planteja que la detecció de VPH en orina podria ser una alternativa a la citologia pel cribratge de càncer de cèrvix en dones amb control ginecològic insuficient i conductes de risc per desenvolupar patologia cervical. Així doncs, l'objectiu principal d'aquesta tesi era avaluar l'eficàcia, en termes de sensibilitat i especificitat, del test de VPH en orina en la detecció de CIN i CIN2+.

En el nostre cas, destacava que el test de detecció de VPH en orina presentava una sensibilitat del 100% (IC 95% 0,78; 1,00) per la detecció de CIN, essent totes les lesions cervicals diagnosticades pel test de VPH urinari. En aquests casos, tot i l'alta sensibilitat, l'especificitat va presentar un resultat acceptable (82% IC 95% 0,72; 0,90). En el cas particular del diagnòstic de lesions cervicals d'alt grau (CIN2/CIN3), la sensibilitat va seguir sent del 100% (IC 95% 0,48; 1,00) tot i que l'especificitat va ser discretament menor (73% IC 95% 0,63; 0,82). Aquests resultats poden ser explicats per la baixa prevalença de CIN d'alt grau entre les dones de l'estudi, donat que només 5 participants van ser diagnosticades de CIN2/CIN3.

Tot i que els estudis publicats mostren resultats variables pel que fa a la sensibilitat i l'especificitat del test de detecció de VPH en orina pel diagnòstic de lesions preneoplàsiques cervicals, els nostres resultats es situen dins del rang de les dades reportades per la literatura.

Maged et al. per exemple, observaven una sensibilitat del 97,8% (95% IC 92,1; 99,7) i una especificitat del 100% (95% IC 99,7; 100) pel diagnòstic d'HSIL citològic aplicant tests basats en PCR per la detecció de VPH en orina. Aquests autors estudiaven els paràmetres anteriors en relació als resultats de la citologia, però no ho feien respecte a la colposcòpia amb presa de biòpsia. A diferència del nostre treball, que incloïa dones sense diagnòstic previ de patologia cervical, Maged et al. estudiaven població amb algun antecedent d'alteració citològica o colposcòpica, pel que reportaven un percentatge més elevat de neoplàsia intraepitelial cervical. [140]

Leeman et al. per la seva banda, estudiaven 91 dones a qui s'havia indicat la realització d'una colposcòpia per presentar una citologia alterada. Es van emprar dos tests de detecció de VPH en orina basats en tècniques de PCR (SPF10 i GP5+/6+) en mostres urinàries recollides a primera hora del matí (U1) i al final del dia (U2). La sensibilitat per detectar CIN2+ va resultar entre el 95% i el 100% per les dues tècniques i en ambdós tipus de mostra d'orina. L'especificitat va oscil·lar entre el 29% i el 42% en aplicar aquests mètodes. L'alt percentatge de detecció de VPH d'alt risc en aquestes dones (73,6%) explica possiblement els pitjors resultats en l'especificitat reportada per aquests autors. [141]

Finalment, Sellors et al. descrivien una sensibilitat de 44,8% (IC 95% 31,7; 58,5) i una especificitat de 69% (IC 95% 61,5; 77,1) en el diagnòstic de CIN d'alt grau histològic [145]. Els pitjors resultats obtinguts per Sellors podrien ser deguts a que el test emprat en la detecció de VPH va ser la Captura d'Híbrids, mètode basat en l'amplificació de senyal que ha mostrat ser menys sensible i específic que els tests basats en PCR. [123,130].

6.2.4.3. COMPARACIÓ DE L'EFICÀCIA ENTRE EL TEST DE VPH EN ORINA I LA CITOLOGIA CERVICAL PER LA DETECCIÓ DE CIN

Per avaluar el test de VPH en orina com a possible mètode alternatiu pel cribratge de càncer de cèrvix, es van emprar com a referència estudis sorgits els darrers anys per validar els tests de VPH cervical respecte a la citologia amb la mateixa finalitat [101,102,103,173]. En aquest treball es pretenia realitzar un símil a les troballes anteriors, però aplicant el test de VPH en orina en lloc d'en cèrvix.

En comparar l'eficàcia dels dos mètodes de cribratge (citologia cervical vs test de VPH en orina) en la detecció de CIN, la sensibilitat del test de VPH en orina va ser superior de forma significativa ($p=0,008$) a la de la citologia cervical. En la població d'estudi, l'especificitat del test de VPH en orina va mostrar millors resultats que els esperats, i tot i ser discretament inferior a la de la citologia no es van observar diferències estadísticament significatives entre aquests dos tests ($p=0,052$).

L'avaluació comparativa dels dos tests per la detecció de CIN-2/CIN-3 és limitada, ja que només es van identificar 5 lesions d'alt grau. En el diagnòstic d'aquests casos, la

sensibilitat del test de VPH en orina va ser major que la de la citologia, però de forma no significativa ($p=0,317$). Per contra, en la detecció de CIN d'alt grau, i de forma concordant amb les publicacions prèvies, l'especificitat de la citologia cervical va ser major que la del test d'orina ($p=0,000007$).

En el projecte actual es pretenia avaluar un mètode aplicable en població que no participi als programes de cribratge de forma correcta. En aquestes situacions és important emprar tests que garanteixin la màxima sensibilitat, permetent l'ampliació dels intervals de cribratge i garantint el compliment per part d'aquestes usuàries. Els tests de detecció de VPH basats en tècniques de PCR, han demostrat complir aquests requisits i oferir resultats equiparables entre les mostres preses per professionals sanitaris i les recollides per les pròpies usuàries mitjançant *kits* d'auto-presa [102, 174].

L'aplicació de mètodes més específics, com ha demostrat ser la citologia cervical (especialment en la detecció de CIN2/CIN3), podria aplicar-se en un segon temps en aquelles dones que han presentat un resultat positiu en el test de VPH en orina. Una altra opció que també s'ha mostrat vàlida entre aquestes dones VPH-positives, és la realització de genotipat viral en la mateixa mostra, indicant un major risc de lesió cervical d'alt grau en els casos positius per VPH-16 i/o VPH-18 [175].

6.3. AVALUACIÓ DE L'ACCEPTABILITAT DEL TEST D'ORINA I DELS CONEIXEMENTS SOBRE VPH

A més d'avaluar l'eficàcia del test de VPH en orina com a test de cribratge, es van analitzar els motius pels quals les participants no havien realitzat els controls ginecològics de forma correcta prèviament. També es va estudiar l'acceptabilitat d'aquesta prova per part de les usuàries.

Com s'ha descrit amb anterioritat, un dels principals factors que determinen l'èxit d'un programa de cribratge és la participació en aquest, especialment entre les dones amb major risc de presentar la patologia que es pretén diagnosticar. Tots els mitjans que en facilitin i millorin l'accés en disminuiran la morbimortalitat associada i els costos de tractar-la en fases més avançades [174].

Només la meitat de les participants de l'estudi (51,6%) van complimentar l'enquesta. No van registrar-se els motius pels que algunes dones rebutjaven respondre-la, però

moltes van referir manca d'interès o de temps en fer-ho. També cal destacar que algunes no parlaven castellà, idioma en què estaven formulades les preguntes, així que les una de les raons de no respondre-les era la barrera lingüística existent.

Segons enquestes poblacionals realitzades al Regne Unit l'any 2009, el principal motiu de no acudir a la revisió ginecològica per realitzar-se la citologia era la vergonya (21%). També es citaven preocupacions com que el test fos dolorós (14%), por al resultat que pogués sorgir d'aquesta prova (12%), haver tingut una mala experiència amb aquest examen en el passat (9%) o problemes per compaginar l'hora de la visita mèdica amb les ocupacions laborals/tasques de la llar (7%). [176]

Aquests resultats es van reproduir en gran mesura entre les dones enquestades de la nostra població. La majoria (30,6%) referien no haver realitzat el cribratge de forma correcta per manca d'interès o oblit de fer-lo. El 28,6% referien no disposar de suficient informació sobre el lloc on realitzar-lo o de la necessitat de fer-ho. El 16% al·legaven que l'exploració ginecològica era molesta o dolorosa. Finament, el 10,2% de les participants van justificar motius laborals i impossibilitat d'acudir a la cita mèdica en els horaris establerts.

Els tests d'auto-recollida de mostra, que eviten l'exploració ginecològica mitjançant espècul, han demostrat incrementar la participació de dones que no acudeixen de forma regular als programes de cribratge [145]. Diverses publicacions han comprovat la seva validesa, tot i que encara es requereixen millores en homogeneïtzar els mitjans de recollida, transport i emmagatzematge. També cal valorar la millor prova a fer en el seguiment de les dones amb un resultat de VPH positiu [174].

