



Avaluació del Protocol de les Activitats de Cribratge de Càncer de Coll Uterí a l'Atenció Primària a Catalunya

Període 2006-2012



Generalitat de Catalunya
**Departament
de Salut**



ICO

Institut Català d'Oncologia



Pla Director
d'Oncologia



Equip avaluador i assessor

Coordinació

Silvia de Sanjosé*

Comitè d'avaluació, anàlisi i redacció

Raquel Ibáñez

Esther Roura

Vanesa Rodríguez

Mercè Peris

Mireia Díaz

Silvia de Sanjosé

Comitè assessor

F. Xavier Bosch

Aureli Torné

Dolors Costa

Yolanda Canet

Gemma Falguera

Maria Alejo

Josep Alfons Espinàs

Agraïments

Pla Director d'Oncologia

Direcció de l'Institut Català d'Oncologia

Institut Català de la Salut

Xavier Castellsagué

Roger Pla

Maria Lluïsa de la Puente

Amelia Acera

Laia Bruni

Equip SISAP

Equips Centres Anatomia Patològica

Equips ABS/ASSIR

Laboratoris de referència

Administració del Programa de Recerca en Epidemiologia del Càncer

Referència recomanada:

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. Informe Tècnic. Barcelona, 2013

(*) per correspondència contactar a: Unitat d'Infeccions i Càncer | Programa de recerca en Epidemiologia del càncer | IDIBELL | CIBERESP | **Institut Català d'Oncologia** | Av. Gran Via de l'Hospitalet 199-203 | 08908 L'Hospitalet de Llobregat, Espanya | T. +34 93 260 7812 | e-mail: s.sanjose@iconcologia.net

ÍNDEX

1.-Resum	7
2.-Introducció	12
2.1 Càrrega de malaltia de càncer de coll uterí a Catalunya	12
2.2 Estat actual del coneixement sobre el cribatge de càncer de coll d'úter	13
2.3 Impacte econòmic i sanitari d'estratègies de prevenció del càncer de coll uterí	19
3.-Activitats per al cribatge del càncer de coll uterí a l'Atenció Primària a Catalunya	29
3.1 Protocol 2006	29
3.2 Organització del cribatge de càncer de coll uterí a Catalunya	30
3.3 Proves de cribatge	31
4.-Metodologia de l'avaluació del protocol de les activitats per al cribatge del càncer de coll uterí a l'atenció primària	33
4.1 El Sistema d'Informació dels Serveis d'Atenció Primària (SISAP)	33
4.2 Els centres d'Anatomia Patològica	35
4.3 Full de sol·licitud de la prova del VPH	37
4.4. Control de qualitat de la prova de VPH	39
4.5 Anàlisi estadístic de les dades	40
Dades recollides del SISAP	40
Dades procedents dels centres APA	41
Dades procedents del control de qualitat de la prova de VPH	42
5.-Resultats de l'avaluació del Protocol	43
5.1 Estimació de la cobertura citològica al sistema públic pel període 2008-2011 (SISAP)	43
Dades per Catalunya	43
Dades per regions sanitàries	44
Dades per resultats de les citologies del sistema públic	46
5.2 Estimació de l'interval entre dues proves de cribatge	50
Dades per Catalunya	50
Dades per Regions Sanitàries	51
5.3 Anàlisi de la prova de detecció del VPH	52
Adequació de les proves de VPH generades en el període 2006-2009 a les indicacions del Protocol	52



Número de proves de VPH realitzades durant el període 2008-2011 en els centres gestionats per l'ICS (SISAP)	54
5.4 Captació i seguiment de dones amb un cribatge inadequat	57
Identificació de dones durant el període 2008-2011 en els centres gestionats per l'ICS (SISAP)	57
Càrrega de malaltia i avaluació de les proves de cribatge per la predicció de lesions cervicals severes	60
5.5 Seguiment d'un resultat citològic de cèl.lules escatoses atípiques de significat indeterminat (ASC-US)	64
Número de dones amb un resultat citològic d'ASC-US/AGUS durant el període 2008-2011 en els centres gestionats per l'ICS (SISAP)	64
Predicció de lesions cervicals severes mitjançant la prova de VPH en dones amb resultat citològic d'ASC-US	65
6.-Resultats de l'organització i circuits del cribatge	70
Enquesta als centres d'Atenció a la Salut Sexual i Reproductiva	70
7.-Difusió del Protocol de les Activitats pel Cribatge de Càncer de Coll Uterí	74
7.1 Professionals	74
Informació i difusió del Protocol	74
Formació	74
7.2 Població general	75
Informació i difusió del Protocol	75
8.-Control de qualitat de la prova de detecció de l'ADN del VPH entre els laboratoris de referència	77
9. Conclusions	79
9.1 Proposta d'un protocol per a l'actualització del Protocol d'Activitats de Cribatge a Catalunya	84
10.-Bibliografia	87
11.-Annexos:	90
Annex 1. Relació dels principals centres ASSIRs de Catalunya amb els seus proveïdors sanitaris.	90
Annex 2. Relació dels principals centres ASSIRs amb el seus laboratoris de referència per les proves de cribatge de càncer de coll uterí.	91
Annex 3. Full de petició per a la determinació del VPH.	92
Annex 4. Activitat del número de citologies i proves de VPH realitzades registrades en el SISAP independentment del centre gestor durant el període 2008-2011.	93
Annex 5. Relació dels EAP/ABS/ASSIRs inclosos en les anàlisi de dades procedents del SISAP distribuïts per regió sanitària.	94



Annex 6. Enquesta sobre l'organització del procés de cribatge de càncer de coll uterí a l'atenció primària, realitzada als centres ASSIRs.	98
Annex 7. Relació d'ASSIRs per regió sanitària que han participat en l'enquesta de l'organització i circuits del cribatge de càncer de coll uterí a l'Atenció Primària a Catalunya.	104
Annex 8. Tríptics i cartells del Programa de Cribatge de Càncer de Coll Uterí a l'Atenció Primària a Catalunya. Nova campanya establerta des de l'any 2011.	105
Annex 9. Proves de detecció del VPH.	108
Fi del document	111



Abreviatures

ABS: Àrea Bàsica de Salut.

ASC-US: Cèl·lules escatoses atípiques de significat indeterminat.

ASSIR: Atenció a la Salut Sexual i Reproductiva.

Centres Anatomia Patològica (APA): Inclou serveis d'Anatomia Patològica seleccionats que aporten dades directament dels seus registres interns.

CIN 2: Neoplàsia intraepitelial cervical de grau 2.

CIN2+: Neoplàsia intraepitelial cervical de grau 2 o superior.

CIN 3: Neoplàsia intraepitelial cervical de grau 3.

CIN 3+: Neoplàsia intraepitelial cervical de grau 3 o superior.

CIN: Neoplàsia intraepitelial cervical.

DDR: Relació de taxes de detecció.

EAP: Equip d'Atenció Primària.

HC2: Captura d'híbrids de segona generació.

HSIL: Lesió intraepitelial escatosa d'alt grau.

ICER: Cost-efectivitat incremental.

LSIL: Lesió intraepitelial escatosa de baix grau.

VPH: Virus del papil·loma humà.

QUALY: Anys de vida guanyats ajustats per qualitat de vida.

VPN: Valor predictiu negatiu.

VPP: Valor predictiu positiu.



0.-Nota preliminar

Aquest informe correspon a l'avaluació del Protocol de les Activitats de Cribatge de Càncer de Coll Uterí a l'Atenció Primària a Catalunya durant el període 2006-2012 tal com es va especificar en el Protocol publicat l'any 2007. Els autors del text són responsables del contingut d'aquest document, no necessàriament aquestes conclusions han de ser les que finalment es consensuïn en els grups de treball formals del nou protocol de les activitats de cribatge en càncer de coll uterí, societats científiques i/o del Departament de Salut.

Aquest document no està publicat.

Per qualsevol comentari i/o aportació d'aquest document, podeu dirigir-vos a s.sanjose@iconcologia.net així com també per la difusió del seu contingut, no és pot fer sense prèvia autorització.



1.-Resum

Segons les darreres dades del Pla Director d'Oncologia, s'estima que el nombre de casos diagnosticats de càncer de coll uterí invasor a Catalunya l'any 2007 va ser de 378 dones, el que representa una incidència de 7,2 casos nous anuals per 100.000 dones i el 2,8% de tots els tumors en dones. Aquestes xifres, relativament baixes en relació a Europa, són continuïtat d'una taxa històricament baixa d'aquest càncer incorporant també l'impacte del cribratge oportunista que s'està duent a terme des dels anys 80. Tot i així, la incidència de càncer de coll uterí és el doble de la de Finlàndia, país modèlic en l'aplicació del cribratge de càncer de coll uterí.

En aquest document, i per primer cop, s'analitza la cobertura del cribratge en el Sistema Públic Català i s'avaluen les noves intervencions recomanades en el **Protocol de les Activitats de Cribratge del Càncer de Coll Uterí a l'Atenció Primària a Catalunya (d'ara en endavant referit com a Protocol)** introduït l'any 2006.

En particular s'analitza:

- La recomanació de 3 anys d'interval entre citologies.
- La introducció de la prova del virus del papil·loma humà (VPH) en:
 - L'estudi de dones amb una història de cribratge inadequat¹
 - Maneig clínic de dones amb diagnòstic d'atípies cel·lulars de difícil interpretació (ASC-US i AGUS).

(1) S'entén per cribratge inadequat aquelles dones de 40 anys o més que no s'han fet una citologia en els 5 anys previs. A aquestes dones se'ls ofereix un cribratge amb citologia de Papanicolaou i una prova de determinació del VPH d'Alt risc oncogènic.

Les conclusions més rellevants d'aquesta anàlisi són:

- A Catalunya, la cobertura citològica en dones d'entre 25 i 65 anys d'edat és al voltant del 70%, dels quals el 40% corresponen a l'àmbit públic².
- Si ens limitem al Sector Públic i més concretament als centres d'Atenció Primària gestionats per l'ICS durant el període 2008-11:
 - Es realitzen 758.690 citologies en un total de 595.868 dones de més de 15 anys d'edat.
 - La cobertura citològica en les dones entre 25 i 65 anys ateses per qualsevol motiu a l'Atenció Primària és de 40,8%.
 - Un 3,7% de les citologies cervicals són positives per lesions intraepitelials. D'aquestes el 44,8% corresponen a ASC-US, AGUS, 2,3% a ASC-H; 42,9% a LSIL, 9,4% a HSIL i 0,7% a sospita de carcinoma³.

Conclusions cont.

- L'interval mitjà entre dues rondes de cribratge, partint d'una primera citologia



negativa, s'estima de 2,4 anys.

- Aproximadament, un 50% de les dones no torna a una segona ronda de cribatge en el període de 3 anys.
- Les tres regions de Barcelona són les que registren una millor cobertura.

- **Prova del VPH en el Sector Públic dels centres d'Atenció Primària:**

- S'han realitzat més de 65.000 proves de detecció del VPH, la major part de les quals s'originen per monitoritzar dones de més de 40 anys amb una història de cribatge inadequat (68,5%) i pel seguiment d'ASC-US (24%) (període 2006-09).
- La prevalença de neoplàsies cervicals intraepitelials de grau 2 o més (CIN2+) en dones de més de 40 anys amb història de cribatge inadequat és de 23,5 per 1.000 dones, molt superior a l'esperat en la població general de més de 40 anys.
- Tenint el resultat histològic com a referència després d'un seguiment a 3 anys, la sensibilitat de la prova de VPH en les dones identificades com a cribatge inadequat per identificar CIN2+ és del 94,4% envers el 44,4% observat amb la citologia. El valor predictiu positiu és del 16,8% i del 22,9% respectivament. El valor predictiu negatiu és del 99,8% i del 98,6% respectivament.
- La realització de la prova de VPH i de la citologia de forma conjunta com a cribatge primari no millora la sensibilitat comparada amb la prova de VPH sola.
- La prova de VPH identifica quasi la totalitat de les lesions CIN2+ en les dones amb un resultat d'ASC-US. Cap de les dones amb un resultat VPH negatiu desenvolupa una neoplàsia cervical intraepitelial de grau 3 o més durant l'interval de seguiment de 3 anys.

- **Organització del centres d'Atenció Sexual i Reproductiva (ASSIRs):**

- Més del 80% dels centres ASSIRs segueixen el Protocol i la majoria de centres tenen criteris unificats de com realitzar el cribatge de càncer de coll uterí. Tot i així, s'observen problemes alhora d'identificar les dones amb cribatge inadequat de forma informatitzada ja que només la meitat dels centres utilitzen de forma habitual la Història Clínica Compartida. També s'identifiquen problemes de comunicació entre els diferents programes informàtics, i una limitada utilització de les tecnologies informàtiques.

- **Formació: En el Sector Públic dels centres d'Atenció Primària i dels centres ASSIRs de Catalunya durant el període 2008-11:**

- S'han dut a terme dues campanyes informatives dirigides a la població general, múltiples xerrades a professionals, tant en l'àmbit regional com en reunions científiques, i realitzat un curs via web dirigit als professionals implicats en el cribatge, amb l'objectiu de reforçar els continguts del Protocol i la seva aplicabilitat durant la pràctica clínica. El curs també respon a un coneixement bàsic sobre la vacuna contra el VPH. Més de 1.000 professionals



a Catalunya han realitzat el curs.

- (1) *S'entén per cribratge inadequat aquelles dones de 40 anys o més que no s'han fet una citologia en els 5 anys previs. A aquestes dones se'ls ofereix un cribratge amb citologia de Papanicolau i una prova de determinació del VPH d'Alt risc oncogènic.*
- (2) *Segons la Enquesta de Salut de Catalunya la cobertura poblacional es de 80% en dones entre els 30 i 60 anys d'edat.*
- (3) *ASC-US d'atípies citològiques de significat incert; AGUS d'atípies glandulars citològiques de significat incert ASC-H d'atípies citològiques que afavoreixen un alt grau; LSIL lesió intraepitelial de baix grau, HSIL lesió intraepitelial d'alt grau*

Accions a emprendre amb caràcter prioritari

- És urgent monitoritzar la pèrdua de seguiment a 3 anys en dones que han participat en el cribratge i emprendre les accions que es considerin necessàries.
- És rellevant monitoritzar les proves complementàries que es realitzen en el seguiment de les dones amb un resultat de ASC-US i una prova de VPH negativa per evitar la pràctica de proves innecessàries.
- És important millorar i ampliar l'ús de la història clínica informatitzada (e-CAP) per la gestió del cribratge i monitorització de les dones.

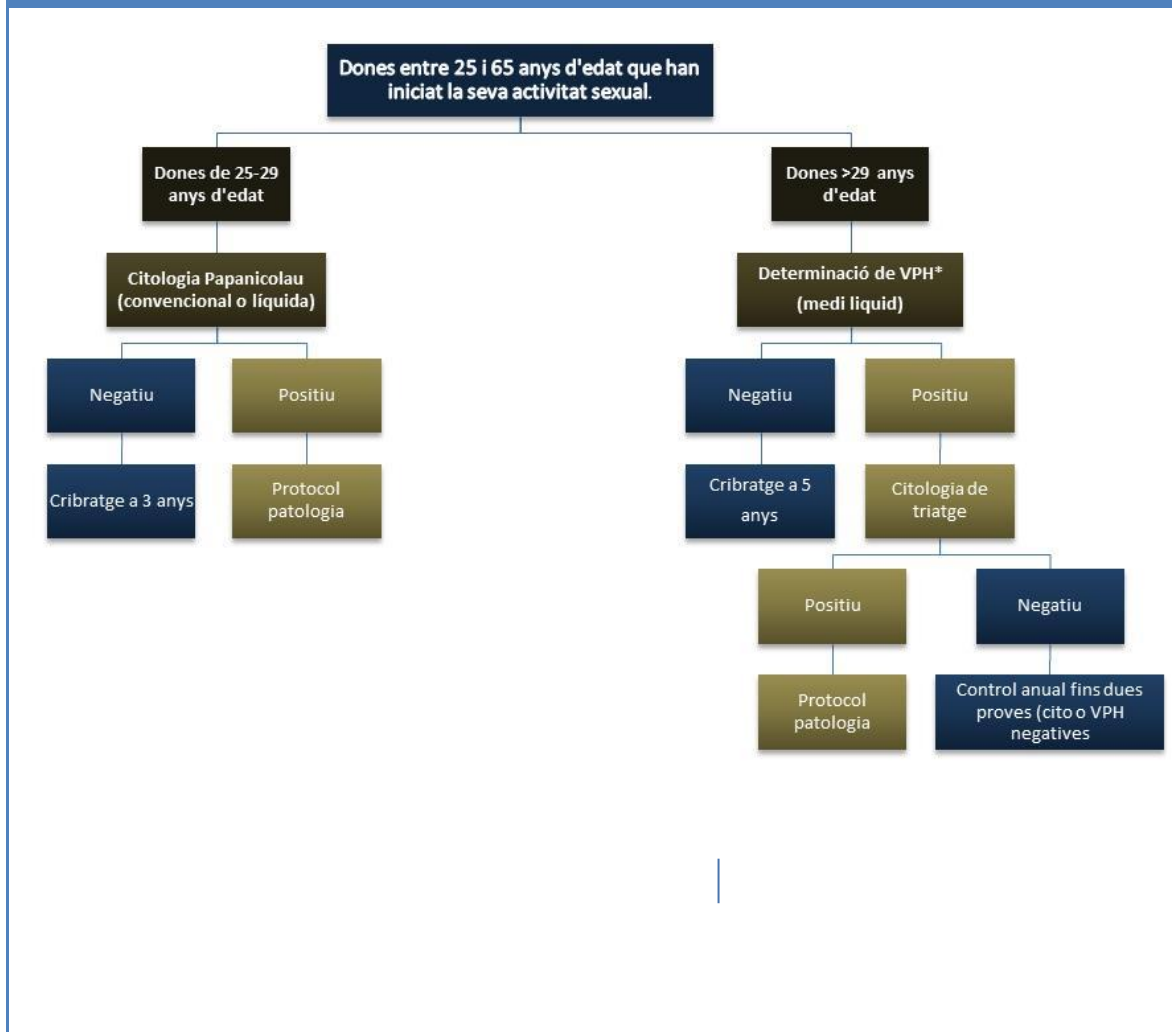
Recomanació final

- Recollint tots els punts claus d'anàlisi i l'evidència disponible en la literatura, es presenta un nou algorisme de cribratge en el que es recomana l'ús de la prova de VPH com a cribratge primari seguit de la citologia cervical com a prova de cribratge en intervals de 5 anys d'interval entre proves (Figura 1.1).
- Es recomana crear una comissió multidisciplinària per avaluar aquest algorisme i la seva viabilitat a Catalunya.



Figura 1.1 .- Proposta de algorisme de cribratge de càncer de coll uterí en població no vacunada pel VPH.

La prova de VPH haurà de respondre a criteris científics i logístics que confirmin la seva adequació com a eina de cribratge poblacional.



2.-Introducció

Aquest document resumeix l'anàlisi de la situació del cribatge de càncer de coll d'úter a l'atenció primària en el sector públic i en particular en els centres proveïts per l'Institut Català de la Salut (ICS), a Catalunya pel període 2006-2012.

El document consta de diferents seccions. En la secció 2 es resumeix la revisió de la literatura sobre les evidències actuals que existeixen pel control del càncer de coll d'úter, les eines de cribatge i la càrrega de malaltia estimada a partir dels registres poblacionals. En la secció 3 es resumeix el protocol de 2006 i l'organització del cribatge a Catalunya. En la secció 4 es descriu la metodologia emprada en les diferents anàlisi. En la secció 5 es presenten els principals resultats sobre l'estat actual del cribatge a Catalunya mitjançant l'avaluació dels centres vinculats a l'ICS. En aquesta secció es presenta l'anàlisi de les dades generades en relació a l'ús de la citologia i de la prova del Virus del Papil·loma Humà (VPH) a partir de la història clínica informatitzada (e-CAP) i l'anàlisi de les dades generades en centres APA en quant a l'ús de la citologia i la prova de detecció de VPH en situacions especials. En la secció 6 es presenten els resultats de l'enquesta realitzada en els centres d'Atenció a la Salut Sexual i Reproductiva (ASSIR) sobre l'organització de les activitats del cribatge a Catalunya. En la secció 7 es detallen les actuacions realitzades en quant a la informació i difusió del protocol tant entre els professionals implicats com en la població general. En la secció 8 es resumeixen les activitats sobre el control de qualitat sistemàtica dut a terme en relació a la prova de detecció de VPH. En la secció 9 es presenten les conclusions i unes recomanacions originades pel grup de treball i la comissió assessora d'aquest treball. A la secció 10 es resumeix la bibliografia més rellevant sobre el tema utilitzada en aquest document. A la secció 11 es llisten els membres de l'equip avaluador i assessor d'aquest treball.

2.1 Càrrega de malaltia de càncer de coll uterí a Catalunya

Segons les darreres dades del Pla Director d'Oncologia a Catalunya s'estima que es diagnostiquen aproximadament 378 casos anuals, que representen el 2,8% de tots els tumors en dones, amb una taxa anual d'incidència ajustada per edat i sexe del 7,2 per 100.000 dones durant el període 2003-2007. Si ens centrem en les dones de 35-64 anys d'edat aquesta incidència augmenta a 16,1 per 100.000 dones-any amb una mitjana d'edat de 51 anys. El risc de desenvolupar un càncer de coll d'úter a Catalunya és d'1 per cada 106 dones que han viscut fins als 75 anys. Per altra banda, la supervivència relativa (descartant altres causes) a 5 anys del càncer de coll d'úter en dones majors de 15 anys va ser de 75,3 anys durant el període 2000-2004. La mortalitat anual del càncer del coll d'úter durant el període 2000-2007 va ser de 82 casos (1,1% de tots els tumors) amb un descens percentual anual durant aquest període del 4%, sent aquesta taxa anual de l'1,2 per cada 100.000 dones a l'any 2007. (Esteban L, Clèries R, Ribes, J. El càncer a Catalunya 1993-2020. Pla Director d'Oncologia. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Comunicació personal; Registre Poblacional de Tarragona i Registre Poblacional de Girona)



2.2 Estat actual del coneixement sobre el cribratge de càncer de coll d'úter

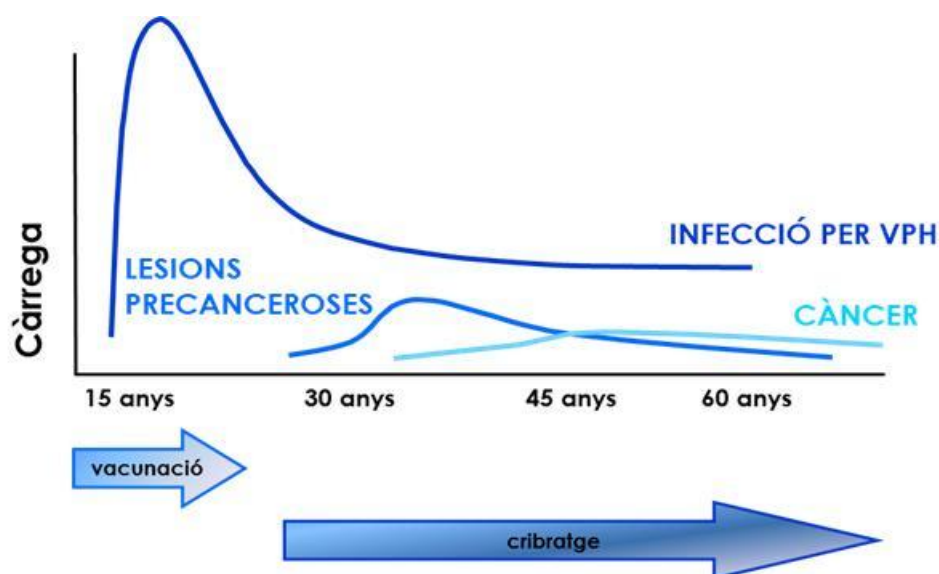
Durant més de 50 anys, la citologia cervical convencional o de base líquida ha estat la intervenció estàndard per a la detecció del càncer de coll uterí. Al llarg del temps s'han desenvolupat i capacitat als serveis mèdics i d'anatomia patològica amb les infraestructures necessàries, s'han recomanat i establert criteris estàndards de control de qualitat per a la citologia (Castle et al. 2012). En els països on això ha estat una realitat, les taxes de càncer de coll uterí s'han reduït un 50-90% (IARC, 2005). Avui dia hi ha poca controvèrsia quant a que el cribratge basat en la citologia i l'establiment d'un seguiment posterior pels casos positius hagin estat els motius d'aquesta reducció en la incidència de càncer de coll uterí.

El descobriment de que la persistència de les infeccions cervicals per determinats genotips del VPH causen pràcticament tots els càncers de coll uterí i les seves lesions precursors immediates, ha revolucionat la base de les estratègies de prevenció, de manera que aquestes es puguin dirigir directament a l'agent causal (Bosch et al. 2002, Walboomers et al. 1999) com són la vacunació contra el VPH per a la prevenció primària de la infecció i l'ús de la prova de detecció del VPH en el cribratge de càncer de coll uterí a partir d'aproximadament 15 anys després de l'edat mitjana de la primera relació sexual (Bosch et al. 2012). Quan aquestes estratègies s'apliquen de manera apropiada en els grups d'edat adequats, s'observa un alt rendiment i una alta eficàcia en la prevenció d'aquest càncer. Aquestes estratègies s'estan duent a terme en diversos països i regions del món com Holanda, Suècia o Itàlia (Castle et al. 2012).

Quan s'utilitza la prova de detecció del VPH com a eina de cribratge es passa d'un model basat en l'espessor de l'epiteli transformat a un model de quatre etapes del procés infeccios: adquisició, persistència, progressió a lesions pre-canceroses i invasió (Schiffman et al. 2005). Les prevalences màximes d'infecció amb VPH s'observen entre els 0 i 5 anys després de la primera exposició al virus (primera relació sexual), als 10-15 anys es troba la màxima incidència de lesions pre-neoplàsiques i la invasió s'observa entre els 25-30 anys després de la infecció. Per tant els models d'intervenció poblacional tindran en compte aquests canvis de prevalença de la infecció per VPH. La Figura 2.1 descriu la temporalitat de la infecció per VPH i la seva relació amb la patologia intraepitelial del coll d'úter en funció de l'edat.



Figura 2.1: Esquema didàctic en el que es mostra la càrrega de la infecció per VPH en la població femenina i la de les lesions preneoplàsiques i de càncer de coll d'úter per grups d'edat.



Nota: A la gràfica s'indiquen els rangs d'edat habitual d'intervenció de la vacunació i de l'estratègia de cribratge. Les línies no estan dibuixades en la mateixa escala ja que la càrrega de VPH es mesuraria en % i la de càncer en casos per 100,000 dones. (Adaptat de Schiffman et al. 2005).

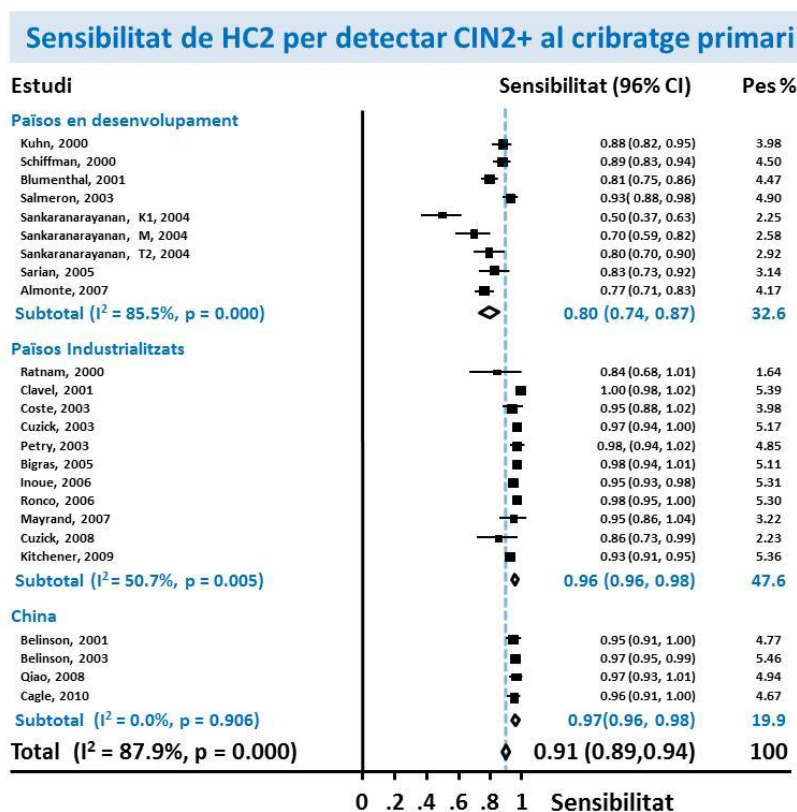
En algunes poblacions s'ha observat un repunt de la prevalença de la infecció per VPH en dones post-menopàusiques sense que estiguin clarament identificades les raons de la variabilitat geogràfica i la causa biològica d'aquest fenomen (Bruni et al. 2011).

Per tant, l'interval més llarg entre les diferents etapes de la carcinogènesi cervical és la transició de les lesions pre-canceroses a la invasió. És aquesta llarga durada de l'estat pre-cancerós el que ha permès la implementació exitosa de les intervencions de detecció precoç i els tractaments adients. Cal destacar que la història natural de la carcinogènesi cervical induïda per la infecció per VPH segueix el mateix curs per a qualsevol infecció adquirida a qualsevol edat. Com a resultat, és d'esperar que les infeccions incidents siguin menys predictives de lesions intraepitelials i de càncer en comparació amb les infeccions prevalents ja que una part d'elles seran ja infeccions persistents. Això té una implicació important per a la prova de detecció del VPH, ja que aquelles dones que tenen una prova negativa tenen un risc molt baix, durant els anys posteriors, de patir un càncer invasiu de coll uterí. D'aquesta manera, un cribratge massa freqüent identificarà principalment alteracions benignes degudes a infeccions pel VPH transitòries, les quals seria millor deixar-les sense detectar, evitant així, els riscos inherents que tota intervenció mèdica genera, ja que l'impacte en termes de càncer de coll d'úter són mínims.

En l'actualitat existeix una evidència concloent de que la detecció del VPH té una sensibilitat 20-45% vegades superior per detectar lesions pre-canceroses (neoplàsia intraepitelial cervical de grau 3 o superior (CIN3+)) quan es compara amb la citologia. *Katki et al.* (2011). Als Estats Units van fer un estudi a 330.000 dones de 30 anys o majors. A les dones incloses en el estudi se'ls hi feia una prova de VPH i una citologia cervical i posteriorment se'ls hi feia seguiment en el temps. Tres anys més tard van veure, en la següent volta de cribratge, una clara

disminució del rendiment del programa. Les alteracions clínicament rellevants s'havien detectat ja en la primera volta i no hi havia prou temps per detectar noves lesions clínicament rellevants. Aquesta observació es reforça amb el que s'observa en la gran majoria d'assajos randomitzats que s'han dut a terme durant els últims anys i que han estat recentment avaluats en un meta-anàlisi (Arbyn et al. 2012). En la Figura 2.2 es detalla aquest anàlisi dels estudis que utilitzen la determinació del VPH mitjançant la prova de Captura d'híbrids de segona generació (HC2) (Qiagen, Baltimore, USA) per detectar lesions neoplàsiques intraepitelials cervicals de grau 2 o superior (CIN2+). S'observa com, independentment del país d'estudi, la sensibilitat per detectar una lesió CIN2+ és superior al 80%.

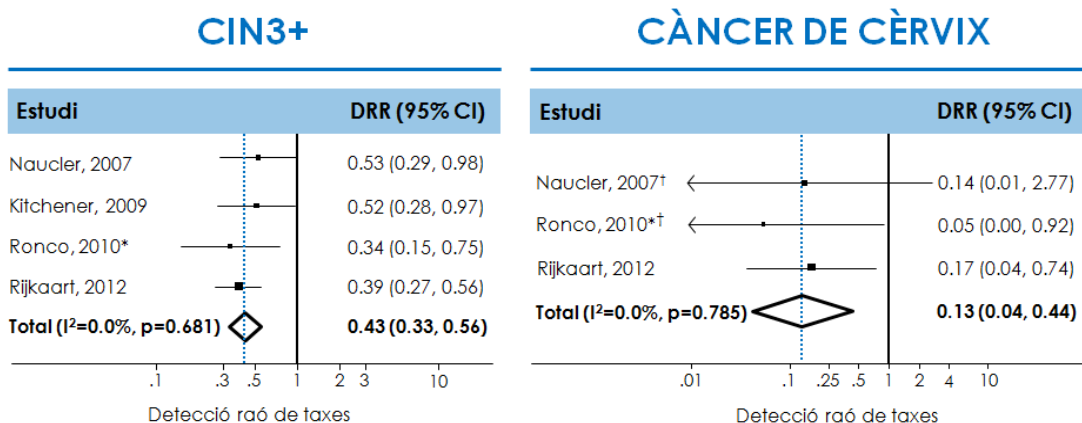
Figura 2.2: Sensibilitat de la prova de HC2 per detectar lesions CIN2+ en cribratge primari en diferents zones geogràfiques i el pes que té cada estudi en la valoració global de la sensibilitat.



Nota: HC2= Captura de híbrids segona generació, CIN2+= neoplàsia intraepitelial de grau 2 o més, CI= intervals de confiança.

Els resultats dels assajos randomitzats en segona volta de cribratge també mostren la superioritat de la prova de detecció del VPH envers la citologia cervical (Figura 2.3) (Arbyn et al. 2012).

Figura 2.3: Meta-anàlisi dels resultats més rellevants dels assajos randomitzats que comparen la prova de detecció del VPH i la citologia en condicions de cribatge cervical.



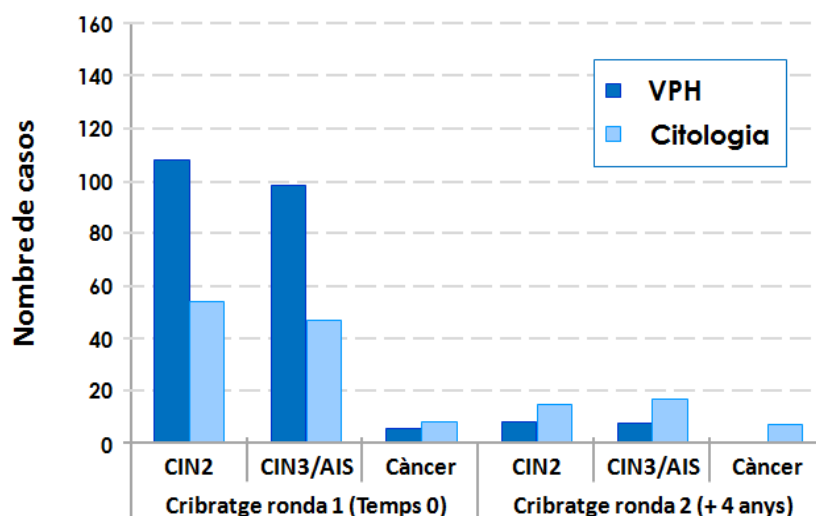
* Restringit a dones de 35 anys o més.

† correcció de continuïtat (+.5 en cada cel·la causa de zero casos de càncer entre les dones VPH negatives).

Nota: CI fa referència als límits de confiança de la raó de detecció de ambdues proves (DDR). La DDR és la relació de les taxes de detecció de CIN3+ o càncer invasor de les dues proves. Les dades fan referència a la segona volta del cribatge en dones que eren VPH negatives i citologia normal en el moment de la seva inclusió en els estudis.

És important destacar que aquestes lesions pre-canceroses (CIN3 i potser CIN2) identificades mitjançant les proves de detecció del VPH en les quals la citologia no ha detectat, són clínicament rellevants. Com es pot veure en la Figura 2.4, el cribatge basat en la detecció del VPH en la població nord-americana va reduir a zero la incidència de càncer de coll uterí en els 4-5 anys següents a la introducció de la primera prova de detecció de VPH, fet que no es va observar amb la citologia. Aquestes observacions es basen en les avaluacions de programes de cribatge que s'estan duen a terme en altres poblacions del món (PREHDICT comunicació personal).

Figura 2.4: Impacte en el nombre de lesions cervicals detectades segons la prova de cribatge realitzada en dues rondes.

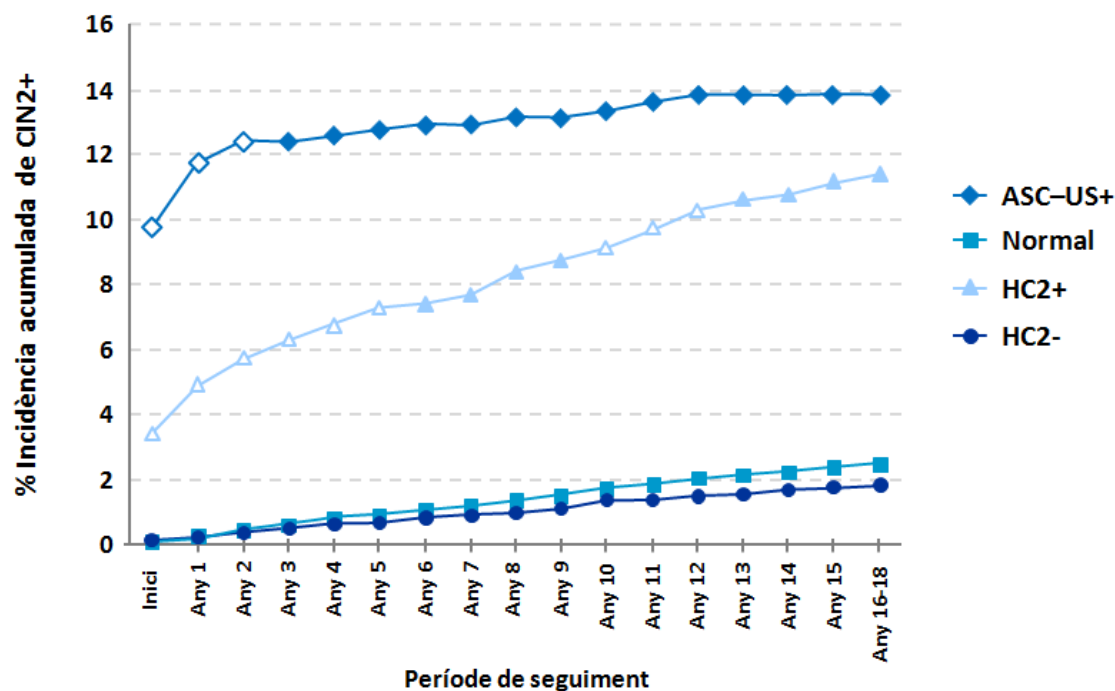


Nota: CIN2= neoplàsia intraepitelial de grau 2; CIN3= neoplàsia intraepitelial de grau 3; AIS = adenocarcinoma in situ. Les dades són extretes de dos estudis randomitzats de Ronco et al. 2010 i Rijkaart et al. 2012.

Aquest treball també aporta informació en relació al descens en la mortalitat per càncer de cèrvix ja en les dones cribrades amb VPH en comparació a les que es criben només amb citologia cervical. Aquest efecte és visible ja als 8 anys de seguiment (Ronco et al. 2010 i Rijkaart et al. 2010). Cal afegir que les avaluacions sobre l'utilitat de cribar les dones utilitzant la citologia de Papanicolau conjuntament amb la determinació del VPH no demostren aportar guanys en el diagnòstic de lesions cervicals de CIN2+ (Arbyn et al. 2012).

La positivitats a la prova de detecció del VPH en un moment donat a partir dels 30 anys sembla identificar un grup de dones que al llarg dels següents anys tenen un risc de càncer de cèrvix més elevat que les dones amb un resultat negatiu del VPH (Figura 2.5). La Figura 2.5 mostra aquest fenomen en la població femenina americana de més de 30 anys. Clarament, les dones que tenien una prova positiva de VPH a l'inici de l'estudi tenien un major risc de desenvolupar lesions intraepitelials d'alt grau en els anys subsegüents quan es comparen amb les dones que en aquell moment tenien una prova de VPH negativa.

Figura 2.5: Incidència acumulada de CIN2+ durant el període de seguiment de 18 anys en poblacions en les que a l'inici de l'estudi se'ls va categoritzar com ASC-US, normal HC2 positiu i HC2 negatiu.



Nota: La població d'estudi és nord-americana e inclou a més de 330,000 dones d'edat superior a 30 anys pertanyent a la Mútua mèdica Kaiser Permanente (Castle et al. 2012). ASC-US+= Atípies escamoses de significat incert; HC2 = Captura d'híbrids de segona generació; Normal = Negatiu per neoplàsia intraepitelial; CIN2+= Lesions intraepitelials de grau 2 o més.

La prevalença de les lesions pre-canceroses és generalment inferior al 10% i en poblacions regularment cribrades aquesta prevalença pot estar al voltant de l'1%. És a dir, més del 90% de les dones no tindran cap alteració que requereixi una intervenció mèdica relacionada amb l'objectiu del cribratge. A més, no totes les lesions pre-canceroses en el coll uterí evolucionen a invasores, ja que menys del 30% de les dones diagnosticades amb un CIN3 que no

han seguit cap tipus de tractament desenvoluparan un càncer invasor en un període de 30 anys. El risc de desenvolupar un càncer cervical en dones que han sobreviscut fins els 75 anys s'estima en un 3% als Estats Units. A Espanya, aquest risc acumulat és força més baix, i s'estima en un 0,58%. En aquestes condicions de baix risc, la prova de detecció del VPH pot ser la intervenció més adequada ja que ens permetria descartar la població que no necessita atenció immediata, i donada l'alta sensibilitat de la prova, l'interval de cribatge en les dones que tenen un resultat negatiu pot ser molt superior a l'estimat amb l'ús de la citologia. Per tant, ampliar l'interval entre proves de cribatge és un element clau per aconseguir un bon rendiment en cada volta de cribatge. L'interval de cribatge òptim per una població en concret és desconegut ja que no disposem de cap assaig clínic que avaluï diferents intervals en relació a la incidència de càncer dins d'una població. Tot i així els models matemàtics que simulen diferents escenaris recomanen intervals superiors als 4 anys. Segons les condicions de càrrega de malaltia i/o de costos, el cost-eficàcia pot no sortir adequat amb intervals de cribatge entre proves inferiors a 5 anys. L'alta sensibilitat de la prova de detecció del VPH ve acompanyada d'un cost, ja que aproximadament el nombre de dones que tindran un resultat positiu en un primer cribatge, podria ser el doble de l'obtingut amb la citologia. Per tant, és recomanable introduir en l'esquema de treball una segona prova que permeti una millor classificació de les dones amb un resultat positiu per decidir qui necessita (o no) una avaluació diagnòstica més exhaustiva (colposcòpia, biòpsia i seguiment).

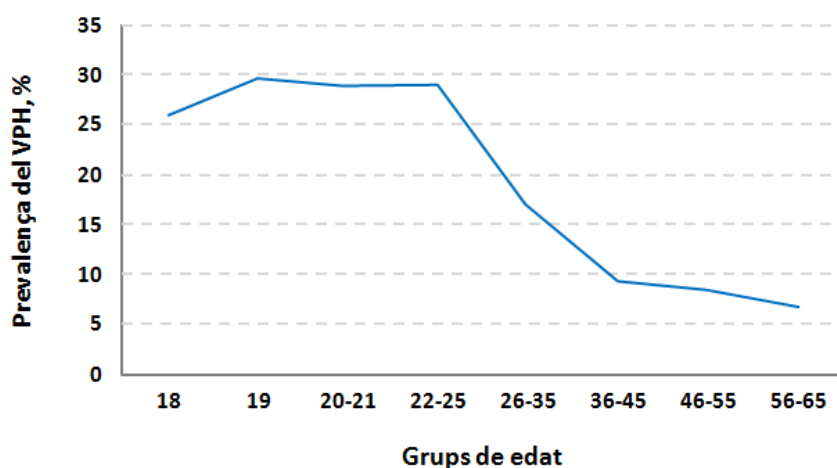
En el cas que s'utilitzi el VPH com a prova de cribatge primari, cal tenir en compte que la seva especificitat és lleugerament inferior a la de la citologia. En els darrers anys s'està fent un esforç considerable per trobar eines que ens permetin millorar la predicció de malaltia i així distingir entre dones infectades amb una infecció transitòria i aquelles en les que la infecció s'ha cronificat i per tant tenen un risc de malaltia molt superior. Una de les estratègies de seguiment de les dones VPH positives més acceptada és realitzar una citologia cervical que permeti detectar lesions intraepitelials que requeriran un estudi histològic. En el cas que s'utilitzi un medi líquid per a la recollida de la mostra, aquesta segona prova es pot realitzar sense haver de contactar de nou amb la dona. Un algorisme en dues fases (per exemple, una prova de detecció del VPH seguida d'una citologia pels casos VPH positius) comporta que només el 5-10% de les dones s'hauran de fer una citologia com a segona prova i d'aquestes, segurament menys de la meitat hauran de fer proves complementàries. El rendiment de la revisió citològica en aquesta població és molt alt ja que es centra en un grup de dones amb una infecció per VPH que s'ha cronificat (Franco et al. 2012). Al mateix temps, el període entre una ronda de cribatge i l'altra en les dones amb un resultat negatiu de VPH pot ser ampli ja que les possibilitats de que una dona VPH negativa desenvolupi una lesió intraepitelial cervical és minça durant un període entre els 6 i 10 anys posteriors al resultat negatiu. Aquesta baixa probabilitat ens permet una extensió més segura de l'interval entre els cribatges.

Recentment s'estan publicant treballs que avaluen noves tecnologies per millorar la capacitat de predicció d'un resultat inicial positiu de VPH. Entre elles, figura la genotipació específica dels tipus de VPHs més agressius com el VPH 16, 18 o 45; la genotipació de tots els tipus d'alt risc de VPH, l'estudi del RNA viral, la determinació de proteïnes vinculades a la transcripció d'oncògens (E6 o E7), els canvis en el cicle cel·lular (p16 o ki67) o l'augment de la metil·lació viral i/o cel·lular (Wentzensen et al. 2012, Castle et al. 2011, Schiffman et al. 2011).



Finalment, qualsevol estratègia de cribatge amb proves de detecció del VPH ha de considerar quina és la distribució del VPH en la població per als diferents grups d'edat. És rellevant, per tant, tenir en compte les darreres estadístiques al respecte. A la Figura 2.6 es mostren dades de la població femenina espanyola (Castellsagué et al. 2012). La detecció de VPH és molt alta en els grups d'edat menors de 25 anys amb un descens posterior considerable fins als 35 anys i una estabilització al voltant del 6-10% per sobre dels 35 anys. Aquesta informació es reforça amb altres estudis realitzats a Espanya i amb les dades reportades a Catalunya. El missatge més rellevant d'aquestes dades és que l'ús de la prova de detecció del VPH com a eina de cribatge no s'hauria d'aplicar abans dels 25 anys d'edat. De no ser així, tindríem moltes dones amb infecció per VPH que resoldrien la infecció de manera espontània i per tant, correriem el risc de realitzar sobre-tractament en dones que mai desenvoluparan una alteració cervical. Les dades dels registres poblacionals demostren que un cribatge anterior als 35 anys no aportarà cap benefici poblacional (Sasiene et al, 2012; Castanon et al. 2012).

Figura 2.6: Prevalença de la infecció per VPH en la població espanyola (estudi CLEOPATRE).



Nota: Detecció de ADN del VPH a població general espanyola (hrHC2) per edat (Estudi CLEOPATRE) (Castellsagué et al. 2012).

En conclusió, un canvi en les eines de cribatge primari en el que la prova de detecció del VPH seria l'eina d'elecció es pot justificar en base a:

- Un millor coneixement de la història natural del càncer de coll uterí. El VPH és la causa necessària del càncer de coll uterí.
- La prova de detecció del VPH té una validesa superior a la citologia cervical per detectar lesions intraepitelials del coll uterí. La prova del VPH té un alt rendiment en situacions reals i és de fàcil incorporació en un context poblacional.

2.3 Impacte econòmic i sanitari d'estratègies de prevenció del càncer de coll uterí

En general, predir l'impacte a nivell poblacional d'un programa de prevenció de càncer de coll d'úter és complex per diversos motius, i, a més, resultaria impossible avaluar

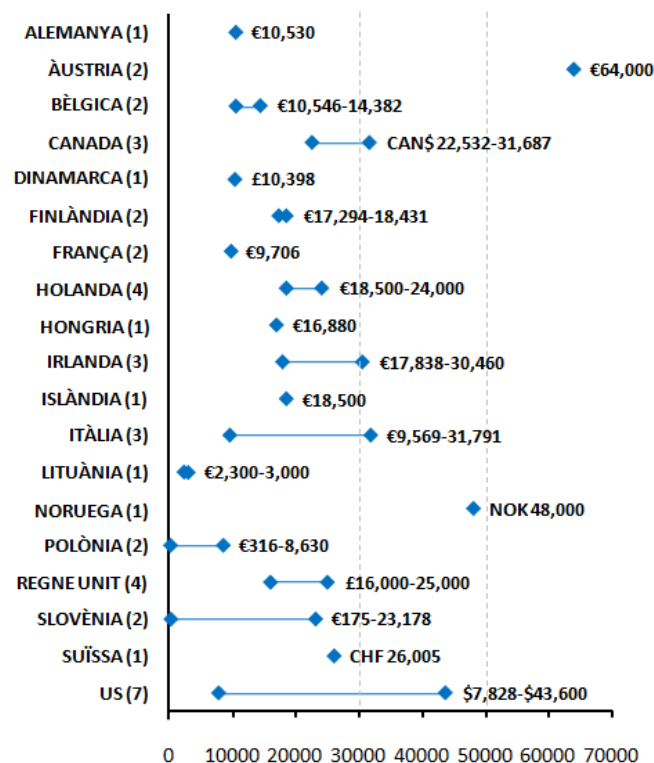
empíricament totes les possibles combinacions de paràmetres. El fet de combinar estratègies de prevenció primària i secundària encara afegeix major dificultat donat que la vacunació i el cribratge s'apliquen a diferents edats, poden requerir recursos econòmics de diferents procedències, tot i que estan subjectes a qüestions operacionals conjuntes, i necessiten diferents graus d'infraestructura. Les anàlisi de cost-efectivitat poden resultar útils per predir aquest impacte i consisteixen en programar models matemàtics que simulin de la forma més fidel possible la història natural del VPH i del càncer de coll d'úter per tal d'avaluar els beneficis sanitaris i els costos econòmics de diferents estratègies de prevenció.

Cost-efectivitat de la vacuna

Pràcticament, totes les avaluacions econòmiques indiquen que la vacunació del VPH en països desenvolupats és cost-efectiva en noies preadolescents, tot i la gran diversitat de dades epidemiològiques, programes de cribratge, assumpcions en la vacunació i diferent metodologia emprada (Canfell et al. 2012).

Els models de simulació calculen els costos mitjans i l'efectivitat mitjana de les diferents estratègies de prevenció. Habitualment, les anàlisi de cost-efectivitat són comparatives i s'expressen mitjançant les raons de cost-efectivitat incrementals (ICER) que es calculen com la diferència en costos dividit per la diferència en efectivitat entre una estratègia de prevenció i la següent estratègia menys costosa. Així doncs, les unitats d'aquests ICERs són la moneda en que es realitza l'anàlisi per la unitat en que es mesura l'efectivitat, per exemple, euros per any de vida guanyat ajustat per qualitat de vida (€/QALY) d'una estratègia respecte l'altra. Clarament, quan l'estratègia que s'avalua és menys efectiva i més costosa es descarta, i quan és més efectiva a un cost menor es considera una bona opció. Per la resta de casos, els ICERs s'acostumen a comparar amb un llindar cost acceptable que no té un valor universal. Tot i així, en els països desenvolupats, aquest llindar es troba entre les 20.000€/QALY (Devlin et al. 2004) i els 30.000€/QALY-50.000€/QALY (Coupé et al. 2009, Bergeron et al. 2008), o als Estats Units fins els 100.000\$/QALY (Goldhaber-Fiebert et al. 2007). La Figura 2.7 mostra les ICERs de la vacunació del VPH en diferents països; per aquells amb més d'un estudi es mostra el rang. Observem que, excepte un estudi, tots es troben per sota dels 50.000€/QALY i la majoria per sota dels 30.000€/QALY.



Figura 2.7. Cost-efectivitat de la vacunació del VPH en països amb programes de cribatge existents.

Nota: S'indica per a cada país, el nombre d'estudis i el rang de les raons cost-efectivitat incrementals. Les línies discontinues verticals indiquen els llindars usats de cost acceptable als països desenvolupats.

Estratègies de cribatge cost-efectives amb la introducció de la vacunació del VPH

La introducció de la vacunació del VPH ha obligat a la revisió dels programes de cribatge en aquells països on ja hi havia programes en marxa. Les principals qüestions s'han centrat en el caràcter organitzatiu del cribatge, l'edat d'inici i final, la freqüència i la prova de cribatge més adequada.

Cribatge organitzat versus oportunista

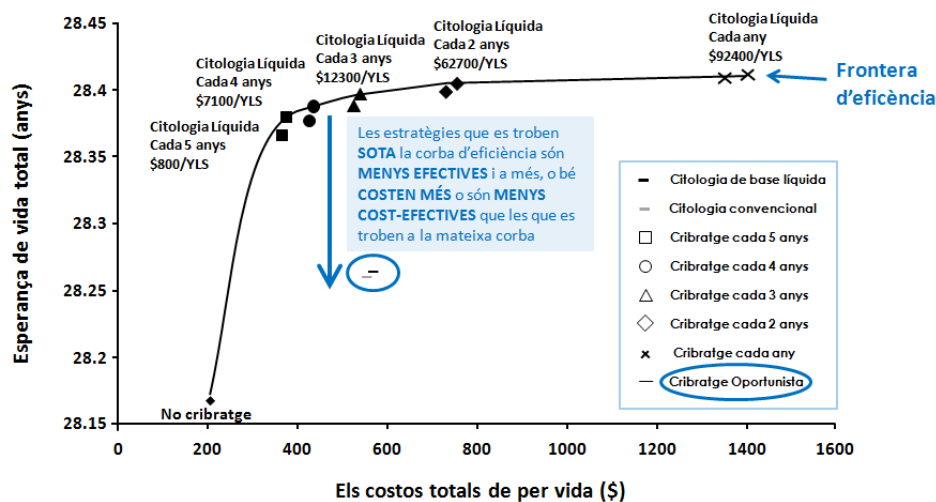
Tant els programes de cribatge oportunista com els organitzats poden aconseguir una reducció del càncer de coll d'úter, no obstant, els cribatges organitzats són més equitatius, efectius i eficients (IARC handbooks on cancer prevention, vol. 10). El cribatge oportunista confia en que les dones assisteixin a una revisió ginecològica per voluntat pròpia, i això fa que l'efectivitat del cribatge pugui variar d'una regió a una altra, que es tendeixi a cribar a algunes dones amb més freqüència de la necessària i a dones de baix risc de càncer de coll d'úter. Això comporta habitualment que aquest tipus de cribatge sigui menys efectiu i que aconseguixi una menor reducció en la incidència de càncer de coll d'úter (Arbyn et al. 2009, Kim et al. 2004). A més, en el cribatge oportunista no hi pot haver una previsió dels beneficis esperats de

prevenció de la càrrega de malaltia i hi ha una mínima capacitat de monitorització o avaluació, per tant el seu impacte en salut és incert i les garanties de qualitat són qüestionables.

El millor exemple per mostrar la conveniència d'un programa organitzat és el cas de Finlàndia on mantenen un cribratge organitzat des de l'any 1963 a dones entre 30 i 60 anys amb una freqüència de cada 5 anys (Arbyn et al. 2009). La reducció en la incidència i mortalitat es va estimar d'un 80% entre 1963 i 1990 amb un 70% de cobertura. Un estudi cas-control de Suècia on es comparaven dones amb i sense història prèvia de càncer de coll d'úter va mostrar que el risc relatiu de patir aquest càncer entre les dones que només havien participat en programes de cribratge organitzat era del 0.25 (IC 95%: 0.13-0.18) i de 0.57 (IC95%: 0.30-1.06) per aquelles dones que havien seguit un cribratge oportunista.

Alguns estudis han avaluat el possible cost-efectivitat d'escenaris de programes oportunistes versus l'escenari de programes organitzats conclouent que aquests últims són molt més eficients. La Figura 2.8 correspon a un estudi realitzat a Hong Kong on s'avaluen diferents estratègies de cribratge amb citologia convencional i líquida, i es mostren mitjançant la corba d'eficiència (Kim et al. 2004). El model calcula l'esperança de vida i els costos totals per a les diferents estratègies de prevenció i els posiciona en el gràfic on les estratègies més eficients formen la corba d'eficiència. Les estratègies que es troben sota la corba d'eficiència són menys efectives i a més, o bé costen més o són menys cost-efectives que les que es troben a la mateixa corba. Kim et al. conclouen que el model de cribratge oportunista és més costós i menys efectiu que el corresponent a un programa organitzat cada 3, 4 o 5 anys.

Figura 2.8: Corba d'eficiència d'estratègies de prevenció a Hong Kong.



Nota: Les estratègies més eficients formen la corba d'eficiència i totes les que es troben sota la corba són menys efectives i a més, o bé costen més o són menys cost-efectives que les que es troben a la mateixa corba (Kim et al. 2004).

Així doncs, tot i que el cribratge oportunista pot reduir el càncer de coll d'úter, és menys eficient que el cribratge organitzat i afavoreix desigualtats amb un impacte en salut incert i qualitat qüestionable.

Edat d'inici i finalització del cribratge

El càncer de coll d'úter és molt poc incident en dones menors de 30 anys, per tant iniciar el cribratge en edats molt joves podria representar una despesa innecessària. Diversos estudis de cost-efectivitat han avaluat diferents estratègies de cribratge variant l'edat d'inici, i majoritàriament conclouen que començar el cribratge abans dels 25-30 anys incrementa els costos per obtenir pocs beneficis en salut. La Figura 2.9 mostra un anàlisi de cost-efectivitat realitzat als Estats Units (Goldhaber-Fiebert et al. 2008) on es mostra que les estratègies més cost-efectives són aquelles en que l'edat d'inici de cribratge és de 25 anys comparat amb començar als 21 o 18 anys.

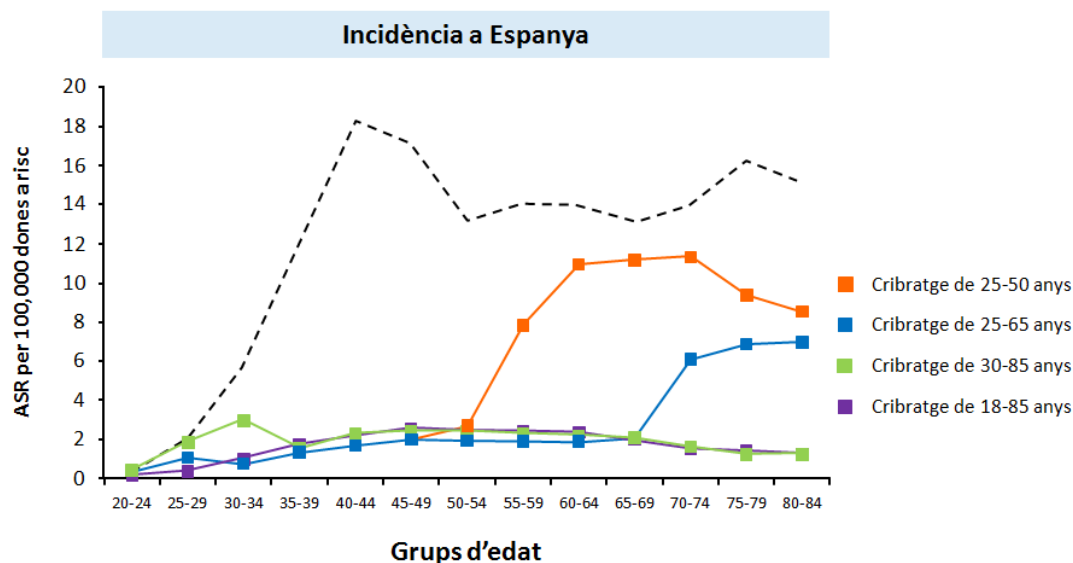
Figura 2.9: Cost-efectivitat de diverses estratègies de cribratge que inclouen diferents proves de cribratge, edats d'inici, canvi de prova a edats més adultes i l'edat d'aquest canvi.

■ ICER > \$100,000

Freqüència de cribratge, y	Estratègia de cribratge en dones joves†	Edat inicial, y	Estratègia de cribratge en dones adultes †	Switch age, y	Vacunació preadolescent	Cost \$, S	QA96LE guanys \$, QALDs	ICER \$, \$/QALY
<i>Avaluació de les estratègies de cribratge del càncer de coll uterí per les dones que no estan vacunades</i>								
-	Història Natural	-	-	-	-	153	**	-
5	Citologia amb cribratge de VPH	25	Citologia amb cribratge de VPH	Cap	No	471	16.966	7000
5	Citologia amb cribratge de VPH	25	VPH amb la citologia de cribratge	35	No	562	2.747	12000
5	Citologia amb cribratge de VPH	25	VPH amb la citologia de cribratge	30	No	598	0.453	29000
3	Citologia amb cribratge de VPH	25	VPH amb la citologia de cribratge	35	No	787	1.841	37000
3	Citologia amb cribratge de VPH	25	VPH amb la citologia de cribratge	30	No	844	0.391	53000
3	Citologia amb cribratge de VPH	21	VPH amb la citologia de cribratge	30	No	960	0.544	78000
2	Citologia amb cribratge de VPH	21	VPH amb la citologia de cribratge	30	No	1297	1.012	122000
2	Citologia amb cribratge de VPH	21	VPH amb la citologia de cribratge	25	No	1423	0.183	252000
2	Citologia amb cribratge de VPH	18	VPH amb la citologia de cribratge	25	No	1533	0.139	291000
1	Citologia amb cribratge de VPH	21	VPH amb la citologia de cribratge	30	No	2228	0.449	564000
1	Citologia amb cribratge de VPH	18	VPH amb la citologia de cribratge	30	No	2458	0.142	592000
1	Citologia amb cribratge de VPH	18	VPH amb la citologia de cribratge	25	No	2603	0.069	736000
1	VPH amb la citologia de cribratge	18	VPH amb la citologia de cribratge	Cap	No	2965	0.040	3242000
1	Citologia amb cribratge de VPH	18	VPH - combinació de citologies	25	No	3319	0.033	3986000
<i>Avaluació de les estratègies de prevenció del càncer de coll uterí (cribratge i/o vacunació preadolescent) per les noies elegibles per rebre la vacuna</i>								
-	Història Natural	-	-	-	-	153	**	-
N/A	Només vacuna	N/A	N/A	N/A	-	534	21.557	6000
5	Citologia amb cribratge de VPH	25	Citologia amb cribratge de VPH	Cap	Si	875	3.755	33000
5	Citologia amb cribratge de VPH	25	VPH amb la citologia de cribratge	35	Si	942	0.595	41000
5	Citologia amb cribratge de VPH	25	VPH amb la citologia de cribratge	30	Si	962	0.062	126000
3	Citologia amb cribratge de VPH	25	VPH amb la citologia de cribratge	35	Si	1161	0.384	188000
3	Citologia amb cribratge de VPH	25	VPH amb la citologia de cribratge	30	Si	1199	0.058	243000
3	VPH amb la citologia de cribratge	25	VPH amb la citologia de cribratge	Cap	Si	1255	0.044	467000
3	Citologia amb cribratge de VPH	25	VPH amb la citologia de cribratge	25	Si	1325	0.044	571000
2	Citologia amb cribratge de VPH	25	VPH amb la citologia de cribratge	30	Si	1482	0.095	596000
2	Citologia amb cribratge de VPH	21	VPH amb la citologia de cribratge	30	Si	1627	0.058	944000
2	Citologia amb cribratge de VPH	21	VPH amb la citologia de cribratge	25	Si	1698	0.022	1092000
2	Citologia amb cribratge de VPH	18	VPH amb la citologia de cribratge	25	Si	1811	0.026	1607000
2	Citologia amb cribratge de VPH	18	VPH amb la citologia de cribratge	30	Si	2120	0.040	2765000
2	Citologia amb cribratge de VPH	18	VPH amb la citologia de cribratge	25	Si	2243	0.011	4092000
1	Citologia amb cribratge de VPH	18	VPH amb la citologia de cribratge	25	Si	2858	0.051	4703000
1	Citologia amb cribratge de VPH	18	VPH amb la citologia de cribratge	30	Si	3300	0.026	6239000
1	Citologia amb cribratge de VPH	18	VPH amb la citologia de cribratge	25	Si	3529	0.004	12749000

Nota: Avaluat sense vacunació (taula superior) i amb vacunació del VPH (taula inferior). Les estratègies emmarcades amb ombrejat representen les més cost-efectives doncs els ICERs (última columna) són inferiors al llindar de 100.000\$/QALY (Goldhaber-Fiebert et al. 2008).

La incidència, no obstant, no disminueix dràsticament en edats avançades i l'esperança de vida als països desenvolupats és bastant elevada, per tant, estendre l'edat de cribratge podria resultar en una important disminució en la incidència de càncer de coll d'úter. La Figura 2.10 pertany a un anàlisi de cost-efectivitat per Espanya sobre l'adequació de les estratègies de cribratge després de la introducció de la vacunació del VPH (Díaz et al. 2010). La figura mostra la incidència de càncer de coll d'úter en absència de cribratge comparat a un cribratge organitzat amb una cobertura del 90% mitjançant citologia anual i citologia cada 6 mesos pel triatge dels resultats ASC-US segons diferents edats d'inici i final del programa. Els autors conclouen que començar el cribratge abans dels 30 anys redueix marginalment la incidència, tot i que el cost total per dona incrementa considerablement (1.776€ començant als 18 anys versus 1.137€ començant als 30) amb un nombre similar de procediments diagnòstics. En canvi, estendre l'edat de cribratge més enllà dels 50 anys té una gran influència en la prevenció de la incidència a edats avançades.

Figura 2.10: Incidència de càncer de coll d'úter segons diferents edats d'inici i final del cribratge.

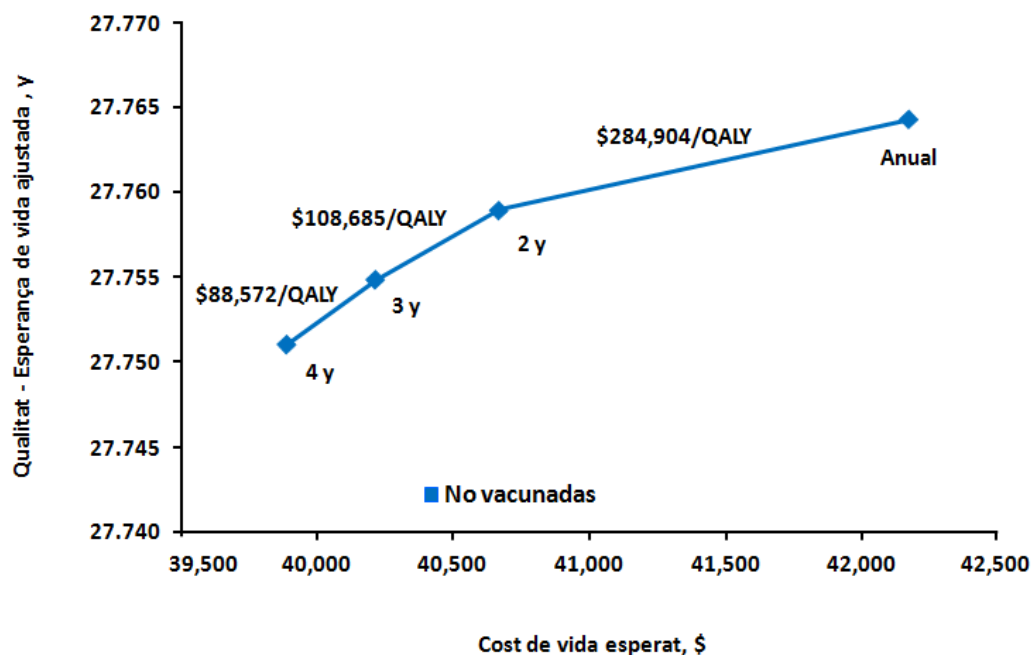
Nota: La estratègia correspon a un cribratge organitzat amb una cobertura de 90 % mitjançant citologia anual i citologia cada 6 mesos pel triatge dels resultats ASCUS (Díaz et al. 2010).

Freqüència de cribratge

Un altre tema recurrent i consistent en els estudis de modelització de la història natural del VPH i càncer de coll d'úter que avaluen diferents estratègies de cribratge és la freqüència de cribratge. La majoria dels estudis mostren que a mesura que augmenta la freqüència, la relació cost-efectivitat augmenta dràsticament a causa d'una major detecció d'anomalitats cervicals transitòries i les corresponents lesions CIN de baix grau. Aquestes lesions transitòries s'observen principalment en dones més joves, la qual cosa reafirma el punt anterior en que el retard del cribratge fins als anys 25-30 anys és una estratègia més eficaç per reduir la mortalitat per càncer.

La Figura 2.11 mostra l'efecte de canviar la freqüència de cribratge citològic en dones vacunades mitjançant una corba d'eficiència (Taira et al. 2004). Les estratègies situades més a l'esquerre i avall són menys costoses però també menys eficients, per tant, quan més a la dreta i amunt ens movem, més augmenten els costos a la vegada que els beneficis sanitaris. Els cribratges a intervals de 4, 3 i 2 anys (primera, segona i tercera estratègia de l'esquerre) es situen propers amb un augment relativament constant entre ells tant de costos (moviment a l'esquerre) com de beneficis en salut (moviment cap amunt). En canvi, el cribratge a intervals d'un any (estratègia de la dreta) s'allunya, augmentant considerablement els costos per un lleuger augment de l'efectivitat.

Figura 2.11: Corba d'eficiència per avaluar l'efecte del canvi en la freqüència del cribratge citològic en dones vacunades.



Nota: Els diamants representen la citologia cada any, 2 anys (cas base), 3 anys i 4 anys. L'eix X representa el cost de vida esperat de l'estratègia de vacunació, i l'eix Y és l'esperança de vida en anys ajustada per qualitat. Les ICERs que representen l'augment de la freqüència de la citologia en les dones vacunades s'indiquen numèricament per sobre de la corba d'eficiència (Taira et al. 2004).

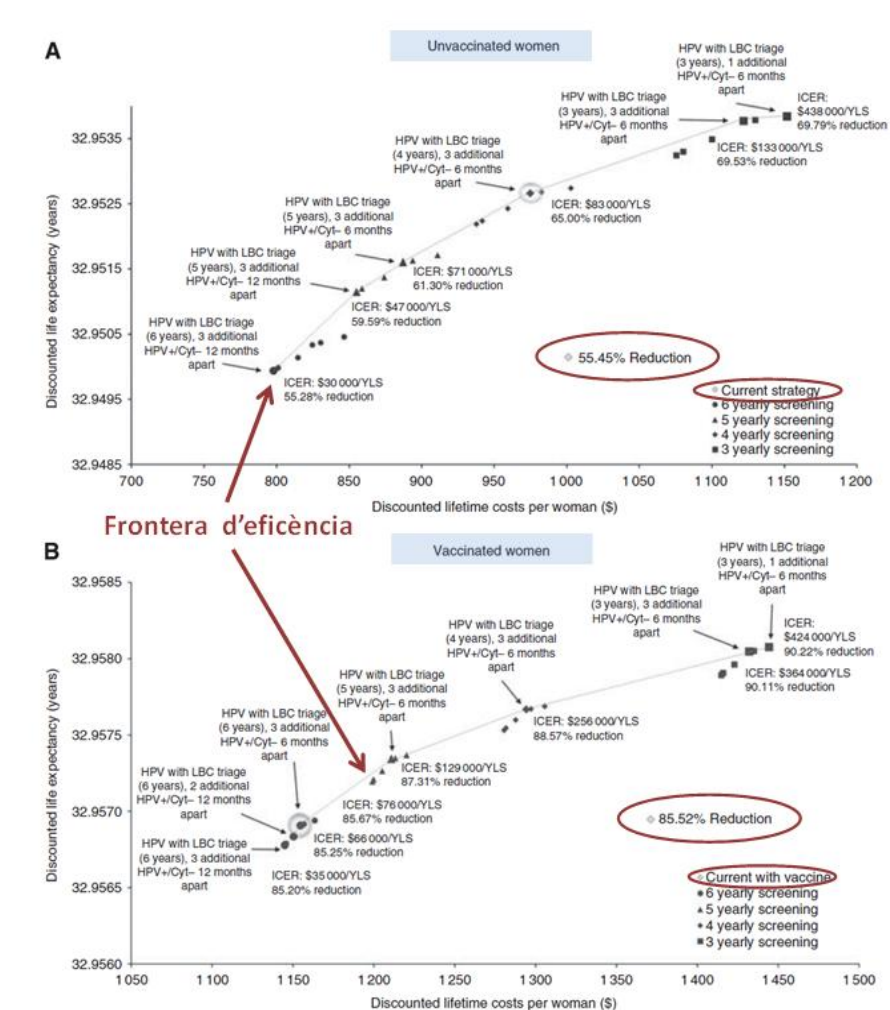
Prova de cribratge

El cribratge organitzat amb citologia és una política sanitària eficaç per a la prevenció del càncer de coll d'úter, tot i que degut a l'avenç en la història natural de la malaltia, nombrosos assajos clínics han investigat l'ús de proves per a la detecció de l'ADN del VPH com a prova primària o adjuvant a la citologia. Actualment, l'evidència estableix que la durada de l'efecte protector d'una prova negativa és el doble pel cribratge basat en la prova de l'ADN del VPH que pel cribratge basat en citologia, el que comporta que els intervals de cribratge es puguin allargar de forma segura a 5 o 6 anys. A més, degut a la seva major sensibilitat, és una bona eina per utilitzar com a cribratge primari en dones majors de 30 anys. No és recomanable en dones més joves perquè les infeccions per VPH en aquestes edats són molt comuns, tot i que la majoria es resolen espontàniament en un màxim de 2 anys. La citologia, en canvi, s'estableix com una bona eina per el triatge de les dones VPH positives.

En l'àmbit de les avaluacions econòmiques, un gran nombre d'estudis han investigat la relació cost-efectivitat de la prova de detecció de l'ADN del VPH en comparació amb la citologia. Un dels estudis més recents (de Kok et al. 2012) troba que en la majoria dels escenaris analitzats, el cribratge mitjançant la prova del VPH és més cost-efectiu. Altres estudis a Noruega (Burger et al. 2012) i a Suècia (Dillner et al. 2013) exposen resultats similars. La Figura 2.12 mostra les fronteres d'eficiència per dones no vacunades (A) i dones vacunades (B) de diferents estratègies de cribratge per l'estudi de Noruega. Els autors conclouen que independentment de la vacunació, el cribratge citològic que s'utilitza actualment a Noruega és menys efectiu i més

costós que les estratègies que usen la citologia en dones joves i canvien al cribratge amb VPH com a prova primària en dones majors de 34 anys.

Figura 2.12. Fronteres d'eficiència que assenyalen l'equilibri entre els costos i els beneficis.



Nota: Es mostra l'esperança de vida descomptada, els costos de vida, la reducció de risc de càncer, i les ICERs de diferents estratègies de prevenció del càncer de coll d'úter en dones de 34 anys o més grans no vacunades (A) o vacunades (B). Les estratègies més eficients formen la corba d'eficiència i totes les que es troben sota la corba són menys efectives i a més, o bé costen més o són menys cost-efectives que les que es troben a la mateixa corba. La pendent de la recta (o també la inversa de la ICER) serà més pronunciada quan el guany en l'esperança de vida per dollar sigui major (Burger et al. 2012).