Tot i que s'ha analitzat l'aplicació dels tests d'auto-presa de mostra en treballadores sexuals [177], manca literatura que avaluï la seva implementació entre dones consumidores de drogues, essent aquests dos grups poblacionals sovint exclosos dels programes de cribratge convencionals [150,154]. Sellors et al., en comparar diferents d'aquests mètodes, conclouien que el mitjà més acceptat entre les usuàries era el test d'orina (mètode favorit: orina 89,7%, vulvar 76,7%, vaginal 77,4% i cervical 77,2%) [145]. De forma concordant, en preguntar sobre el test preferit a les dones enquestades en el nostre treball (citologia cervical o detecció de VPH en orina), la prova favorita va ser l'orina pel 71,4% de les participants. 18,4% no van mostrar predilecció per un o altre mètode i 10,2% van escollir la citologia .

En valorar els aspectes relacionats amb dolor, incomoditat, sensació de pèrdua de control o vulnerabilitat de cada prova, l'orina va obtenir unes valoracions molt baixes en l'escala EVA. En comparar els resultats obtinguts amb els reportats per les dones en referència a la citologia cervical, l'orina va assolir valors significativament inferiors en totes les categories. Aquestes diferències van ser especialment objectivades en analitzar els paràmetres de "dolor" i "incomoditat". En la mateixa línia, Shin et al. observaven un major estrés psicològic, vergonya, dolor, ansietat i incomoditat en la citologia cervical que en els tests de VPH en orina Tot i així, els autors constataren que la citologia era la prova que generava més confiança [178]. Aquesta justificació podria explicar perquè algunes dones preferien aquest mètode de cribratge.

Un altre factor que s'ha associat amb una menor assistència a les revisions ginecològiques és la manca de coneixements sobre la patologia que es pretén prevenir [179]. Amb l'objectiu d'avaluar aquests paràmetres, es va realitzar un qüestionari de 21 preguntes sobre VPH a les dones participants.

Es van comparar els resultats obtinguts en l'enquesta del present projecte amb un qüestionari sobre aquest tema realitzat recentment al Regne Unit en població candidata a cribratge de càncer de cèrvix. En el treball anglès, la mitja d'edat va ser de 37,59 (DE $\pm$ 9,20), majoritàriament dones de raça blanca (94%), amb estudis universitaris (73%), empleades (68%) i amb ingressos elevats (70%). Es tractava doncs d'una població més jove que la que es va incloure en el nostre treball (mitja d'edat 42,5; DE $\pm$ 13,4) i d'un nivell socioeconòmic i cultural més elevat. A més, només el 12% de les dones incloses no havien realitzat el cribratge de forma correcta, pel que a diferència de la població estudiada, eren dones amb bon control ginecològic en general [179].

En el nostre estudi, el 55,1% de les dones tenien la percepció de que els seus coneixements sobre VPH eren insuficients i només 20,4% els consideraven bons o excel·lents. La puntuació mitja obtinguda al test de 21 preguntes va ser de 9,8 (DE $\pm$ 5,1). En l'enquesta del grup anglès, Kola-Palmer et al. van obtenir una puntuació mitja en el qüestionari de coneixements sobre VPH de 9,35 (DE $\pm$ 4,43) sobre una puntuació total màxima de 15. Aquests resultats estaven 3,29 punts per sobre de la mitja obtinguda en el nostre treball, mostrant doncs un menor grau de coneixements entre les dones estudiades. Les diferències s'accentuaven quan es comparaven els resultats amb els obtinguts per dones que mai havien realitzat citologia (mitja 7,22 DE $\pm$ 5,59) o que feia més de tres anys que havien fet la darrera citologia (mitja 7,53 DE $\pm$ 4,21) [179].

Aquestes dades suggereixen que el menor grau de coneixements sobre VPH es correlaciona amb una participació disminuïda als programes de cribratge de càncer de cèrvix. Les baixes puntuacions assolides en els qüestionaris sobre coneixements de VPH en les participants del Regne Unit, i de forma més accentuada en el projecte de l'Hospital del Mar, plantegen la necessitat de realitzar més campanyes poblacionals informatives sobre aquesta infecció i el cribratge del càncer de cèrvix [179].

6.4. LÍNIES DE FUTUR

Fins el moment actual, la majoria d'estudis que pretenien avaluar els tests de detecció de VPH en mostres auto-preses s'havien realitzat en població general [133,135,149] o en dones ja diagnosticades de patologia cervical [134,136,137,140-145]. Alguns autors havien valorat l'aplicació d'aquests mètodes en dones sense cribratge previ [146] o en grups poblacionals amb major risc de càncer de cèrvix [147]. Cap d'aquestes publicacions prèvies incloïa dones que complissin de forma simultània totes aquestes característiques, tal i com es realitza en el nostre projecte.

L'elevat percentatge de detecció de VPH en orina (30,5%), juntament amb l'alta prevalença de patologia cervical (15,8%) diagnosticada en la població inclosa, confirmen que la població va ser escollida de forma correcta. Es dedueix doncs que les dones que consumeixen tòxics i/o aquelles que exerceixen la prostitució presenten major risc d'infecció pel Virus del Papil·loma Humà, i en conseqüència de patologia cervical.

L'alta sensibilitat (100%), i una especificitat acceptable (82%) per la detecció de lesions cervicals intraepiteliales observades en el nostre estudi, juntament amb la bona correlació entre la detecció viral en cèrvix i orina, suggereixen que la detecció de VPH en orina podria ser un mètode segur pel cribratge de càncer de cèrvix en aquesta població. Les afirmacions anteriors són especialment aplicables en els casos positius per la detecció de VPH-16 en orina. La interpretació de les dades pel que fa al diagnòstic de CIN-2/ CIN-3 és limitada. Cal destacar també l'alta acceptació i preferència del test d'orina respecte a la citologia cervical, possiblement relacionada amb la menor percepció de dolor, incomoditat, sensació de vulnerabilitat i de pèrdua de control reportada per les dones enquestades.

Així doncs, l'aplicació del test de detecció de VPH en orina permetria ampliar la cobertura del cribratge de càncer de cèrvix i incloure dones que no realitzen les revisions ginecològiques de forma correcta tot i presentar un risc elevat per aquesta patologia.

En el cas d'implementar aquesta tècnica, caldria establir circuits ben estructurats, que garantissin l'arribada dels *Kits* de recollida d'orina amb les instruccions pertinents a les usuàries (enviament a domicili o punts de recollida en centres de salut/farmàcies propers als llocs de residència). Seria imprescindible garantir una resposta adequada en els casos en què es detectés VPH en orina, oferint un servei de proximitat i flexible, adequat a les característiques de la població tributària de participar a aquest programa de cribratge. En els casos positius en la detecció viral podria realitzar-se genotipat del tipus de VPH o citologiacervical en un segon temps. Finalment, només en els casos que presentessin alteracions en aquest cribratge secundari, estaria indicada la realització d'una colposcòpia.

6.5. LIMITACIONS

El treball actual presenta una sèrie de limitacions que cal tenir en compte abans d'adoptar estratègies a la pràctica clínica habitual.

Per començar, cal remarcar que la grandària de la mostra va ser menor a la calculada inicialment. L'elevada prevalença de patologia cervical en la població seleccionada ha permès assolir la majoria d'objectius plantejats, però s'ha mostrat insuficient per assolir la significació estadística en l'anàlisi d'algunes de les variables estudiades. Aquestes limitacions han estat especialment remarcables en la valoració de resultats respecte a lesions cervicals d'alt grau.

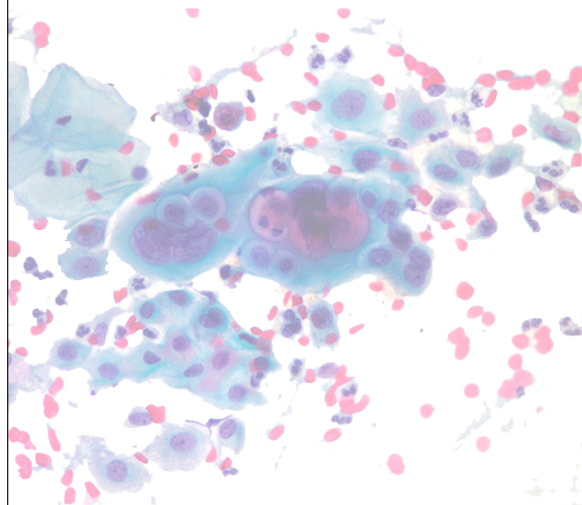
Cal apuntar també que en una segona etapa es van ampliar els criteris d'inclusió per tal d'incrementar el reclutament de dones candidates a participar en el projecte, acceptant-se dones que exercien la prostitució. Tot i tractar-se de població de risc per càncer de cèrvix amb condicions epidemiològiques similars a les dones consumidores de tòxics, alguns dels factors presents en aquestes dones diferien dels de la població inicialment inclosa, podent interferir en els resultats obtinguts.

L'evidència científica ha demostrat millors resultats en el diagnòstic de CIN en aplicar tests de detecció de VPH en cèrvix respecte a la citologia cervical convencional [173-175]. No obstant, aquests mètodes encara no estaven implementats en la pràctica clínica rutinària del nostre centre en el moment d'iniciar el present projecte, motiu pel qual es es va emprar la citologia com a test de referència pel cribratge de càncer de cèrvix.

Tal i com s'ha comentat en l'apartat de «materials i mètodes», a part dels casos amb colposcòpia/biòpsia negativa, es va pressuposar absència de CIN en les dones amb un test de VPH en orina i una citologia negativa. De forma estricta s'hauria requerit la realització de colposcòpia a totes les dones incloses en l'estudi per poder garantir un diagnòstic de certesa, evitant els falsos negatius que les dues proves de cribratge poden tenir. A la pràctica clínica, i tenint en compte les característiques de la població inclosa, es va considerar adequat limitar en nombre d'exploracions colposcòpiques a les dones en que aquesta estava indicada per presentar un test de cribratge alterat.

Una de les limitacions en la valoració de coneixements sobre VPH i acceptació de la prova d'orina, és que l'enquesta es va realitzar de forma anònima, pel que no es van poder relacionar els resultats amb variables sociodemogràfiques. També cal remarcar que en estar redactada en castellà, algunes dones no van poder-la contestar per motius lingüístics. Finalment, en tractar-se de preguntes adaptades a partir d'un qüestionari realitzat per estudiar el virus de l'hepatitis C [153], algunes preguntes resultaven ambigües i la seva redacció excessivament complexa pel tipus de població a qui anaven dirigides.

7. CONCLUSIONS



- En la detecció de CIN, la sensibilitat del test de VPH en orina (100%) va resultar més elevada que la de la citologia cervical (53%). No es van observar diferències en l'especificitat dels dos mètodes (82% i 91%, respectivament). En el diagnòstic de CIN-2/CIN-3, no es van detectar divergències entre la sensibilitat del test en orina (100%) i la de la citologia (80%), però sí en l'especificitat d'ambdues proves (73% i 97%, respectivament).
- En el nostre treball, el 30,5% de les mostres d'orina van resultar positives per VPH d'alt risc. Els virus més detectats en orina van ser els d'alt risc no-16/18 (58,6%), seguits del VPH-16 (38%).
- En la població estudiada, la prevalença de SIL en la citologia va ser del 15,8% (9,5% L-SIL i 6,3% H-SIL). A nivell histològic es va diagnosticar CIN en el 15,8% (10,5% CIN-1 i 5,3% CIN-2/CIN-3).
- Entre els factors epidemiològics estudiats, l'edat, la paritat, el nombre de parelles sexuals i el nombre de cigarretes/dia, es van poder relacionar de forma estadísticament significativa amb la detecció de VPH en orina. Només el nombre de parelles sexuals va poder-se vincular amb la detecció de CIN.
- Els resultats en la detecció de VPH en orina i cèrvix (positiu o negatiu) van mostrar acord en el 87% del les dones estudiades.
- Es va observar una bona correlació entre els genotips de VPH detectats en orina i cèrvix, amb un índex de concordança Kappa de 0,71. Aquesta va ser especialment remarcable en la detecció de VPH-16, amb un acord del 85,7% entre les dues mostres.
- El 71,4% de les dones enquestades van mostrar predilecció pel test d'orina respecte a la citologia cervical. En estudiar el dolor, la incomoditat, la sensació de pèrdua de control o sensació de vulnerabilitat generada per ambdues proves, l'escala EVA va ser significativament superior en la citologia respecte a la recollida d'orina en totes les categories.
- La puntuació mitja obtinguda en el test per valorar els coneixements sobre VPH va ser de 9,8/21 (DE $\pm$ 5,1). El 55,1% de les dones enquestades va obtenir qualificacions igual o per sota dels 10 punts, considerant-se deficientes els seus coneixements sobre aquest tema.

8. BIBLIOGRAFIA

8. BIBLIOGRAFIA

- [1] Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Europe. Summary Report. 2018.
- [2] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
- [3] Díaz M, de Sanjosé S. Eficiencia y sostenibilidad del cribado de cáncer de cérvix en el Sistema Nacional de Salud. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya-Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya i Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2016.
- [4] Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Protocol de les activitats per al cribratge del càncer de coll uterí a l'atenció primària; 2007.
- [5] Ochoa Carrillo FJ. Virus del papiloma humano. Desde su descubrimiento hasta el desarrollo de una vacuna. Parte I/III. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2014;13(5):308-315.
- [6] Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002;55(4):244-265.
- [7] Puig-Tintoré L, Torné A. Historia Natural de la Infección por VPH. De la infección por VPH al cáncer de cérvix. En: Conferencia de la Sociedad Española de Pediatría; 2008 Feb; Madrid. Vol 8. [citad Setembre 2019]; Disponible a:
https://www.researchgate.net/publication/282735530_Historia_Natural_de_la_Infeccion_por_VPH_De_la_infeccion_por_VPH_al_cancer_de_cervix.
- [8] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Biological Agents. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2012. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans No 100B.
- [9] López-Saavedra, Lizano-Soberón. Cáncer cervicouterino y virus del papiloma humano: La historia que no termina. *Cancerología*. 2006;1:31-55.
- [10] Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, Giuliano AR, de Sanjosé S, Bruni L, et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine*. 2008;26(10):1-16.
- [11] Bouvard V, Baan R, Strauf K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working group. A review of human carcinogens-Part B: biological agents. *Lancet Oncol*. 2009;10(4):321-322.
- [12] de Sanjosé S, García AM. Virus del papiloma humano i càncer: epidemiologia y prevención. España: Sociedad Española de Epidemiología. 2006 [citad Setembre 2019]; 4ª monografía. Disponible a : <https://www.seepidemiologia.es/documents/dummy/4monografiaVirusPapilomaYCancer.pdf>.
- [13] Veríssimo J, Araújo de Medeiros TA. Human Papillomavirus: Biology and pathogenesis, Human Papillomavirus and related diseases. From bench to bedside. A clinical perspective. Davy Vanden

Broeck, IntechOpen. 2012; DOI:10.5772/27154.

- [14] Richardson H, Kelsall G, Tellier P, Voyer H, Abrahamowicz M, Ferenczy A, et al. The natural history of type-specific human papillomavirus infections in female university students. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003;12(6):485-490.
- [15] Hubbard RA. Human Papillomavirus testing methods. *Arch Pathol Lab Med.* 2003;127(8):940-945.
- [16] Arney A, Bennett KM. Molecular Diagnosis of Human Papillomavirus. *LabMedicine.* 2010;41(9):523-530.
- [17] Melón S, Alvarez-Argüelles M, de Oña M. Molecular Diagnosis of Human Papillomavirus Infections. Davy Vanden Broeck, IntechOpen. 2013; DOI:10.5772/55706
- [18] Molijn A, Kleter B, Quint W, van Doorn LJ. Molecular diagnosis of human papillomavirus (HPV) infections. *J Clin Virol.* 2005;32(1):43-51.
- [19] Ordi J, Alonso I, Torné A, Esteve R, Sierra E, Campo E, et al. Human papillomavirus load in Hybrid Capture II assay: does increasing the cutoff improve the test? *Gynecol Oncol.* 2005;99(2):313-319.
- [20] Lloveras B, Gomez S, Alameda F, Bellosillo B, Mojal S, Muset M, et al. HPV Testing by cobas HPV Test in a population from Catalonia. *PLoS ONE.* 2013;8(3):e58153; DOI:org/10.1371/journal.pone.0058153.
- [21] Mateos MJ, Chacón de Antonio J, Rodríguez-Domínguez M, Sanz I, Rubio MD. Evaluación de un sistema de PCR a tiempo real (Cobas 4800) para la detección separada de los genotipos 16 y 18 y otros genotipos de alto riesgo del virus del papiloma humano en la prevención del cáncer cervical. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29(6):411-414.
- [22] Sellors JW, Sankaranarayanan R. Colposcopy and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a beginners' manual. Washington D.C. Organización Panamericana de la Salud; 2003.
- [23] Williams J. Cancer of the uterus: being the Harveian lectures for 1886. London:H.K. Lewis, 1888.
- [24] Broders AC. Carcinoma in situ contrasted with benign penetrating epithelium. *JAMA.* 1932;99(20):1670-1674.
- [25] Papanicolaou GN. Cytologic diagnosis of uterine cancer by examination of vaginal and uterine secretions. *AM J Clin Pathol.* 1949;19(4):301-308.
- [26] Reagan JW, Seidemann IL, Siracusa BY. The cellular morphology of carcinoma in situ and dysplasia or atypical hyperplasia of the uterine cervix. *Cancer.* 1953;6(2):224-234.
- [27] Cohen PA, Jhingran A, Oakin A, Denny L. Cervical cancer. *Lancet.* 2019;393(10167):169-182.
- [28] Richart RM, Barron BA. A follow-up study of patients with cervical dysplasia. *AM J Obstet Gynecol.* 1969;105(3):386-396.
- [29] Richart RM. Natural history of Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Clin Obstet Gynecol.* 1968;10:748-784.
- [30] Richart RM. A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol.* 1990;75(1):131-133.