No obstant això, la informació clau que emergeix dels estudis de cost-efectivitat és que els paràmetres que més influeixen en el cost-efectivitat són el preu de la prova de l'ADN del VPH i la prevalença del VPH. Com que la prevalença de VPH és dependent de l'edat, es pot maximitzar el cost-efectivitat evitant el cribratge per VPH a dones joves. El preu, evidentment, no es coneixerà fins que no s'emeti la licitació per a la seva compra, però en base a l'experiència amb la vacunació del VPH, on el cost en licitacions a nivell nacional per a la vacunació organitzada és aproximadament una cinquena part del cost de les vacunes per a l'ús privat.

Cost-efectivitat de les estratègies de prevenció a Espanya

L'any 2010, Díaz et al. avaluen el cost-efectivitat a Espanya de diferents estratègies de cribatge tant en presència com en absència de la vacunació del VPH. El resultats més importants són els següents:

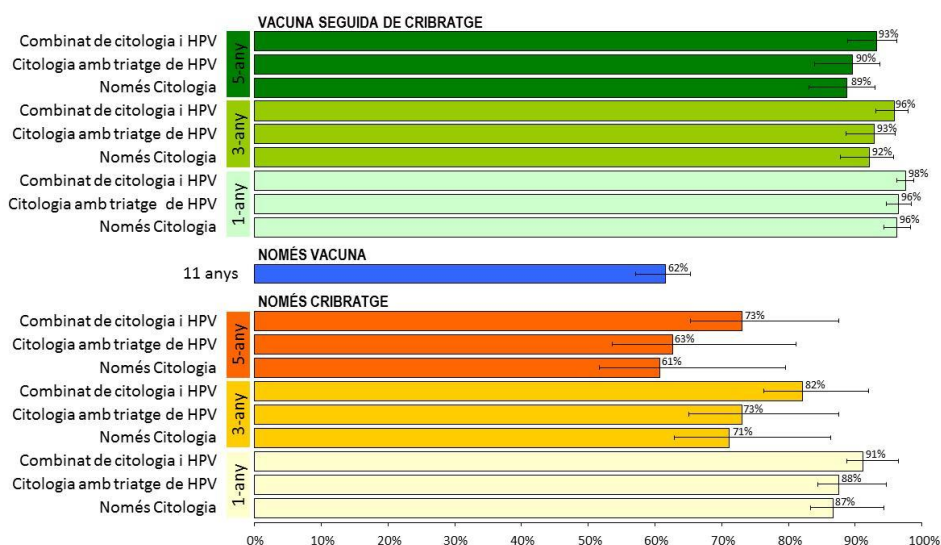
1. Un cribatge organitzat pot resultar una major reducció de la incidència de càncer de coll d'úter, independentment de la vacunació pel VPH i especialment, si el cribatge incorpora la prova de detecció de l'ADN del VPH.
2. Si s'inclou la vacunació pel VPH, les reduccions en la incidència són majors envers si només s'utilitza cribatge.
3. Donada la baixa incidència en dones menors de 30 anys, el cribatge de dones joves incrementa els costos amb poc benefici sanitari. En canvi, el cribatge en dones majors de 50 anys, comporta una major disminució de la incidència.
4. Un intens i llarg seguiment de les dones amb un resultat d'ASC-US no contribueix a una important reducció dels casos de càncer de coll d'úter, però sí que incrementa els costos fins a un 25%.

La forma més eficient i cost-efectiva de cribar a les dones a Espanya seria realitzar un cribatge organitzat cada 4-5 anys a partir dels 30 anys fins els 65 anys, incorporant la prova de detecció de l'ADN del VPH com a triatge pels resultats ASC-US o bé una detecció conjunta amb citologia i detecció de l'ADN de VPH.

Aquest treball no analitza el impacte de la determinació de VPH (ADN o RNA) com a eina de cribatge primari seguit de la citologia com a prova de triatge per els positius.

La Figura 2.13 mostra els beneficis sanitaris en reducció del risc de patir càncer de coll d'úter per a diferents estratègies que inclouen la variació de la prova primària, la freqüència de cribatge i s'inclou o no la vacunació pel VPH. Observem que les estratègies de només cribatge, en general, són menys efectives que les estratègies que combinen cribatge i vacunació. El canvi de freqüència és més acusat en les estratègies que només inclouen cribatge.



Figura 2.13. Mitjana en la reducció del risc de coll d'úter cervical.

Nota: La longitud de les barres representa la mitjana i les barres d'error representen els valors mínim i màxim. En ordre ascendent, es mostren estratègies de només cribratge, només vacunació i combinació d'ambdues segons intervals d'1, 3 i 5 anys. S'assumeix que el cribratge comença a l'edat de 25 anys durant tota la vida i l'edat interruptor es va produir a l'edat de 35 anys. Tant la cobertura del cribratge com de la vacunació s'assumeix del 100% i l'eficàcia contra el VPH 16/18 del 100% amb protecció de per vida. Les estratègies que canvien de prova primària. Notació: només citologia (citologia convencional amb repetició de citologia pel triatge dels ASC-US), citologia amb VPH de triatge (citologia convencional seguida de la prova de l'ADN del VPH pel triatge dels ASC-US), combinació de citologia i VPH (citologia convencional en dones joves amb la prova de l'ADN del VPH pel triatge del ASCUS i canvi als 35 anys a la prova de l'ADN del VPH com a prova primària en combinació amb citologia).

El programa estima els costos de cada dona per a les diferents estratègies de cribratge. Per exemple, un cribratge de només citologia cada 3 anys dels 25-65 anys costaria uns 1.233€ per dona, en canvi, passar a una estratègia de vacunació amb cribratge cada 5 anys dels 30-65 anys que incorpori la prova de l'ADN del VPH pel triatge dels ASCUS costaria uns 984€ per dona. A més d'una reducció en els costos, aquest canvi augmenta la reducció en el risc tal com es mostra a la Figura 2.7.

A Espanya hi ha més de 3.1 milions de nenes menors de 14 anys que anualment es vacunaran contra el VPH. El model de Diaz et al. prediu que a Espanya s'evitarà un cas de càncer de coll d'úter vacunant 198 d'aquestes joves i una mort vacunant 287, assumint un 90% de cobertura de la vacunació i una eficàcia del 100% pels tipus de VPH16/18 amb protecció de per vida. Tot i així, hi ha més 20.8 milions de dones majors de 14 anys que no rebran la vacuna contra el VPH, i malgrat els esforços de cribratge actuals, es detecten uns 2000 nous casos de càncer invasor per any. Aquestes dones requereixen un cribratge més efectiu i cost-efectiu mitjançant un programa organitzat que s'iniciï als 30 anys i com a mínim fins als 65 anys i que incorpori la prova de l'ADN del VPH com a triatge pels resultats ASCUS o en combinació amb la citologia.

3.-Activitats per al cribatge del càncer de coll uterí a l'Atenció Primària a Catalunya

3.1 Protocol 2006

L'any 2006 es va implantar a Catalunya un nou protocol de les activitats pel cribatge del càncer de coll uterí a l'atenció primària (Protocol). Aquest Protocol tenia com a objectiu adequar les activitats preventives al coneixement científic sobre el càncer de coll uterí a Catalunya, millorant l'efectivitat i cobertura del cribatge en grups d'alt risc i espaiar intervals entre cribatges en tota la població diana.

Estratègies proposades:

1. **Dones de 25 a 65 anys:** es recomana que en el període de tres anys des de l'inici de les relacions sexuals s'iniciï el cribatge mitjançant dues citologies de Papanicolau en un interval d'un any. Si les citologies són negatives, es recomana efectuar-ne una cada tres anys fins als **65 anys**. A partir dels 25 anys d'edat tota dona sexualment activa hauria de tenir l'oportunitat de ser cribada.
2. **Dones amb història de cribatge inadequat:**
 - 2.1. En dones de 40 a 65 anys que no s'han fet una citologia en els cinc anys previs s'ofereix un cribatge amb citologia de Papanicolau i una prova de determinació del VPH per tipus d'alt risc oncogènic.
 - 2.2. En dones de més de 65 anys sense història prèvia de citologies o en les quals la darrera citologia es va fer abans dels 60 anys, cal efectuar una citologia de Papanicolau i una determinació del VPH. Si les dues proves són negatives, la dona surt del Protocol.
3. **Citologia anormal:** per adequar la pauta de seguiment, s'incorpora la determinació del VPH en el seguiment dels casos amb resultat citològic de ASC-US.
4. **Seguiment postconització de lesions intraepitelials:** s'utilitza la determinació del VPH per controlar possibles recidives.
5. **Captació:** es reforça el paper de les àrees bàsiques com a promotores de les actituds preventives de manera que des de les Àrees Bàsiques de Salut (ABS) s'identifiquin les dones amb història de cribatge inadequat, i personal format efectuï la presa de mostres.

Aquestes estratègies amplien les recomanacions del Pla de Salut 1993-2005 i estableixen una periodicitat triennal en tots els grups d'edat en comptes d'una de quinquennal a partir dels 35 anys. També introdueixen la determinació del VPH en determinats casos per millorar el rendiment del cribatge. Aquestes recomanacions només s'haurien de modificar en circumstàncies especials per indicació mèdica justificada.



Difusió

Es va proposar fer difusió del Protocol als professionals implicats mitjançant seminaris de treball i jornades científiques. Entre la població general es van distribuir tríptics informatius oferint-se xerrades informatives als col·lectius implicats.

Avaluació

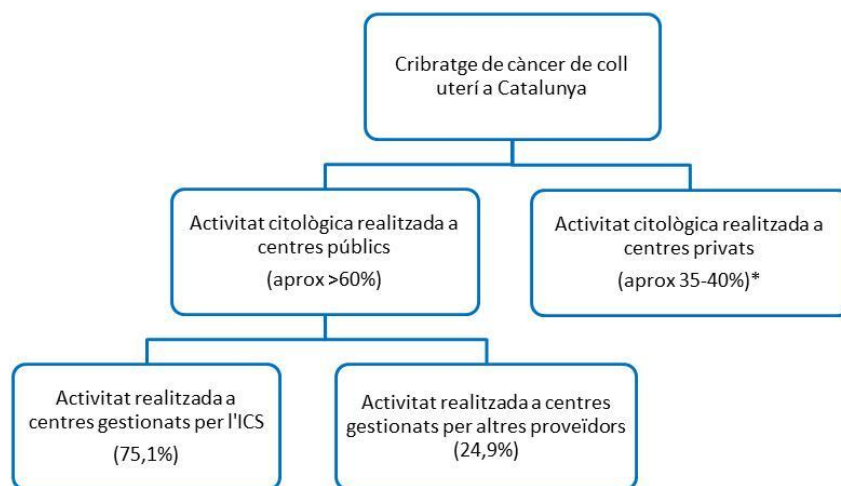
La periodicitat de l'avaluació ha estat anual, amb un balanç final al cap de cinc anys. La unitat territorial d'avaluació és l'ABS. Entre els diferents paràmetres s'ha estimat la relació de la població cribada en els àmbits territorials i la població objectiu de l'àmbit, la relació entre el nombre de proves de VPH efectuades, les citologies prèvies i els resultats de la citologia actual i la utilització del sistema de Bethesda.

3.2 Organització del cribratge de càncer de coll uterí a Catalunya

El model del sistema sanitari català integra un sistema públic, universal per a tots els ciutadans de Catalunya, format per diversitat de proveïdors de titularitat diversa i un sistema privat. Dins de la xarxa pública el proveïdor majoritari és l'ICS, que presta atenció sanitària a gairebé sis milions d'usuaris a Catalunya. Així mateix, el sistema sanitari està ordenat en demarcacions territorials denominades regions sanitàries. Actualment es compta amb 7 regions: Barcelona, Catalunya Central, Girona, Camp de Tarragona, Terres de l'Ebre, Lleida i Alt Pirineu i Aran.

Referent a l'activitat de cribratge de càncer de coll uterí, s'estima que aproximadament un 36,8% de les dones a Catalunya es realitzen la citologia en el sistema sanitari privat (Puig-Tintoré et al. 2008) (Figura 3.1).

Figura 3.1. Distribució de l'activitat citològica per entitat proveïdora.



** Segons Puig-Tintoré et al. 2008, el 36,8% de les dones a Catalunya es realitzen la citologia en centres privats, el que no implica que aquestes dones també es realitzin la citologia al sistema públic.*

El cribratge de càncer de coll uterí a Catalunya es desenvolupa en un context de cribratge oportunista. Això fa que es reforci el paper de les àrees bàsiques de Salut (ABS) com a promotors de les activitats preventives de manera que identifiquin a les dones pel cribratge i les derivin als serveis de ginecologia de referència. Les principals unitats d'activitat ginecològica es centralitzen en els ASSIR. L'ASSIR és una estructura de suport a l'Atenció Primària i es presta tant en ABSs com en centres d'atenció especialitzada amb l'objectiu de promoure, impulsar i coordinar les activitats d'atenció integral a la dona en la seva salut sexual i reproductiva. Les unitats d'ASSIRs presten els serveis a un àmbit geogràfic determinat, moltes vegades, des de diferents centres. Totes les ABS tenen una unitat d'ASSIR de referència. Els seus professionals especialitzats duen a terme les activitats, tant assistencials com d'educació sanitària a la població de referència a la que donen servei.

Cada ASSIR per tant, té una àrea poblacional d'influència i segons on es trobi ubicat pot estar gestionat per un proveïdor o un altre (Annex 1). Així mateix, cada unitat ASSIR té un laboratori de referència on es porten les citologies i les proves de detecció de VPH per la seva anàlisi (Annex 2).

L'Institut Català d'Oncologia va ser el centre designat pel Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya per a la monitorització i avaluació del Protocol per a les activitats preventives de càncer de coll uterí a l'Atenció Primària a Catalunya.

3.3 Proves de cribratge

Les proves utilitzades en el cribratge de càncer de coll uterí a Catalunya i sobre les quals es presenta aquesta avaluació són:

Citologia cervical

És la principal tècnica de cribratge. Es considera una de les proves adequades per a la detecció del càncer de coll uterí i les seves lesions precursors, sempre que es segueixin els controls de qualitat establerts en tot el procés.

Les citologies cervicals es realitzen amb les tècniques de frotis de Papanicolau convencionals o mitjançant citologia líquida. Les citologies es processen i llegeixen en els centres d'anatomia patològica habituals territorials. Tots els resultats citològics s'informen seguint el sistema Bethesda 2001.

La classificació citològica de Bethesda, 2001 inclou els següents resultats i interpretacions:

1) Negatiu per a lesió intraepitelial o malignitat:

Quan no hi ha evidència cel·lular de neoplàsia, encara que existeixin altres troballes no neoplàsiques com microorganismes.

2) Cèl·lules epitelials anormals:

2.1 Cèl·lules escatoses:

2.1.1 Cèl·lules escatoses atípiques (ASC):

- de significat indeterminat (ASC-US)
- que no poden excloure lesió escamosa intraepitelial d'alt grau (ASC-H)

2.1.2 Lesió escatosa intraepitelial de baix grau (LSIL):



- Inclou infecció per VPH / displàsia lleu / CIN 1 (neoplàsia cervical intraepitelial de grau 1)
- 2.1.3 Lesió escatosa intraepitelial d'alt grau (HSIL):
Inclou displàsia moderada i severa / CIN 2 (neoplàsia cervical intraepitelial de grau 2) i CIN 3 (neoplàsia cervical intraepitelial de grau 3) / carcinoma escamós in situ.
- 2.1.4 Amb característiques sospitoses d'invasió.
Si es sospita invasió.
- 2.1.5 Carcinoma escamós.
- 2.2 Cèl·lules glandulars:
 - 2.2.1 Cèl·lules glandulars atípiques (AGC):
Cèl·lules endocervicals, cèl·lules endometrials o cèl·lules glandulars sense especificar origen.
 - 2.2.2 Cèl·lules glandulars atípiques, possiblement neoplàsiques.
 - 2.2.3 Adenocarcinoma endocervical in situ (AIS).
 - 2.2.4 Adenocarcinoma endocervical, endometrial, extrauterí o sense especificar.

Prova de detecció de l'ADN del VPH

La prova de detecció de l'ADN del VPH que s'utilitza dins del Protocol és la Captura d'Híbrids (HC2, Qiagen Baltimore, USA) amb sonda per a 13 tipus de VPH d'alt risc oncogènic: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 i 68. Una mostra de VPH es considera positiva si arriba o supera el llindar aprovat per la Direcció Federal de Fàrmacs i Aliments (FDA) nord-americà de 1,0 pg d'ADN de VPH ml⁻¹, el qual equival a 1,0 RLU / CO, entenent per RLU/CO les unitats de llum relatives per a cada concentració de cada tipus de VPH que es compara amb el calibrador positiu per a tipus d'alt risc. El RLU/CO és proporcional a la quantitat d'ADN present en la mostra i proporciona una mesura semiquantitativa.



4.-Metodologia de l'avaluació del protocol de les activitats per al cribatge del càncer de coll uterí a l'atenció primària

Per a la realització de l'avaluació del Protocol s'han utilitzat tres fonts d'informació:

1. El Sistema d'Informació dels Serveis d'Atenció Primària (SISAP).
2. Un grup de centres anomenats centres APA.
3. El full de sol·licitud de la prova del VPH (Annex 3).

El SISAP inclou l'activitat dels ABS/ASSIRs pertanyents a l'ICS. No obstant, també s'ha obtingut informació d'altres proveïdors com Barcelona Serveis Assistencials (BSA) o Mútua de Terrassa (dades no incloses en l'avaluació). Per altra banda, s'ha realitzat un monitoratge amb diferents centres APA distribuïts al llarg del territori per avaluar l'impacte de les diferents eines de cribatge i la càrrega de malaltia existent. Finalment, s'ha monitoritzat i avaluat el full de sol·licitud de la prova del VPH que omplen tots els professionals que recullen una mostra de VPH en els CAPs/ASSIRs.

4.1 El Sistema d'Informació dels Serveis d'Atenció Primària (SISAP)

A Catalunya existeixen diferents gestors sanitaris públics i privats en el Sistema Nacional de Salut. El gestor públic més gran és l'ICS, que durant el període 2008-2011 va gestionar 285 Equips d'Atenció Primària (EAPs) i 35 centres ASSIRs. Tots ells van donar servei sanitari a aproximadament sis milions d'usuaris, representant el 75,1% de les persones assegurades a Catalunya.

El SISAP obté la informació del programa de història clínica informatitzada (e-CAP) a partir de les dades que registren els professionals de la activitat clínica diària en els CAPs dels centres gestionats per l'ICS.

L'objectiu de l'explotació de les dades procedents del SISAP és avaluar les activitats de cribatge de càncer de coll uterí a partir de les dades registrades en la història clínica informatitzada de les ABS/EAP que pertanyen a ASSIRs els quals el seu proveïdor és l'ICS:

- Cobertura citològica al sistema públic
- Interval de cribatge
- Nombre de proves de detecció del VPH realitzades
- Captació de dones amb un cribatge inadequat
- Identificació i seguiment de dones amb resultats citològics d'ASC-US/AGUS

S'estableix com a període d'estudi de l'any 2008 a l'any 2011 i com a població d'estudi les dones de 15 anys o majors.

Per a dur a terme aquests objectius, les anàlisi s'han restringit als centres de salut gestionats per l'ICS en els que els ASSIRs també són gestionats per l'ICS durant el període d'estudi (2008-2011). Així podem relacionar adequadament la població assignada i atesa per estimar indicadors poblacionals. No obstant, també es presenta en els annexes l'activitat de



número de citologies i proves de VPH realitzades en el període d'estudi registrades en el SISAP independentment del centre gestor (Annex 4).

La relació dels centres inclosos en l'anàlisi, desglossats per regió sanitària i per centre ASSIR de referència, es detallen en l'annex (Annex 5). Els noms dels centres o ASSIRs corresponen als registrats en el SISAP pel període 2008-2011. Cal esmentar que per a aquesta avaluació considerem nou regions sanitàries a Catalunya: Barcelona (Ciutat, Nord i Sud), Catalunya Central, Camp de Tarragona, Girona, Lleida, Terres de l'Ebre i Alt Pirineu i Aran. La Regió Sanitària de Barcelona s'ha dividit en 3 per la seva magnitud i així facilitar l'informe de les dades.

Les variables que s'han utilitzat per les anàlisi de les dades han estat totes aquelles relacionades amb el cribatge de càncer de coll uterí així com les poblacions assignades i ateses als diferents centres, definides de la següent manera:

1) Poblacions d'estudi:

- **La població assignada** es defineix com el número de dones de 15 anys o majors assignades a un EAP en que l'ASSIR de referència va tenir com a proveïdor l'ICS durant el període d'estudi (n=2.292.564 dones).
- **La població atesa** es defineix com el número de dones de 15 anys o majors assignades a un EAP en que l'ASSIR de referència va tenir com a proveïdor l'ICS i que van requerir d'alguna activitat assistencial durant el període d'estudi (n=1.874.230 dones).

2) Variables d'estudi:

- **Tipus de prova:** la citologia cervical i la prova de determinació del VPH.
- **Resultats de les proves:** En quant als resultats de citologia, aquests estan classificats segons la nomenclatura dels sistema Bethesda. Els resultats citològics es registren en el SISAP de la següent manera: negatius, processos inflamatoris, ASC-US/AGUS, ASC-H, LSIL, HSIL, sospita de càncer i no procedeix. Respecte als resultats de la prova del VPH, aquests es registren com a positius o negatius.
- **Data de registre de les proves:** És la data en que s'ha registrat cada una de les citologies i proves de detecció del VPH durant el període d'estudi.
- **Data de naixement de la dona.**

Totes les dades han estant anominitzades.

És important destacar que les anàlisi fetes mitjançant les dades extretes del SISAP tenen una sèrie de fortaleces i limitacions.

- És la primera avaluació de cobertura per mètode directe que es realitza a Catalunya en el context d'un cribatge oportunista mitjançant l'ús de la història clínica informatitzada.
- Tenim una àmplia representativitat de la població general (75% aproximadament).
- Les dades cobreixen un període superior a l'interval recomanat entre citologies.



- Existeix moviment de la població assignada (menor de un 5%), principalment associat a canvis de residència o de proveïdors. Aquest moviment fa que en alguns casos les dones passen a pertànyer a un ASSIR no gestionat per l'ICS o viceversa.
- Totes les anàlisi es basen en la informació registrada a l'e-CAP pels centres gestionats per l'ICS.
- Els centres no gestionats per l'ICS no estan inclosos en aquestes anàlisi.

4.2 Els centres d'Anatomia Patològica

Per completar l'avaluació del Protocol, també s'ha utilitzat la informació derivada dels registres interns d'alguns serveis d'Anatomia Patològica que són els que anomenem en aquest treball centres APA.

Aquests centres van sorgir de la necessitat de fer una avaluació de dos de les principals estratègies de cribratge incloses en el Protocol:

- El seguiment dels casos d'ASC-US.
- La captació de dones amb un cribratge inadequat.

La finalitat va ser avaluar l'impacte de les diferents eines de cribratge (citologia i prova de detecció del VPH) per a la predicció de lesions CIN2+ i la monitorització dels diferents circuits establerts per a cadascuna de les dues estratègies.

Per dur a terme aquests objectius es va fer un seguiment molt exhaustiu de manera individualitzada a dos grups de dones: 1) 611 dones amb un resultat citològic d'ASC-US, i 2) 1.832 dones identificades amb història de cribratge inadequat (dones de 40 anys o més sense cap citologia prèvia en els últims 5 anys). El seguiment d'aquestes dones es va fer mitjançant la informació registrada a la història clínica informatitzada dels centres d'anatomia patològica dels laboratoris de referència, en la que s'inclouen dades citològiques, proves de detecció del VPH i biòpsies. Totes les dones van ser identificades durant l'any 2007, a excepció de les que pertanyien a la zona del Tarragonès que van ser identificades l'any 2008. A totes elles, se'ls hi va fer un seguiment individualitzat durant la primera ronda de cribratge, és a dir, almenys 3.5 anys des de la seva captació o fins el desenvolupament d'una lesió de CIN2+. Un cop es va disposar de la informació, totes les dades personals de les pacients es van tractar de forma anònima.

Els resultats citològics van seguir la nomenclatura dels sistema Bethesda 2001: negativa, ASC-US, AGUS. ASC-H. LSIL, HSIL, sospita de carcinoma. Respecte als resultats de la prova del VPH, aquests es registraven com a positius o negatius. Els resultats de biòpsia segueixen la classificació CIN: CIN1, CIN2, CIN3-carcinoma in situ (CIS).

Definició de diagnòstic final: al final del període de seguiment, es va aconseguir tenir de cada una de les dones una variable anomenada "diagnòstic final" que es va crear seguint els següents criteris:

- 1) **Dones categoritzades com a "cribratge inadequat":** Si una dona presentava un resultat anormal, en la prova histopatològica consecutiva, es considerava com a diagnòstic final el pitjor diagnòstic registrat durant el període de seguiment. En cas de tractament



quirúrgic el període de seguiment finalitzava en el moment en què aquest es realitzava i l'assignació del diagnòstic final es va basar en el resultat de la biòpsia realitzada abans del tractament. Es va assignar un diagnòstic final de "normal" en els següents casos:

- Dones amb resultats positius de VPH i citologies negatives a l'inici del estudi i durant el seguiment, dues mostres citològiques negatives o dues biòpsies cervicals negatives, o una de cada, separades entre elles almenys per un any, o bé una segona prova de detecció del VPH negativa.
- Dones amb resultats negatius de VPH i citologia negativa a l'inici de l'estudi i al final del seguiment, almenys una prova de VPH negativa o una citologia negativa.

2) Seguiment de casos amb un resultat citològic d'ASC-US:

- Dones amb resultats positius en la prova de detecció del VPH immediatament posterior al diagnòstic d'ASC-US, si una dona presentava un resultat anormal, en la prova histopatològica consecutiva, es considerava com a diagnòstic final el pitjor diagnòstic registrat durant el període de seguiment. En cas de tractament quirúrgic, el període de seguiment finalitzava en el moment en què aquest es realitzava i l'assignació de diagnòstic final es va basar en el resultat de la biòpsia realitzada abans del tractament. Un diagnòstic final "normal" es considerava quan les dones tenien dues mostres citològiques negatives separades entre elles, almenys per un any, o dues biòpsies cervicals negatives separades, almenys per un any, o una mostra citològica negativa i una biòpsia cervical negativa separades almenys per un any, o un segon resultat d'anàlisi de VPH negatiu.
- Dones amb resultats negatius en la prova de detecció del VPH immediatament posterior al diagnòstic d'ASC-US, es van categoritzar com a diagnòstic final "normal" aquelles dones amb cap prova positiva durant el període de seguiment i que tinguessin, almenys un resultat d'alguna prova negativa al final del període de seguiment. En cas de desenvolupament de qualsevol patologia, es va agafar com a diagnòstic final el pitjor diagnòstic registrat durant el període de seguiment.

En tots els casos, si les mostres citològiques i histològiques es van recollir a la vegada, es va notificar com a diagnòstic final el pitjor resultat d'anomalia histològica. En cas que la dona no hagués tornat al cribratge durant el període de seguiment, s'etiquetava com un cas sense seguiment o amb pèrdua de seguiment.

Actualment, es compta amb 6 centres APA repartits per tot el territori, coincidents amb la distribució de la població urbana i rural de tot Catalunya. Aquests centres són laboratoris de referència per a la prova de VPH i per a la citologia de 9 àrees geogràfiques ben establertes, a excepció de la zona del Bages i Berguedà en que les citologies es processen a altres laboratoris diferents als de la prova de detecció del VPH. A la taula 4.1 es descriu la relació de centres APA descrits mitjançant el laboratori de referència per a la prova del VPH i les àrees geogràfiques que inclouen.



El projecte general va ser aprovat pel comitè ètic de l'Institut Català d'Oncologia.

Taula 4.1. Relació dels laboratoris d'Anatomia Patològica que actuen com a referència per a la prova de VPH i les àrees poblacionals que inclouen.

Laboratori referència prova VPH	Àrea geogràfica
Consorti hospitalari de Vic	Osona, Bages-Solsonès, Berguedà
Hospital universitari de Bellvitge	Baix Llobregat litoral
Hospital del Mar	St Martí i Ciudad Vella (Barcelona ciutat)
CAP Dr. Robert	Granollers, Mollet (Vallès Oriental)
Hospital universitari Josep Trueta de Girona	Gironès - Plà d'Estany
Hospital universitari Joan XXIII de Tarragona	Tarragonès

Cal destacar que en ambdós estudis, el seguiment de les dones es fa mitjançant la informació registrada a la història clínica informatitzada dels serveis d'anatomia patològica dels centres APA. Per tant, no es disposa de les històries clíniques ni es fa una revisió de la citologia o de la prova de detecció del VPH, ni del diagnòstic de seguiment. Hi ha la possibilitat d'una pèrdua de dades de seguiment de totes aquelles dones que es canvien a un altre centre d'atenció primària que tingui com a laboratori de referència un altre diferent als centres APA.

4.3 Full de sol·licitud de la prova del VPH

A causa de la introducció de la prova de detecció del VPH en el Protocol 2006-, es crea un full de sol·licitud de la prova. Aquesta petició s'implanta a tot Catalunya pel període 2006-2012 (Annex 3). Un cop la prova ha estat processada, s'envia una còpia del full de petició amb el corresponent resultat a l'Institut Català d'Oncologia per a la seva posterior anàlisi. Actualment, aquests fulls de petició s'estan eliminant de tots els centres donada la utilització de peticions informatitzades en els centres.

Durant el període 2006-2009, tots els fulls de peticions de la determinació de VPH es van analitzar amb l'objectiu de veure el grau d'adhesió a les indicacions del Protocol de cribratge i estimar els motius de les sol·licituts.

Les variables que es tenen en compte per l'anàlisi de les peticions són:

- **Edat de la dona** en el moment de recollida de la mostra de VPH.
- **Motiu pel qual es sol·licita la determinació de VPH.** Els motius poden ser: cribratge inadequat, ASC-US, seguiment d'una prova de VPH prèvia positiva, control post conització i altres motius que s'indiquen com a camp obert.
- **Dades de citologia prèvia:** data de citologia prèvia i resultat de la mateixa.
- **Dades de la prova de VPH prèvia:** data de determinació de VPH prèvia i resultat de la mateixa.
- **Recollida de citologia simultànea** a la prova de VPH.

- **Data del tractament quirúrgic** en cas que la petició sigui sol·licitada per seguiment posterior a una conització.
- **Centre de recollida de la prova de VPH.**
- **Resultat de la prova de VPH .**

Per avaluar el grau d'adhesió de les proves de VPH originades a les indicacions establertes en el Protocol, es considera que la petició no és adequada al Protocol si:

- 1) En una sol·licitud per cribatge inadequat :
 - La dona té menys de 40 anys.
 - La dona té 40 anys o més però té una citologia prèvia des de fa menys de 3 anys.
 - No consta una recollida de la mostra de citologia al mateix temps que la prova de detecció del VPH.
 - La informació de les dades de citologia prèvia (si existeix) està sense omplir.
- 2) En una sol·licitud per seguiment d'ASC-US – AGUS – ASC-H:
 - Citologia prèvia amb diagnòstic d'ASC-US o ASC-H o AGUS realitzada fa més de 6 mesos.
 - Citologia prèvia amb diagnòstic diferent a ASC-US o ASC-H o AGUS.
- 3) En una sol·licitud per control post-tractament quirúrgic de lesions:
 - Data del tractament quirúrgic superior a un any.
- 4) En una sol·licitud per seguiment d'una prova prèvia positiva de VPH:
 - Prova de detecció del VPH prèvia feta fa més d'un any i mig.
 - Sense prova de detecció del VPH prèvia o sense omplir la part corresponent als antecedents de VPH previ.
 - VPH previ negatiu.
- 5) Per altres motius es sol·licita la prova de VPH :
 - Per HSIL i LSIL.
 - Per condilomes.
 - Sense especificació del motiu de determinació.
 - Per referir parella amb condilomes, promiscuïtat, vacunació, hemorràgies, etc...

Tot i que s'han utilitzat aquests criteris per considerar la adequació de la sol·licitud, el Protocol obre la possibilitat de que la petició es pogués sol·licitar per motius no protocolitzats a criteri del professional sempre que fos justificat.

L'avaluació d'aquestes peticions es va realitzar de forma anual i per centre de recollida de la mostra de VPH. Els resultats es van enviar als responsables dels ASSIRs implicats així com als laboratoris de referència per la prova perquè fessin difusió entre la resta de professionals i les actuacions de millora que creguessin oportunes.



4.4. Control de qualitat de la prova de VPH

Els controls de qualitat per la prova de detecció del VPH es duen a terme de manera centralitzada per l'ICO. Cadascun dels laboratoris de referència per la prova de VPH envia anualment a l'ICO 20 mostres distribuïdes de la següent manera:

- 5 mostres amb $RLU/CO < 0.5$
- 5 mostres $0.5 \leq RLU/CO < 1$
- 5 mostres $1 \leq RLU/CO < 10$
- 5 mostres amb $RLU/CO \geq 10$

Es defineix com a RLU/CO les unitats de llum relatives per cada concentració de cada tipus de VPH que es compara amb el calibrador positiu per tipus d'alt risc. El RLU/CO és proporcional a la quantitat d'ADN present en la mostra i proporciona una mesura semiquantitativa de la càrrega viral. A Catalunya està establert que un $RLU/CO \geq 1$ representa una prova positiva.

Es defineix una mostra amb valor “bordeline” quan el seu RLU/CO es troba en l'interval de 0,8 i 2 (ambdós inclosos). Està ben definit que aquestes mostres, poden fluctuar i passar de positives a negatives o viceversa cada vegada que es tornin a analitzar.

Les mostres de VPH que envien 11 dels 12 laboratoris de referència es centralitzen a l'ICO per ser retestades. Durant l'any 2008 les mostres de l'ICO es varen verificar en el laboratori del Consorci Hospitalari de Vic i durant el període 2009-2011 al Hospital del Mar.

Els tubs originals equivalents a cada mostra de VPH s'envien, de cada laboratori, juntament amb un full de resultats dissenyat per al control de qualitat. S'ha estipulat que cada mostra que s'envia tingui com màxim una antiguitat de 3 mesos. Els controls de qualitat es fan de manera cega. Per una banda, els resultats originals s'envien directament a l'equip avaluador des dels laboratoris de referència i per altra banda, una vegada processades les mostres en el laboratori on es fan els controls de qualitat, s'envien també a l'equip avaluador per el seu posterior anàlisi.

Un cop s'obtenen els resultats, s'avalua la reproductibilitat entre els diferents laboratoris respecte al laboratori que serveix de control de qualitat, tant pel resultat categòric (positiu o negatiu) com pel resultat numèric (valors de RLU/CO) de cada mostra.

En el cas de discordança entre els resultats de les mostres originals i els obtinguts després del “retesting” al laboratori de referència pels controls de qualitat, es procedeix a:

1. Revisar els fulls de resultats de la captura, tant pels resultats originals com pels del control de qualitat, per descartar una possible contaminació o qualsevol altra cosa que pogués fer-nos entendre aquesta discordança entre resultats.



2. Tornar a repetir l'anàlisi de nou al laboratori de referència pel control de qualitat per tal de descartar possibles errors de transcripció de resultats.
3. Si les discordances continuen sense tenir cap explicació lògica, s'envien 20 mostres del laboratori on es fan els controls de qualitat cap als laboratoris on procedeixen les mostres que no van obtenir un bon control de qualitat per que ara siguin aquests laboratoris els que efectuen el control de qualitat de les mostres que reben. D'aquesta manera s'avalua si hi ha qualsevol errada o discordança a l'hora d'aplicar la tècnica de captura d'híbrids, tant per part del laboratori que fa els controls de qualitat (ICO) com dels laboratoris d'origen d'on procedeixen les mostres amb valors discordants. Aquestes 20 mostres segueixen els mateixos requisits que les originals:
 - a. 5 mostres amb $RLU/CO < 0.5$
 - b. 5 mostres $0.5 > RLU/CO < 1$
 - c. 5 mostres $1 > RLU/CO < 10$
 - d. 5 mostres amb $RLU/CO > 10$

Aquest segon control de qualitat es fa també de manera cega, de manera que els laboratoris que "retesten" aquestes noves mostres no saben els seus resultats originals. Un cop, les han processat, envien els resultats obtinguts a l'equip avaluador per al seu posterior anàlisi.

4.5 Anàlisi estadístic de les dades

Dades recollides del SISAP

L'edat de la dona es calcula a partir de la data de naixement i s'estratifica en cinc grups d'edat: 15-24, 25-39, 40-65, 66-69 i majors de 69 anys. Degut a la data de tancament de les bases de dades de la població assignada i atesa, pels anys 2008 i 2009 l'edat s'ha calculat a 31 de desembre dels anys corresponents. Pels anys 2010 i 2011 l'edat s'ha calculat a meitat de període, 1 de juliol de l'any corresponent a avaluar. El càlcul de l'edat pel període d'estudi 2008-2011 s'ha calculat a meitat de període, 1 de gener del 2010.

Els resultats de les variables contínues s'expressen com a promitjos $\pm$ la desviació estàndard, i els de les variables categòriques com a percentatges. La prova de khi-quadrat s'utilitza per comparar proporcions entre els grups, i la prova t de Student per comparar les variables contínues.

Es construeixen els indicadors de cobertura citològica i de VPH en base a la població assignada i atesa, pels anys 2008, 2009, 2010 i 2011 i pel període 2008-2011, amb els seus corresponents intervals de confiança al 95% (IC95%). Els resultats s'analitzen per tot Catalunya i per a cadascuna de les nou regions sanitàries.



Nombre de dones amb almenys una citologia o prova de VPH
Població assignada o atesa

S'estima l'interval entre citologies mitjançant la construcció d'una cohort que inclou totes aquelles dones que durant l'any 2008 es realitzen una primera citologia i de resultat negatiu. Aleshores, es calcula la diferència de temps transcorregut fins a la realització d'una segona citologia durant el període d'estudi. Les estimacions es presenten per al global de Catalunya, així com per a cadascuna de les regions sanitàries.