- [31] The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytology diagnosis. Developed and approved at the National Cancer Institute Workshop, Bethesda, Maryland, U.S.A; Decembre 12-13, 1988. *Acta Cytol.* 1989;33(5):567-574.
- [32] The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses: revised after second National Cance Institute Workshop, April 29-30, 1991. *Acta Cytol.* 1993;37(2):115-124.
- [33] Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002;287(16):2114-2119.
- [34] Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standarization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2012;136(10):1266-1297.
- [35] Tambouret RH. The evolution of the Papanicolau smear. *Clin Obstet Gynecol.* 2013;56(1):3-9.
- [36] Catarino R, Schäfer S, Vassilakos P, Petignat P, Arbyn M. Accuracy of combinations of visual inspection using acetic acid or lugol iodine to detect cervical precancer: a meta-analysis. *BJOG.* 2018;125(5):545-553.
- [37] Zuna RE, Allen RA, Moore WE, Mattu R, Dunn ST. Comparison of human papillomavirus genotypes in high-grade squamous intraepithelial lesions and invasive cervical carcinoma: evidence for differences in biologic potential of precursor lesions. *Mod Pathol.* 2004;17(11):1314-1322.
- [38] Clifford GM, Smith JS, Aguado T, Franceschi F. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2003;89(1):101-105.
- [39] Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N engl Med.* 2003;348(6):518-527.
- [40] Delgado D, Marín JM, de Diego J, Guerra S, González B, Barrios JL, et al. Human papillomavirus (HPV) genotype distribution in women with abnormal cervical cytology in the Basque Country, Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30(5):230-235.
- [41] Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wachikder 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 Nat Cancer Inst.* 2005;97(14):1072-1079.
- [42] Castle PE, Solomon D, Schiffman M, Wheeler CM. Human papillomavirus type 16 infections and 2-year absolute risk of cervical precancer in women with equivocal or mild cytologic abnormalities. *J Nat Cancer Inst.* 2005;97(14):1066-1071.
- [43] Berkhof J, Bulkman NW, Bleeker MC, Bulk S, Snijders PJ, Voorhorst FJ, et al. Human papillomavirus type-specific 18-month risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia in women with a normal or borderline/mildly dyskaryotic smear. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(7):1268-1273.
- [44] Castellsagué X, Muñoz N. Chapter 3: Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis-role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003;(31):20-28.

- [45] Trottier H, Ferreira S, Thomann P, Costa MC, Sobrinho JS, Prado JC, et al. Human papillomavirus infection and reinfection in adult women: the role of sexual activity and natural immunity. *Cancer Res.* 2010;70(21):8569-8577.
- [46] Touzé A, de Sanjosé S, Coursaget P, Almirall MR, Palacio V, Meijer C, et al. Prevalence of anti-human papillomavirus type 16, 18, 31 and 58 virus-like particles in women in the general population in prostitutes. *J Clin Microb* 2001;39(12):4344-4348.
- [47] Deacon JM, Evans CD, Yule R, Desai M, Binns W, Taylor C, et al. Sexual behaviour and smoking as determinants of cervical HPV infection and of CIN3 among those infected: a case-control study nested within the Manchester cohort. *Br J Cancer.* 2000;83(11):1565-1572.
- [48] Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol.* 2005;32(1):16-24.
- [49] Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol.* 2003;157(3):218-226.
- [50] Silva J, Cerqueira F, Medeiros R. Chlamydia trachomatis infection: implications for HPV status and cervical cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;289(4):715-723.
- [51] Miralpeix E, Solé-Sedeño JM, Agramunt S, Lloveras B, Gimeno R, Alameda F, et al. Role of Chlamydia Trachomatis serology in conservative management of cervical intraepithelial neoplasia grade 2. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;147(1):43-48.
- [52] Zhu H, Shen Z, Luo H, Zhang W, Zhu X. Chlamydia Trachomatis Infection-Associated risk of cervical cancer: a meta-analysis. *Medicine.* 2016;95(13):e3077; DOI: 10.1097/MD.0000000000003077.
- [53] de Sanjosé S, Ibáñez R, Roura E, Rodríguez-Sales V, Peris M, Díaz M, Bosch FX. Avaluació del protocol de les activitats de cribratge de càncer de coll uterí a l'Atenció Primària a Catalunya. Període 2006-2012. Barcelona: Institut Català d'Oncologia, Departament de Salut-Generalitat de Catalunya; 2013.
- [54] Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, Powell KJ, Jay N, Hanson EN, et al. Regression of low-grade squamous intraepithelial lesions in young women. *Lancet.* 2004;364(9446):1678–1683.
- [55] Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural History of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med.* 1998;338(7):423-428.
- [56] Woodman CB, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P, et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet.* 2001;357(9271):1831-1836.
- [57] Lynge E, Lönnberg S, Törnberg S. Cervical cancer incidence in elderly women-biology or screening history. *Eur J Cancer.* 2017;74:82-88.
- [58] Sasieni P, Castanon A, Cuzick J. Effectiveness of cervical screening with age: population based case-control study of prospectively recorded data. *BMJ.* 2009;339:b2968; DOI:10.1136/bmj.b2968.
- [59] Asociación española de patología cervical y colposcopia. Oncoguía SEGO: Prevención del cán-

cer de cuello de útero. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO; 2014.

- [60] Wang J, Andrae B, Sundström K, Ploner A, Ström P, Elfström KM, et al. Effectiveness of cervical screening after age 60 years according to screening history: Nationwide cohort study in Sweden. *PLoS Med.* 2017;14(10):e1002414; DOI.org/10.1371/journal.pmed.1002414.
- [61] Malagón T, Kulasingam S, Mayrand MH, Oglivie G, Smith L, Bouchard C, et al. Age at last screening and remaining lifetime risk of cervical cancer in older, unvaccinated, HPV-negative women: a modelling study. *Lancet Oncol.* 2018;19(12):1569-1578.
- [62] Roura E, Castellsagué, Pawlita M, Travier N, Waterboer T, Margall N, et al. Smoking as a major risk factor for cervical cancer and pre-cancer: results form the EPIC cohort. *Int J Cancer.* 2014;135(2):453-466.
- [63] Appleby P, Beral V, Berrington de González A, Colin D, Franceschi S, Goodill A, et al. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13.541 women with carcinoma of the cervix and 23.107 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *Int J Cancer.* 2006;118(6):1481-1495.
- [64] Sasson IM, Haley NJ, Hoffmann D, Wynder EL; Hellberg D, Nilsson S. Cigarette smoking and neoplasia of the uterine cervix: smoke constituents in cervical mucus. *N Engl J Med.* 1985.312(5):315-316.
- [65] Simons AM, Phillips DH, Coleman DV. Damage to DNA in cervical epithelium related to smoking tobacco. *BMJ.* 1993;306(6890):1444-1448.
- [66] Ma YT, Collins SI, Young LS, Murray PG, Woodman CB. Smoking initiation is followed by the early acquisition of epigenetic change in cervical epithelium: a longitudinal study. *Br J Cancer.* 2011;104(9):1500-1504.
- [67] Han YD, Wang XB, Cui NH, Zhang S, Wang C, Zheng F. Associations of p16INK4a promoter hypermethylation with squamous intra-epithelial lesion, cervical cancer and their clinicopathological features: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8(1):1871-1883.
- [68] Kapeu AS, Luostarinen T, Jellum E, Dillner J, Hakama M, Koskela P, et al. Is smoking an independent risk factor for invasive cervical cancer? A nested case-control study within Nordic biobanks. *Am J Epidemiol.* 2009;169(4):480-488.
- [69] Poppe WA, Ide PS, Drijckoningen MP, Lauweryns JM, Van Assche FA. Tobacco smoking impairs the local immunosurveillance in the uterine cervix. An immunohistochemical study. *Gynecol Obstet Invest.* 1995;39(1):34-38.
- [70] Szarewski A, Maddox P, Royston P, Jarvis M, Anderson M, Guillebaud J, et al. The effect of stopping smoking on cervical Langerhans' cells and lymphocytes. *BJOG.* 2001;108(3):295-303.
- [71] Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet.* 2007;370(9581):59-67.
- [72] Pietrzak B, Mazanowska N, Ekiel AM, Durlik M, Martirosian G, Wielgos M, et al. Prevalence of

high-risk human papillomavirus cervical infection in female kidney graft recipients: an observational study. *Virology J.* 2012;9:117. Disponible a:
<https://virologyj.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1743-422X-9-117>.