L'activitat de captació de dones amb un cribratge inadequat es fa calculant el nombre de dones de 40 anys o més que tenen una primera citologia registrada al SISAP i una prova de detecció del VPH concomitant durant el període d'estudi. En aquesta anàlisi es considera *prova simultània* una diferència màxima de 30 dies entre ambdues proves. Això és degut a que, tot i que les dues proves es facin el mateix dia, no necessàriament es registren el mateix dia en el SISAP. Per aquesta anàlisi, es categoritza l'edat de la dona en tres grups d'edat: 40-65, 66-69 i majors de 69 anys i es construeixen els indicadors en base a la població assignada i atesa pel període 2008-2011, amb els seus corresponents intervals de confiança al 95%. Aquesta informació es presenta per Catalunya i per regió sanitària. La relació de resultats de la citologia i de la prova de detecció del VPH concomitants es dona pel total del període d'estudi.

Nombre de dones ≥ 40 anys amb 1era. citologia + prova de VPH en ± 30 dies
Població assignada o atesa

Finalment, es fa una descriptiva del seguiment de les dones amb un resultat de citologia d'ASC-US/AGUS mitjançant la prova de detecció del VPH durant el període d'estudi. Per aquest objectiu es construeixen novament indicadors en base a la població assignada i atesa, amb els seus corresponents IC95%, i es dona la informació per Catalunya i regió sanitària. També es reporten els percentatges de proves de VPH de seguiment per aquest motiu i els seus resultats.

Nombre de dones amb un resultat citològic d'ASC – US
Població assignada o atesa

Es considera un nivell de significació estadística del 0,05 a dues cues.

El maneig de les dades es realitza mitjançant el software SQL (MySQL versió 5.5. Oracle) i la seva posterior anàlisi utilitzant el paquet estadístic R (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; Version 2.14.0).

Dades procedents dels centres APA

Respecte als casos amb resultat citològic d'ASC-US, en aquest grup de dones, l'edat s'agrupa en cinc categories: <25, 25-34, 35-44 i 45-54 i ≥ 54 anys. Es calcula la sensibilitat, l'especificitat, el valor predictiu positiu (VPP) i el valor predictiu negatiu (VPN) juntament amb l'interval de confiança al 95%. Quan està indicat, es realitza una comparació entre les categories mitjançant una prova de t de Student per a les variables contínues i una prova de khi-quadrat per a les variables categòriques. Finalment es realitza una anàlisi de regressió logística ajustada



per edat i centre per calcular les Odds Ratios de desenvolupar una lesió de CIN2+ en funció del resultat del VPH a l'inici de l'estudi. Les anàlisis es duen a terme com a avaluació transversal al final de la primera volta de cribatge.

En quant als casos de cribatge inadequat, l'edat de les dones s'agrupa en dues categories, de 40-65 anys i > 65 anys d'acord amb els grups d'edat que estableix el Protocol per dur a terme aquesta estratègia. El temps de seguiment es calcula en mesos, definit com la diferència entre la data de realització de la prova que s'escull com a diagnòstic final i la data en que es fa la prova de detecció del VPH i la citologia a l'entrada de l'estudi.

Es calcula la prova de Khi quadrat per la comparació del diagnòstic al final del temps de seguiment entre els centres i els grups d'edat pels resultats de la prova de determinació del VPH a l'inici de l'estudi.

Per examinar l'associació entre el resultat de la prova de determinació del VPH inicial i el risc de desenvolupar una lesió CIN2+, s'estimen les Hazards Ratios amb un interval de confiança al 95% mitjançant un model de regressió de Cox. Aquesta anàlisi es limita a aquelles dones amb una citologia normal a l'inici de l'estudi. El temps fins l'esdeveniment es mesura a partir de la data de començament de l'estudi fins a l'aparició d'una lesió CIN2+. Finalment, la sensibilitat, especificitat, VPP i VPN per detectar CIN2+ amb un IC95% es calcula per la citologia, la prova del VPH i la combinació de ambdues estratègies a la entrada de l'estudi.

Dades procedents del control de qualitat de la prova de VPH

Es calcula el valor Kappa per mesurar la concordança entre les mostres originals i les testades al laboratori de control. Els valors Kappa segueixen el següent rang d'interpretació en funció del seu resultat (Landis & Koch, 1977):

- 0-0,20: Acord lleuger
- 0,21-0,40: Acord just
- 0,41-0,60: Acord moderat
- 0,61-0,80: Acord important
- 0,81-1.00: Acord gairebé perfecte



5.-Resultats de l'avaluació del Protocol

5.1 Estimació de la cobertura citològica al sistema públic pel període 2008-2011 (SISAP)

Dades per Catalunya

La població d'estudi durant el període 2008-2011 és de 2.292.564 dones majors de 15 anys. Durant el període, 1.874.530 (81,8%) dones van ser ateses en un CAP_ICS com a mínim una vegada durant aquest període.

El nombre de citologies realitzades al sistema públic durant aquest període entre les dones de 15 anys o majors ha estat de 758.690, corresponent a 595.868 dones, amb un rati de 1,3 citologies per dona (Taula 5.1).

La cobertura citològica al sistema públic del cribratge de càncer de coll uterí en la població major o igual a 15 anys d'edat és d'un 24,8% entre la població assignada i d'un 33,1% entre la atesa. Per la població de dones de 25 a 65 anys d'edat la cobertura és del 32,4% i del 40,8% per població assignada i atesa respectivament.

Cal destacar una cobertura citològica del sistema públic del 33,1% entre les dones ateses menors de 25 anys. Respecte a les dones ateses majors de 65 anys la cobertura és del 18,2%.

Taula 5.1. Cobertura citològica del sistema públic per a grups d'edat en dones pertanyents a centres gestionats per l'ICS durant el període 2008-2011

Grups d'edat	Dones amb Citologia	Dones assignades		Dones ateses	
		N	% (IC95%)	N	% (IC95%)
15-24	67.693	272.731	24,8(24,7-25,0)	204.378	33,1(32,9-33,3)
25-39	225.504	687.663	32,8(32,7-32,9)	512.870	44,0(43,8-44,1)
40-65	280.685	875.038	32,1(32,0-32,2)	729.235	38,5(38,4-38,6)
66-69	13.760	93.512	14,7(14,5-14,9)	87.115	15,8(15,6-16,0)
>69	8.226	363.621	2,3(2,2-2,3)	340.932	2,4(2,4-2,5)
25-65	506.189	1.562.701	32,4(32,3-32,5)	1.242.105	40,8(40,7-40,8)
TOTAL	595.868	2.292.564	26,0(25,9-26,1)	1.874.530	31,8(31,7-31,9)

Nota: CI95%: Interval de confiança al 95%.

Durant aquest període s'ha observat un augment clar de la cobertura del sistema públic a partir de l'any 2009 respecte al 2008 en tots els grups d'edat (Figures 5.1 i 5.2). Això pot ser degut a que a partir de l'any 2009 s'ha registrat més acuradament el registre de citologies en la història clínica informatitzada. El patró per grups d'edat ha estat molt similar durant els 4 anys d'estudi.



Figura 5.1. Cobertura citològica del sistema públic anual entre la població assignada a un centre gestionat per l'ICS per grups d'edat.

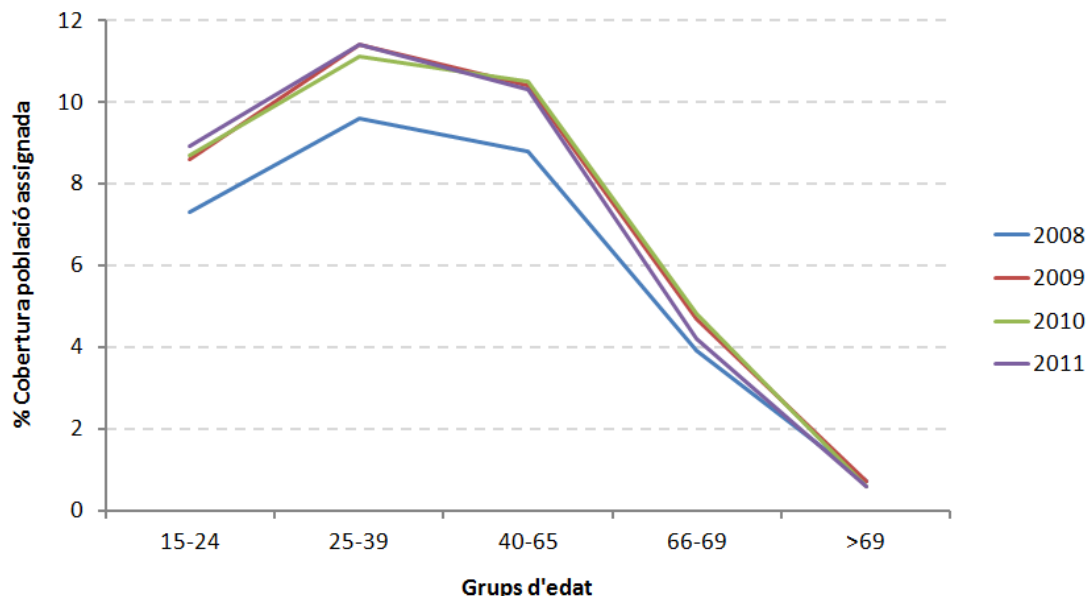
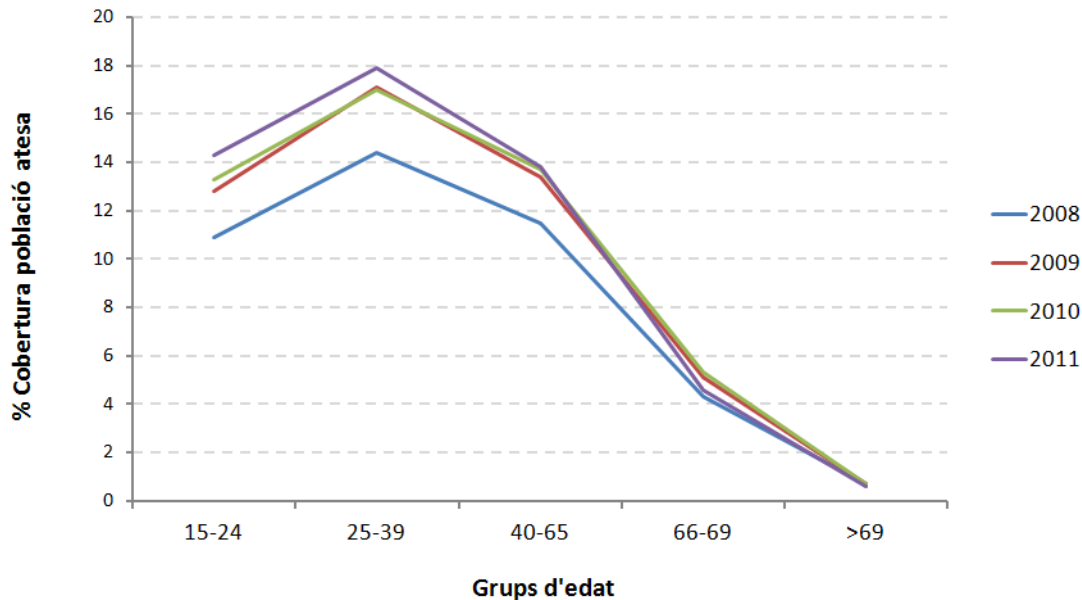


Figura 5.2. Cobertura citològica del sistema públic anual entre la població atesa a un centre gestionat per l'ICS per grups d'edat.



Dades per regions sanitàries

Durant el període 2008-2011, s'observen diferències importants entre les regions sanitàries en quant a la cobertura citològica del sistema públic (Taula 5.2). Les regions més properes a la ciutat de Barcelona com Barcelona Nord i Sud són les que presenten unes cobertures més elevades, de 46,4% i 45,5% en les dones de 25-65 anys ateses a Barcelona Nord

i Barcelona Sud respectivament. Regions més perifèriques com Terres de l'Ebre i l'Alt Pirineu registren unes cobertures més baixes pel mateix grup d'edat de 19,2% de i 18,4% respectivament (Taula 5.2).

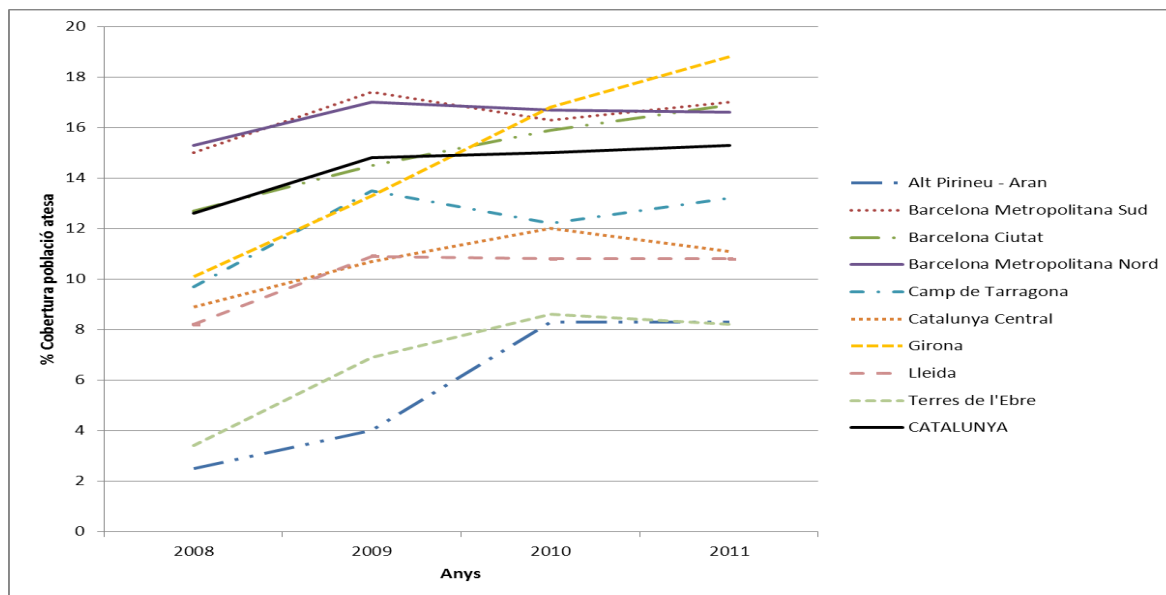
Taula 5.2. Cobertura citològica del sistema públic per regió sanitària entre les dones assignades i ateses en centres gestionats per l'ICS durant el període 2008-2011.

Regió sanitària	% Cobertura població assignada		% Cobertura població atesa	
	25-65 anys	≥15 anys	25-65 anys	≥15 anys
Alt Pirineu - Aran	15,5	11,4	18,4	13,3
Barcelona (Sud)	36,9	30,0	46,4	36,8
Barcelona (Ciutat)	30,2	23,7	41,6	31,0
Barcelona (Nord)	37,1	30,6	45,5	36,7
Camp de Tarragona	29,0	23,7	35,8	28,6
Catalunya Central	26,8	21,4	31,7	24,9
Girona	31,0	24,7	39,0	30,4
Lleida	24,8	19,2	29,6	22,3
Terres de l'Ebre	16,1	12,3	19,2	14,3

La cobertura de citologia del sistema públic augmenta des de l'any 2008 fins a l'any 2011 en la majoria de les regions sanitàries (Figura 5.3). El major increment s'observa durant el segon any del període d'estudi (2009). No obstant, persisteix una gran diferència entre Terres de l'Ebre i l'Alt Pirineu respecte a les altres regions, tot i que també han anat incrementant la cobertura citològica al llarg d'aquest període. Una possible explicació pot ser la implementació més tardia en l'ús de l'e-CAP en algunes de les ABS pertanyents a aquestes regions. No obstant això, les diferències regionals persisteixen al llarg del període d'estudi, el que suggereix una escassa oferta / demanda del cribratge dins del sistema públic o bé un ús paral·lel de sistemes de registre de la informació no homogeneïtzats durant el període d'estudi (Falguera G. Comunicació personal).



Figura 5.3. Cobertura citològica anual del sistema públic en dones de 25-65 anys ateses en centres gestionats per l'ICS per regió sanitària.



Dades per resultats de les citologies del sistema públic

Durant el període 2008-2011 s'observa una prevalença del 3,7% de citologies positives en les dones que participen en el cribatge de càncer de cèrvix del sistema públic (Taula 5.3.a). A més, de l'any 2008 al 2011 s'observa un increment significatiu de patologia del 3,2% al 3,8% ($p < 0,05$). El 95,3% de les citologies tenen un resultat negatiu o normal. De les citologies positives, les més freqüents són els resultats d'ASC-US/AGUS (44,8%) seguides de les de LSIL (42,9%). En 193 casos (0,7%) es fa un diagnòstic de sospita de carcinoma de cèrvix. S'ignora en quantes d'aquestes sospites es confirma el diagnòstic, donat que en aquests casos les dones són remeses a centres especialitzats no coberts per la e-CAP. La taula 5.3.b representa els mateixos resultats per dona en comptes per nombre de citologia.

Taula 5.3. Resultats de les citologies del sistema públic generades durant el període 2008-2011 i durant els anys individuals.**a) Resultats per les citologies realitzades durant el període**

Resultats de citologia	Període		Any		
	N(%)		N(%)		
	2008-2011	2008	2009	2010	2011
Normal	723.349 (95,3)	162.673 (96,2)	191.200 (95,4)	187.605 (95,1)	182.121 (94,8)
Anormal	27.785 (3,7)	5.390 (3,2)	7.319 (3,7)	7.876 (4,0)	7.219 (3,8)
ASC-US/AGUS	12.456 (44,8)	2.503 (46,4)	3.451 (47,2)	3.757 (47,7)	2.754 (38,1)
ASC-H	626 (2,3)	80 (1,5)	133 (1,8)	154 (2,0)	259 (3,6)
LSIL	11.912 (42,9)	2.243 (41,6)	3.014 (41,2)	3.255 (41,3)	3.410 (47,2)
HSIL	2.598 (9,4)	513 (9,5)	672 (9,2)	658 (8,4)	755 (10,5)
Sospita de carcinoma de cèrvix	193 (0,7)	51 (0,9)	49 (0,7)	52 (0,7)	41 (0,6)
No procedeix	6.035 (0,8)	1.035 (3,2)	1.922 (1,0)	1.736 (0,9)	1.344 (0,7)
No disponible	1.521 (0,2)	0	0	0	1.521 (0,8)

Nota: Els percentatges de les alteracions citològiques són entre les citologies anormals.

b) Resultats per dona de les citologies realitzades durant el període

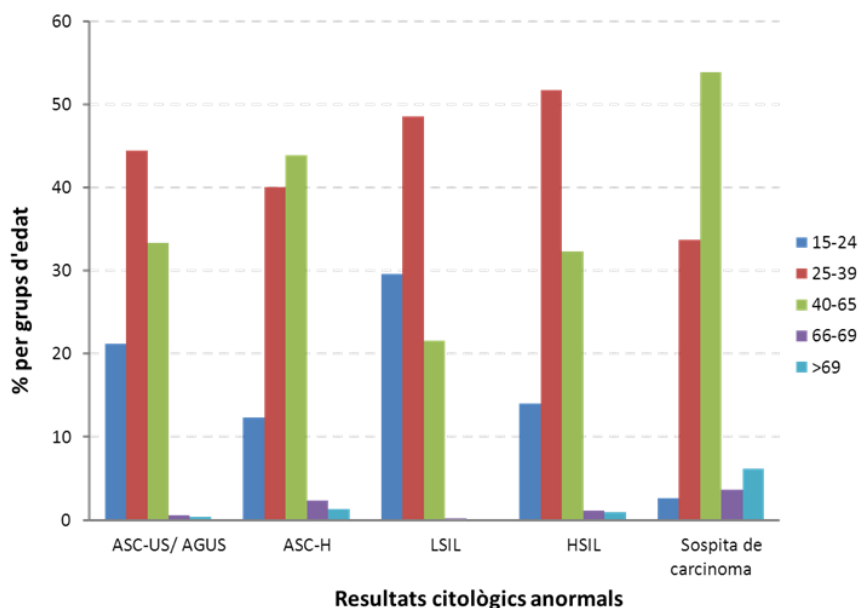
Resultat de citologies	Període		Any		
	N(%)		N (%)		
	2008-2011	2008	2009	2010	2011
Normal	583.745 (98,0)	159.585 (97,1)	186319 (96,7)	182352 (96,5)	177537 (96,2)
Anormal	21.515 (3,6)	4.869 (3,0)	6607 (3,4)	7077 (3,7)	6532 (3,5)
ASC-US/AGUS	11.326 (52,6)	2392 (49,1)	3338 (50,5)	3622 (51,2)	2673 (40,9)
ASC-H	599 (2,8)	79 (1,6)	131 (2,0)	152 (2,1)	251 (3,8)
LSIL	9.443 (43,9)	2028 (41,7)	2719 (41,2)	2951 (41,7)	3103 (47,5)
HSIL	2.507 (11,7)	500 (10,3)	663 (10,0)	644 (9,1)	738 (11,3)
Sospita de carcinoma de cèrvix	193 (0,9)	51 (1,0)	49 (0,7)	52 (0,7)	41 (0,6)
No procedeix	5.889 (1,0)	1027 (0,6)	1875 (1,0)	1684 (0,9)	1324 (0,7)

Nota: La suma de percentatges de citologies normals, anormals i no procedeix és superior a 100% perquè una dona pot tenir més de una citologia en el mateix període o any. Els percentatges de les alteracions citològiques són entre les citologies anormals.

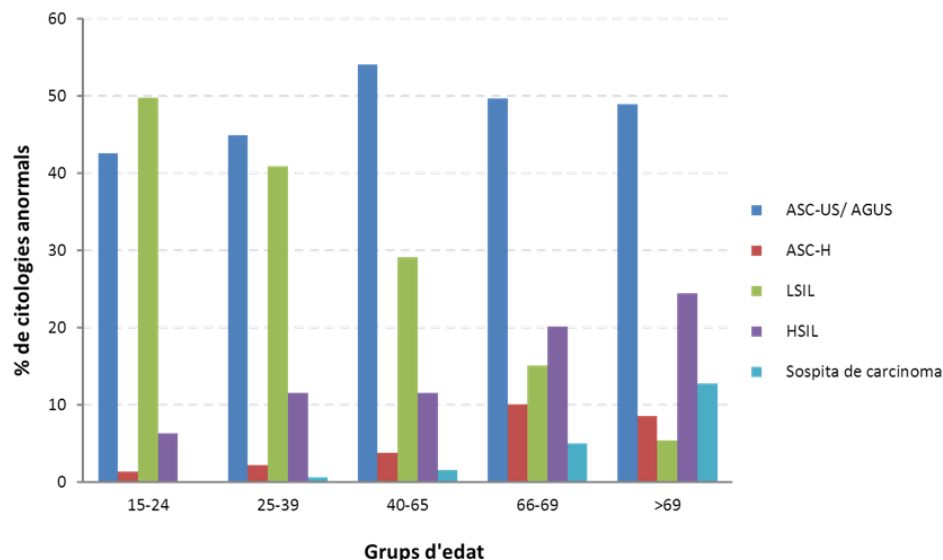
En la Figura 5.4 es descriu la distribució de resultats positius de la citologia del sistema públic per grups d'edat. En la part a) es pot veure com el gran volum de citologies positives es situa en el grup d'edat de 25 a 39 anys per ASC-US, LSIL i HSIL. El ASC-H i la sospita de carcinoma són més freqüents en el grup d'edat de 40-65 anys. En la part b) de la figura, s'observa la mateixa informació però agrupant la patologia en cada grup d'edat. En el grup de dones joves (15-24 anys) les alteracions més freqüents corresponen a ASC-US i LSIL amb quasi absència de sospita de carcinoma. En el grup de dones majors de 69 anys és on es troba la proporció més elevada de HSIL i de sospita de carcinoma, tot i que també s'observa una proporció alta de ASC-US.

Figura 5.4. Distribució de les citologies del sistema públic amb resultats anormals originades durant el període 2006-2011 per resultat específic i grups d'edat.

a)



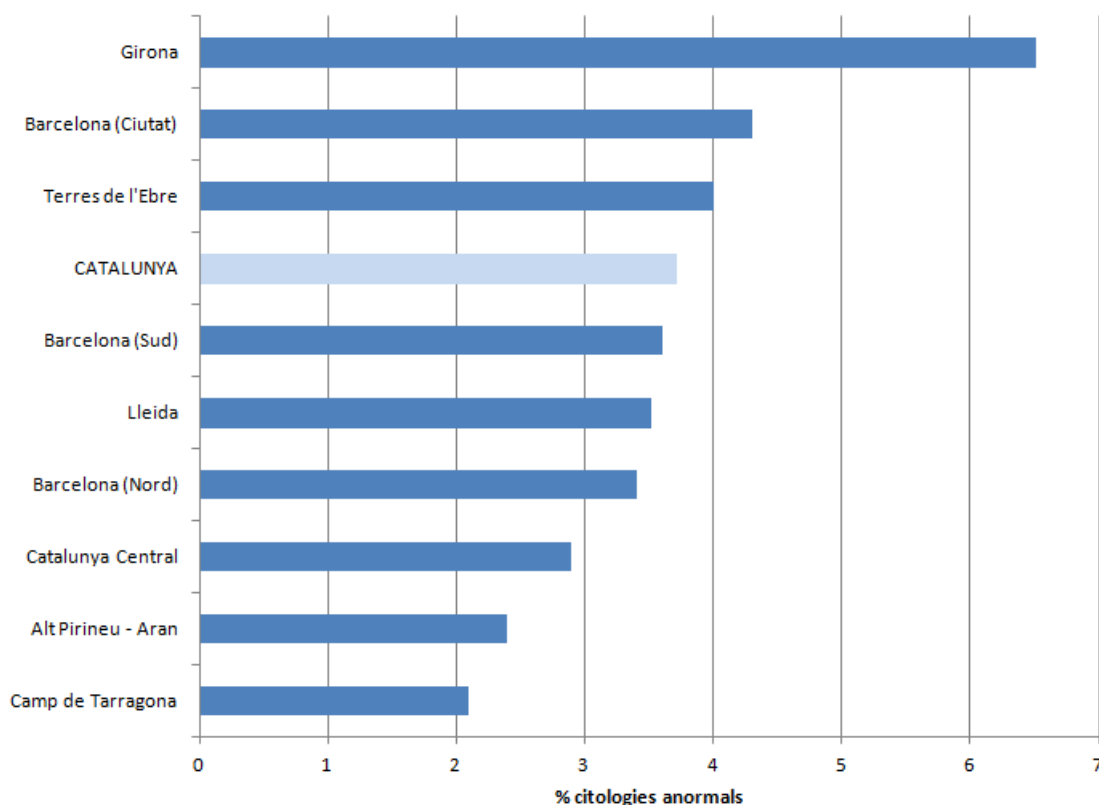
b)



En la Figura 5.5 es pot observar la variabilitat geogràfica per detecció de citologies positives. L'àrea sanitària de Girona té el percentatge més alt amb un 6,5% de citologies alterades que contrasta amb el 3,7% observat a Catalunya per tot el període. El Camp de Tarragona té el percentatge més baix (2,1%). S'ignoren les causes exactes d'aquesta variació. Podrien estar vinculades a diferències entre poblacions, a diferències de diagnòstic i/o a diferències de

registrament de resultats. Actualment, s'està realitzant un treball més detallat sobre l'origen de la població participant en el cribratge de càncer de coll uterí. Dades molt preliminars indiquen que a Girona el 27% de les citologies realitzades durant el període 2008-2011 corresponen a dones que han nascut fora d'Espanya. Aquest mateix percentatge és del 18,3% a Catalunya i del 21% al Camp de Tarragona (dades en procés d'anàlisi).

Figura 5.5. Percentatges de citologies anormals generades en centres gestionats per l'ICS durant el període 2008-2011 per regió sanitària.



En la Taula 5.4 es mostren els resultats de les citologies per regió sanitària durant el període 2008-11. Girona té un 6,5% de citologies amb un resultat positiu. La diferència amb la resta de regions sanitàries no sembla explicar-se per un augment més marcat d'alguns dels resultats. Per exemple, el percentatge d'ASC-US/AGUS o de LSIL que poden estar subjectes a variabilitat entre patòlegs és molt similar en el conjunt de regions.

Taula 5.4. Resultats de les citologies originades en centres gestionats per l'ICS durant el període 2008-2011 per regió sanitària.

	Alt Pirineu-Aran	Barcelona (Sud)	Barcelona (Ciutat)	Barcelona (Nord)	Camp de Tarragona	Catalunya Central	Girona	Lleida	Terres de l'Ebre
	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)
Normal	2.527 (95,6)	200.942 (95,6)	144.985 (94,3)	217.760 (95,6)	40.491 (97,0)	47.271 (95,6)	22.073 (92,9)	34.541 (96,0)	12.759 (95,5)
Anormal	64 (2,4)	7.659 (3,6)	6.578 (4,3)	7.854 (3,4)	871 (2,1)	1.428 (2,9)	1.538 (6,5)	1.262 (3,5)	531 (4,0)
ASC-US/AGUS	38 (59,4)	3.484 (45,5)	2.728 (41,5)	3.519 (44,8)	260 (29,9)	649 (45,4)	752 (48,9)	768 (60,9)	258 (48,6)
ASC-H	2 (3,1)	89 (1,2)	289 (4,4)	189 (2,4)	1 (0,1)	26 (1,8)	16 (1,0)	11 (0,9)	3 (0,6)
LSIL	15 (23,4)	3.356 (43,8)	2.732 (41,5)	3.440 (43,8)	434 (49,8)	626 (43,8)	695 (45,2)	400 (31,7)	214 (40,3)
HSIL	7 (10,9)	670 (8,7)	809 (12,3)	655 (8,3)	157 (18,0)	112 (7,8)	68 (4,4)	67 (5,3)	53 (10,0)
Sospita de carcinoma de cèrvix	2 (3,1)	60 (0,8)	20 (0,3)	51 (0,6)	19 (2,2)	15 (1,1)	7 (0,5)	16 (1,3)	3 (0,6)
No procedeix	22 (0,8)	1.334 (0,6)	1.450 (0,9)	1.855 (0,8)	350 (0,8)	707 (1,4)	108 (0,5)	137 (0,4)	62 (0,5)
No disponible	6 (0,2)	353 (0,6)	656 (0,4)	342 (0,2)	21 (0,1)	45 (0,1)	42 (0,2)	48 (0,1)	8 (0,1)

5.2 Estimació de l'interval entre dues proves de cribatge

Dades per Catalunya

S'enten com interval de cribatge del sistema públic durant el període d'estudi 2008-2011 el temps que passa des d'una primera citologia amb un resultat negatiu a la següent citologia, independentment del resultat. En aquesta anàlisi ens centrem en les dones que l'any 2008 tenen una primera citologia negativa en el SISAP i avaluem seguiment fins l'any 2011. En la Taula 5.5 s'analitza l'interval entre dues citologies consecutives en 141.186 dones. La segona citologia es registra durant el mateix any en un 1,7% de les dones, en un 9,9% en l'interval d'un any, un 9,6% en l'interval de 2 anys i un 28,8% en l'interval de 3 anys. Cal tenir en compte que aquí també s'inclouen les dones que s'han fet una citologia per primer cop i, per tant, se'ls hi recomana que repeteixin la citologia al cap d'un any.

Taula 5.5. Interval entre dues citologies del sistema públic consecutives en dones de 15-65 anys d'edat assignades i ateses en centres gestionats per l'ICS amb una primera citologia normal l'any 2008.

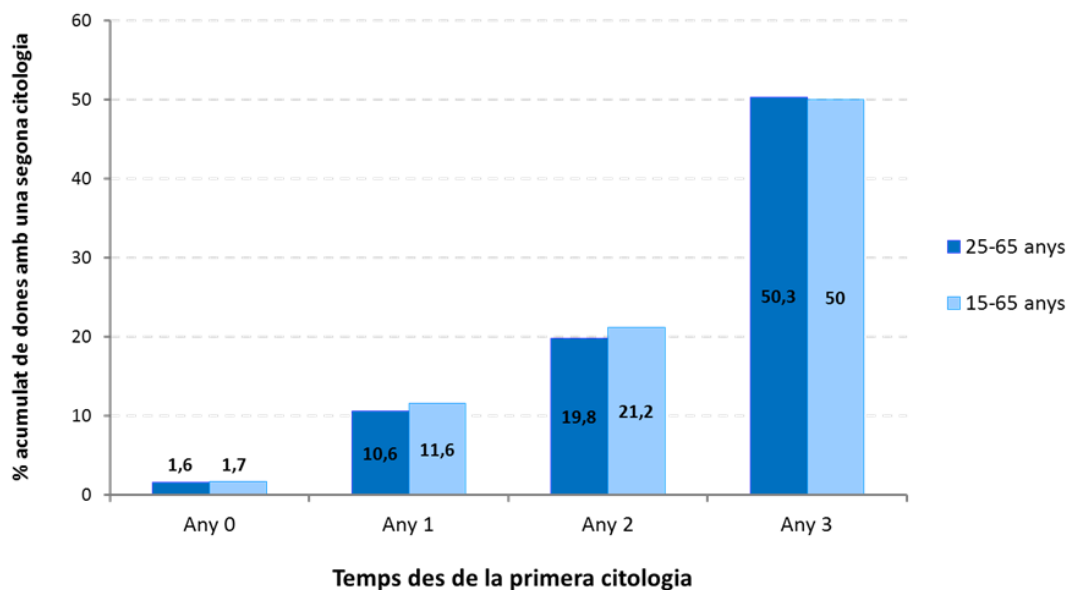
Grups d'edat	1a citologia 2008		2a citologia 2008		2a citologia 2009		2a citologia 2010		2a citologia 2011	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
15-24	17.063	100	370	2,2	3.069	18,0	2.308	13,5	2.795	16,4
25-39	54.992	100	1.014	1,8	5.836	10,6	5.124	9,3	13.793	25,1
40-65	69.131	100	969	1,4	5.056	7,3	6.134	8,9	24.085	34,8
25-65	124.123	100	1.983	1,6	10.892	8,8	11.258	9,1	37.878	30,5
TOTAL*	141.186	100	2.353	1,7	13.961	9,9	13.566	9,6	40.673	28,8

Nota: Temps de seguiment (dones de 25-65 anys): 2,4 anys.

* Inclou dones de 15-65 anys d'edat.

A la Figura 5.6 es representen els percentatges acumulats, de manera que en un 50% de les dones es registra una segona citologia durant el període de 3 anys sense que s'observin diferències significatives per grups d'edat. Remarcant que un 50% de les dones no tenen una citologia subseqüent durant el període d'estudi.

Figura 5.6. Proporció acumulada de dones ateses a un centre gestionat per l'ICS, amb una primera citologia normal a l'any 2008 i una segona citologia durant el període d'estudi.



Dades per Regions Sanitàries

Les dades per regió sanitària mostren una certa variabilitat en l'interval de cribratge. A l'Alt Pirineu només un 36,2% de les dones tenen enregistrada una segona citologia amb una mitjana de 1,9 anys entre citologies, mentre que a Girona es registra la participació més alta, amb un 64,9% de les dones amb una segona citologia amb un interval promig de 2,2 anys (Taula 5.6).

Taula 5.6. Proporció acumulada de dones amb una segona citologia als 3 anys i mitjana de l'interval entre les dues citologies consecutives en dones ateses en centres gestionats per l'ICS de 15-65 anys d'edat amb una primera citologia normal l'any 2008 per regió sanitària.

Regió sanitària	% acumulat als 3 anys	Mitjana de temps entre citologies
Alt Pirineu - Aran	36,2	1,9
Catalunya Central	41,5	2,2
Camp de Tarragona	43,4	2,4
Barcelona (Sud)	46,6	2,5
Terres de l'Ebre	48,8	1,9
Lleida	49,3	2,1
CATALUNYA	50,0	2,4
Barcelona (Ciutat)	50,5	2,4
Barcelona (Nord)	54,5	2,4
Girona	64,9	2,2

5.3 Anàlisi de la prova de detecció del VPH

Una de les novetats del Protocol vigent és la introducció de la prova de detecció del VPH en situacions especials ben definides (veure secció 3). Per tant, a l'hora d'analitzar les dades sobre l'ús de la prova de detecció del VPH, aquestes s'han de distingir de les de la citologia ja que aquesta prova només es recomana a un grup ben definit de la població i, per tant, no es pot parlar ni de prevalença ni de cobertures poblacionals.

Adequació de les proves de VPH generades en el període 2006-2009 a les indicacions del Protocol

Durant el període 2006-2009 es fa un seguiment i avaluació de les dades registrades en el full de sol·licitud de la prova de VPH.

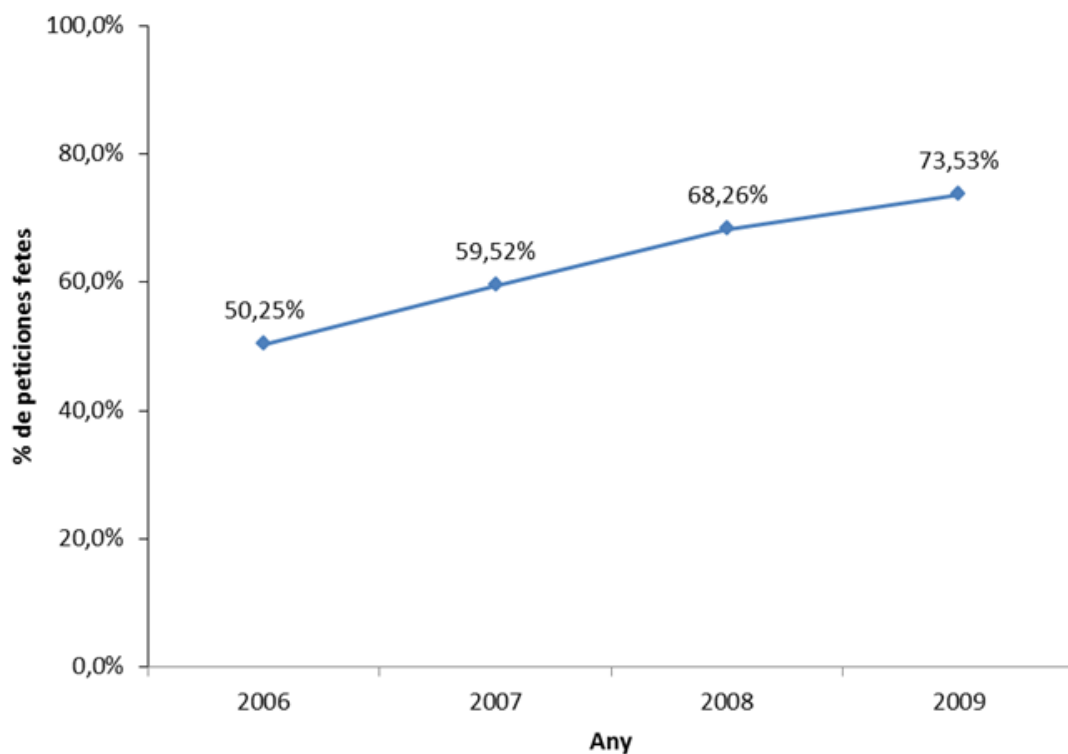
En la Taula 5.7 s'indiquen el número total de proves de VPH originades per qualsevol motiu durant el període 2006-09 pel laboratori de referència. S'han realitzat un total de 64.668 proves, destacant el Laboratori de Bellvitge/ICO i el del Dr. Robert, ambdós de la Regió Sanitària de Barcelona, com els laboratoris de més activitat.

Taula 5.7. Nombre de proves de detecció del VPH realitzades dins del Protocol de Cribatge de càncer de coll uterí pel període 2006-2009 pel laboratori de referència.

REGIÓ SANITÀRIA	LABORATORI DE REFERÈNCIA PER LA PROVA DE VPH	NÚMERO PROVES REALITZADES
BARCELONA	Bon Pastor	4.778
	Dr. Robert	12.977
	Hospital Clínic	609
	Hospital U. Vall d'Hebron	1.759
	Hospital del Mar	2.569
	Corporació sanitària Parc Taulí	8.509
	Hospital U. Bellvitge	14.184
GIRONA	Hospital U. Josep Trueta	7.038
LLEIDA / ALT PIRINEU-ARAN	Hospital U. Arnau de Vilanova	4.197
CAMP DE TARRAGONA	Hospital U. Joan XXIII	3.303
TERRES DE L'EBRE	Hospital Verge de la Cinta	897
CATALUNYA CENTRAL	Consorci Hospitalari de Vic	3.848
TOTAL CATALUNYA		64.668

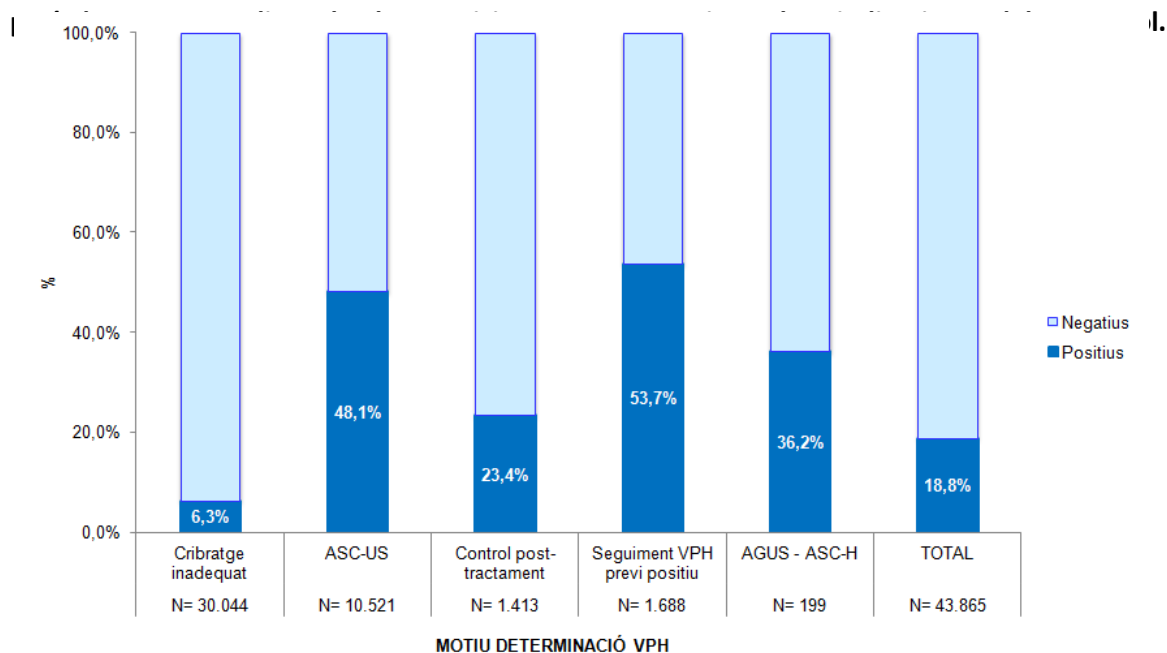
L'any 2006, únicament un 50,3% de les peticions que es van demanar s'adequaven a les indicacions del Protocol. La valoració de l'adequació de la prova en funció de la raó de la sol·licitud ha augmentat amb els anys, el que significa que el Protocol s'ha anat complint de la forma més adequada any darrera any (Figura 5.7). Aquesta valoració es fa en funció de l'edat de la dona, el motiu de la prova i l'existència prèvia d'algun resultat.

Figura 5.7. Evolució de les peticiones realitzades per a la determinació del VPH que van seguir les recomanacions del Protocol durant el període 2006-2009.



De les sol·licituts adequades en el període 2006-09, un 68,5% d'elles es van demanar per història de cribratge inadequat, mentre que un 24% es van fer per seguiment d'ASC-US (Figura 5.8). La positivitat de la prova en dones amb història de cribratge inadequat és del 6,3%, per ASC-US del 48,1% i del 53,7% per les dones que tenien un VPH previ positiu.



Figura 5.8. Resultats de la prova de determinació de VPH per motiu de determinació pel

Número de proves de VPH realitzades durant el període 2008-2011 en els centres gestionats per l'ICS (SISAP)

Dades per Catalunya

A partir de les dades extretes del SISAP, globalment, es veu que durant el període 2008-2011 un 2,4% de les dones assignades i un 3% de les dones ateses es van fer alguna vegada una prova de detecció del VPH (Taula 5.8). Del 2008 al 2011, el nombre de dones amb almenys una prova de detecció del VPH per qualsevol motiu va augmentar de forma lineal i significativa de 0,6% a 1,1% en dones ateses ($p < 0,001$) (Taula 5.9). Per grups d'edat es va observar que al grup al que se li van fer més proves va ser el de 40-65 anys (4,3% de les dones assignades i 5,2% de les dones ateses) seguit del de les dones de 66-69 anys. Aquests dos grups d'edat corresponen al grup diana de cribratge inadequat i probablement, la gran majoria de les proves de VPH es van demanar per aquesta indicació. En canvi, la proporció de dones més joves amb una prova de detecció del VPH ha estat molt inferior i la seva indicació, probablement, aniria relacionada amb un seguiment d'ASC-US o un seguiment post conització.

Taula 5.8. Dones amb una prova de detecció del VPH realitzada en relació a dones assignades i ateses a centres gestionats per l'ICS pel període 2008-2011.

Grups d'edat	Dones amb almenys una prova de VPH	Dones assignades		Dones ateses	
		N	% (IC 95%)	N	% (IC 95%)
15-24	3.168	272.731	1,2 (1,1-1,2)	204.378	1,6 (1,5-1,6)
25-39	10.223	687.663	1,5 (1,5-1,5)	512.870	2,0 (2,0-2,0)
40-65	37.702	875.038	4,3 (4,3-4,4)	729.235	5,2 (5,1-5,2)
66-69	2.526	93.512	2,7 (2,6-2,8)	87.115	2,9 (2,8-3,0)
>69	1.841	363.621	0,5 (0,5-0,5)	340.932	0,5 (0,5-0,6)
25-65	47.925	1.562.701	3,1 (3,0-3,1)	1.242.105	3,9 (3,8-3,9)
TOTAL	55.460	2.292.564	2,4 (2,4-2,4)	1.874.530	3,0 (2,9-3,0)

Nota: IC 95%: Interval de confiança al 95%.

Taula 5.9. Número de dones amb una prova de detecció del VPH entre la població atesa a un centre gestionat per l'ICS durant el període 2008-2011 i per anys individuals.

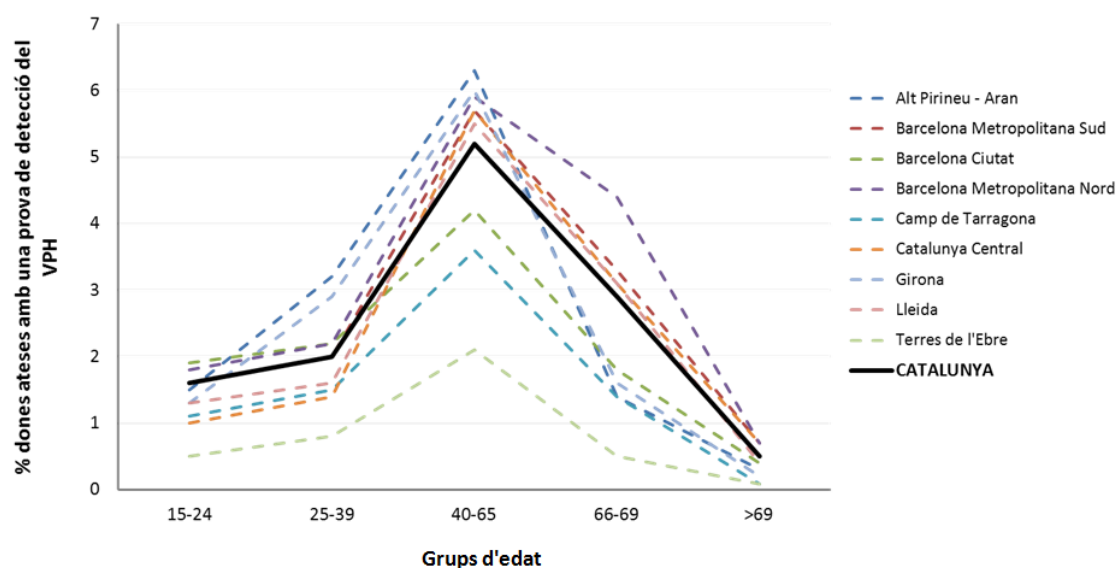
	Període 2008-2011	2008	2009	2010	2011
	N (% atesa)	N (% atesa)	N (% atesa)	N (% atesa)	N (% atesa)
Dones amb VPH	55.460 (3,0)	10.636 (0,6)	14.285 (0,8)	16.226 (1,0)	17.817 (1,1)

Dades per regions sanitàries

Per regió sanitària, el percentatge de dones amb almenys una prova de detecció del VPH durant els anys 2008, 2009, 2010 i 2011 segueix una tendència lineal creixent similar a la observada per a tot Catalunya. Els percentatges totals de dones amb una prova de detecció del VPH respecte a la població atesa oscil·la de 0,2% a 0,8% l'any 2008 i de 0,4% a 1,3% l'any 2011 (no es mostren les dades).

Durant el període 2008-2011, la proporció de dones ateses que es fa una prova de detecció viral oscil·la entre l'1,1% a Terres de l'Ebre i el 3,5% a Barcelona Nord. Com ja s'ha observat pel global de Catalunya, la major part de les proves de VPH es realitzen en dones de 40-65 anys, oscil·lant entre un 2% i un 6% segons regió sanitària (Figura 5.9).

Figura 5.9. Relació de dones ateses a un centre gestionat per l'ICS a les quals se'ls va realitzar una prova de detecció pel VPH durant el període 2008-2011. Dades per grups d'edat i regió sanitària.



Positivitat de la prova de detecció del VPH

Entre les dones que es van fer almenys una prova de detecció del VPH per a qualsevol motiu, un 16,8% tenen un resultat positiu (Taula 5.10). Per grups d'edat, la positivitat és molt heterogènia, arribant a un 58,9% en les dones més joves (15-24 anys) seguit d'un 37,5% en les dones de 25-39 anys. A partir dels 40 anys el percentatge de dones VPH positives disminueix amb l'edat, passant d'un 9,1% entre les dones de 40-65 anys a un 4% entre les dones majors de 69 anys. Desglossats per anys, els percentatges de positivitat són similars, oscil·lant entre un 17,3% l'any 2008, 19,4% al 2009, 18,6% al 2010 i 18,7% al 2011 (no es mostren les dades).

Taula 5.10. Proporció de dones amb una prova de detecció del VPH positiva entre les dones una prova de detecció del VPH, ateses a un centre gestionat per l'ICS durant el període 2008-2011.

Grups d'edat	Dones VPH positives	Dones amb almenys una prova de VPH	% (IC95%)
15-24	1.866	3.168	58,9 (57,2-60,6)
25-39	3.833	10.223	37,5 (36,6-38,4)
40-65	3.415	37.702	9,1 (8,8-9,3)
66-69	117	2.526	4,6 (3,8-5,5)
>69	73	1.841	4,0 (3,1-4,9)
25-65	7.248	47.925	15,1 (14,8-15,4)
TOTAL	9.304	55.460	16,8 (16,5-17,1)

Nota: IC 95%: Interval de confiança al 95%.

A la Taula 5.11 es dona la positivitats de la prova de VPH per regió sanitària. Si agafem com a referència el grup d'edat de 40 a 65 anys s'observa una certa homogeneïtat en els valors que van des del 6,4% a l'Alt Pirineu al 11% a Barcelona Ciutat. Una gran part d'aquests resultats correspondrien a dones amb història de cribratge inadequat. En el grup de dones de 15 a 24 anys, molt probablement dones amb resultat citològic d'ASC-US, la positivitats d'infecció pel VPH va variar considerablement per regió sanitària, des del 37% a l'Alt Pirineu fins al 70% a Lleida.

Taula 5.11. Positivitat de la prova de detecció del VPH en dones pertanyents a centres gestionats per l'ICS durant el període 2008-2011 per grups d'edat i regió sanitària.

Grups d'edat	Alt Pirineu - Aran	Barcelona (Sud)	Barcelona (Ciutat)	Barcelona (Nord)	Camp de Tarragona	Catalunya Central	Girona	Lleida	Terres de l'Ebre
15-24	37,0 (18,8-55,3)	56,3 (52,9-59,8)	56,9 (53,1-60,6)	63,5 (60,5-66,4)	53,8 (46,0-61,5)	56,6 (49,4-63,8)	46,8 (36,7-56,9)	70,0 (63,6-76,3)	48,8 (33,9-63,8)
25-39	15,4 (9,4-21,5)	35,7 (33,8-37,5)	40,3 (38,3-42,4)	40,3 (38,6-42,1)	33,1 (29,1-37,2)	31,0 (27,4-34,7)	30,5 (26,5-34,5)	43,3 (39,1-47,5)	37,0 (29,2-44,8)
40-65	6,4 (4,0-8,8)	8,9 (8,4-9,5)	11,0 (10,2-11,7)	9,3 (8,7-9,8)	8,7 (7,4-10,1)	6,5 (5,7-7,3)	8,8 (7,2-10,4)	8,6 (7,5-9,7)	8,3 (6,0-10,6)
66-69	0	4,7 (3,1-6,2)	6,8 (4,3-9,3)	3,5 (2,3-4,7)	11,6 (4,0-19,1)	3,7 (1,2-6,2)	0	4,5 (1,5-7,6)	11,8 (-3,6-27,1)
>69	7,1 (-6,3-20,6)	3,9 (2,3-5,5)	4,6 (2,5-6,8)	4,2 (2,5-5,9)	6,7 (-6,0-19,3)	2,0 (0,06-3,9)	4,5 (-4,2-13,2)	4,0 (0,2-7,9)	0
25-65	8,7 (6,3-11,1)	14,3 (13,7-14,9)	18,7 (17,9-19,6)	15,7 (15,1-16,3)	14,4 (12,9-15,9)	10,1 (9,2-11,1)	15,2 (13,5-16,9)	14,5 (13,3-15,7)	14,3 (11,7-16,9)
TOTAL	9,8 (7,4-12,2)	15,7 (15,1-16,2)	20,3 (19,5-21,1)	17,6 (17,0-18,1)	16,9 (15,4-18,3)	11,3 (10,4-12,2)	16,4 (14,7-18,1)	16,8 (15,6-18,1)	15,9 (13,4-18,5)

Nota: % (Interval de confiança al 95%)

5.4 Captació i seguiment de dones amb un cribratge inadequat

Una de les principals estratègies del Protocol és la introducció de la prova de detecció del VPH juntament amb la citologia per la captació de dones amb un cribratge inadequat. S'entén per cribratge inadequat totes aquelles dones de 40 anys o més que no s'han fet una citologia en els últims cinc anys. Una vegada identificades se'ls ofereix un cribratge amb citologia de Papanicolau i una prova de detecció de l'ADN del VPH per detectar tipus d'alt risc oncogènic. Si ambdues proves són negatives i la dona no té 65 anys o més, se li fa un cribratge citològic cada tres anys. En cas de que tingui 65 anys o més, davant les dues proves negatives, aquesta dona surt del Protocol. Si pel contrari la prova de determinació del VPH és positiva amb citologia negativa, se li repeteix la citologia als sis i dotze mesos i se li fa una colposcòpia. En cas que ambdues proves siguin positives es segueixen els protocols de patologia establerts.

Identificació de dones durant el període 2008-2011 en els centres gestionats per l'ICS (SISAP)

Dades per Catalunya

Per l'anàlisi de les dades extretes del SISAP, es defineixen com a cribratge inadequat totes aquelles dones de 40 anys o més amb una citologia i una prova de detecció del VPH concomitant registrades durant el període d'estudi sense cap citologia prèvia al SISAP, entenent com a concomitant una diferència màxima de 30 dies entre ambdues proves.

S'identifiquen 30.410 dones amb un cribratge inadequat durant el període 2008-2011, el que representa un 2,3% de tota la població assignada major o igual a 40 anys i un 2,6% de la

població atesa de 40 anys o més (Taula 5.12). En les dones de 40-65 anys aquest percentatge és del 3,1% i del 3,7%, respectivament.

Taula 5.12. Dones identificades amb un cribratge inadequat en relació a les dones assignades i ateses en els centres gestionats per l'ICS pel període 2008-2011 i per grups d'edat.

Grups d'edat	Dones amb un cribratge inadequat	Dones assignades		Dones ateses	
		N	% (IC 95%)	N	% (IC 95%)
40-65	27.069	875.038	3,1 (3,1-3,1)	729.235	3,7 (3,7-3,8)
66-69	1.943	93.512	2,1 (2,0-2,2)	87.115	2,2 (2,1-2,3)
>69	1.398	363.621	0,4 (0,4-0,4)	340.932	0,4 (0,4-0,4)
TOTAL	30.410	1.332.171	2,3 (2,3-2,3)	1.157.282	2,6 (2,6-2,7)

Nota: IC 95%: Interval de confiança al 95%.

L'anàlisi segons l'any en que es va realitzar la prova mostra una certa tendència a captar més dones amb el pas dels anys, passant de 5.831 (0,5%) dones identificades l'any 2008 entre la població atesa a 8.769 (0,8%) dones a l'any 2011 (Taula 5.13).

Taula 5.13 Número de dones majors o igual a 40 anys identificades amb un cribratge inadequat entre la població atesa a un centre gestionat per l'ICS durant el període 2008-2011 i pels anys individuals.

	Període 2008-2011	2008	2009	2010	2011
	N (% atesa)	N (% atesa)	N (% atesa)	N (% atesa)	N (% atesa)
N	30.410 (2,6)	5.831 (0,5)	7.027 (0,6)	8.683 (0,8)	8.769 (0,8)

Analitzant el resultat de la prova de detecció del VPH i el de la citologia, de les 30.410 dones identificades amb un cribratge inadequat, un 92,4% van tenir un resultat VPH negatiu i un 6,8% un resultat positiu (Taula 5.14). El 0,8% restant van ser proves de detecció del VPH sense cap resultat registrat. Entre les dones amb un VPH negatiu, el 97,8% van tenir una citologia normal mentre que el 1,7% la citologia va ser anormal, sent el principal resultat patològic el d'ASC-US/AGUS (88,6% entre les dones amb citologia anormal). Entre les dones amb un VPH positiu, un 68,6% va tenir una citologia normal i un 29,8% van tenir alguna patologia. Entre aquestes últimes el 39,7% va tenir un ASC-US/AGUS, el 33% LSIL, el 18,7% HSIL, el 5% ASC-H i finalment un 3,6% una sospita de carcinoma.

Per grups d'edat, trobem més presència de VPH i més patologia entre les dones de 40-65 anys en comparació amb dones més grans. No obstant això, entre les dones de 66-69 anys, encara que el nombre de citologies anormals va ser menor, els resultats citològics de HSIL i sospita de carcinoma van ser molt superiors que entre les dones de 40-65 anys d'edat (Taula 5.14).

Taula 5.14. Relació de resultats de citologia i prova de detecció del VPH en dones majors o igual a 40 anys identificades amb un cribratge inadequat entre la població atesa a un centre gestionat per l'ICS durant el període 2008-2011.

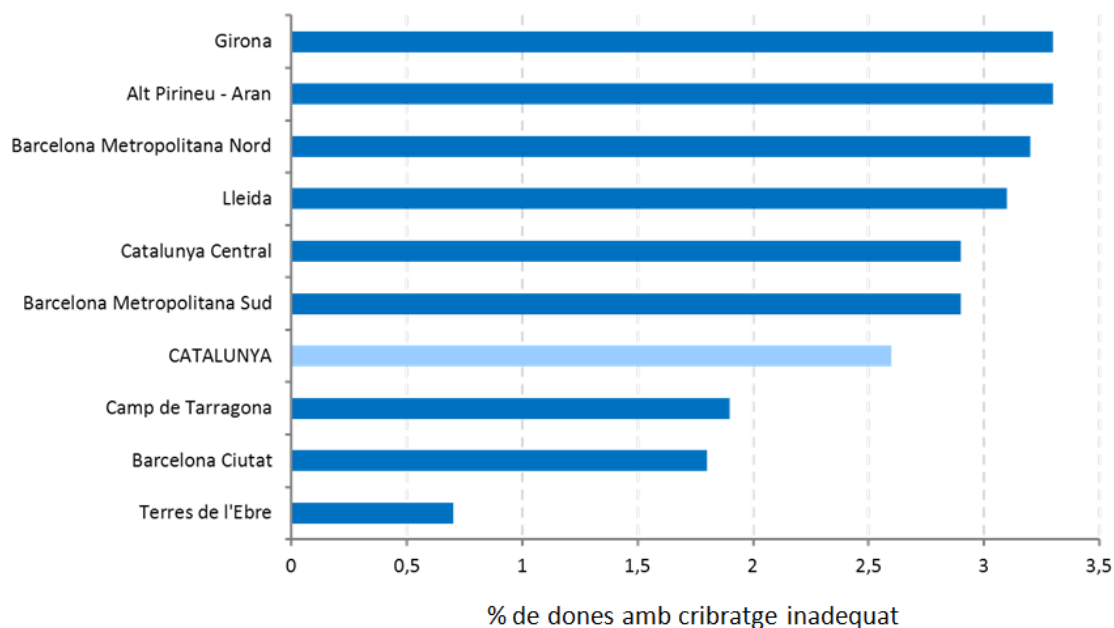
		Dones ≥40 anys		Dones 40-65 anys		Dones 66-69 anys	
		N	%	N	%	N	%
VPH NEGATIU		28.098	92,4%	24.914	92,0%	3.183	95,3%
RESULTAT CITOLOGIA CONCOMITANT	Normal	27.471	97,8%	24.317	97,6%	3.154	99,1%
	Anormal:	542	1,9%	519	2,1%	23	0,7%
	ASC-US / AGUS	480	88,6%	464	89,4%	16	69,6%
	ASC-H	17	3,1%	16	3,1%	1	4,3%
	LSIL	34	6,3%	32	6,2%	2	8,7%
	HSIL	8	1,5%	6	1,2%	2	8,7%
	Sospita de carcinoma	3	0,6%	1	0,2%	2	8,7%
	Resultat no disponible	85	0,3%	78	0,3%	6	0,2%
		N	%	N	%	N	%
VPH POSITIU		2.064	6,8%	1.929	7,1%	135	4,0%
RESULTAT CITOLOGIA CONCOMITANT	Normal	1.416	68,6%	1.315	68,2%	101	74,8%
	Anormal:	615	29,8%	581	30,1%	34	25,2%
	ASC-US / AGUS	244	39,7%	234	40,3%	10	29,4%
	ASC-H	31	5,0%	28	4,8%	3	8,8%
	LSIL	203	33,0%	195	33,6%	8	23,5%
	HSIL	115	18,7%	107	18,4%	8	23,5%
	Sospita de carcinoma	22	3,6%	17	2,9%	5	14,7%
	Resultat no disponible	33	1,6%	33	1,7%	0	0,0%

Nota: Hi ha un 248 proves de VPH (0,8%) que no tenen un resultat registrat.

Dades per regions sanitàries

Per regió sanitària, durant el període 2008-2011, el percentatge de dones identificades amb un cribratge inadequat respecte a les dones ateses va oscil·lar entre el 0,7% a les Terres de l'Ebre i el 3,3% a l'Alt Pirineu i Girona (Figura 5.10).

Figura 5.10. Captació de dones amb un cribratge inadequat entre la població atesa a un centre gestionat per l'ICS durant el període 2008-2011 per regió sanitària.



Existeix una certa heterogeneïtat en els resultats de les dues proves de cribratge comparant les diferents regions sanitàries. La positivitat per la prova de detecció del VPH entre aquest grup de dones oscil·la entre el 4,6% a Catalunya Central i el 8,6% a Barcelona Ciutat, amb un percentatge de patologia citològica associada entre el 1,1% i el 3,0%, respectivament.

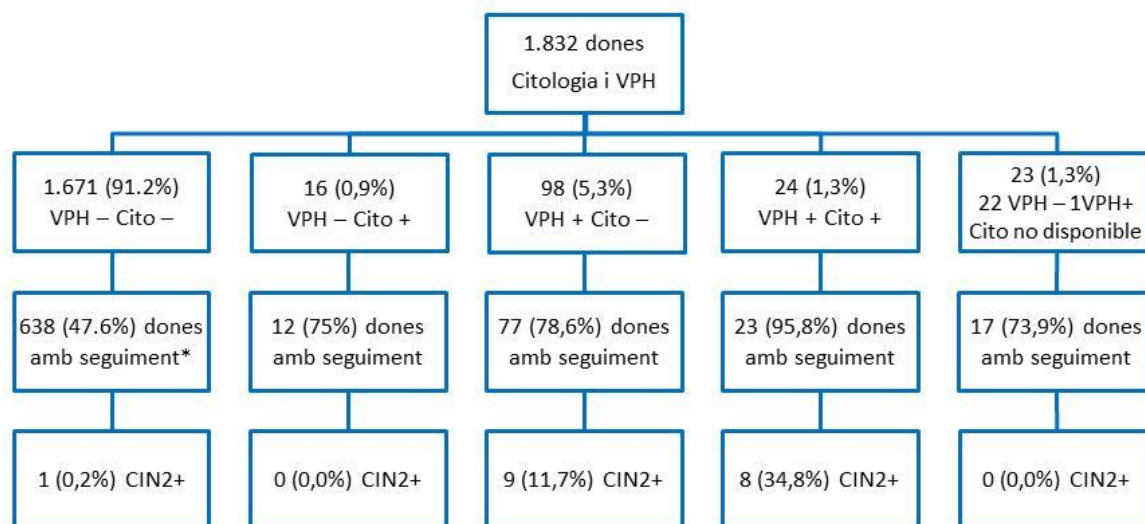
Càrrega de malaltia i avaluació de les proves de cribratge per la predicció de lesions cervicals severes

L'objectiu d'aquest estudi és, mitjançant els centres APA, fer un seguiment individualitzat per avaluar la capacitat de la prova de detecció del VPH, de la citologia i de la combinació d'ambdues proves com a marcadors predictius de les lesions CIN2+ en dones amb història deficient de cribratge, en un context de cribratge oportunista. Per dur a terme aquest objectiu, s'inclouen un total de 1.832 dones (472 d'Osona, Bages, Berguedà i Solsonès, 148 del Gironès-Pla de l'Estany, 688 del Baix Llobregat Litoral, 149 de Sant Martí i Ciutat Vella, 153 del Tarragonès i 222 del Vallès Oriental). Totes les dones, en el moment de la visita ginecològica, es sotmeten a una prova de detecció del VPH i una citologia. Mitjançant la història clínica informatitzada dels serveis d'anatomia patològica dels centres APA de referència per aquestes àrees, se'ls realitza un seguiment individual durant almenys 3,5 anys per cobrir el període complet d'una volta de cribratge (veure secció 4). (Figura 5.11)

L'edat mitjana en el moment de l'inici de l'estudi és de 54,1 anys. Només el 15,5% de les dones són majors de 65 anys. La prevalença de VPH és del 6,7%, i el 2,2% de les citologies tenen resultats positius. El 19,7% de les dones VPH positives i l'1% de les dones VPH negatives tenen

una citologia positiva. En 23 dones (1,3%) el resultat de la citologia concomitant no està disponible.

Figura 5.11. Diagrama de seguiment de les dones amb un cribatge inadequat. Estratificació per resultats de citologia i VPH inicial i relació de casos de CIN2+ desenvolupats al final del període de seguiment.



Nota: CIN2+: Neoplàsia cervical intraepitelial de grau 2 o pitjor. S'entén per citologia positiva quan el resultat es d'ASC-US o pitjor. VPH-: resultat negatiu per a la prova de detecció de VPH, VPH+: resultat positiu per a la prova de detecció de VPH, Cito-: citologia amb resultats negatius, Cito+: citologia amb resultats positius. (+) 338 dones surten del cribatge per raons d'edat

Durant el període de seguiment es té informació de 767 dones (42,1% del total de dones) amb una mitjana d'edat de 50,6 anys (rang 40-82 anys). Aquest grup té una prevalença de VPH del 13,2%. El 38,2% de les dones amb ambdues proves negatives tornen a una segona volta de cribatge.

El 50% (9/18) dels casos que van desenvolupar una lesió CIN2+ van ser positius per la prova de detecció del VPH i van tenir resultats normals a la citologia (Taula 5.15). El 33,3% d'aquests casos van patir un CIN3. Només hi va haver un cas amb un CIN2 amb VPH inicial negatiu que va ser diagnosticat per citologia 4,5 anys més tard. Aquest cas, al tancament del període de seguiment tenia pendent la realització d'una colposcòpia. El 22% (4/18) dels casos CIN2+ van tenir una citologia inicial amb resultats de HSIL i VPH positiu, dels quals, el 75% van ser diagnosticats amb una lesió CIN3. Els dos casos de càncer cervical, van ser VPH positius amb citologia d'ASC-US/AGUS: un carcinoma escamós infiltrant (estadi 2) diagnosticat en una dona de 44 anys i un adenocarcinoma (estadi 1) en una dona de 40 anys. En general, el 66,7% de tots els casos de CIN2+ van ser diagnosticats en dones menors de 49 anys i el 66,7% dels casos amb CIN3+ en dones menors de 45 anys.

Al final del període de seguiment, es diagnostiquen 18 casos amb lesions CIN2+ (9 CIN2, 7 CIN3 i 2 càncers cervicals) confirmats histològicament. Això representa una prevalença de CIN2+ de 23,5 x 1.000 dones en la població de dones amb cribratge inadequat. D'aquests casos, tots menys un, són VPH positius.

Taula 5.15. Resultat de la prova de detecció del VPH i la citologia concomitant a l'inici de l'estudi pels casos amb cribratge inadequat que al final del període de seguiment van desenvolupar una lesió CIN2+.

DIAGNÒSTIC AL FINAL DEL SEGUIMENT					
VPH NEGATIU		TOTAL N (%)	CIN2 ^a N (%)	CIN3 ^a N (%)	CÀRCINOMA CERVIX ^{c, d} N (%)
RESULTAT CITOLOGIA	Normal	1	1 ^b		
VPH POSITIU		TOTAL N (%)			
RESULTAT CITOLOGIA	Normal	9	6	3	
	ASC-US / AGUS	2			2
	LSIL	2	1	1	
	HSIL	4	1	3	
TOTAL		18	9	7	2

^a Tots els casos CIN2+ van estar confirmats histològicament excepte un cas CIN2 que estava pendent de fer la colposcòpia

^b Va desenvolupar el CIN2 a l'abril de 2012 54 mesos després de la citologia i VPH inicials, al tancament de l'estudi estava pendent la colposcòpia.

^c Càncer escamós infiltrant desenvolupat als 23 mesos de la citologia i prova de VPH. Confirmat mitjançant biòpsia. Dona de 44 anys a l'inici del cribratge.

^d Adenocarcinoma in situ estadi 1 al mes de la citologia i prova de VPH. Dona de 40 anys a l'inici del cribratge
ASC-US: cèl·lula escamosa atípica de significat indeterminat, VPH +: positiu en la prova de detecció del virus del papil·loma humà, CIN-NOS: CIN no específic, LSIL: lesió intraepitelial escamosa de baix grau, HSIL: lesió intraepitelial escamosa d'alt grau, CIN1: lesió intraepitelial cervical de grau 1, CIN2: lesió intraepitelial cervical de grau 2, CIN3: lesió intraepitelial cervical de grau 3.

Entre les dones amb seguiment, el 98% amb resultats negatius, tant en la citologia com en la prova de VPH a l'inici, no van desenvolupar cap patologia, ni tampoc el 58,4% de les dones amb VPH positiu i citologia normal.

La sensibilitat de la prova de detecció del VPH en la detecció de CIN2+ histològicament confirmat va ser major que la de la citologia (94,4 vs 44,4) i igual a la combinació d'ambdues proves (Taula 5.16). Tanmateix, la especificitat i el valor predictiu positiu (VPP) van ser superiors en la citologia (96,3 i 22,9 respectivament) comparada amb la prova de detecció del VPH sola o la combinació d'ambdues proves (88,8 i 87,0, respectivament, per l'especificitat i 16,8 i 15,2 per PPV, respectivament). El valor predictiu negatiu (VPN) va ser similar en qualsevol de les tres estratègies.

Les estimacions es van corregir tenint en compte la proporció de dones que van tornar a la segona ronda de cribratge per cadascun dels resultats (citologia més VPH). Amb aquesta correcció s'ha minimitzat l'error degut a la diferència de seguiment que hi havia en cadascun dels grups de resultat.

Taula 5.16. Precisió de la prova de detecció del VPH, citologia i la combinació d'ambdues proves per a la predicció de CIN2+ en dones amb cribratge inadequat pertanyents als 6 centres APA (anàlisi basat en 767 observacions).

		VPHar	CITOLOGIA	VPHar + CITOLOGIA
SENSIBILITAT(95% IC)	No corregit ^a	94,4 (92,8-96,1)	44,4 (39,2-49,7)	94,4 (92,8-96,1)
	Corregit ^b	90,5 (88,8-92,2)	38,2 (33,9-42,6)	90,5 (88,8-92,2)
ESPECIFICITAT (95% IC)	No corregit ^a	88,8 (86,4-91,2)	96,4 (95,1-97,7)	87,2 (84,6-89,7)
	Corregit ^b	93,0 (91,5-94,5)	97,8 (97,0-98,7)	91,9 (90,3-93,5)
VPP (95% IC)	No corregit ^a	16,8 (10,4-23,3)	22,9 (16,6-29,1)	15,0 (21,6-8,5)
	Corregit ^b	16,1 (11,0-21,1)	20,9 (15,9-25,8)	14,2 (9,1-19,3)
VPN (95% IC)	No corregit ^a	99,8 (99,6-100,1)	98,6 (97,8-99,5)	99,8 (99,6-100)
	Corregit ^b	99,8 (99,6-100,1)	99,1 (98,5-99,6)	99,8 (99,6-100)

^a Les estimacions estan basades únicament en les dones que participen en el cribratge

^b Les estimacions estan corregides amb les perdues durant el seguiment.

CIN2+: Neoplàsia cervical intraepitelial de grau 2 o pitjor, VPHar: test de VPH d'alt risc, VPP: valor predictiu positiu, VPN: valor predictiu negatiu, IC 95% : interval de confiança al 95%.

La detecció de VPHar s'ha realitzat amb el test de captura d'híbrids 2 (HC2; Qiagen, Gaithersburg, MD, USA).

La prova de VPH ha detectat a totes les dones que finalment desenvolupen un CIN2+ excepte una (94,4%), mentre que la citologia només n'identifica 8 (44,4%) casos, el que representa una detecció de CIN2+ un 52,9% superior a la citologia convencional. L'ús d'ambdues proves (citologia més VPH) simultànies no proporciona cap guany en la sensibilitat comparat amb l'ús de la prova de detecció del VPH sola però, per contra, sí que disminueix lleugerament l'especificitat i el VPP. La gran majoria de les dones VPH negatives (97,8%) no desenvolupen cap patologia associada al càncer cervical. Finalment, per Protocol, quan una dona és negativa per a les dues proves de cribratge (citologia i VPH), no torna fins al cap de 3 anys, que és el interval de cribratge establert. En aquest estudi un 38,2% de les dones amb ambdues proves negatives tenen almenys una prova de seguiment.



5.5 Seguiment d'un resultat citològic de cèl·lules escatoses atípiques de significat indeterminat (ASC-US)

Un dels objectius del Protocol va ser la introducció de la prova de detecció del VPH per millorar el seguiment de les dones amb un resultat citològic d'ASC-US. Davant una citologia amb aquest resultat, es recomana realitzar una prova de detecció del VPH com a màxim tres mesos després de la citologia. En cas que el resultat sigui negatiu, es recomana un control citològic cada tres anys. Si el resultat del VPH és positiu, es fa una colposcòpia i en el cas que sigui positiva es fa una biòpsia. Si la colposcòpia és negativa, cal fer el seguiment amb citologia i colposcòpia al cap de sis i dotze mesos, i es repetirà la prova de detecció del VPH al cap de dotze mesos de la primera determinació.