- [73] Ahdieh L, Muñoz A, Vlahov D, Trimble CL, Timpson LA, Shah K. Cervical neoplasia and repeated positivity of human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-seropositive and seronegative women. *Am J Epidemiol.* 2000;151(12):1148-1157.
- [74] Denslow SA, Rositch AF, Firnhaber C, Ting J, Smith JS. Incidence and progression of cervical lesions in women with HIV: a systematic global review. *Int J STD AIDS.* 2014;25(3):163-177.
- [75] Massad LS, Xie X, D'Souza G, Darragh TM, Minkoff H, Wright R, et al. Incidence of cervical precancers among HIV seropositive women. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(5):606.e1-606.e8; DOI:10.1016/j.ajog.2014.12.003.
- [76] Torné A, del Pino M, Cusidó M, Alameda F, Andia D, Castellsagué X, et al. Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014. *Rev Esp Patol.* 2014;47(1):1-43.
- [77] American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins-Gynecology. Practice Bulletin No.167: Gynecologic care of women and adolescents with Human Immunodeficiency Virus. *Obstet Gynecol.* 2016;128(4):89-110.
- [78] Delvenne P, Herman L, Kholod K, Caberg JH, Herfs M, Boniver J, et al. Role of hormone cofactors in the human papillomavirus-induced carcinogenesis of the uterine cervix. *Mol Cell Endocrinol.* 2007;264(1-2):1-5.
- [79] Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet.* 2002;359(9312):1085-1092.
- [80] Appleby P, Beral V, Berrington de González A, Colin D, Franceschi S, Goodhill A, et al. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet* 2007;370(9599):1609-1621.
- [81] Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet.* 2002;359(9312):1093-1101.
- [82] Maha IA, Salah TF, Hanan H, Fathy MT. Lipid peroxidation and antioxidant status in human cervical carcinoma. *Dis Markers* 1999;15(4):283-291.
- [83] Lee GJ, Chung HW, Lee KH, AHN HS. Antioxidant vitamins and lipid peroxidation in patients with cervical intraepithelial neoplasia. *J Korean Med. Schi.* 2005;20(2):267-272.
- [84] Eichholzer M, Lüthy J, Moser U, Fowler B. Folate and the risk of colorectal, breast and cervix cancer: the epidemiological evidence. *Swiss Med Wkly.* 2011;131(37-38):539-549.

- [85] Yanh J, Yang A, Wang Z, Wang W, WangZ, Wang Y, et al. Interactions between serum folate and human papillomavirus with cervical intraepithelial neoplasia risk in a Chinese population-based study. *Am J Clin Nutr.* 2018;108(5):1034-1042.
- [86] Nagata C, Scimizu H, Yoshikawa H, Noda K, Nozawa S, Yajima A, et al. Serum carotenoids and vitamins and risk of cervical dysplasia from a case-control study in Japan. *Br J Cancer.* 1999;81(7):1234-1237.
- [87] Wilson JMG; Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva, Word Health Organisation, 1968.
- [88] Ascunce N. Screening, why and how? *An. Sist. Sanit. Navar.* 2015;38(1):5-7.
- [89] Zanotti KM, Kennedy AW. Screening for gynecologic cancer. *Med Clin North Am.* 1999;88(6):1467-1487.
- [90] Espinàs JA, Aliste L, Fernández E, Argimon JM, Tresserras R, Borràs JM. Narrowing the equity gap: the impact of organized versus opportunistic cancer screening in Catalonia (Spain). *J Med Screen.* 2011;18(2):87-90.
- [91] 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(7188):904-908.
- [92] Shaw, PA. The History of Cervical Screening I. The Pap Test. *J Soc Obstet Gynaecol Can.* 2000;22(2):110-114.
- [93] Babes A. Diagnosis of cancer of the uterine cervix by smears. *La Presse Medicale.* 1928;36:451-454.
- [94] Papanicolaou GN, Traut HF. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. *AM J Obstet Gynecol.* 1941;42(2):193-206.
- [95] Ayre JE, Chevalier PM, Ayre WB. A comparative study of vaginal and cervical cornification in human subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1947;7(11):749-752.
- [96] Agorastos T, Chatzistamatou K, Katsamagkas T, Koliopoulos G, Daponte A; Constantinidis T, et al. Primary screening for cervical cancer based o high-risk human papillomavirus (VPH) detection and HPV 16 and HPV 18 genotyping, in comparison to cytology. *PLoS One.* 2015;10(3):e0119755; DOI.org/10.1371/journal.pone.0119755.
- [97] Smith JH. Cytology, liquid-based cytology and Automation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011;25(5):585-596.
- [98] Ronco G, Anttila A. Cervical cancer screening in Europe. Changes over the last 9 years. *Eur J Cancer.* 2009;45(15):2629-2631.
- [99] Albrow R, Kitchener H, Gupta N, Desai M. Cervical Screening in England: The Past, Present, and Future. *Cancer Cytopathol.* 2012;120(2):87-96.

- [100] Pesola F, Sasieni P. Impact of screening on cervical cancer incidence in England: a time trend analysis. *BMJ Open*. 2019;9:e026292; DOI:10.1136/bmjopen-2018-026292.
- [101] Georgalis L, de Sanjosé S, Esnaola M, Bosch FX, Díaz. Present and future of cervical cancer prevention in Spain: a cost-effectiveness analysis. *Eur J Cancer Prev*. 2016;25(5):430-439.
- [102] Rebolj M, Rimmer J, Denton K, Tidy J, Mathews C, Ellis K, et al. Primary cervical screening with high risk human papillomavirus testing: observational study. *BMJ*. 2019;364:1240.
- [103] Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, Sharma A, Zhang G, Wright TL. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecol Oncol*. 2015;136(2):189-197.
- [104] Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *Am J Clin Pathol*. 2012;137(4):516-542.
- [105] Smith RA, Andrewa KS, Brooks D, Fedewa SA, Manassaram-Baptiste D, Saslow D, et al. Cancer screening in the United States, 2017: a review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(2):100-121.
- [106] Armaroli P, Vallain P, Suonio E, Almonte M, Anttila A, Atkin WS, et al. European Code against Cancer, 4th Edition: cancer screening. *Cancer Epidemiol*. 2015;39(1):139-159.
- [107] de Sanjosé S, Ibáñez R, Rodríguez-Salés V, Peris M, Roura E, Díaz M, et al. Screening of cervical cancer in Catalonia 2006-2012. *Ecancer*. 2015;9:532; DOI:10.3332/ecancer.2015.532.
- [108] Puig-Tintoré LM, Castellsagué X, Torné A, de Sanjosé S, Cortés J, Roura E, et al. Coverage and Factors Associated With Cervical Cancer Screening: Results From the AFRODITA Study: A population-based survey in Spain. *J Low Genit Tract Dis*. 2008;12(2):82-89.
- [109] Chrysostomou AC, Stylianou DC, Constantinidou A, Kostrikis LG. Cervical Cancer Screening Programs in Europe: The transition towards HPV vaccination and population-based HPV testing. *Viruses*. 2018;10(12).pii:E729; DOI:10.3390/v10120729.
- [110] Ibáñez R, Alejo M, Combalia N, Tarroch X, Autonell J, Codina L, et al. Underscreened women remain overrepresented in the pool of cervical Res Int. 2015;2015:605375; DOI:10.1155/2015/605375.
- [111] de Sanjosé 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(2):166-167.
- [112] Ricardo I, Jiménez R, Hernández V, Carrasco P, Jiménez I, López de Andrés A. Social disparities in access to breast and cervical cancer screening by women living in Spain. *Public Health*. 2015;129(7):881-888; DOI:10.1016/j.puhe.2015.02.021.
- [113] Latasa P, Gandarillas AM, Ordobás M. Tendencias y desigualdades sociales en el cribado de cáncer de cérvix y cáncer de mama en la Comunidad de Madrid durante el periodo 1995-2010 a par-

tir del Sistema de Vigilancia de Factores de Riesgo de enfermedades no transmisibles (SIVFRENT-A). *Anales Sis San Navarra*. 2015;38(1):21-30.

- [114] McKinnon B, Harper S, Moore S. Decomposing income-related inequality in cervical screening in 67 countries. *Int J Public Health*. 2011;56(2):139-152.
- [115] Palència L, Espelt A, Rodríguez-Sanz M, Puigpinós R, Pons-Vigués M, Pasarín MI, et al. Socio-economic inequalities in breast and cervical cancer screening practices in Europe: influence of the type of screening program. *Int J Epidemiol*. 2010;39(3):757-765.
- [116] Waller J, Jackowska M, Marlow L, Wardie J. Exploring age differences in reasons for nonattendance for cervical screening: a qualitative study. *BJOG*. 2012;119(1):26-32.
- [117] Everett T, Bryant A, Griffin MF, Martin-Hirsch PP, Forbes CA, Jepson RG. Interventions targeted at women to encourage the uptake of cervical screening. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(5):CD002834; DOI:10.1002/14651858.CD002834.pub2
- [118] Musa J, Achenbach CJ, O'Dwyer LC, Evans CT, McHugh M, Hou L, et al. Effect of cervical cancer education and provider recommendation for screening on screening rates: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(9):e0193924; DOI:10.1371/journal.pone.0183924.
- [119] Rees I, Jones D, Chen H, MacLeod U. Interventions to improve the uptake of cervical cancer screening among lower socioeconomic groups: A systematic review. *Prev Med*. 2018;(111):323-335; DOI: 10.1016/j.ypmed.2017.11.019.
- [120] Haguenoer K, Sengchanh S, Gaudy-Graffin C, Boyard J, Fontenay R, Marret H, et al. Vaginal self-sampling is a cost-effective way to increase participation in a cervical cancer screening programme: a randomised trial. *Br J Cancer*. 2014;111(11):2187-2196.
- [121] Kitchener H. Optimising future cervical screening strategies. *Papillomavirus Res*. 2019;7:201–203.
- [122] Acerca A, Manresa JM, Rodríguez D, Rodríguez A, Bonet JM, Trapero-Bertran M, et al. Increasing Cervical Cancer Screening Coverage: A Randomised, Community-Based Clinical Trial. *PLoS One*. 2017;12(1):e0170371; DOI.org/10.1371/journal.pone.0170371.
- [123] Arbyn M, Smith SB, Temin S, Sultana F, Castle P. Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self samples: updated meta-analyses. *BMJ*. 2018;363:k4823; DOI:10.1136/bmj.k4823.
- [124] Racey CS, Withrow DR, Gesink D. Self-collected HPV testing improves participation in cervical cancer screening. A systematic review and meta-analysis. *Can J Public Health*. 2013;104(2):159-166.
- [125] Yeh PT, Kennedy CE, de Vuyst H, Narasimhan M. Self-sampling for human papillomavirus (HPV) testing: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Global Health*. 2019;4(3):e001351; DOI: 10.1136/bmjgh-2018-001351.
- [126] Verdoodt F, Jentschke M, Hillemanns P, Racey CS PJ, Arbyn M. Reaching women who do not participate in the regular cervical screening programme by offering self-sampling kits: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer*. 2015;51(16):2375-2385.