Número de dones amb un resultat citològic d'ASC-US/AGUS durant el període 2008-2011 en els centres gestionats per l'ICS (SISAP)

Dades per Catalunya

A partir de les dades extretes del SISAP, durant el període 2008-2011, 11.326 dones de 15 anys o majors han tingut un resultat citològic d'ASC-US/AGUS (Taula 5.17). En aquest grup, la majoria de les citologies s'han fet en dones de 15 a 24 anys (0,9% entre les dones assignades i 1,2% entre les ateses). Es mostra una clara tendència amb l'edat de la dona, de manera que a mesura que augmenta l'edat disminueix la probabilitat de tenir una citologia amb un resultat d'ASC-US.

Taula 5.17. Relació de dones amb un resultat d'ASC-US/AGUS en la citologia per població de dones assignades i ateses en un centre gestionat per l'ICS durant el període 2008-2011.

Grups d'edat	Dones amb almenys un ASC-US/AGUS	Dones assignades		Dones ateses	
		N	% (IC 95%)	N	% (IC 95%)
15-24	2.398	272.731	0,9 (0,8-0,9)	204.378	1,2 (1,1-1,2)
25-39	5.036	687.663	0,7 (0,7-0,8)	512.870	1,0 (1,0-1,0)
40-65	3.777	875.038	0,4 (0,4-0,4)	729.235	0,5 (0,5-0,5)
66-69	69	93.512	0,07 (0,06-0,09)	87.115	0,08 (0,06-0,1)
>69	46	363.621	0,01 (0,01-0,02)	340.932	0,01 (0,01-0,02)
TOTAL	11.326	2.292.564	0,5 (0,5-0,5)	1.874.530	0,6 (0,6-0,6)

Nota: IC 95%: Interval de confiança al 95%. Hi ha 62 proves de VPH que no tenen un resultat registrat.

Segons el Protocol de cribratge de càncer de coll d'úter a Catalunya, les dones diagnosticades amb un ASC-US es fan un seguiment amb una prova de detecció del VPH en un període no superior als 3 mesos des del resultat d'ASC-US. A la Taula 5.18 es mostra el seguiment de totes les dones amb un resultat citològic d'ASC-US/AGUS mitjançant la prova de detecció de VPH. Es considera com adequat un seguiment amb una prova de detecció del VPH feta fins als 6 mesos des del resultat citològic de l'ASC-US/AGUS.

S'obtenen 12.471 citologies amb resultat d'ASC-US/AGUS entre un total de 11.326 dones durant el període 2008-2011. Un 66,5% d'aquests ASC-US han tingut un seguiment amb una prova de detecció del VPH dins dels 6 mesos posteriors al diagnòstic citològic, i la meitat dels resultats són positius (49%).

Per edat, s'observa un major seguiment dels ASC-US/AGUS amb una prova de detecció del VPH entre les dones menors de 66 anys, tot i que hi ha un 33,5% de totes les citologies amb resultat d'ASC-US en les que no hi ha cap prova de detecció del VPH de seguiment registrada. La positivitat per VPH és major en dones d'edats joves (65,4% per al grup de 15-24 anys i 55,1% entre les de 25-39 anys) i disminueix a mesura que augmenta l'edat, sent les dones majors de 65 anys les que presenten menys positivitat per a la infecció viral (28,3% entre les de 66-69 anys i 24% entre les majors de 69 anys).

Taula 5.18. Seguiment de les dones amb un resultat citològic d'ASC-US/AGUS mitjançant una prova de detecció de VPH pel període 2008-2011.

Grup d'edat	Dones amb almenys un ASC-US/AGUS	Citologies amb resultat de ASC-US/AGUS	Seguiment amb VPH N(%)	Resultat del VPH	
				Positiu N(%)	Negatiu N(%)
15-24	2.398	2.639	1.702 (64,5%)	1.113 (65,4%)	573(33,7%)
25-39	5.036	5.600	3.780 (67,5%)	2.083 (55,1%)	1.671(44,2%)
40-65	3.777	4.111	2.739 (66,6%)	845 (30,9%)	1.874 (68,4%)
66-69	69	75	46 (61,3%)	13 (28,3%)	33 (71,7%)
>69	46	46	25 (54,3%)	6 (24,0%)	19 (76,0%)
TOTAL	11.326	12.471	8.292 (66,5%)	4.060 (49,0%)	4.170 (50,3%)

Nota: Hi ha 62 proves de VPH que no tenen un resultat registrat

Dades per regions sanitàries

Per regió sanitària, entre un 0,2% a l'Alt Pirineu i un 1,2% a Girona de les dones ateses tenen un resultat d'ASC-US/AGUS, amb uns majors percentatges entre les dones joves comparat amb les dones grans. El seguiment amb VPH en les dones amb ASC-US/AGUS es d'un 28,9% a l'Alt Pirineu, el més baix entre totes les regions sanitàries, i oscil·la entre un 60-72% a la resta de regions (no es mostren les dades).

Predicció de lesions cervicals severes mitjançant la prova de VPH en dones amb resultat citològic d'ASC-US

Amb la finalitat d'avaluar l'eficàcia de la prova de detecció del VPH per a la predicció de casos CIN2+ en dones amb un diagnòstic d'ASC-US i millorar el seguiment en aquest grup, un total de 611 dones procedents de cinc centres APA (Hospital Universitari Josep Trueta, Consorci Hospitalari de Vic, Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII, Hospital del Mar i Hospital Universitari de Bellvitge) amb un diagnòstic recent d'ASC-US es van remetre per a un seguiment mitjançant la prova de detecció del VPH. A partir d'aquí, mitjançant la història clínica

informatitzada dels serveis d'anatomia patològica del centres APA, se'ls va realitzar un seguiment individual durant almenys 3,5 anys corresponent a la primera ronda de cribatge.

Totes les proves de detecció del VPH inicials es van realitzar en un període màxim de 6 mesos després del diagnòstic d'ASC-US. Tots els casos van ser diagnosticats l'any 2007, excepte les dones pertanyents al Tarragonès que van estar diagnosticades a l'any 2008. Aquest últim grup es va incloure a l'estudi perquè el seguiment estava disponible per a la majoria de les dones (81%).

L'edat mitjana dels casos amb ASC-US es de 35,4 anys oscil·lant dels 15 als 79 anys. El grup d'edat de 25-34 anys és el de més resultats citològics d'ASC-US (36,7%) disminuint paulatinament amb l'edat. El 45,8% de totes elles resulten positives per a la prova de detecció del VPH. La informació de seguiment està disponible per 493 dones (80,7% de la mostra total) de la primera volta de cribatge. No hi ha cap diferència estadísticament significativa en la distribució d'edat de les dones amb i sense informació de seguiment (Taula 5.19). El 48,3% de les dones amb seguiment van tenir una prova de VPH positiva.

Taula 5.19. Característiques generals de les dones amb un diagnòstic d'ASC-US procedents de 5 centres APA per al cribatge de càncer de coll uterí.

CARACTERÍSTICA	TOTAL	DONES AMB SEGUIMENT*
Número de casos	611	493
Temps mitjà de seguiment (anys)		2,9
Edat mitjana en anys (rang)	35,4 (15-79)	35,2 (15-71)
Grups d'edat (anys):	N (%)	N (%)
<25	106(17,3)	84(17,0)
25-34	224(36,7)	182(36,9)
35-44	125(20,4)	100(20,3)
45-54	126(20,6)	108(21,9)
>54	30(4,9)	19(3,8)
Primer hrVPH després de l'ASC-US	N (%)	N (%)
Negatiu	331 (54,2)	255 (51,7)
Positiu	280 (45,8)	238 (48,3)**

* Període màxim de seguiment 3,5 anys.

** P-valor pel test d'homogeneïtat 0,02.

Nota: ASC-US: Cèl·lules escamoses atípiques de significat indeterminat, hrVPH: test per tipus del virus del papil·loma humà d'alt risc oncogènic.

A la taula 5.20 es mostra el diagnòstic final després del període de seguiment segons el resultat inicial de la prova de detecció del VPH. Per una banda, entre els casos VPH positius, el 45,4% tenen un diagnòstic negatiu per lesió intraepitelial (citologia normal), el 15,5% es manté VPH positiu sense presentar cap altra anomalia citològica i el 14,7% presenta un diagnòstic de CIN2+ (35 de 238) amb confirmació histològica. En aquest grup, s'identifica un carcinoma escamós (estadi 2) i un adenocarcinoma mucinos (estadi 3). D'altra banda, entre les dones VPH negatives, el 91,4% presenten un diagnòstic final negatiu per a lesió intraepitelial i només un cas (0,4%) es diagnostica amb un CIN2.

Taula 5.20. Diagnòstic després del seguiment entre 493 dones amb ASC-US procedents de 5 centres APA per al cribratge de càncer de coll uterí a segons els resultats del VPH.

Diagnòstic al final del seguiment*	Total de casos	VPH positiu		VPH negatiu	
	N	N	(%)	N	(%)
Normal	341	108	45,40%	233	91,40%
<u>Sense confirmació histològica</u>					
ASC-US	13	6	2,5%	7	2,7%
VPH+	46	37	15,5%	9	3,5%
CIN-NOS	1	1	0,4%	0	0,0%
LSIL	33	30	12,6%	3	1,2%
HSIL**	1	1	0,4%	0	0,0%
<u>Amb confirmació histològica</u>					
CIN-1	22	20	8,4%	2	0,8%
CIN-2	18	17	7,1%	1	0,4%
CIN-3	16	16	6,7%	0	0,0%
Càncer	2	2	0,8%	0	0,0%
Total	493	238	100,0%	255	100,0%

* Període màxim de seguiment 3,5 anys.

**El cas HSIL no es va poder especificar com CIN2 o CIN3.

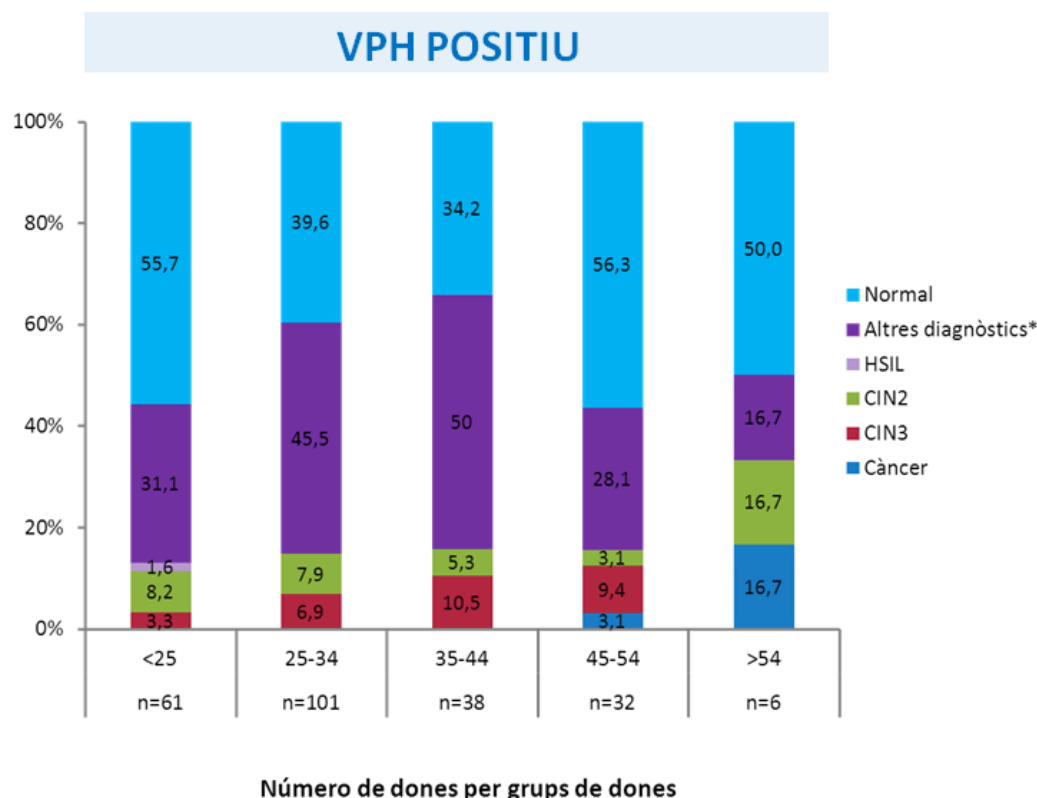
Nota: ASC-US: cèl·lula escamosa atípica de significat indeterminat, VPH +: positiu en la prova de detecció del virus del papil·loma humà, CIN-NOS: CIN no especificat, LSIL: lesió intraepitelial escamosa de baix grau, HSIL: lesió intraepitelial escamosa d'alt grau, CIN1: lesió intraepitelial cervical de grau 1, CIN2: lesió intraepitelial cervical de grau 2, CIN3: lesió intraepitelial cervical de grau 3.

La sensibilitat de la prova de VPH per detectar lesions CIN2+ amb confirmació histològica és del 97,2% (IC 95% = 85,5-99,9) i l'especificitat del 68,3% (IC = 63,1-73,2). El valor predictiu positiu de la determinació de VPH per identificar CIN2+ és del 14,3% i un valor predictiu negatiu del 99,6% després d'un període de seguiment de 3 anys.

El quocient de possibilitats pel desenvolupament de CIN2+ al comparar dones ASC-US VPH positives amb dones ASC-US VPH negatives és de 45,3 (IC 95% = 6,2-333,0) vegades superior entre les VPH positives que l'observat en les VPH negatives.

En aquest estudi, el 36,7% dels casos es diagnostiquen en dones entre els 25 i 34 anys. El 13,2% i 14,8% de les dones menors de 25 anys i de 25-34 anys respectivament desenvolupen una lesió CIN2+ (Figura 5.12), comparat amb el 33,4% de les dones major de 54 anys. Els dos casos de càncer es diagnostiquen en dones de 51 i 55 anys respectivament (Figura 5.12).

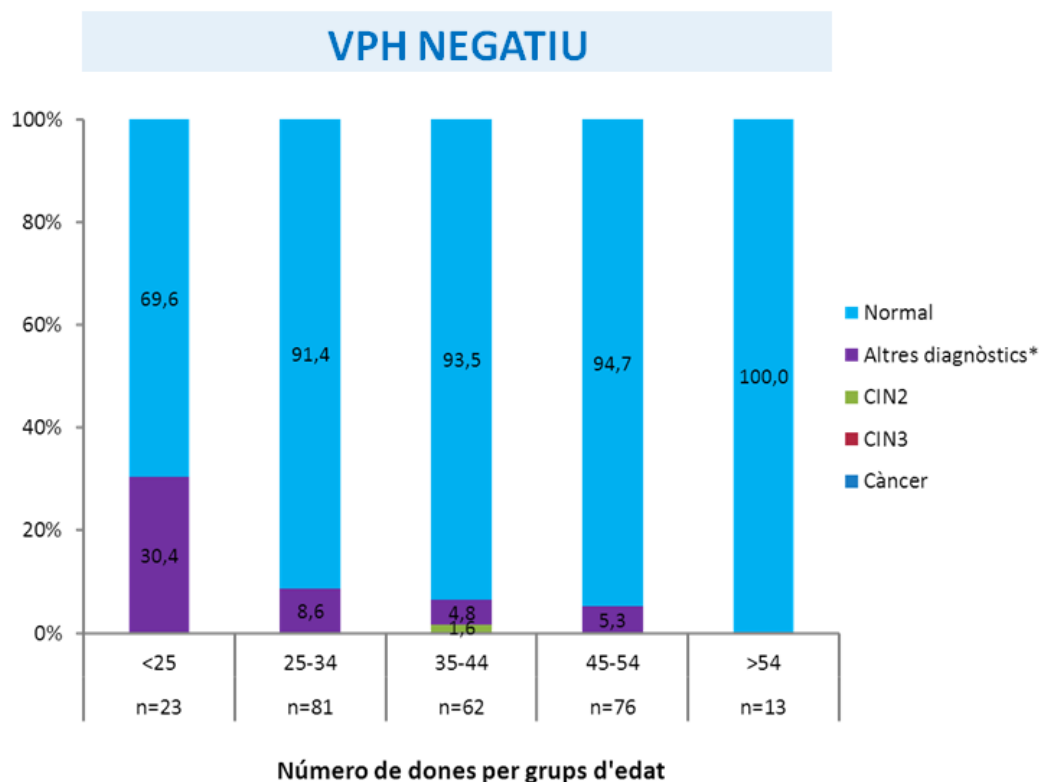
Figura 5.12. Relació dels diagnòstics finals després del seguiment de les dones amb un resultat citològic d'ASC-US i una prova de detecció del VPH positiva per grups d'edat.



**Altres Diagnòstics inclou: CIN1 (neoplàsia intraepitelial cervical grau 1), LSIL (lesió escamosa intraepitelial de baix grau), ASC-US (cèl·lules escamoses atípiques de significat indeterminat), VPH + (positiu per la prova de detecció del virus del papil·loma humà), CIN-NOS (neoplàsia cervical intraepitelial sense especificar). HSIL: lesió escamosa intraepitelial d'alt grau, CIN2: lesió intraepitelial cervicals de alt grau de grau 2, CIN3: lesió intraepitelial cervicals de alt grau de grau 2.*

La majoria de les dones amb valors VPH negatius (91,4%) no van desenvolupar cap patologia al final de la primera volta de cribratge. Només es va diagnosticar un cas de CIN2 a una dona de 35 anys, mentre que el 30,4% de les dones menors de 25 anys van desenvolupar lesions de baix grau o van resultar ser positives en una segona prova de detecció pel VPH sense que això portés a una malaltia més greu (Figura 5.13). Les dades d'aquest estudi van suggerir, per tant, que un interval de cribratge de 3 anys, que és l'actualment establert a Catalunya, és segur.

Figura 5.13 Relació dels diagnòstics finals després del seguiment de les dones amb un resultat citològic d'ASC-US i una prova de detecció del VPH negativa per grups d'edat.



**Altres Diagnòstics inclou: CIN1 (neoplàsia intraepitelial cervical grau 1), LSIL (lesió escamosa intraepitelial de baix grau), ASC-US (cèl·lules escamoses atípiques de significat indeterminat), VPH + (positiu per la prova de detecció del virus del papil·loma humà), CIN-NOS (neoplàsia cervical intraepitelial sense especificar). HSIL: lesió escamosa intraepitelial d'alt grau, CIN2: lesió intraepitelial cervicals de alt grau de grau 2, CIN3: lesió intraepitelial cervicals de alt grau de grau 2.*

Les dones amb ASC-US VPH positiu presenten una major probabilitat de seguiment en comparació amb les dones amb ASC-US VPH negatiu ($p = 0,02$). No obstant això, entre les 255 dones ASC-US VPH negatives, el 85,1% estan sotmeses a un mínim d'una visita de control abans de finalitzar la primera volta de cribratge. A les històries clíniques d'aquestes dones s'identifiquen 321 citologies, 34 mostres histològiques i 56 proves de VPH realitzades durant aquest període. El temps mitjà transcorregut des del resultat inicial d'ASC-US VPH negatiu fins a la següent prova ginecològica es de 1,9 anys (SD = 0,94). En aquestes dones únicament s'identifica 1 cas amb lesió CIN2.

Aquest treball ha estat objecte d'una publicació durant el 2012 (Ibáñez et al, BMC Infect Dis. 2012, 26;12:25).

6.-Resultats de l'organització i circuits del cribatge

Dins de les activitats d'avaluació del Protocol de Cribatge, es va realitzar un estudi per a conèixer l'organització i circuits de les activitats preventives en el càncer de coll uterí a l'atenció primària que permetés identificar àrees de millora. Es van elaborar dos qüestionaris, un dirigit a centres ASSIRs i un altre per les ABS (Annex 6).

L'enquesta a les ABS no s'ha pogut analitzar per la poca participació per part dels centres.

Enquesta als centres d'Atenció a la Salut Sexual i Reproductiva

La resposta a l'enquesta dels centres ASSIRs és del 100%. Participen un total de 42 centres que pertanyen a 17 entitats gestores diferents (Annex 7). Dels professionals que contesten l'enquesta un 52,4% són ginecòlegs-obstetres i un 47,6% llevadores.

Els resultats principals han estat:

1) Identificació de les principals tasques dels professionals dels ASSIRs en relació al cribatge de càncer de coll uterí.

- La identificació de les dones per cribatge es realitza majoritàriament per les llevadores (52%), seguida del personal administratiu (23,8%) i dels ginecòlegs-obstetres (16,7%).
- La presa de mostres (tant de citologia com de la prova de detecció del VPH) la fan principalment les llevadores (66,7%), seguit dels ginecòlegs-obstetres (23,8%) i infermeria (7%).
- La comunicació dels resultats de les citologies la realitzen els ginecòlegs-obstetres i les llevadores en uns percentatges similars (50%, 40,5% respectivament), mentre que la comunicació dels resultats de les proves de detecció del VPH la realitzen més freqüentment els ginecòlegs-obstetres (59,5%) respecte a les llevadores (35,7%).

En el conjunt de Catalunya, la major part del treball de cribatge es fa de manera multidisciplinària entre la llevadora, ginecòleg-obstetra, i infermera; el personal administratiu participa en la programació de visites. Hi ha variacions geogràfiques considerables: en alguna àrea geogràfica l'activitat es realitza exclusivament pels ginecòlegs-obstetres mentre que la implicació de tots els professionals és més evident en la Regió Sanitària de Barcelona. És en aquesta Regió on el personal administratiu també participa sovint en la identificació de dones no cribrades.

2) Existeix unificació de criteris per seguir un mateix Protocol de Cribatge de Càncer de Coll Uterí.



Tots els ASSIRs tenen protocolitzades les activitats de cribatge. En un 83,3% dels centres es segueixen les indicacions establertes en el Protocol de les Activitats per el Cribatge de Càncer de Coll d'Úter a l'Atenció Primària a Catalunya. Un 16,7% dels ASSIR diuen seguir les recomanacions de la Societat Espanyola de Ginecologia i Obstetrícia i l'Associació Espanyola de Colposcopia i Patologia Cervical. El Protocol de les Activitats pel Cribatge de Càncer de Coll d'Úter a l'Atenció Primària està accessible pel 100% del centres (el 64,3% tenen una còpia en versió digital i el 35,7% tenen una còpia impresa).

3) Captació de les dones que no es realitzen habitualment cribatge de càncer de coll uterí.

- Un 5% dels ASSIRs disposen de sistemes d'alerta per identificar les dones no cribrades.
- En el 60% dels centres, la captació d'aquestes dones es fa de manera verbal quan la dona acudeix a les consultes.
- El 43% dels centres refereixen la realització d'actuacions per captar dones no cribrades pertanyents als grups de població identificades amb un cribatge inadequat.
- Alguns centres indiquen que es podria millorar la coordinació amb els EAP per facilitar la captació de dones mal cribrades. És interessant, que en alguns ASSIRs es destaca el fet de que es podria reforçar el paper de les entitats que treballen amb poblacions de risc i poblacions socialment desfavorides (exemple ONG, Creu Roja...) per captar les dones amb un cribatge inadequat.
- El 97,6% dels ASSIRs afirmen realitzar alguna actuació per recuperar les dones amb un resultat anormal en la citologia o en la prova de detecció del VPH i que no acudeixen a fer-se cap seguiment. Majoritàriament, davant d'aquests casos, es realitza una trucada telefònica a la dona.

4) Informació i difusió del Protocol a la població general.

El 100% dels ASSIRs refereixen que es facilita informació i es fa difusió del cribatge mitjançant els tríptics i pòsters del Protocol. Des de l'any 2011, segons la informació registrada, la major part dels centres no han sol·licitat material d'educació sanitària.

5) Utilització de les noves tecnologies d'informació (TICs) en salut.

- La història clínica compartida de Catalunya únicament s'utilitza de manera habitual en el 54,8% dels ASSIRs.
- En general, es refereixen problemes de compatibilitat entre els sistemes d'informació informatitzats.



Menys del 40% dels centres refereix utilitzar un format electrònic com a eina de comunicació de resultats. Concretament, únicament els resultats del 40,5% de les citologies, el 28,6% de les proves de detecció del VPH, el 40,5% de les colposcòpies, i el 35,7% de les biòpsies es registren directament des del laboratori de referència a la història clínica electrònica. La resta dels ASSIRs continuen registrant la informació dels resultats de forma manual.

- Els professionals dels ASSIRs han manifestat varis punts de millora en quan a l'ús de les TICs:
 - Programació automàtica de la següent visita de cribratge per a les dones amb resultats negatius.
 - Utilització de sistemes d'alerta per recordar a les dones la data de la següent visita de cribratge.
 - Millorar els circuits deficients de comunicació de resultats que hi ha entre els laboratoris de referència per a les proves de cribratge i els ASSIRs, de manera que s'automatitzi el màxim possible i es minimitzi l'entrada manual de resultats, facilitant un millor control dels mateixos i permetent citar més precoçment les dones que requereixen seguiment de patologia.

6) Control de recepció dels resultats de les proves de cribratge.

- Citologies: El control de la recepció de resultats a la majoria dels centres es realitza diàriament o setmanalment (40,5% i 38,1%, respectivament), mentre que un 21% ho realitzen de forma mensual.
- Proves de detecció del VPH: En el 40,5% dels ASSIRs el control de recepció de resultats es realitza diàriament i un 31% ho fan de forma mensual.
- Colposcòpies i biòpsies: Aproximadament la meitat dels centres (45,2%) realitzen els controls de resultats de forma setmanal mentre que un 28,6% ho fan diàriament. La resta de centres ho realitzen mensualment o de forma irregular.
- En el 45,2% dels resultats de les citologies i en el 59,5 % dels de les proves de detecció del VPH es pot diferenciar si la prova es va realitzar per cribratge o per seguiment d'una patologia prèviament diagnosticada.

7) Comunicació de resultats anòmals.

La informació dels resultats anòmals tant de citologies com de la prova de detecció del VPH, es comunica majoritàriament a la dona mitjançant una visita (81% i 83%, respectivament). Tanmateix, quan el resultat és normal 54,7% dels ASSIRs no ho comuniquen a la dona (en el cas de les citologies normals) i en un 40,5% (en els cas de VPH negatiu).



La utilització de noves tecnologies com enviar un missatge o un correu electrònic per informar d'un resultat és pràcticament inexistent. Només, un 7% dels resultats citològics es comuniquen mitjançant un correu electrònic.

8) Objectius i formació dels professionals en quant a les activitats de cribatge de càncer de coll uterí.

El 97,6% dels professionals dels ASSIRs tenen algun objectiu o incentiu relacionat amb la millora de la cobertura o el procés de cribatge de càncer de coll uterí i el 97,6% d'ells són informats dels seus resultats.

El 73,8% dels centres contemplen un espai de formació on es revisen els diferents Protocols d'actuació de prevenció i cribatge de càncer de coll uterí. Aquesta revisió es fa amb una periodicitat irregular en el 40,5% dels ASSIRs, mentre que en el 24% es fa anualment i en el 9,5% mensualment. En el 40,5% dels ASSIRs aquesta formació està oberta a tots els professionals, mentre que en un 33% només participen llevadores i ginecòlegs-obstetres.



7.-Difusió del Protocol de les Activitats pel Cribratge de Càncer de Coll Uterí

La posada en marxa del Protocol i el seu seguiment posterior va acompanyada de diverses actuacions de informació i formació dirigides als professionals sanitaris, així com de la difusió de material d'informació adreçat a la població general.

7.1 Professionals

Informació i difusió del Protocol

Prèviament a la posada en marxa del Protocol, es realitzen reunions amb el gestors territorials i professionals sanitaris implicats en el cribratge i la prevenció del càncer de coll uterí dels centres ASSIR per a donar a conèixer els continguts, la justificació científica i consensuar l'organització de les diferents actuacions que compren el Protocol de cribratge.

El Protocol, es distribueix entre tots els professionals sanitaris i es fan nombroses presentacions, reunions i xerrades al llarg de tot el territori per explicar el seu funcionament, tots el canvis inclosos i resoldre dubtes i comentaris. El Protocol està accessible a la web del Canal Càncer del Departament de Salut: <http://www20.gencat.cat/portal/site/cancer>.

Per últim, com a complement de tot aquest desplegament, es publica un article de difusió a la revista HPV Today, versió espanyola de difusió nacional, anomenat "Protocolo para mejorar la cobertura del cribado de cáncer de cuello de útero a partir de la red asistencial pública en Cataluña"(de Sanjosé, S.; Ibáñez, R.; Peris, M, Febrer 2008).

Formació

Per millorar el treball dels professionals implicats en l'aplicació del Protocol, s'ha realitzat, tutoritzat i monitoritzat un curs virtual anomenat "Cribratge del càncer de coll uterí a l'atenció primària i vacunes contra el VPH a Catalunya", dirigit a tot el personal implicat en les activitats preventives del càncer de coll d'úter i realitzat a la plataforma e-oncologia (www.e-oncologia.org). Aquest curs, format per dos mòduls amb uns objectius clarament definits, constitueix una eina teòrica i pràctica per facilitar l'adquisició dels continguts del Protocol de cribratge i la informació sobre la vacuna contra el VPH:

Mòdul 1: Facilitar el coneixement i difusió del Protocol actual pel cribratge de càncer de coll uterí a l'atenció primària:

- a) Comprendre la regulació de la freqüència de cribratge.
- b) Facilitar la captació de dones mal cribrades i millorar la gestió d'aquest grup de dones.
- c) Informar sobre les indicacions per l'ús de la prova de detecció del Virus del Papil·loma Humà (VPH).



- d) Millorar el maneig de dones amb lesions citològiques ambigües.
- e) Millorar el seguiment de les dones tractades de lesions intraepitelials severes.

Mòdul 2: Informar sobre les vacunes contra el VPH:

- f) Conèixer què és la vacuna contra el VPH.
- g) Conèixer els resultats sobre l'eficàcia, la seguretat i la immunogenicitat de la vacuna.
- h) Conèixer les indicacions de la vacuna.

S'han realitzat dues edicions del curs; la primera edició durant l'any 2008-2009 en la que van participar un total de 1.137 professionals de Catalunya, i actualment s'està duent a terme la segona edició (2011-actualitat) després d'haver actualitzat, revisat i ampliat tots els continguts de la primera edició. El curs està acreditat pel Consell Català de Formació Mèdica Continuada amb 2,2 crèdits.

Pel que fa a la divulgació dels coneixements científics del VPH i el càncer de coll uterí entre els professionals implicats i personal científic, s'ha participat de manera molt activa en congressos, jornades, seminaris, cursos duts a terme per associacions científiques, universitats, entitats sanitàries, etc... tant a nivell nacional com a nivell internacional (Congrés de l'Associació Catalana de Llevadores, Curs interactiu sobre el maneig de les infeccions de transmissió sexual, Intercontinental Congress of Pathology, International Screening Network, Internacional Papillomavirus Conference, Jornada dels Serveis de Salut sexual i reproductiva de la Direcció d'Atenció Primària, Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología, etc).

7.2 Població general

Informació i difusió del Protocol

Tríptics i pòsters del programa

L'any 2006 es dissenya i edita tot el material educatiu destinat a informar a la població general sobre el càncer de coll uterí i la importància de la seva prevenció. S'editen 2 tipus de tríptics informatius per a dones, un amb la informació general sobre el cribatge (incloent informació del VPH i la seva prevenció i l'ús de la citologia), i l'altre més específic sobre el seguiment davant un resultat anormal de citologia que inclou informació dels diferents resultats citològics, així com dels diferents procediments de seguiment d'aquests resultats. També, s'editen cartells d'informació general sobre el cribatge de càncer de coll uterí.

L'any 2011, es fa una revisió, actualització, reedició, i difusió d'aquesta campanya de informació sobre la prevenció de càncer de coll uterí per a la població general a Catalunya. Aquesta nova campanya, seguint la mateixa línia que l'anterior, també compren dos tríptics i un



pòster d'informació general (Annex 8). Ambdós tríptics, juntament amb el pòster, es distribueixen en els CAP i centres ASSIRs. Així mateix, aquesta informació també es pot trobar a la Web del Canal Càncer del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Durant el període 2006-2011 s'edita un total de 440.550 tríptics amb informació general (260.500 en català i 180.050 en castellà), 151.050 tríptics amb informació de resultat anòmal de la citologia (92.005 en català i 59.045 en castellà) i 2.824 pòsters (1.861 en català i 963 en castellà).

A més, durant els anys 2009 i 2010, com a mesura de reforç per millorar i ampliar la informació a la població general s'editen i distribueixen 100.000 llibrets amb informació més extensa sobre el cribratge, la infecció per VPH i les vacunes contra el VPH. Així mateix, es realitzen diverses xerrades per a dones i joves en associacions de dones, casals, i escoles de secundària.

Difusió del programa a diferents mitjans de comunicació

L'any 2009 s'organitzen i elaboren els continguts d'unes emissions de ràdio anomenades *"Projecte de difusió sobre el VPH, càncer de coll uterí i prevenció"* que es van emetre a Onda Rambla en el programa "Salut i Qualitat de Vida" de dilluns a divendres de 7h a 8h de la tarda. Van ser un total d'onze programes, en els què un expert (ginecòleg, patòleg, llevadora o epidemiòleg) fa un resum dels aspectes més importants del tema. Aquest programa té molt bona acollida entre els oients, generant més de 400 correus electrònics de consultes.

Accions adreçades, més bé, a la població i especialment als adolescents (nois i noies de entre 16 i 18 anys) també s'han anat fent amb l'objectiu d'informar i conscienciar als joves sobre la importància de la prevenció i diagnòstic precoç del càncer de coll uterí així com a apropar-los a la recerca i el coneixement científic. Així, l'any 2006 es va fer un petit article a la revista Medicampus anomenat *"Prevenir el càncer de coll d'úter"* (Silvia de Sanjosé i Raquel Ibáñez, Medicampus, nº213, setembre 2006). Més tard, l'any 2008 es participa a la 6ena. Fira de la Recerca en Directo'08 organitzada pel Parc Científic de la Universitat de Barcelona, i l'any 2010 és participar en unes jornades per adolescents amb motiu del Dia Mundial Contra el Càncer.



8.-Control de qualitat de la prova de detecció de l'ADN del VPH entre els laboratoris de referència

Per tal d'assegurar una bona qualitat en l'ús de la prova de detecció i dels resultats de les determinacions de VPH, i donat que la majoria dels laboratoris de referència mai havien treballat amb tècniques de detecció de VPH, l'any 2008 s'implanta un estudi de control de qualitat per a les mostres de VPH per a tots els laboratoris de referència. Aquests controls es realitzen amb una periodicitat anual.

En aquest informe es presenten els resultats del control de qualitat pel període 2008-2011 per tal de valorar la reproductibilitat inter-laboratoris i la possible taxa d'errors en la realització de la prova de HC2, avaluar els resultats en funció de RLU/CO i assegurar la replicabilitat de la tècnica de HC2.

Per una banda, durant el període 2008-2011, l'ICO va rebre i va processar un total de 867 mostres de VPH procedents dels diferents laboratoris de referència generades dins del Protocol de Cribratge de Càncer de Coll Uterí. Per altra banda, l'ICO va enviar un total de 79 mostres a l'Hospital del Mar pel seu control de qualitat. En total es van processar 946 proves de VPH durant el període 2008-2011 (Taula 8.1).

Taula 8.1. Relació de mostres pel control de qualitat de les proves de detecció de l'ADN de VPH per laboratori d'origen i resultat pel període 2008-2011.

LABORATORI	Resultat mostres de VPH		TOTAL MOSTRES
	NEGATIU	POSITIU	
Laboratori Bon Pastor	39	42	81
Consorci Hospital de Vic	36	41	77
Consorci Sanitari Parc Taulí	40	41	81
Hospital universitari Vall d'Hebron	35	48	83
Hospital Clínic	23	28	51
Hospital de Tortosa Verge de la Cinta	38	40	78
Hospital del Mar	40	40	80
Hospital Universitari de Bellvitge	40	39	79
Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta	38	41	79
Hospital Universitari Joan XXIII	37	40	77
Hospital Universitari Arnau de Vilanova	36	44	80
Laboratori Dr. Robert	50	50	100
Total	452	494	946

Després de l'anàlisi estadístic de les dades, els resultats globals de comparació entre els resultats enviats per cada laboratori d'origen i els obtinguts després de realitzar el control de qualitat van ser els següents:

Taula 8.2. Resultats de l'anàlisi de concordança entre els resultats de la prova de detecció de VPH d'origen i els del control de qualitat pel període 2008-2011.

		Resultats VPH origen		Total
		NEGATIU	POSITIU	
Resultats VPH control de qualitat	NEGATIU	433 95,8%	25 5,1%	458 48,4%
	POSITIU	19 4,2%	469 94,9%	488 51,6%
TOTAL		452 100,0%	494 100,0%	946 100,0%

Valors Kappa: 0-0,20: Acord lleuger, 0,21-0,40: Acord just, 0,41-0,60: Acord moderat, 0,61-0,80: Acord important, 0,81-1,00: Acord gairebé perfecte.

La concordança global (Taula 8.2) per aquest període i per a tots els laboratoris és elevada (Kappa = 0,91).

Un total de 25 (5,5%) mostres d'origen positives resulten negatives després del control de qualitat i 19 (4%) mostres negatives d'origen passen a ser positives. Del total de mostres discordants 21 són borderline en origen (47,7%) de les quals un 76,2% continuen sent borderline després del control de qualitat.

Al 52,3% (23/44) de la resta de mostres discordants se'ls fa una segona anàlisi en el laboratori de control (ICO) i donat que les discrepàncies persistien, s'envien 20 mostres diferents als laboratoris amb resultats de mostres discordants en el control de qualitat. Aquest segon control de qualitat resulta satisfactori per part de tots els laboratoris implicats, on s'obtenen valors de Kappa >0,90. D'aquesta manera es descarten possibles errades a l'hora d'aplicar la captura d'híbrids. No obstant es fa la recomanació de supervisar i calibrar els equips de captura d'híbrids per part de la casa comercial responsable de la tècnica.