- [127] Logan L, Mcilfratrick S. Exploring women's knowledge, experiences and perceptions of cervical cancer screening in an area of social deprivations. *Eur J Cance Care (Engl)*. 2011;20(6):720-727.
- [128] Mangold BR. Self-collected samples in cervical cancer screening: results of HPV and Pap self-collected samples compared to physician-obtained specimens. *Acta Cytol*. 2019;29:1-6.
- [129] Gustavsson I, Aarnio R, Berggrund M, Hedlund-lindberg J, Strand AS, Sanner K. Randomised study shows that repeated self-sampling and HPV test has more than two-fold higher detection rate of women with CIN2+ histology than Pap smear cytology. *Br J Cancer*. 2018;11(6):896-904.
- [130] Arbyn M, Verdoodt F, Snijders PJ, Verhoef VM, Suonio E, Dillner L. Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2014;15(2):172-183.
- [131] Gupta S, Palmer C, Bik EM, Cardenas JP, Núñez H, Kraal L, et al. Self-sampling for Human Papillomavirus Testing: increased cervical cancer screening participation and incorporation in international screening programs. *Front Public Health*. 2018;6:77; DOI:10.3389/fpubh.2018.00077.
- [132] Snijders PJ, Verhoef VM, Arbyn M, Ogilvie G, Minozzi S, Banzi R, et al. High-risk HPV testing on self-sampled versus clinician-collected specimens: a review on the clinical accuracy and impact on population attendance in cervical cancer screening. *Int J Cancer*. 2013;132(10):2223-2236.
- [133] Burroni E, Bonanni P, Sani C, Lastrucci V, Carozzi F, HPV ScreeVacc Working group, et al. Human papillomavirus prevalence in paired urine and cervical samples in women invited for cervical cancer screening. *J Med Virol*. 2015;87(3):508-515.
- [134] Pattyn J, Van Keer S, Biesmans S, Ieven M, Vanderborght C, Beyers K, et al. Human papillomavirus detection in urine: effect of a first-void urine collection device and timing of collection. *J Virol Methods*. 2019;264:23–30.
- [135] Ducancelle A, Legrand MC, Pivert A, Veillon P, Le Guillou-Guillemette H, De Brux MA, et al. Interest of human papillomavirus DNA quantification and genotyping in paired cervical and urine samples to detect cervical lesions. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;290(2):299-308.
- [136] Bernal S, Palomares JC, Artura A, Parra M, Cabezas JL, Robles A, et al. Comparison of urine and cervical samples for detecting human papillomavirus (HPV) with the Cobas 4800HPV test. *J Clin Virol*. 2014;61(4):548-552.
- [137] Khunamornpong S, Settakorn J, Sukpan K, Lekawanvijit S, Katruang N, Siriaunkgul S. Comparison of Human Papillomavirus detection in urine and cervical samples using High-risk HPV DNA testing in Northern Thailand. *Obstet Gynecol Int*. 2016;2016:6801491; DOI: 10.1155/2016/6801491.
- [138] Pathak N, Dodds J, Zamora J, Khan K. Accuracy of urinary human papillomavirus testing for presence of cervical HPV: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2014;349:g5264; DOI:10.1136/bmj.g5264.
- [139] Kitchener HC, Owens GL. Urine testing for HPV. *BMJ*. 2014;16:349:g5542; DOI:10.1136/bmj.g5542.
- [140] Maged AM, Saad H, Salah E, Meshaal H, AbdElbar M, Omran E, et al. Urine test for HPV genotypes as a predictor of precancerous cervical lesions and for cervical cancer screening. *Int J Gynaec*

col Obstet. 2018;141(3):332-336.

- [141] Leeman A, Del Pino M, Molijn A, Rodríguez A, Torné A, de Koning M, et al. HPV testing in first-void urine provides sensitivity for CIN2+ detection comparable with smear taken by a clinician or a brush-based self-sample: cross-sectional data from a triage population. *JOG*. 2017;124(9):1356-1363.
- [142] Piyathilake CJ, Badiga S, Chambers MM, Brill IK, Matthews R, Partidge EE. Accuracy of urinary human papillomavirus testing for the presence of cervical human papillomaviruses and higher grades of cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer*. 2016;122(18):2836-2844.
- [143] Nicolau P, Mancebo G, Agramunt S, Solé-Sedeño JM, Bellosillo B, Muset MM, et al. Urine human papillomavirus prevalence in woman with high-grade cervical lesions. *Eur J Obstetr Gynecol Reprod Biol*. 2014;183:12-15.
- [144] Cho HW, Ouh YT, Hong JH, Min KJ, So KA, Kim TJ, et al. Comparison of urine, self-collected vaginal swab, and cervical swab samples for detecting human papillomavirus (HPV) with Roche Cobas HPV, Anyplex II HPV, and Real Time HR-S HPV assay. *J Virol Methods*. 2019;269:77-82.
- [145] Sellors JW, Lorincz AT; Mahony JB, Mielzynska I, Lytwyn A, Roth P, et al. Comparison of self-collected vaginal, vulvar and urine samples with physician-collected cervical samples for human papillomavirus testing to detect high-grade squamous intraepithelial lesions. *CMAJ*. 2000;163(5):513-518.
- [146] Ducancelle A, Reiser J, Pivert A, Le Guillou-Guillemette H, Le Duc-Banaszuk AS, et al. Home-based urinary HPV DNA testing in women who do not attend cervical cancer screening clinics. *J Infect*. 2015;71(3):377-384.
- [147] Muñoz M, Camargo M, Soto-De León SC, Sánchez R, Parra D, Pineda AC, et al. Human papillomavirus detection from human immunodeficiency virus-infected Colombian women's paired urine and cervical samples. *PLoS One*. 2013;8(2):e56509; DOI: 10.1371/journal.pone.0056509.
- [148] Vorsters A, Micalessi I, Bilcke J, Ieven M, Bogers G, Van Damme P. Detection of human papillomavirus DNA in urine. A review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(5):627-640.
- [149] Alameda F, Bellosillo B, Fusté P, Musset M, Mariñoso ML, Mancebo G, et al. Human papillomavirus detection in urine samples: an alternative screening method. *J Low Genit Tract Dis*. 2007;11(1):5-7.
- [150] Kricker A, Burns L, Goumas C, Armstrong BK. Cervical screening, high-grade squamous lesions, and cervical cancer in illicit drug users. *Cancer Causes Control*. 2013;24(7):1449-1457.
- [151] Thulien NS. Innovative approaches to cervical cancer screening for sex trade workers: an international scoping review. *J Obstet Gynaecol Can*. 2014;36(3):231-239.
- [152] Vorsters A, Cornelissen T, Leuridan E, Bogers J, Vander Broeck D, Benoy I. Prevalence of high-risk human papillomavirus and abnormal pap smears in female sex workers compared to the general population in Antwerp, Belgium. *BMC Public Health*. 2016;16:477; DOI:10.1186/s12889-016-3099-5.
- [153] European Union Drug Prevention and Information Programme. Reducir las conductas de riesgo asociadas a la hepatitis C durante la inyección y la actividad sexual entre las mujeres usuarias de

drogas inyectadas en Europa (REDUCE): de la evidencia a la práctica. Informe final. 2013. Project number: JUST/2010/DPIPI/AG/0975 [citad Abril 2016]. Disponible a : www.thereduceproject.imim.es.

- [154] McKnight B, McKnight I, Kerr T, Li K, Montaner J, Wood E. Prevalence and correlates of cervical cancer screening among injection drug users. *J Obstet Gynaecol Can.* 2006;28(8):695-699.
- [155] Syrjänen K, Naud P, Derchain S, Roteli-Martins C; Longatto-Fulho A, Tatti S. Drug addiction is not an independent risk factor for oncogenic human papillomavirus or high-grade cervical intraepithelial neoplasia: case-control study nested within the Latin American screening study cohort. *Int J STD AIDS.* 2008;19(4):251-258.
- [156] Reece A. Lifetime prevalence of cervical neoplasia in addicted and medical patients. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2007;47(5):419-423.
- [157] Cibula D. Women's contraceptive practices and sexual behaviour in Europe. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2008;13(4):362-375.
- [158] Sociedad Española de Contracepción. Encuesta nacional sobre la anticoncepción en España. 2018. [citad Desembre 2019]; Disponible a: <http://sec.es/presentada-la-encuesta-nacional-2018-sobre-la-anticoncepcion-en-espana/>.
- [159] Kjellberg L, Wang Z, Wiklund F, Edlund K, Angström T, Sjöberg I, et al. Sexual behaviour and papillomavirus exposure in cervical intraepithelial neoplasia: a population-based case-control study. *J Gen Virol.* 1998;80(2):391-398
- [160] Itarat Y, Kietpeerakool C, Jampathong N, Chumworathavi B, Kleebkao P, Aue-Aungkul A, et al. Sexual behaviour and infection with cervical human papillomavirus types 16 and 18. *Int J Womens Health.* 2019. 26(11):489-494.
- [161] Roura E, Iftner T, Vidart JA, Kjaer SK, Bosch FX, Muñoz N, et al. Predictors of human papillomavirus infection in women undergoing routine cervical cancer screening in Spain: the CLEOPATRE study. *BMC Infect Dis.* 2012. 26;12:145; DOI: 10.1186/1471-2334-12-145.
- [162] Serraino D, Napoli PA, Zaccarelli M, Alliegro MB, Pezzotti P, Rezza G. High frequency of invasive cervical cancer among female injecting drug users with AIDS in Italy. *AIDS.* 1996;10(9):1041-1042.
- [163] Conti M, Agarossi A, Parazzini F, Muggiasca ML, Boschini A, Megri E, et al. HPV, HIV infection, and risk of cervical intraepithelial neoplasia in former intravenous drug abusers. *Gynecol Oncol.* 1993;49(3):344-348.
- [164] Minkoff H, Zhong Y, Strickler HD, Watts DH, Palefsky JM, Levine AM. The relationship between cocaine use and human papillomavirus infections in HIV-seropositive and HIV-seronegative women. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2008;2008:587082; DOI:10.1155/2008/587082.
- [165] Weiderpass E, Ye W, Tamimi R, Trichopolous D, Nyren O, Vainio H, et al. Alcoholism and risk of cancer of the cervix uteri, vagina, and vulva. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;10(8):899-901.
- [166] de Sanjosé S, Palacio V, Tafur L, Vázquez S, Espitia V, Vázquez F, et al. Prostitution, HIV, and cervical neoplasia: a survey in Spain and Colombia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1993;2(6):531-535.

- [167] de Sanjosé S, Valls I, Paz Cañadas M, Lloveras B, Quintana MJ, Shah KV, et al. Human papillomavirus and human immunodeficiency virus infections as risk factors for cervix cancer in women prisoners. *Med Clin (Barc)*. 2000;115(3):81-84.
- [168] Díaz C, Jiménez B, García D, Sanabria C, Fernández MJ. Distribution of cervical lesions in young and older women. *Diagn Cytopathol*. 2019;47(7):659-664.
- [169] Sahasrabuddhe VV, Gravitt PE, Dunn ST, Robbins D, Brown D, Allen RA, et al. Evaluation of clinical performance of a novel urine-based HPV detection assay among women attending colposcopy clinic. *J Clin Virol*. 2014;60(4):414-417.
- [170] Xu H, Yu Y, George W, Smith JS, Hu S, Dang L, et al. Comparison of the performance of paired urine and cervical samples for cervical cancer screening in screening population. *J Med Virol*. 2020;92(2):234-240.
- [171] Cómbita AL, Gheit TO, González P, Puerto D, Murillo RH, Montoya L, et al. Comparison between urine and cervical samples for HPV DNA detection and typing in young women in Colombia. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2016;9(9):766-771.
- [172] Cuzick J, Sasieni P, Davies P, Adams J, Normand C, Frater A, et al. A systematic review of the role of human papillomavirus testing within a cervical screening programme. *Health Technol Assess*. 1999;3(14):1-196.
- [173] Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJ, Poliak M, Ogilvie G, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine*. 2012;30(5):88-99.
- [174] Cuzick J, Bergeron C, von Knebel Doeberitz M, Gravitt P, Jeronimo J, Lorincz AT, et al. New technologies and procedures for cervical cancer screening. *Vaccine*. 2012;30(5):107-116.
- [175] Castle PE, Stoler MH, Wright TC Jr, Sharma A, Wright TL, Behrens CM. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV 16 or 18 genotyping for cervical subanalysis of the ATHENA study. *Lancet Oncol*. 2011;12(9):880-890.
- [176] Waller J, Bartoszek M, Marlow L, Wardle J. Barriers to cervical cancer screening attendance in England: a population-based survey. *J Med Screen*. 2009;16(4):199-204.
- [177] Coorevits L, Traen A, Bingé L, Van Dorpe J, Praet M, Boelens J, et al. Are vaginal swabs comparable to cervical smears for human papillomavirus DNA testing? *J Gynecol Oncol*. 2018;29(1):e8; DOI:10.3802/jgo.2018.29.e8.
- [178] Shin HY, Lee B, Hwang SH, Lee DO, Sung NY, Park JY, et al. Evaluation of satisfaction with three different cervical cancer screening modalities: clinician-collected Pap test vs. HPV test by self-sampling vs. HPV test by urine sampling. *J Gynecol Oncol*. 2019;30(5):e76; DOI: 10.3802/jgo.2019.30.e76
- [179] Kola-Palmer S, Dhingra K. Awareness and knowledge of human papillomavirus in UK women aged 25 years and over: results from a cross-sectional internet-based survey. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2020;29(1):e13181. DOI: doi: 10.1111/ecc.13181.

9. ANNEXOS



Informe del Comité Ético de Investigación Clínica

Doña M^a Teresa Navarra Alcrudo Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica
Parc de Salut MAR

CERTIFICA

Que éste Comité ha evaluado el proyecto de investigación clínica nº 2015/6040/I titulado *"VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN ORINA: UN CRIBADO ALTERNATIVO PARA MUJERES CON CONTROLES GINECOLÓGICOS INSUFICIENTES"* propuesto por la Dra. GEMMA MANCEBO MORENO del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital del Mar.

Que adjunta documento de consentimiento informado.

Y que considera que:

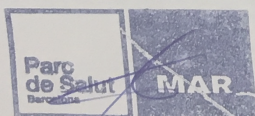
Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

El alcance de las compensaciones económicas que se solicitan está plenamente justificado.

Y que éste Comité acepta que dicho proyecto de investigación sea realizado en el Hospital del Mar por la Dra. GEMMA MANCEBO MORENO como investigador principal tal como recoge el ACTA de la reunión del día 10 de Marzo de 2015.

Lo que firmo en Barcelona, a 16 de Septiembre de 2016



Firmado:
Doña M^a Teresa Navarra Alcrudo

CEIC – Parc de Salut MAR
Dr. Aiguader, 88 | 08003 Barcelona | Teléfono 93 316 06 77 | Fax 93 316 06 36
ceic-psmar@imim.es | www.parcdesalutmar.cat



DOCUMENTO INFORMATIVO

Estimada paciente,

En estos momentos se está realizando un estudio conjuntamente con los Servicios de Ginecología y Obstetricia y Anatomía Patológica (Unidad de Patología del Tracto Genital Inferior) titulado **“VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN ORINA: UN CRIBADO ALTERNATIVO PARA MUJERES CON CONTROLES GINECOLÓGICOS INSUFICIENTES”**. Este estudio tiene como objetivo analizar la efectividad de la determinación del Virus del Papiloma Humano en orina para la detección de lesión cervical uterina de alto grado en aquellas mujeres que no siguen los controles ginecológicos recomendados. Si en algún momento se sospecha/confirma presencia de enfermedad, se recomendará y procederá según los protocolos actuales establecidos.

Los beneficios de este estudio a nivel individual son el posible hallazgo de enfermedad cervical uterina de alto grado (>CIN2+) en mujeres que no se someten a los protocolos de cribado recomendados (citología cérvico-vaginal regular por ginecólogo habitual de zona). En caso de detección del virus causante de dicha patología en una muestra de orina, la sospecha de posible hallazgo de cambios histológicos en el cérvix uterino de la paciente es alta, con lo que se procedería a recomendar examen ginecológico más exhaustivo para confirmación, y tratamiento si precisara. A nivel general, este estudio contribuirá a validar la técnica como un soporte más para el incremento de la cobertura del cribado del cáncer de cérvix, recomendado en todas las mujeres sexualmente activas.