9. Conclusions

Cobertura, patologia cervical i interval de cribatge ¹

A Catalunya, la cobertura citològica en dones d'entre 25 i 65 anys d'edat és al voltant del 70% tenint en compte l'activitat del sector Públic i del sector Privat².

A Catalunya i durant el període 2008-11, els resultats de l'activitat de cribatge dels centres d'Atenció Primària dins del Sector Públic gestionats per l'Institut Català de la Salut (ICS) ha estat la següent:

Cobertura:

- S'han realitzat 758.690 citologies en un total de 595.868 dones de 15 anys o majors, el que es tradueix en una cobertura del 24,8% entre la població assignada i del 33,1% entre l'atesa.
- Entre les dones de 25-65 anys, s'estima una cobertura del 32,4% per a la població assignada i del 40,8% per a la població atesa.
- S'observa variabilitat entre regions sanitàries en la cobertura citològica, mostrant major cobertura aquelles regions sanitàries més properes a Barcelona i menor entre les més perifèriques.

Patologia cervical

- El 95,3% de les citologies són negatives o normals.
- Durant aquest període s'observa una prevalença del 3,7% de citologies anormals. A més, de l'any 2008 al 2011 hi ha un increment estadísticament significatiu de patologia passant del 3,2% al 3,8% respectivament ($p < 0,05$).
- Dins dels resultats anòmals els diagnòstics es distribueixen en ASC-US/AGUS 44,8%, ASC-H 2,3%, LSIL 42,9%, HSIL 9,4% i sospita de carcinoma 0,7%³.
- Entre les dones de menys de 45 anys d'edat les lesions citològiques més freqüents són ASC-US i LSIL mentre que entre les dones de més de 45 anys d'edat són HSIL i sospita de carcinoma.
- Entre regions sanitàries, la proporció de citologies anormals és variable, essent la Regió de Girona la que registra més resultats citològics anormals (6,5%).

Interval del cribatge

- L'interval mitjà entre citologies durant els següents 3 anys, partint d'una primera citologia negativa l'any 2008, és de 2,4 anys. Malauradament en un 50% de dones no consta la realització d'una següent prova de cribatge en un període de 3 anys. És urgent monitoritzar aquesta pèrdua de seguiment i emprendre les accions que es considerin necessàries.
- S'observa certa variabilitat entre regions sanitàries en relació a l'interval de cribatge oscil·lant entre els 1,9 anys a l'Alt Pirineu-Aran i els 2,5 anys a la Regió Sanitària de Barcelona (Sud).

(1) A efectes del document, la població assignada i atesa refereix a les dones majors o iguals a 15 anys assignades a un equip d'atenció primària en que el centre d'atenció a la salut sexual i reproductiva (ASSIR) té



com a proveïdor l'ICS durant el període d'estudi. La població atesa, però, ha requerit alguna activitat assistencial.

- (2) Segons la Enquesta de Salut de Catalunya la cobertura poblacional es de 80% en dones entre els 30 i 60 anys d'edat.
- (3) ASC-US d'atípies citològiques de significat incert; AGUS d'atípies glandulars citològiques de significat incert ASC-H d'atípies citològiques que afavoreixen un alt grau; LSIL lesió intraepitelial de baix grau, HSIL lesió intraepitelial d'alt grau

Prova de determinació del VPH

- S'han pogut monitoritzar gairebé 65.000 proves de detecció del VPH durant el període 2006-2009 a tota Catalunya.
- El grau d'adherència a les indicacions establertes en el Protocol per l'ús de la prova de VPH millora al llarg dels anys, passant del 50,3% a l'any 2006 al 73,5% al 2009.
- La major part de les peticions que segueixen les recomanacions del Protocol s'originen per cribratge inadequat (68,5%) i per seguiment d'ASC-US (24%).
- La detecció de VPH varia amb l'edat, el 58,9% de les dones de 15-24 anys i el 37,5% de les de 25-39 anys són VPH positives mentre que entre les dones de 40-65 anys i de 66-69 anys és del 9,1% i 4,6% respectivament, essent la detecció global per a tots els grups d'edat en un 16,8% pel període 2008-2011⁴.

(4) Dades procedents del Sector Públic dels centres d'Atenció Primària gestionats per l'ICS durant el període 2008-2011.

Captació i seguiment de dones amb un cribratge inadequat¹

- Un total de 30.410 dones són identificades amb un cribratge inadequat, el que representa un 2,6% de la població atesa de 40 anys d'edat o major i un 3,7% de les dones de 40-65 anys⁴.
- La prevalença de VPH i de patologia citològica en dones de més de 40 anys és del 6,8% i del 2% respectivament⁴.
- La prevalença de lesions CIN2+ en dones amb cribratge inadequat detectades és de 23,5 per 1.000 dones⁵.
- La sensibilitat de la prova de VPH per a la detecció de lesions CIN2+ és del 94,4% envers el 44,4% observat amb la citologia. L'ús concomitant de la prova de VPH i la citologia com a cribratge primari no millora ni la sensibilitat ni la especificitat comparat amb la prova de VPH sola⁵.
- El 11,5% de les dones amb un resultat de VPH positiu i una citologia negativa desenvolupant una displàsia cervical severa^{5,6}.
- Les dones amb resultats negatius de VPH tenen un risc molt baix de displàsia cervical. El valor predictiu negatiu del VPH a 3 anys és de 99,8%⁵.

- (1) *S'entén per cribratge inadequat aquelles dones de 40 anys o més que no s'han fet una citologia en els 5 anys previs. A aquestes dones se'ls ofereix un cribratge amb citologia de Papanicolaou i una prova de determinació del VPH d'Alt risc oncogènic.*
- (4) *Dades procedents del Sector Públic dels centres d'Atenció Primària gestionats per l'ICS durant el període 2008-2011.*
- (5) *Dades procedents del Sector Públic dels centres d'Atenció Primària gestionats per l'ICS durant el període 2008-11.*
- (6) *Dades basades en només 78 dones*

Seguiment d'un resultat citològic d'ASC-US

- El 66,5% de les citologies amb un resultat d'ASC-US tenen un seguiment amb una prova de detecció del VPH⁴.
- El VPH s'identifica en un 45,8% de les dones amb ASC-US⁵.
- Les lesions CIN2+ es detecten majoritàriament en el grup de dones amb un resultat citològic d'ASC-US i un resultat de VPH positiu⁵.
- L'ús de la prova de VPH en dones amb ASC-US per a la detecció de lesions intraepitelials greus té una sensibilitat del 97,2%, especificitat del 68,3% i un valor predictiu negatiu a tres anys del 99,6% (3).

- (4) *Dades procedents del Sector Públic dels centres d'Atenció Primària gestionats per l'ICS durant el període 2008-2011.*
- (5) *Informació facilitada per centres seleccionats d'Anatomia Patològica per el període 2007-2011.*

Organització dels circuits i sistemes d'informació dels Programes d'Atenció a la Salut Sexual i Reproductiva (ASSIRs)

- S'observa certa variabilitat en la organització del cribratge de càncer de coll uterí entre territoris.
- L'activitat de cribratge es desenvolupa majoritàriament de forma multidisciplinària. No obstant això, hi ha algun ASSIR on el cribratge està centralitzat en els ginecòlegs-obstetres amb una possible manca de coordinació amb altres nivells assistencials (atenció primària - ASSIRs – nivells superiors). En números absoluts però aquests ASSIRs tenen però poca població.
- S'observa que més del 80% dels centres ASSIRs segueixen el Protocol, i que la majoria de centres tenen criteris unificats a l'hora de realitzar el cribratge de càncer de coll uterí.
- La identificació de dones amb un cribratge inadequat no és una activitat generalitzada en tots els centres.
- Aproximadament la meitat dels centres utilitzen de forma habitual la Història Clínica Compartida.
- S'identifiquen problemes de comunicació entre els diferents programes informàtics, i una limitada utilització de les TICs.
- Els centres refereixen un ús generalitzat del material d'educació sanitària.

- El cribatge de càncer de coll uterí forma part dels objectius de salut anuals dels professionals a la majoria dels centres.
- En un 70% dels centres els temes de cribatge formen part de les sessions formatives, tot i que aquestes es realitzen amb una periodicitat irregular.

Difusió i formació del Protocol

- Des de l'inici del Protocol s'editen i distribueixen 2.824 cartells, 591.600 tríptics i 100.000 llibrets informatius repartits en dues campanyes dirigides a la població general.
- Es fa una àmplia difusió del protocol i es realitza un curs via web dirigit als professionals implicats en el cribatge, amb l'objectiu de reforçar els continguts del Protocol i la seva aplicabilitat durant la pràctica clínica. El curs també presenta aspectes rellevants en relació a l'ús de la vacuna contra el VPH. Més de 1.000 professionals han participat en el curs.

Control de qualitat de la prova de detecció del VPH

Per tal d'assegurar una bona qualitat en l'ús de la prova de detecció i dels resultats de les determinacions de VPH, i donat que la majoria dels laboratoris de referència mai havien treballat amb tècniques de detecció de VPH, l'any 2008 s'implanta un estudi de control de qualitat per a les mostres de VPH per a tots els laboratoris de referència. Aquests controls es realitzen amb una periodicitat anual.

- Els controls de qualitat de la prova de VPH entre els 12 laboratoris de referència, van indicar una molt bona concordança ($\kappa=0,91$) pel període 2008-2011.

Avaluació de l'impacte econòmic i sanitari de les estratègies de Prevenció del càncer de coll uterí:

- Els models de simulació fets fins ara en la població espanyola conclouen que un cribatge organitzat amb intervals amplis i introduint la determinació del VPH com a eina de cribatge resulta una intervenció cost-efectiva seguint els criteris establerts en la comunitat científica.
- La construcció de models amb noves estratègies tenint en compte la situació real de vacunació i cribatge a Catalunya estan en procés d'elaboració per la comissió avaluadora del cribatge.



Accions a emprendre amb caràcter prioritari

- És urgent monitoritzar la pèrdua de seguiment a 3 anys en dones que han participat en el cribratge i emprendre les accions que es considerin necessàries.
- És rellevant monitoritzar les proves complementàries que es realitzen en el seguiment de les dones amb un resultat de ASC-US i una prova de VPH negativa per evitar la pràctica de proves innecessàries.
- És important millorar i ampliar l'ús de la història clínica informatitzada (e-CAP) per la gestió del cribratge i monitorització de les dones.



9.1 Proposta d' un protocol per a l'actualització del Protocol d'Activitats de Cribratge a Catalunya

A continuació es presenta una proposta d'algoritme per el cribratge de càncer de coll uterí. L'objectiu és maximitzar el rendiment amb criteris de cost-eficàcia acceptables tenint en compte els recursos existents (Figura 1.1). Aquest protocol inclou les següents línies d'actuació:

Població diana: Dones de 25 a 65 anys que han iniciat la seva activitat sexual

- Dones de 25-29 anys d'edat: Citologia Papanicolau (convencional o líquida). Interval cada 3 anys.
- Dones >29 anys d'edat i fins els 65: Determinació de VPH (ADN/ARN de VPH d'alt risc amb o sense genotipat de VPH 16, 18, 45). Interval cada 5 anys.
- Triatges positius: Citologia de Papanicolau amb o sense genotipat de HPV16,18, i 45.

Sortida del seguiment de dones amb una prova positiva i tornada al cribratge habitual

- S'haurien de lliurar dues proves negatives abans de tornar a un cribratge habitual o sortir-ne segons criteris d'edat o mèdics. Aquestes proves poden ser dues citologies negatives o dues proves de VPH negatives o bé, una de cada.

Grups de risc

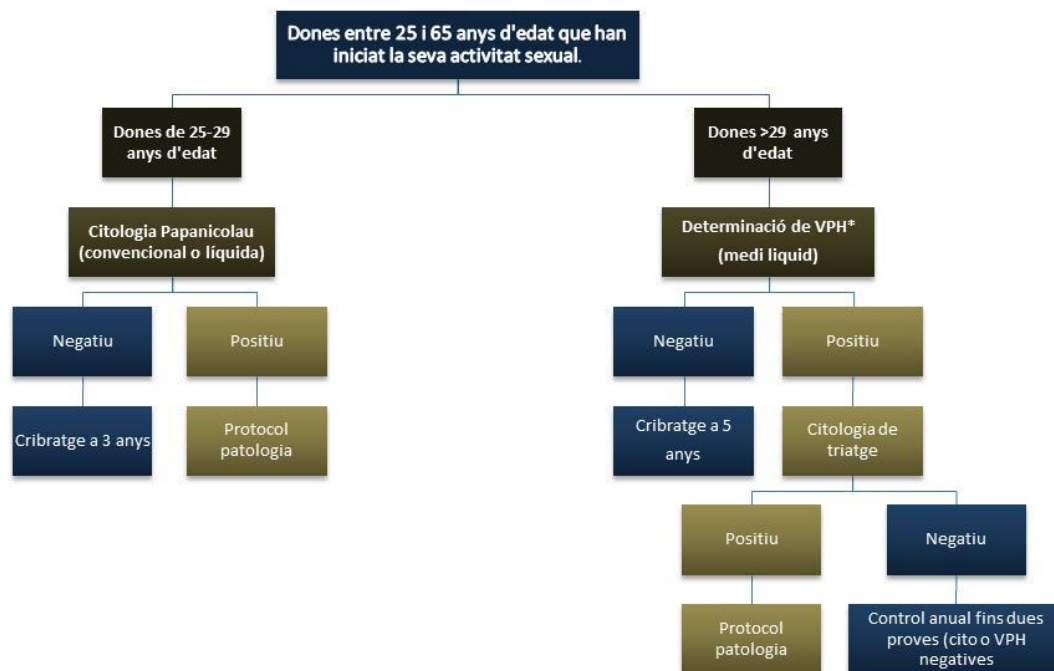
- Dones amb diagnòstic de immunosupressió (ex. HIV, càncer, malalties genètiques): Seguiment individualitzat.
- Dones de més de 30 anys i menors de 65 anys amb més de 5 anys sense cribratge cervical. Identificació i cribratge habitual.
- Dones de més de 65 anys sense cap cribratge: Determinació de VPH i triatge amb citologia si la prova és positiva. Si és negativa es dona l'alta permanent.

Sortida del cribratge

- Dones amb una edat superior als 65 anys i una història prèvia de cribratge adequat i resultat anterior negatiu.
- Dones amb histerectomia secundària a una afecció benigna no relacionada amb el VPH.



Figura 9.1. Proposta de algorisme de cribratge de càncer de coll uterí en població no vacunada pel VPH.



Veure Annex 9 per un llistat de possibles proves de VPH.

Altres consideracions

- La introducció paulatina de la vacuna del VPH amb una alta cobertura de la nostra població femenina indica que ens trobem en una situació de transició. Les vacunes existents ofereixen, de moment, protecció principalment per dos tipus, el VPH 16 i el 18, responsables aproximadament d'un 70% de tots els càncers cervicals. Els protocols de cribatge actuals s'hauran d'adaptar a aquest nou escenari. En la mesura que la població estigui immunitzada per l'agent causal del càncer de coll d'úter, es preveu la necessitat de reduir la intensitat del cribatge ampliant intervals i recomanant una edat d'inici superior als 30 anys.
- S'haurien de mantenir les campanyes de formació i difusió als professionals a la població general.
- S'hauria de dur a terme un control de qualitat centralitzat de les citologies per garantir la seva reproductibilitat.
- Una auditoria individualitzada dels casos de carcinoma invasor detectats podria ajudar a identificar elements de millora en una malaltia majoritàriament prevenible.
- Els efectes adversos del maneig de les lesions intraepitelials del coll d'úter no s'han mesurat en aquest treball però seria important poder-ne avaluar l'impacte.
- Monitoritzar la universalitat dels sistemes d'informació de proves de cribatge en les eCAP.
- El treball, en curs, sobre la millora de la captació de dones amb un cribatge inadequat pot ajudar a definir les estratègies de contacte més factible amb la població diana⁶

(6) Acera et al. 2013 sotmès per publicació



10.-Bibliografia

- Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJ, Poljak M, Ogilvie G, Koliopoulos G, Naucle P, Sankaranarayanan R, Peto J. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine*. 2012 Nov 20;30 Suppl 5:F88-99. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.06.095. PubMed PMID: 23199969.
- Burger EA, Ortendahl JD, Sy S, Kristiansen IS, Kim JJ. Cost-effectiveness of cervical cancer screening with primary human papillomavirus testing in Norway. *Br J Cancer*. 2012 Apr 24;106(9):1571-8. doi: 10.1038/bjc.2012.94. Epub 2012 Mar 22. PubMed PMID: 22441643; PubMed Central PMCID: PMC3341862.
- Canfell K, Chesson H, Kulasingam SL, Berkhof J, Diaz M, Kim JJ. Modeling preventative strategies against human papillomavirus-related disease in developed countries. *Vaccine*. 2012 Nov 20;30 Suppl 5:F157-67. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.06.091. PubMed PMID: 23199959.
- Castanon A, Ferryman S, Patnick J, Sasieni P. Review of cytology and histopathology as part of the NHS Cervical Screening Programme audit of invasive cervical cancers. *Cytopathology*. 2012 Feb;23(1):13-22. doi: 10.1111/j.1365-2303.2011.00948.x. PubMed PMID: 22243289.
- Castellsagué X, Iftner T, Roura E, Vidart JA, Kjaer SK, Bosch FX, Muñoz N, Palacios S, San Martín Rodríguez M, Serradell L, Torcel-Pagnon L, Cortes J; for the CLEOPATRE Spain Study Group. Prevalence and Genotype Distribution of Human Papillomavirus Infection of the Cervix in Spain: the CLEOPATRE Study. *J Med Virol*. 2012 Jun; 84(6): 947-56.
- Castle PE, de Sanjosé S, Qiao YL, Belinson JL, Lazcano-Ponce E, Kinney W. Introduction of human papillomavirus DNA screening in the world: 15 years of experience. *Vaccine*. 2012 Nov 20;30 Suppl 5:F117-22. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.05.071. PubMed PMID: 23199954.
- Cutts FT, Franceschi S, Goldie S, Castellsague X, de Sanjose S, Garnett G, Edmunds WJ, Claeys P, Goldenthal KL, Harper DM, Markowitz L. Human papillomavirus and HPV vaccines: a review. *Bull World Health Organ*. 2007 Sep;85(9):719-26. Review. PubMed PMID: 18026629; PubMed Central PMCID: PMC2636411
- de Kok IM, van Rosmalen J, Dillner J, Arbyn M, Sasieni P, Iftner T, van Ballegooijen M. Primary screening for human papillomavirus compared with Cytology screening for cervical cancer in European settings: cost effectiveness analysis based on a Dutch microsimulation model. *BMJ*. 2012 Mar 5;344:e670. doi: 10.1136/bmj.e670. PubMed PMID: 22391612; PubMed Central PMCID: PMC3293782.
- Díaz M, de Sanjose S, Ortendahl J, O'Shea M, Goldie SJ, Bosch FX, Kim JJ. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination and screening in Spain. *Eur J Cancer*. 2010 Nov;46(16):2973-85. doi: 10.1016/j.ejca.2010.06.016. Epub 2010 Jul 16. PubMed PMID: 20638840.
- Dillner J. Primary human papillomavirus testing in organized cervical screening. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2013, 25:11–16
- Esteban K, Clèries R, Ribes J. El càncer a Catalunya 1993-2020. Pla Director d'Oncologia. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Informe tècnic.
- Franco EL, de Sanjosé S, Broker TR, Stanley MA, Chevarie-Davis M, Isidean SD, Schiffman M. Human papillomavirus and cancer prevention: gaps in knowledge and prospects for research, policy, and advocacy. *Vaccine*. 2012 Nov 20;30 Suppl 5:F175-82. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.06.092. PubMed PMID: 23199961.
- Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Protocol de les activitats per al cribratge del càncer de coll uterí a l'Atenció Primària. Direcció General de Planificació i Avaluació. Barcelona, 2006.



- Goldie SJ, Kim JJ, Myers E. Chapter 19: Cost-effectiveness of cervical cancer screening. *Vaccine*. 2006 Aug 31;24 Suppl 3:S3/164-70. Epub 2006 Jun 22. Review. PubMed PMID: 16950004.
- Ibáñez R, Moreno-Crespi J, Sardà M, Autonell J, Fibla M, Gutiérrez C, Lloveras B, Alejo M, Català I, Alameda F, Casas M, Bosch FX, de Sanjosé S. Prediction of cervical intraepithelial neoplasia grade 2+ (CIN2+) using HPV DNA testing after a diagnosis of atypical squamous cell of undetermined significance (ASC-US) in Catalonia, Spain. *BMC Infect Dis*. 2012 Jan 26;12:25. doi: 10.1186/1471-2334-12-25. PubMed PMID: 22280073; PubMed Central PMCID: PMC3332282.
- Katki HA, Kinney WK, Fetterman B, Lorey T, Poitras NE, Cheung L, Demuth F, Schiffman M, Wacholder S, Castle PE. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: a population-based study in routine clinical practice. *Lancet Oncol*. 2011 Jul;12(7):663-72. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70145-0. Epub 2011 Jun 16. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2011 Aug;12(8):722. PubMed PMID: 21684207; PubMed Central PMCID: PMC3272857.
- Kim JJ, Brisson M, Edmunds WJ, Goldie SJ. Modeling cervical cancer prevention in developed countries. *Vaccine*. 2008 Aug 19;26 Suppl 10:K76-86. doi:10.1016/j.vaccine.2008.06.009. Review. PubMed PMID: 18847560; PubMed Central PMCID: PMC2769256.
- Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, Hesselink AT, Franco EL, Ronco G, Arbyn M, Bosch FX, Cuzick J, Dillner J, Heideman DA, Snijders PJ. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer*. 2009 Feb 1;124(3):516-20. doi: 10.1002/ijc.24010. PubMed PMID: 18973271; PubMed Central PMCID: PMC2789446
- Memoria CATSALUT2011, Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.
- Muñoz N, Franco EL, Herrero R, Andrus JK, de Quadros C, Goldie SJ, Bosch FX. Recommendations for cervical cancer prevention in Latin America and the Caribbean. *Vaccine*. 2008 Aug 19;26 Suppl 11:L96-L107. doi:10.1016/j.vaccine.2008.05.062. Review. PubMed PMID: 18945407.
- Poljak M, Cuzick J, Kocjan BJ, Iftner T, Dillner J, Arbyn M. Nucleic acid tests for the detection of alpha human papillomaviruses. *Vaccine*. 2012 Nov 20;30 Suppl 5:F100-6. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.04.105. Review. PubMed PMID: 23199952.
- Puig-Tintoré LM, Castellsagué X, Torné A, de Sanjosé S, Cortés J, Roura E, Méndez C, Bosch FX. 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 Apr;12(2):82-9. doi: 10.1097/LGT.0b013e3181599c16. PubMed PMID: 18369300.
- Rijkaart DC, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Bulkman NW, Heideman DA, Kenter GG, Cuzick J, Snijders PJ, Meijer CJ. Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012 Jan;13(1):78-88. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70296-0. Epub 2011 Dec 14.
- Rodríguez-Salés V, Roura E, Ibáñez R, Peris M, Bosch FX, Coma E, de Sanjosé S. Cobertura del cribado de càncer de coll uterí en Catalunya 2008-2011 en el sistema nacional de revisió).
- Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, Ghiringhello B, Girlando S, Gillio-Tos A, De Marco L, Naldoni C, Pierotti P, Rizzolo R, Schincaglia P, Zorzi M, Zappa M, Segnan N, Cuzick J; New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) Working Group. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled



- trial. *Lancet Oncol.* 2010 Mar;11(3):249-57. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70360-2. Epub 2010 Jan 18.
- Sasieni P, Castanon A. Dramatic increase in cervical cancer registrations in young women in 2009 in England unlikely to be due to the new policy not to screen women aged 20-24. *J Med Screen.* 2012;19(3):127-32. doi: 10.1258/jms.2012.012081. PubMed PMID: 23093730.
 - Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage JC, Castle PE. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2011 Mar 2;103(5):368-83. doi: 10.1093/jnci/djq562. Epub 2011 Jan 31. Review. PubMed PMID: 21282563; PubMed Central PMCID: PMC3046952.
 - Wentzensen N, Schwartz L, Zuna RE, Smith K, Mathews C, Gold MA, Allen RA, Zhang R, Dunn ST, Walker JL, Schiffman M. Performance of p16/Ki-67 immunostaining to detect cervical cancer precursors in a colposcopy referral population. *Clin Cancer Res.* 2012 Aug 1;18(15):4154-62. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0270. Epub 2012 Jun 6. PubMed PMID: 22675168.
 - Wentzensen N, Walker J, Schiffman M, Yang HP, Zuna RE, Dunn ST, Allen RA, Zhang R, Sherman M, Gold MA, Wang SS. Heterogeneity of high-grade cervical intraepithelial neoplasia related to HPV16: implications for natural history and management. *Int J Cancer.* 2013 Jan 1;132(1):148-54. doi: 10.1002/ijc.27577. Epub 2012 Apr 30. PubMed PMID: 22488167; PubMed Central PMCID: PMC3409928.
 - Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189(1):12-19.



11.-Annexos:

Annex 1. Relació dels principals centres ASSIRs de Catalunya amb els seus proveïdors sanitaris.

REGIÓ SANITARIA	SECTOR/ASSIR	PROVEÏDOR SANITARI
BARCELONA	BARCELONA CIUTAT	
	ASSIR Dreta	Institut Català de la Salut
	ASSIR Muntanya	
	ASSIR Esquerra	
	ASSIR Litoral	Parc de Salut Mar
	ASSIR Les Corts	Gesclínic, SA
	ASSIR Maragall	Hospital Sta. Creu i St. Pau
	VALLÈS OCCIDENTAL OEST	
	ASSIR Rubí/Terrassa	Consorti Sanitari de Terrassa
	ASSIR Rubí/Terrassa /Sant Cugat	Mútua de Terrassa
	VALLÈS OCCIDENTAL EST	
	ASSIR Sabadell	Institut Català de la Salut
	ASSIR Cerdanyola i Ripollet	
	VALLÈS ORIENTAL	
	ASSIR Granollers	Institut Català de la Salut
	ASSIR Mollet	
	BARCELONÈS NORD I MARESME	
	ASSIR El Maresme	Institut Català de la Salut
	ASSIR El Masnou	
	ASSIR Badalona-St.Adrià	
	ASSIR La Mina	
	ASSIR Sta Coloma Gramanet	
	ASSIR Badalona (Mare de Deu de Lorda)	Badalona Serveis Assistencials, SA
	ALT PENEDEÈS-GARRAF	
	ASSIR Alt Penedès	Institut Català de la Salut
	ASSIR Garraf	
	BAIX LLOBREGAT NORD	
ASSIR Baix Llobregat Nord	Institut Català de la Salut	
LLOBREGAT CENTRE-LITORAL I L'HOSPITALET		
ASSIR Baix Llobregat Centre	Institut Català de la Salut	
ASSIR Delta-Llobregat		
CATALUNYA CENTRAL	SOLSONÈS-BAGES-BERGUEDÀ	
	ASSIR Berguedà-Solsonès	Institut Català de la Salut
	ASSIR Bages	
	ANOIA	
	ASSIR Anoia	Institut Català de la Salut
	OSONA	
	ASSIR Osona	Institut Català de la Salut
GIRONA	GIRONA NORD	
	ASSIR Garrotxa	Fundació Privada Hospital Sant Jaume d'Olot
	ASSIR Alt Empordà	Hospital de Figueres Fundació privada
	ASSIR Baix Empordà	Serveis de Salut Integrats del Baix Empordà
	ASSIR Ripollès	Fundació Hospital de Campdevànol
	GIRONA SUD	
	ASSIR Selva Interior	Institut d'Assistència Sanitària
	ASSIR Gironès-Pla de l'Estany	Institut Català de la Salut
LLEIDA	ASSIR Selva Marítima	Corporació de Salut del Maresme i La Selva
	LLEIDA	
	ASSIR Urgell-Segarra-Noguera	Institut Català de la Salut
ASSIR Segrià-Garrigues-PlaUrgell		
ALT PIRINEU-ARAN	ALT PIRINEU	
	ASSIR Lleida Nord	Institut Català de la Salut
	ASSIR Cerdanya	Fundació Privada de l'Hospital de Puigcerdà
	ARAN	
CAMP DE TARRAGONA	ASSIR Aran	Servei Aranès de la Salut
	ALT CAMP-CONCA DE BARBERÀ	
	ASSIR Alt Camp-Conca de Barberà	Consorti de Salut i social de Catalunya
	TARRAGONÈS	
	ASSIR Tarragona - Valls	Institut Català de la Salut
	BAIX PENEDEÈS	
	ASSIR El Vendrell	Fundació Hospital de Sant Pau i Santa Tecla
BAIX CAMP-PRIORAT		
TERRES DE L'EBRE	ASSIR Reus-Altebrat	Institut Català de la Salut
	TERRES DE L'EBRE	
TERRES DE L'EBRE	ASSIR Terres de l'Ebre	Institut Català de la Salut

Memòria 2011 CatSalut, Generalitat de Catalunya.

Annex 2. Relació dels principals centres ASSIRs amb el seus laboratoris de referència per les proves de cribratge de càncer de coll uterí.

REGIÓ SANITÀRIA	SECTOR/ASSIR	LABORATORI DE REFERÈNCIA PRINCIPALS PROVES DE CRIBRATGE	
		CITOLGIES	VPH
BARCELONA	BARCELONA CIUTAT		
	ASSIR Dreta	Laboratori Bon Pastor	Laboratori Bon Pastor
	ASSIR Muntanya	Laboratori Bon Pastor/ Vall d'Hebron	Laboratori Bon Pastor/Vall d'Hebron
	ASSIR Esquerra	Laboratori Bon Pastor	Laboratori Bon Pastor
	ASSIR Litoral	Hospital de Mar	Hospital de Mar
	ASSIR Les Corts	Hospital Clinic	Hospital Clinic
	ASSIR Maragall	Hospital Sta. Creu i St. Pau	Hospital Sta. Creu i St. Pau
	VALLÈS OCCIDENTAL OEST		
	ASSIR Rubí/Terrassa	Hospital de Terrassa	Consorci Sanitari Parc Taulí
	ASSIR Rubí/Terrassa /Sant Cugat	Hospital Mútua de Terrassa	Consorci Sanitari Parc Taulí
	VALLÈS OCCIDENTAL EST		
	ASSIR Sabadell	Consorci Sanitari Parc Taulí	Consorci Sanitari Parc Taulí
	ASSIR Cerdanyola i Ripollet	Consorci Sanitari Parc Taulí /Bon Pastor	Consorci Sanitari Parc Taulí /Bon Pastor
	VALLÈS ORIENTAL		
	ASSIR Granollers	Hospital General de Granollers	Laboratori CAP Dr. Robert
	ASSIR Mollet	Hospital de Granollers	Laboratori CAP Dr. Robert
	BARCELONÈS NORD I MARESME		
	ASSIR El Maresme	Hospital Mataró / Laboratori Echevarne	Laboratori CAP Dr. Robert
	ASSIR El Masnou	Hospital Germans Trias i Pujol	Laboratori CAP Dr. Robert
	ASSIR Badalona-St.Adrià	Hospital Germans Trias i Pujol	Laboratori CAP Dr. Robert
	ASSIR La Mina	Laboratori Bon Pastor	Laboratori Bon Pastor
	ASSIR Sta Coloma Gramanet	Hospital Germans Trias i Pujol	Laboratori CAP Dr. Robert
	ASSIR Badalona (Mare de Deu de Lorda)	Hospital Germans Trias i Pujol	Laboratori CAP Dr. Robert
	ALT PENEDEÈS-GARRAF		
	ASSIR Alt Penedès	Hospital Sant Camil	Hospital universitari de Bellvitge
	ASSIR Garraf	Consorci Laboratori Igualada	Hospital universitari de Bellvitge
	BAIX LLOBREGAT NORD		
	ASSIR Baix Llobregat Nord	Hospital universitari de Bellvitge	Hospital universitari de Bellvitge
	LLOBREGAT CENTRE-LITORAL I L'HOSPITALET		
	ASSIR Baix Llobregat Centre	Consorci Laboratori Igualada/Hospital universitari de Bellvitge/Hospital Moisès Broggi	Hospital universitari de Bellvitge
	ASSIR Delta-Llobregat	Hospital universitari de Bellvitge/Consorci Sanitari Integral	Hospital universitari de Bellvitge
CATALUNYA CENTRAL	SOLSONÈS-BAGES-BERGUEDÀ		
	ASSIR Berguedà-Solsonès	Hospital Althaia	Consorci Hospitalari de Vic
	ASSIR Bages	Hospital Althaia	Consorci Hospitalari de Vic
	ANOIA		
	ASSIR Anoia	Consorci Laboratori Igualada	Hospital universitari de Bellvitge
	OSONA		
	ASSIR Osona	Consorci Hospitalari de Vic	Consorci Hospitalari de Vic
GIRONA	GIRONA NORD		
	ASSIR Garrotxa	Laboratori privat	Hospital universitari Josep Trueta
	ASSIR Alt Empordà	Hospital de Figueres	Hospital universitari Josep Trueta
	ASSIR Baix Empordà	Hospital de Palamós	Hospital universitari Josep Trueta
	ASSIR Ripollès	Hospital universitari Josep Trueta	Hospital universitari Josep Trueta
	GIRONA SUD		
	ASSIR Selva Interior	Laboratori privat	Hospital universitari Josep Trueta
	ASSIR Gironès-Pla de l'Estany	Hospital universitari Josep Trueta	Hospital universitari Josep Trueta
	ASSIR Selva Marítima	Corporació de Salut del Maresme i la Selva	Hospital universitari Josep Trueta
LLEIDA	LLEIDA		
	ASSIR Urgell-Segarra-Noguera	Hospital universitari Arnau de Vilanova	Hospital universitari Arnau de Vilanova
	ASSIR Segrià-Garrigues-PlaUrgell	Hospital universitari Arnau de Vilanova	Hospital universitari Arnau de Vilanova
ALT PIRINEU-ARAN	ALT PIRINEU		
	ASSIR Lleida Nord	Hospital universitari Arnau de Vilanova	Hospital universitari Arnau de Vilanova
	ASSIR Cerdanya	Hospital Althaia	Consorci Hospitalari de Vic
	ARAN		
	ASSIR Aran	Laboratori privat	Laboratori privat
CAMP DE TARRAGONA	ALT CAMP-CONCA DE BARBERÀ		
	ASSIR Alt Camp-Conca de Barberà	Pius hospital de Valls	Hospital universitari Joan XXIII
	TARRAGONÈS		
	ASSIR Tarragona - Valls	Hospital universitari Joan XXIII	Hospital universitari Joan XXIII
	BAIX PENEDEÈS		
	ASSIR El Vendrell	Hospital de Sant Pau i Santa Tecla	Hospital universitari Joan XXIII
	BAIX CAMP-PRIORAT		
	ASSIR Reus-Altebrat	Hospital universitari Joan XXIII	Hospital universitari Joan XXIII
TERRES DE L'EBRE	TERRES DE L'EBRE		
	ASSIR Terres de l'Ebre	Hospital Verge de la Cinta	Hospital Verge de la Cinta

Annex 3. Full de petició per a la determinació del VPH.

VPH 03

PETICIÓ DE DETERMINACIÓ DEL VIRUS DEL PAPIL·LOMA HUMÀ

IMPORTANT: LA PROVA NO ES REALITZARÀ SI NO S'HAN EMPLENAT TOTES LES DADES CORRECTAMENT

<i>Dades de la dona</i>		<i>Omplir en cas de falta d'etiqueta o dades incompletes</i>	
ETIQUETA		Nom: Cognoms: Data naixement: Centre: Codi d'identificació personal (CIP):	
<i>Dades del laboratori</i>		<i>Omplir en cas de falta d'etiqueta o dades incompletes</i>	
ETIQUETA		Laboratori de recepció: Data recepció de la mostra: Número de mostra:	
Professional sol·licitant: _____			
Centre de recollida de la mostra: _____		Unitat productiva: _____	
<i>Dades - Motiu de la petició (a omplir pel professional sanitari)</i>			
DATA RECOLLIDA DE LA MOSTRA (dd/mm/aa) ____ / ____ / ____		EDAT DE LA DONA (anys) ____	
ORIGEN DE LA MOSTRA (Marcar amb una x l'opció corresponent)		TAMBÉ S'HA PRES MOSTRA PER A CITOLOGIA (Marcar amb una x l'opció corresponent)	
☐ Coll d'úter ☐ Altres:.....		☐ Sí ☐ No	
MEDI DE TRANSPORT DE LA MOSTRA (Marcar amb una x l'opció corresponent)			
☐ HC2 raspallet ☐ Medi citologia líquida ☐ Altres, especificar:.....			
MOTIU DE LA DETERMINACIÓ (Marcar amb una x només una opció)			
☐ Cribratge inadequat ☐ ASC-US ☐ Altres situacions. Cal indicació mèdica justificada. Especificar:..... ☐ Control post-tractament (Omplir data) Data tractament quirúrgic: ____ / ____ / ____ ☐ Seguiment VPH previ positiu			
ANTECEDENTS: ÚLTIMA CITOLOGIA		ANTECEDENTS: ÚLTIMA PROVA VPH	
Data última citologia (dd/mm/aa): ____ / ____ / ____		Data últim VPH (dd/mm/aa): ____ / ____ / ____	
Resultat última citologia (Marcar amb una x l'opció corresponent):		Resultat últim VPH (Marcar amb una x l'opció corresponent):	
☐ Citologia prèvia però amb resultats o data incerta.		☐ Positiu	
☐ Sense citologia prèvia ☐ Normal		☐ Negatiu	
☐ ASC-US ☐ LSIL		☐ Sense VPH previ	
☐ Altres, especificar: ☐ HSIL			
A EMPLENAR PEL LABORATORI		RESULTATS:	
PATÒLEG I TÈCNIC RESPONSABLES:		☐ Positiu RLU/CO: ☐ Negatiu ☐ No valorable	

Annex 4. Activitat del número de citologies i proves de VPH realitzades registrades en el SISAP independentment del centre gestor durant el període 2008-2011.