El tratamiento, comunicación y cesión de los datos de carácter personal de los sujetos participantes en el ensayo se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y sólo serán utilizados por los investigadores para finalidades científicas. En los cuadernos de recogida de datos, que pueden ser inspeccionados por la unidad de garantía de calidad del IMIM o las autoridades sanitarias, sólo constará un código, de este modo su personalidad no será desvelada con esas inspecciones. En el informe final del estudio o en caso de comunicar estos resultados a la comunidad científica, se mantendrá su personalidad en el anonimato usando un código.

Si tiene alguna duda sobre algún aspecto del estudio o le gustaría comentar esta información, por favor no deje de hacérselo saber a los coordinadores del estudio (Dr. Pau Nicolau, Dra. Gemma Mancebo, Dra Iris Aran). Para comunicar con ellos póngase en contacto a través de la Secretaria (Sra. Mar Morales – 932483129) o bien por

correo electrónico pnicolau@parcdesalutmar.cat, gmancebo@parcdesalutmar.cat.
iaran@parcdesalutmar.cat

La participación en este estudio no es obligatoria y las pacientes pueden revocar en cualquier momento el consentimiento si así lo desean, sin ningún perjuicio en su atención médica.

En caso de que una vez leída esta información y aclaradas las dudas que pudieran haberle surgido decida participar, deberá firmar el "modelo de consentimiento por escrito" conforme marca el Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero de 2004 (BOE núm. 33 del 7 febrero 2004).

Este estudio fue registrado en el Comité Ético de Investigación Clínica del Institut Municipal d'Assistència Sanitària de Barcelona (CEIC-IMAS).

Quedamos a su disposición para cualquier duda o sugerencia,
Atentamente

Dr. Pau Nicolau
Dra. Gemma Mancebo
Dra. Sílvia Agramunt
Dr. Josep M^a Solé
Dra. Mar Vidal
Dra. Iris Aran
Dr. Ramon Carreras

Unidad de Patología del Tracto Genital Inferior
Servicio de Ginecología y Obstetricia

Barcelona, 1 de Julio de 2015



CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del ensayo clínico: **“VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN ORINA: UN CRIBADO ALTERNATIVO PARA MUJERES CON CONTROLES GINECOLÓGICOS INSUFICIENTES”**

Yo, (nombre y apellidos)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con (nombre del investigador):

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera.

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Nombre y apellidos del participante

Fecha

Firma

Nombre y apellidos del investigador

Fecha

Firma



VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN ORINA: UN CRIBADO ALTERNATIVO PARA MUJERES CON CONTROLES GINECOLÓGICOS INSUFICIENTES

FULL DE RECOLLIDA DE DADES ESTUDI VPH EN ORINA

Nom:
 NHC:
 Data de naixement:
 Telèfon:
 País origen:
 Investigador:
 Data d'inclusió:

Últim control ginecològic (si inferior a 3 anys criteri exclusió):.....
Antecedent de patologia cervical uterina prèvia diagnòstica i/o tractada)?

SI NO

Antecedents Mèdics:

--- Malalties importants/Intervencions quirúrgiques:

--- Tractaments actuals.....

Hàbits tòxics:

--- Fumadora: : SI NO ex-fumadora fumadora passiva
 --- Nombre de cigarrets/dia:
 --- Nombre d'anys de tabaquisme:
 --- Cannabis?
 --- Alcohol?
 --- Cocaïna?
 --- Altres drogues?

Història Obstètrica-Ginecològica:

```

-- FM: .....
-- TPAL: .....
-- Menopausa: .....
-- Mètode anticonceptiu actual: .....
-- Quin ACH? .....
-- Anys ACHs: .....
-- Edat inici RS: .....
-- Número de parelles sexuals totals: .....
-- Número de PS en últim any: .....
-- Antecedent MTS? .....
-- Antecedents patològics ginecològics? .....

```

Nivell d'estudis: primaris / secundaris / universitat

Professió:

Es realitza citologia cervico-vaginal?: SI -> aspecte macroscòpic:.....

- Temps respecte recollida orina:.....

NO (explicar motiu): impossibilitat tècnica

... negativa de la pacient (raó?):.....

. menstruació actualment

. altres:.....



VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN ORINA ENCUESTA

1. Señale el motivo por el cual no realizaba controles ginecológicos periódicos.
 - a) Falta de información sobre la necesidad de hacerlos o dónde hacerlos
 - b) Dificultad económica para hacerlos
 - c) Cultura/Religión
 - d) Lo considero innecesario
 - e) La exploración ginecológica es incómoda
 - f) Por descuido
 - g) Otros motivos (explique brevemente).....

2. ¿Cómo describiría su conocimiento del modo de transmisión del virus del papiloma humano (VPH)?

☐_0 Deficiente ☐_1 Aceptable ☐_2 Bueno ☐_3 Excelente

RESPONDA SI CREE QUE LAS SIGUIENTES AFIRMACIONES SOBRE EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO SON VERDADERAS (VERDADERO), FALSAS (FALSO) O SI NO SABE SI SON VERDADERAS O FALSAS (NO LO SÉ)

		<u>VERDADERO</u>	<u>FALSO</u>	<u>NO LO SÉ</u>
1.	Existe una vacuna para prevenir la transmisión del virus del papiloma humano	☐ _0	☐ _1	☐ _0
2.	La tos y los estornudos pueden contagiar el virus del papiloma humano.	☐ _0	☐ _1	☐ _0
3.	Una vez que el virus del papiloma humano de una persona ha sido tratado y eliminado por completo, ya no se puede volver a contraer la infección.	☐ _0	☐ _1	☐ _0
4.	El virus del papiloma humano se contagia principalmente a través de la sangre de otra persona.	☐ _0	☐ _1	☐ _0
5.	Se puede contraer el virus del papiloma humano al hacerse tatuajes o colocarse piercings.	☐ _0	☐ _1	☐ _0
6.	El virus del papiloma humano se puede transmitir al darse un abrazo, un apretón de manos o al cogerse de la mano.	☐ _0	☐ _1	☐ _0
7.	Una única exposición no es suficiente para contraer el virus del papiloma humano, se requieren múltiples exposiciones a éste.	☐ _0	☐ _1	☐ _0
8.	Las nuevas vacunas disponibles contra el virus del papiloma humano curan la infección.	☐ _0	☐ _1	☐ _0
9.	Sólo se puede contraer el virus del papiloma humano si se tiene el VIH.	☐ _0	☐ _1	☐ _0
10.	El virus del papiloma humano puede ser contagiado por mosquitos u otros insectos.	☐ _0	☐ _1	☐ _0



VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN ORINA
ENCUESTA

		<u>VERDADERO</u>	<u>FALSO</u>	<u>NO LO SÉ</u>
11.	Se corre un <u>alto</u> riesgo de contraer el virus del papiloma humano a través del contacto de fluidos corporales como la saliva, lágrimas, sudor u orina de una persona infectada.	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₀
12.	El virus del papiloma humano puede contagiarse por un contacto sexual.	☐ ₁	☐ ₀	☐ ₀
13.	Es necesaria la penetración vaginal para adquirir el virus .	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₀
14.	Las madres positivas para el virus del papiloma humano, corren el riesgo de transmitirlo a sus hijos a través de la lactancia materna.	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₀
15.	Las mujeres no pueden contraer el virus del papiloma humano si practican sexo durante la menstruación.	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₀
16.	Se puede contraer virus del papiloma humano realizando sexo oral sin protección con otra persona.	☐ ₁	☐ ₀	☐ ₀
17.	Existe una mayor probabilidad de contraer virus del papiloma humano si se comparten juguetes sexuales.	☐ ₁	☐ ₀	☐ ₀
18.	El sexo anal aumenta el riesgo de contraer virus del papiloma humano.	☐ ₁	☐ ₀	☐ ₀
19.	La citología cervical y el test de VPH permiten la detección precoz de lesiones cervicales precancerosas.	☐ ₁	☐ ₀	☐ ₀
20.	La citología se recomienda a partir de los 18 años.	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₀
21.	Un buen control ginecológico consta de una citología cada 3 años.	☐ ₁	☐ ₀	☐ ₀

3. ¿Después de haberse realizado las dos pruebas, cuál de ellas preferiría como método de cribado para el cáncer de cérvix? (Marque con una X)

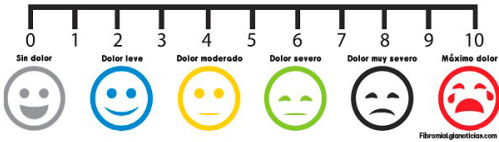
Toma de muestra en orina-----

Citología-----

4. En una escala de 0 a 10, qué valor le daría a los siguientes aspectos de cada prueba?



VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN ORINA
ENCUESTA



	VPH orina	Citología cervical
Dolor		
Sensación de discomfort		
Sensación de pérdida de control sobre sí misma		
Sensación de vulnerabilidad		