Grups d'edat	Any 2008		Any 2009		Any 2010		Any 2011	
	Número de citologies	Número de VPH	Número de citologies	Número de VPH	Número de citologies	Número de VPH	Número de citologies	Número de VPH
15-24	20.737	753	21.148	1.027	25.365	1.184	24.815	1.269
25-39	69.992	2.506	82.870	3.382	82.944	3.603	81.548	3.866
40-65	85.519	7.581	100.361	10.374	100.061	12.040	98.007	13.518
66-69	4.085	446	4.912	662	4.766	920	4.290	823
>69	2.974	481	2.926	498	2.541	622	2.293	695
25-65	155.511	10.087	183.231	13.756	183.005	15.643	179.555	17.384
TOTAL	183.307	11.767	215.217	15.943	215.677	18.369	210.953	20.171

Nota: CI95%: Interval de confiança al 95%.



Annex 5. Relació dels EAP/ABS/ASSIRs inclosos en les anàlisi de dades procedents del SISAP distribuïts per regió sanitària.

1) BARCELONA (CIUTAT):

ASSIR Dreta: ASSIR Gràcia-Horta-Guinardó, ABS Barcelona-6B (Vila de Gràcia), EAP Barcelona-6A (Joanic), EAP Barcelona-7A (Sanhelly), EAP Barcelona -9A (La Sagrera).

ASSIR Esquerre: ASSIR Eixample, ASSIR Sants-Montjuïc, ABS Barcelona-2A (St. Antoni), ABS Barcelona-2B (Via Roma), ABS Barcelona-2D (Universitat), ABS Barcelona-2H (Pg. St. Joan), ABS Barcelona-3B (Poble Sec), ABS Barcelona-3C (Dr. Carles Ribes), ABS Barcelona-3D (Bordeta Magòria/Consell de Cent), Barcelona -3E (Sants), EAP Barcelona-3H (La Marina), EAP Barcelona-3G (Numància), ABS Barcelona-4A (Montnegre), ABS Barcelona-4B (Les Corts-Pedralbes), ABS Barcelona-5A (Marc Aureli), ABS Barcelona-5B (Sant Elies).

ASSIR Muntanya: ASSIR Horta, ASSIR Montcada I Reixac, ASSIR Nou Barris, ASSIR Sant Andreu, ABS Barcelona-7C (El Carmel), ABS Barcelona-7D (Horta), EAP Barcelona-7E (CAP Sant Rafael), ABS Barcelona-7F (Horta), EAP Barcelona-8A (Turó), ABS Barcelona-8B (Porta), EAP Barcelona-8C (Turó), ABS Barcelona-8D (Prosperitat), ABS Barcelona-8E (Verdú), EAP Barcelona-8F (Guineueta), ABS Barcelona-8G (Roquetes), ABS Barcelona -8H (Ciutat Meridiana), ABS Barcelona-8I (Trinitat Nova-Chafarinas), Cotxeres De Borbó Barcelona 8-J, ABS Barcelona-9E (Bon Pastor), ABS Barcelona-9F(Trinitat Vella/Via Barcino), ABS Barcelona-9G (St. Andreu Est), ABS Montcada I Reixac.

2) BARCELONA (NORD):

ASSIR Cerdanyola-Ripollet: ASSIR Cerdanyola, EAP Badia, EAP Barberà Del Vallès, EAP Cerdanyola-1 (Serra Parera), EAP Cerdanyola-2 (Canaletes-Fontetes), EAP Cerdanyola-Ripollet-La Farigola, EAP Ripollet-1, EAP Ripollet-2.

ASSIR Granollers: ASSIR Granollers, EAP Alt Mogent, EAP Caldes De Montbui, EAP Cardedeu, EAP Granollers-1 Oest (Canovelles), EAP Granollers-2 Nord (Franqueses/Corró), EAP Granollers-3 Centre, EAP Granollers-4 Sud (St. Miquel), EAP La Garriga, EAP Montornès/Montmeló, EAP Sant Celoni, EAP Vall De Tenes.

ASSIR Mollet: ASSIR Mollet, EAP La Llagosta, EAP Martorelles, EAP Mollet Vallès-1 Est (Can Pantiquet), EAP Mollet Vallès-2 Oest(Plana Lledó), EAP Parets Del Vallès, EAP Sta. Perpètua De Mogoda.

ASSIR Santa Coloma de Gramenet: ASSIR Sta. Coloma de Gramenet, ABS Sta. Coloma de Gramenet -1 (Can Mariné), EAP Sta. Coloma de Gramenet -2 (Barri Llatí), ABS Sta. Coloma de Gramenet (Singuerlin), ABS Sta. Coloma de Gramenet -4 (Riu Nord-Riu Sud), ABS Sta. Coloma de Gramenet-5 (Sta. Rosa), ABS Sta. Coloma de Gramenet -6 (Fondo).

ASSIR Badalona-Sant Adrià: ASSIR Badalona (Cassagemes), EAP Badalona-2, ABS Badalona-4 (Gorg), ABS Badalona-5 (St. Roc), ABS Badalona-6 (Llefià), ABS Badalona-7B (La Salut), EAP Badalona-11, ABS El Masnou, ABS St. Adrià Del Besòs-1(Dr. Barraquer), CAP II Dr. Barraquer, EAP Ocata-Teià.

ASSIR El Maresme-Mataró: ASSIR Ronda Prim, ABS Arenys de Mar, ABS Canet de Mar, ABS Mataró-1 (La Riera), EAP Mataró-3 (Perú), ABS Mataró -5 (Ronda Cerdanya), ABS Mataró-6



(Ronda Gatassa), ABS Mataró -7 (Ronda Prim), ABS Pineda de Mar, ABS Premià de Mar, ABS St. Andreu de Llavaneres, ABS Tordera, ABS Vilassar de Dalt, ABS Vilassar de Mar.

ASSIR Consorci Sanitari de Terrassa: Centre gestionat per un proveïdor diferent al ICS.

ASSIR La Mina: ASSIR La Mina, ABS St. Adrià de Besòs-2 (La Mina). *(Nota: Per l'enquesta aquest ASSIR el considerem a BCN ciutat, però en la informació que sempre hem tingut per les anàlisis pertany a BCN nord. Però crec recordar que a partir del 2011, l'haurem de considerar BCN ciutat).*

ASSIR Sabadell: ASSIR Sabadell, ABS Castellar del Vallès, EAP Sabadell-1A (Centre), EAP Sabadell-1B (Sant Oleguer), ABS Sabadell-2 (Creu Alta), ABS Sabadell-3A (Ca N'orriac), ABS Sabadell-3B (Nord), EAP Sabadell-4A, ABS Sabadell-5 (Lepant), ABS Sabadell-6 (Creu de Barberà), ABS Sabadell-7 (Torre Romeu), EAP Palau-Solità i Plegamans, EAP Polinyà-Sentmenat, EAP St. Quirze del Vallès.

3) BARCELONA (SUD):

ASSIR Alt Penedès: ASSIR Alt Penedès, ABS Penedès Rural, ABS St. Sadurní d'anoia, ABS Vilafranca del Penedès.

ASSIR Garraf: ASSIR Garraf, ABS Cubelles-Cunit, ABS Garraf Rural, ABS Sitges, ABS Vilanova i la Geltrú-1, ABS Vilanova i la Geltrú-2, EAP Vilanova la Geltrú 3 (Cap Baix a Mar).

ASSIR Delta del Llobregat: ASSIR Baix Llobregat Litoral, SDPI Castelldefels, ABS Castelldefels-1 (El Castell), EAP Castelldefels-2, ABS Gavà-1, ABS Gavà-2, ABS St. Boi de Llobregat-1 (Cap Montclar), ABS St. Boi de Llobregat-2 (Molí Nou), ABS St. Boi de Llobregat-3 (Camps Blancs), ABS St. Boi de Llobregat-4, ABS Viladecans-1, ABS Viladecans-2, EAP Begues (Pou Torre), EAP St. Vicenç dels Horts-1 (Vila Vella), EAP St. Vicenç dels Horts-2 (El Serral).

ASSIR Baix Llobregat Centre: ASSIR 8 de Març, Unitat de Planificació Familiar St. Feliu, ABS Cornellà de Llobregat-1 (Martí Julià), ABS Cornellà de Llobregat-2 (Sant Ildefons), ABS Cornellà de Llobregat-3 (Gavarrà), ABS Cornellà de Llobregat-4 (Mn. Jaume Soler), ABS Esplugues de Llobregat-1 (Can Vidalet), ABS Esplugues de Llobregat-2 (Lluís Millet), ABS Molins de Rei, ABS St. Feliu de Llobregat-1 (El Pla), ABS St. Feliu de Llobregat-2 (Rambla), EAP Sant Joan Despí-1, ABS St. Joan Despí-2 (Les Planes), ABS St. Just Desvern, ABS Vallirana, EAP Corbera de Llobregat.

ASSIR Baix Llobregat Nord: Unitat de Planificació Familiar Martorell, ABS Esparreguera, ABS Martorell, ABS St. Andreu de la Barca, EAP Abrera, EAP Martorell Rural, EAP Pallegà.

ASSIR El Prat: ASSIR El Prat, ABS EL Prat de Llobregat-1, ABS EL Prat de Llobregat-2 (St. Cosme i St. Damià), ABS EL Prat de Llobregat-3 (Pujol i Capçada).

ASSIR L'Hospitalet de Llobregat: ASSIR L'Hospitalet de Llobregat, ABS L'Hospitalet de Llobregat-1 (Centre), ABS L'Hospitalet de Llobregat-2 (Sant Josep), ABS L'Hospitalet de Llobregat-5 (Sta. Eulàlia Nord), ABS L'Hospitalet de Llobregat-6 (Sta. Eulàlia Sud), ABS L'Hospitalet de Llobregat-7 (Florida Nord), ABS L'Hospitalet de Llobregat-8 (Florida Sud), ABS L'Hospitalet de Llobregat-9 (Pubilla Cases), ABS L'Hospitalet de Llobregat-10 (Can Serra), ABS L'Hospitalet de Llobregat-11 (Gornal), ABS L'Hospitalet de Llobregat-12 (Bellvitge). *(Nota: Els ASSIR d'Hospitalet i el Prat no els considerem com a tals a l'enquesta. Però aquí estan correctes).*



4) CATALUNYA CENTRAL:

ASSIR Anoia: ABS Anoia Rural, ABS Calaf, ABS Capellades, ABS Igualada Urbana, ABS Igualada 2, ABS Piera, ABS Sta. Coloma de Queralt, ABS Sta. Margarida de Montbui, ABS Vilanova del Camí.

ASSIR Osona: ASSIR Osona, ABS La Vall De Ges (Torelló), ABS Lluçanés, ABS Manlleu, ABS St. Hipòlit de Voltregà, ABS St. Quirze de Besora, ABS Sta. Eugenia de Berga, ABS Tona, ABS Vic-1 Nord, EAP Roda De Ter.

ASSIR Bages-Solsonès: ASSIR Bages, ABS Artès, ABS Cardona, ABS Manresa-2 (Plaça Catalunya), ABS Manresa-4 (Sagrada Família), ABS Moià (Castellterçol), ABS Montserrat, ABS Navarcles/St. Fruitós del Bages, ABS Navàs/Balsareny, ABS Sallent, ABS St. Joan de Vilatorrada, ABS St. Vicenç de Castellet, ABS Súria.

ASSIR Berguedà: ASSIR Berguedà, ABS Alt Berguedà (Guardiola De Berguedà), ABS Baix Berguedà (Gironella/Puig Reig), ABS Berga.

5) GIRONA:

ASSIR Gironès-Pla de l'Estany: ASSIR Gironès-Pla de l'estany, ABS Banyoles, ABS Celrà, ABS Girona-1(Sta. Clara), ABS Girona-2 (Can Gibert del Plà), ABS Girona-3 (Vilarroja/Montilivi), ABS Girona-4 (Dr. Joan Vilaplana), ABS Sarrià de Ter.

6) CAMP DE TARRAGONA:

ASSIR Tarragona-Valls: ASSIR Tarragona, ABS Alt Camp Est, ABS Constantí, ABS El Morell, ABS Montblanc, ABS Salou, ABS Tarragona-1 (Bonavista-La Canonja), ABS Tarragona-2 (Torreforta), EAP Tarragona-3 (Jaume I), ABS Tarragona-5 (Sant Pere i Sant Pau), ABS Tarragona-6 (Tàrraco), ABS Tarragona-7 (Salvador/Pallaressos), ABS Valls Urbà.

ASSIR El Vendrell: ASSIR Reus, ABS Cornudella de Montsant, ABS Falset, ABS Les Borges del Camp, ABS Montroig del Camp, ABS Reus-1, ABS Reus-2 (Sant Pere), ABS Reus-3, ABS Reus-4 (Rambla Miró).

7) TERRES DE L'EBRE:

ASSIR Terres de l'Ebre: ASSIR Terres De L'Ebre, ABS Ametlla de Mar-El Perelló, ABS Amposta, ABS Deltebre, ABS Flix, ABS L'Aldea-Camarles-L'Ampolla, ABS Mora La Nova/Mora d'Ebre, ABS St. Carles De La Ràpita, ABS Terra Alta (Gandesa), ABS Tortosa-1 Est, ABS Tortosa-2 Oest, ABS Ulldecona (La Sènia).

8) LLEIDA:

ASSIR Urgell, Segarra, Noguera: ABS Agramunt, ABS Alfarràs-Almenar, ABS Artesa de Segre, ABS Balaguer, ABS Bellpuig, ABS Cervera, ABS Pla d'Urgell, ABS Ponts, ABS Tàrrega, GSS-Hospital de Santa Maria/Hospital de Pallars.

ASSIR Segrià, Garrigues, Pla Urgell: ASSIR Lleida, EAP Lleida-1 (Rambla Ferran), EAP Lleida Rural 2 Sud, EAP Lleida-2 (Cap Primer De Maig), EAP Lleida-3 (Eixample), EAP Lleida-4 (Balàfia-



Pardinyes), EAP Lleida-5 (Cappont), ABS Lleida-6 (Bordeta-Magraners), CAP II Prat De La Riba, EAP Alcarràs, EAP Almacelles, EAP La Granadella, EAP Les Borges Blanques, EAP Seròs, Hospital Arnau De Vilanova.

9) ALT PIRINEU I ARAN:

ASSIR Lleida Nord: EAP Alt Urgell Sud, EAP Alta Ribagorça, EAP Pallars Sobirà, EAP Pobla De Segur, EAP Seu d'Urgell, EAP Tremp.



Annex 6. Enquesta sobre l'organització del procés de cribratge de càncer de coll uterí a l'atenció primària, realitzada als centres ASSIRs.

ORGANITZACIÓ DEL PROCÉS DE CRIBRATGE DE CÀNCER DE COLL UTERÍ A L'ATENCIÓ PRIMÀRIA: CENTRES D'ATENCIÓ SEXUAL I REPRODUCTIVA (ASSIR).

Aquest qüestionari té com a objectiu obtenir una visió global de l'organització, els circuits, i les intervencions que es realitzen en l'atenció primària de salut en relació al cribratge de càncer de coll uterí per tal d'identificar àrees de millora.

INFORMACIÓ CENTRE

Nom ASSIR:

Municipi:

Entitat Gestora:

Regió Sanitària:

INFORMACIÓ PERSONA QUE RESPON QUESTIONARI

L'enquesta s'adreçarà al coordinador/a del ASSIR

Especialitat del professional que respon l'enquesta:

- ☐ llevadora
- ☐ obstetra -ginecòleg
- ☐ metge de família
- ☐ infermera

1.- Marqueu amb una X els professionals sanitaris i/o personal auxiliar i administratiu del centre que majoritàriament realitzen cadascuna de les actuacions assenyalades, entenent que no són exclusives.

	llevadora	obstetra- ginecòleg	metge família	infermera	auxiliar clínica	administratiu
Identificació i captació de les dones						
Programació visites						
Pressa de mostres						
Revisió resultats citologia						
Revisió resultats VPH						
Informació resultats a la dona						
Informació i educació sanitària						



2.- Hi ha unificació de criteris, per part dels professionals, per a seguir un mateix protocol de cribratge de càncer de coll uterí?

Marqueu amb una X la/es casella/es corresponent/s

☐ Si

Marqueu amb una X quin/s protocol/s de cribratge de càncer de coll uterí s'utilitza/en

- ☐ *Protocol de les Activitats pel Cribratge de Càncer de Coll Uterí a l'Atenció Primària a Catalunya.*
- ☐ *Protocol de l'Asociación Española de Ginecología y Obstetricia*
- ☐ *Protocol de l'Asociación Española de Colposcopia y Patología Cervical.*
- ☐ *Altres: especificar.....*

☐ No

☐ No ho sé

3.- Els professionals tenen accés al Protocol de les Activitats pel Cribratge de Càncer de Coll Uterí a l'Atenció Primària a Catalunya del Departament de Salut elaborat l'any 2006?

Marqueu amb una X la/es casella/es corresponent/s

☐ Si

- ☐ Cada professional té una còpia del Protocol en versió digital o en paper
- ☐ Accedeixen al Protocol mitjançant la web gencat.cat
- ☐ Al despatx de coordinació hi ha una còpia del Protocol en paper.

☐ No

☐ No ho sé

4.- Disposeu de sistemes d'alerta per identificar les dones que no es realitzen el cribratge de càncer de coll uterí?

☐ Si

☐ No

☐ No ho sé

5.- Realitzeu algun tipus d'actuació per identificar i captar les dones de 25 a 65 anys que no es fan el cribratge de càncer de coll uterí en els intervals recomanats?

Marqueu amb una X la/es casella/es corresponent/s

☐ Si

- ☐ Enviament d'una carta
- ☐ Trucada telefònica
- ☐ Enviament d'un SMS
- ☐ Enviament d'un correu electrònic
- ☐ Verbal, s'aprofita quan acudeix la dona a les consultes
- ☐ Altres: especificar-----

☐ No

☐ No ho sé



6.- Realitzeu actuacions específiques en alguns grups de població ex-dones amb dificultat d'idioma, dificultats socioculturals per acceptar el cribatge, dones d'edat avançada, dones amb VIH ..

- ☐ Si
 - ☐ Especificar actuacions:-----
- ☐ No
- ☐ No ho sé

7.- En el cas de les dones amb un resultat anormal (citologia o VPH) que no acudeixen a fer-se les proves de seguiment, realitzeu algun tipus d'actuació?:

Marqueu amb una X la/es casella/es corresponent/s

- ☐ Si
 - ☐ S'envia una carta
 - ☐ Es fa trucada telefònica
 - ☐ S'envia un SMS
 - ☐ S'envia un correu electrònic
 - ☐ Altres especificar:
- ☐ No
- ☐ No ho sé

8.- Es facilita informació sobre la prevenció i el cribatge de càncer de coll uterí (ex. fulletons, pòsters) en el centre de salut?

Marqueu amb una X la/es casella/es corresponent/s

- ☐ Si
 - ☐ sala d'espera dels consultoris de l'ASSIR
 - ☐ sala d'espera consultoris dels metges de família
 - ☐ sala d'espera dels consultoris de pediatria
 - ☐ dins les consultes dels professionals
 - ☐ recepció del centre
 - ☐ altres llocs: *especificar*
- ☐ No
- ☐ No ho sé

9.- Utilitzeu l'Història Clínica Compartida de Catalunya (HCCC)?

Marqueu amb una X la casella corresponent

- ☐ Si, habitualment
- ☐ Només quan l'usuària pertany a altres centres
- ☐ Poc
- ☐ Altres situacions: *especificar*:
- ☐ No
- ☐ No ho sé



10.-Com us arriben i registreu a l'història clínica de la dona els resultats de les proves següents?*Marqueu amb una X la/es casella/es corresponent/s*

Proves	Format resultats		Registre resultats	
	Electrònic	Paper	Es bolquen directament a l'HC des del laboratori	Es passen manualment
Citologies				
Determinacions VPH				
Colposcòpies				
Biòpsies				

11.-Amb quina periodicitat es realitzen els següents procediments:*Marqueu amb una X la/es casella/es corresponent/s*

	anual	Mensual	setmanal	diari	irregular	No es fa	No ho sé
Control de recepció de resultats de citologia							
Control de recepció de resultats de VPH							
Control de recepció altres procediments: colposcòpies							
Doble entrada de resultats (en format paper i en format digital)							

12.- El full de resultats de la prova de VPH té una casella per distingir entre si la prova és per cribratge o per seguiment de patologia?*Marqueu amb una X a la casella corresponent:*

- ☐ Si
- ☐ No
- ☐ No ho sé



13.- Com doneu majoritàriament la informació dels resultats de la citologia i del VPH a la dona?

Marqueu amb una X la/es casella/es corresponent/s

	Resultat citologia		Resultat VPH	
	patològic	dins la normalitat	positiu	negatiu
Visita				
Carta				
Telèfon				
SMS				
correu electrònic				
no es comunica				
altres; <i>especificar</i> : -----				
No ho sé				

14.- Existeix algun tipus d'incentiu o s'estableixen objectius relacionats amb la millora de la cobertura o el procés de cribratge de càncer de coll uterí?

- ☐ Si; *especificar*: _____
- ☐ No
- ☐ No ho sé

15.-En cas afirmatiu, els professionals són informats dels resultats?

- ☐ Si
- ☐ No
- ☐ No ho sé

16.- En el vostre centre es contempla un espai de formació de manera periòdica per revisar els diferents protocols d'actuació de prevenció i cribratge de càncer de coll uterí?

Marqueu amb una X la/es resposta/es corresponent/s

- ☐ Si,
 - ☐ Indiqueu periodicitat: o setmanal, o mensual, o anual, o irregular
 - ☐ Indiqueu quins professionals hi participen:
 - ☐ Oberta a tots els professionals
 - ☐ Per llevadores i ginecòlegs-obstetres
 - ☐ Per metges de família
- ☐ No
- ☐ No ho sé



17.- En quines patologies cervicals, i per a quines proves i tractaments, es deriva la dona a un nivell assistencial superior?

Marqueu amb una X les respostes que procedeixin

- ☐ Dones amb citologia anormal ASC-US
- ☐ Dones amb citologia anormal AGUS
- ☐ Dones amb citologia anormal LSIL
- ☐ Dones amb citologia anormal HSIL
- ☐ Dones amb citologia anormal sospita de càncer
- ☐ Per a la realització de colposcòpia/biòpsia
- ☐ Per a la realització de conització
- ☐ Per a la realització de crioteràpia
- ☐ Per a la realització d'exèresi d'ela zona de transformació amb ansa (LLETZ)
- ☐ No ho sé

18.- Quins aspectes considereu que serien susceptibles de millora en l'organització del cribratge de càncer de coll uterí en el vostre centre, i com suggeriu que es podrien portar a terme?



Annex 7. Relació d'ASSIRs per regió sanitària que han participat en l'enquesta de l'organització i circuits del cribatge de càncer de coll uterí a l'Atenció Primària a Catalunya.

1) BARCELONA (CIUTAT):

ASSIR Dreta, ASSIR Muntanya, ASSIR Esquerre (Manso, Les Hortes, Numancia, Adrià , Carles Ribas), ASSIR La Mina, ASSIR Litoral, ASSIR Les Corts, ASSIR Maragall.

2) BARCELONA (NORD):

ASSIR Badalona-Sant Adrià, ASSIR El Maresme-Mataró, ASSIR Santa Coloma de Gramanet, ASSIR Mare de deu de Llorda (Badalona). ASSIR Cerdanyola-Ripollet, ASSIR Granollers, ASSIR Mollet, ASSIR Sabadell, ASSIR Rubí- Terrassa (Consorti Sanitari de Terrassa), ASSIR Rubí, Terrassa-St. Cugat (Mútua de Terrassa).

3) BARCELONA (SUD):

ASSIR Alt Penedès, ASSIR Garraf, ASSIR Baix Llobregat Centre, ASSIR Delta del Llobregat (inclou antic ASSIR Baix Llobregat Litoral, ASSIR Hospitalet, i ASSIR El Prat), ASSIR Baix Llobregat Nord.

4) CATALUNYA CENTRAL:

ASSIR Anoia, ASSIR Osona, ASSIR Bages-Solsonès, ASSIR Berguedà.

5) GIRONA:

ASSIR Gironès-Pla de l'Estany, ASSIR Alt Empordà, ASSIR Selva Interior, ASSIR Ripollès, ASSIR Garrotxa, ASSIR Selva Marítima i Alt Maresme.

6) CAMP DE TARRAGONA:

ASSIR Tarragona-Valls, ASSIR Baix Camp, ASSIR El Vendrell (Xarxa Sta. Tecla), ASSIR Alt Camp-Conca de Barbera (Pius Hospital de Valls).

7) TERRES DE L'EBRE:

ASSIR Terres de l'Ebre.

8) LLEIDA:

ASSIR Urgell, Segarra, Noguera, ASSIR Segrià, Garrigues, Pla Urgell.

9) ALT PIRINEU I ARAN:

ASSIR Lleida Nord, ASSIR Cerdanya, ASSIR Aran.



Annex 8. Tríptics i cartells del Programa de Cribratge de Càncer de Coll Uterí a l'Atenció Primària a Catalunya. Nova campanya establerta des de l'any 2011.

Els tríptics i cartells es presenten de forma bilingüe.

Com puc prevenir el càncer de coll uterí?

La citologia cervical és la prova principal per detectar canvis cel·lulars associats a la infecció per VPH. Es realitza agafant una mostra de cèl·lules del coll uterí. És una prova indolora i senzilla. Davant d'un resultat anormal el personal sanitari de referència t'indicarà la pauta a seguir. Un resultat anormal no representa tenir càncer.

Es recomana que 3 anys després de l'inici de les relacions sexuals o a partir dels 25 anys d'edat, les dones es facin una citologia cada 3 anys fins als 65 anys.

En alguns casos es recomana la determinació del VPH. El personal sanitari de referència t'indicarà si en el teu cas és necessària.

Les persones vacunades contra el VPH han de continuar realitzant-se citologies cervicals atès que la vacuna protegeix davant del 70% dels càncers de coll uterí.



Si no has seguit aquestes recomanacions és important que consultis al personal sanitari de referència.

Per a més informació pots trucar a:

Sanitat Respon 24 hores
902 111 444 

o consultar la pàgina web:
cancer.gencat.cat

Amb el suport de

 **ICO**
Institut Català d'Oncologia

Dipòsit legal: B-20452-2011 - Impressió: gencat.cat - Il·lustració: Anna Solé

El càncer de coll uterí es pot prevenir:

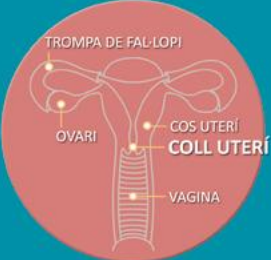
informa't depèn de tu



 **Generalitat de Catalunya**
Departament de Salut

On és el coll uterí?

El coll uterí és la part més baixa de l'úter o matriu que enllaça amb la part superior de la vagina.



Què causa el càncer de coll uterí?

La causa principal del càncer de coll uterí és un tipus de virus anomenat virus del papil·loma humà (VPH).

Aquesta família de virus es transmet principalment per contacte íntim de les zones genitals. El risc de tenir el VPH augmenta amb el nombre de parelles sexuals que la dona i/o la seva parella han tingut.

El VPH és una infecció molt freqüent, no provoca ni símptomes ni lesions i habitualment es cura sola.

Aquest virus pot afectar la salut només si la infecció es manté en el temps. En aquest cas es poden provocar canvis en les cèl·lules del coll uterí que podrien donar lloc a un càncer.

Hi ha dos tipus de VPH:

- **Tipus d'alt risc** per a càncer de coll uterí. D'aquests, el VPH 16 i 18 són els més freqüents en els casos de càncer.
- **Tipus de baix risc** per a càncer de coll uterí. D'aquests, el VPH 6 i 11 estan relacionats amb lesions benignes com les berrugues genitals o condilomes.

Com puc prevenir la infecció per VPH?

Hi ha diferents mesures útils:

- **L'ús correcte del preservatiu** masculí o femení en les relacions sexuals redueix el risc d'infecció per VPH i d'altres malalties de transmissió sexual.
- **La vacunació contra el VPH** evita la infecció protegint davant els tipus més freqüents i agressius responsables del 70% dels casos de càncer de coll uterí.

A Catalunya, la vacuna s'administra gratuïtament a noies que cursen sisè de primària, que habitualment tenen entre 11 i 12 anys d'edat.

La vacuna VPH no conté virus actius i és molt segura.



Seguiment d'una citologia o prova de Papanicolaou anormal

La citologia o prova de Papanicolaou és molt eficaç en la prevenció del càncer de coll uterí o cèrvix.

Si tens un resultat anormal en la teva citologia, t'aconsellaran que et facis una colposcòpia i/o una prova per a la determinació del virus del papil·loma humà.

Si es confirma la presència de cèl·lules del coll uterí alterades, el tractament dependrà del tipus d'alteració.

Els tractaments solen ser molt efectius i la majoria de les lesions es resolten satisfactòriament.



On puc trobar més informació sobre la detecció precoç de càncer de coll uterí o cèrvix?

Per a més informació pots trucar a:

Sanitat Respon 24 hores
902 111 444

o consultar la pàgina web:

cancer.gencat.cat

Amb el suport de



El càncer de coll uterí es pot prevenir:
informa't
depèn de tu



• Si tens una citologia anormal aquesta informació et pot interessar.

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Què significa un resultat anormal?

La detecció d'una citologia anormal és un fet freqüent que succeeix aproximadament en 4 de cada 100 citologies.

En la majoria dels casos, aquestes anomalies tendeixen a desaparèixer espontàniament.

Tanmateix, moltes vegades cal fer altres proves per estudiar la importància de l'anomalia.

És molt important seguir les recomanacions del metge per evitar una possible progressió de la lesió.

Una citologia anormal no significa tenir un càncer.

Quins són els diagnòstics possibles?

Es poden considerar 4 grups de resultats possibles en una citologia anormal:

1. Quan les cèl·lules alterades són difícils de distingir de les cèl·lules normals. És el diagnòstic més comú i principalment s'anomena ASC-US.
2. Lesió de baix grau o displàsia lleu.
3. Lesió d'alt grau o displàsia moderada o severa.
4. Lesions malignes.

La majoria de les lesions tan sols requereixen vigilància mèdica, tot i que el ginecòleg pot sol·licitar exploracions complementàries en cas de considerar-ho necessari.

Les proves que acostuma a realitzar el ginecòleg per fer un seguiment de la citologia anormal són:

- Prova del virus del papil·loma humà
- Colposcòpia
- Biòpsia cervical

Poden ser necessàries altres proves addicionals; en aquest cas, el teu metge te n'informarà.

Què és la prova del virus del papil·loma humà (VPH)?

La prova del VPH ens permet detectar la presència del VPH en cèl·lules del coll uterí.

Aquest és un virus que es transmet principalment per contacte sexual.

El 80% de les persones adultes han estat en contacte amb el VPH i pràcticament totes han resolt la infecció de manera espontània.

No obstant, la infecció pot fer-se crònica. Si aquesta situació es manté durant molts anys (generalment més de 10), existeix un risc de desenvolupar un càncer de coll uterí.

La prova del VPH és útil per avaluar algunes lesions citològiques, principalment els ASC-US, o per al seguiment posterior a un tractament quirúrgic.

Què és la colposcòpia?

És un examen ginecològic no dolorós realitzat mitjançant un microscopi especial que permet observar els canvis que hi ha al coll uterí.

També permet localitzar millor aquestes lesions i facilita, per tant, la tasca d'agafar mostres per mitjà d'una biòpsia.

Què és una biòpsia?

És una mostra del teixit del coll uterí. Per obtenir la mostra s'utilitza una petita pinça que s'insereix a la vagina.

El teixit que s'obté s'analitza després al laboratori d'anatomia patològica.

És la prova més segura per confirmar el diagnòstic d'una citologia anormal.

Després d'una biòpsia, s'acostuma a produir una petita pèrdua de sang durant els dies posteriors.

Es recomana evitar l'ús de tampons i la pràctica de relacions sexuals durant uns dies o mentre duri la pèrdua de sang. Si el sagnat persisteix, consulta el teu metge.



Annex 9. Proves de detecció del VPH.

L'informe tècnic presentat no té com objectiu avaluar altres eines de cribratge apart de la citologia convencional i la prova de HC2. L'acceptabilitat i validació de HC2 ha estat molt bona en el context presentat i es pot concloure que en aspectes estrictament clínics superior a la citologia. Es clar però, que des de la introducció del Protocol hi ha hagut un desenvolupament important de noves tecnologies que s'hauran de tenir en compte en la futura avaluació de les activitats de prevenció del càncer de coll uterí.

La elecció concreta d'una tecnologia requereix d'entrada una valoració científica de la qualitat i utilitat clínica de l'eina proposada incloent per exemple la regulació de l'Agència Europea de Medicaments (EMA), l'Administració d'Aliments i Fàrmacs dels Estats Units (FDA), societats científiques relacionades amb ginecologia, anatomia patològica, etc., revisions de Cochrane o metanàlisis publicats en revistes científiques. Posteriorment, les qüestions logístiques i de cost seran cabdals per definir la millor estratègia.

A manera d'introducció en el tema cal considerar alguns aspectes rellevants alhora d'escollir una prova d'aplicació àmplia:

Evidència científica:

L'existència d'aprovacions d'agències com la FDA o la EMA solen garantir una evidència científica rellevant per l'aspecte pel qual la prova ha estat avaluada. En el moment de tancar aquest informe no hi ha cap tècnica de detecció de VPH que tingui una aprovació de la FDA com a eina de cribratge primari de càncer de cèrvix. La seva aprovació és com a coadjuvant a la citologia i com a eina per al triatge.

La validació pel WHO/HPV lab net és altament recomanable perquè contrasta les diferents tecnologies tant amb positivitat com en genotipació específica amb un panel de control organitzat a cegues pel laboratori.

Els estudis de validació clínica són molt rellevants si estan portats a terme seguint uns criteris àmpliament establerts per la comunitat científica (veure Meijer et al. 2009).

Els assajos aleatoritzats solen ser l'evidència més valuosa per a determinar la validesa d'una prova. En aquest sentit hi ha poques tècniques que disposen d'aquest tipus d'informació.

Rang de detecció de la prova:

La detecció de tipus virals de baix risc poden incloure una activitat no vinculada al cribratge de càncer de coll uterí i per tant, no seria recomanable com a prova massiva.

La detecció de tipus virals d'alt risc: La tipificació dels genotips HPV16 pot aportar una informació valuosa per intensificar el seguiment. Tot i això, l'evidència científica no és encara del tot sòlida pel seu ús en cribratge primari.

Plataformes

L'automatització de les proves és altament recomanable perquè milloren l'eficàcia i qualitat de la informació. S'haurà de tenir en compte el volum i altres exigències de l'aparatge per tal de que sigui viable en diferents àmbits clínics.



Altres consideracions:

El cost del producte, el fet que es pugui fer simultàniament amb altres proves (citologia líquida, altres ETSs) poden ser aspectes rellevants a l'hora de seleccionar una prova o una altra.

La introducció de noves proves de VPH com a cribatge a la població diana general o a subgrups de població (com s'està fent en l'actualitat) hauria de considerar aquests punts. A l'actualitat hi ha més de 125 proves en el mercat, de les que en algunes en tenim una evidència científica de la seva utilitat en el cribatge (Poljak et al. 2012). En la següent taula s'han identificat les proves més reconegudes per la seva aplicabilitat en un cribatge massiu. S'escullen aquelles proves en les que hi ha una evidència científica molt provada, una acceptació per la FDA i/o un ús molt ampli de la prova en medis clínics o de recerca. La taula només és orientativa.



Taula Annex 9.1 .- Selecció de proves de deteminació de VPH (adaptada de Poljak et al. 2012).

Proves que detecten hrHPV DNA sense genotipar	Hybrid Capture® 2 (HC2) HPV DNA Test (QIAGEN Inc., Gaithersburg, MD; USA (prèviament Digene Corp.)) US APROVAT PER LA FDA (2003)^a EIA kit HPV GP HR (Diassay, Rijswijk, The Netherlands) Validació clínica ^a Cervista® HPV HR Test (Hologic, Madison, WI) US APROVAT PER LA FDA (2009) CareHPV™ Test (QIAGEN Inc., Gaithersburg, MD; USA) Validació clínica ^a
Proves hrHPV DNA amb genotipació concurrent o reflex per els tipus més rellevants hrHPV	cobas® 4800 HPV Test (Roche Molecular Systems Inc., Alameda, CA, USA) US APROVAT PER LA FDA (2011)^a RealTime High Risk HPV test (Abbott Molecular, Des Plaines, IL) Cervista HPV 16/18 Test (Hologic, Madison, WI) US APROVAT PER LA FDA (2009) digene® HPV Genotyping PS Test, RUO (Qiagen, Hilden, Germany)
Proves de genotipació àmplia	Linear Array® HPV Genotyping Test (Roche Molecular Systems Inc., Alameda, CA, USA) prova molt utilitzada en estudis clínics i de recerca INNO-LiPA HPV Genotyping Extra (Innogenetics NV, Gent, Belgium) prova molt utilitzada en estudis clínics i de recerca HPV SPF10 LiPA25version 1 (Labo Bio-Medical Products, Ev Rijswijk, The Netherlands) prova molt utilitzada en estudis de recerca. digene HPV Genotyping RH Test (Qiagen, Hilden, Germany) prova utilitzada en estudis clínics i de recerca. PapilloCheck® HPV-Screening Test/High-risk Test (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany) Validació clínica^b Clart® HPV 2 - Papillomavirus Clinical Arrays (Genomica, Coslada, Spain) prova molt utilitzada en la clínica.
Proves que analitzen el mRNA hrHPV E6/E7	APTIMA® HPV Test (Gen-Probe Inc., San Diego, CA) US APROVAT PER LA FDA (2011) PreTect HPV-Proofer (NorChip, Klokkearstua, Norway)/NucliSENS EasyQ® HPV (Biomerieux, Marcy l'Etoile, France) Prova molt utilitzada.

a) Validat segons les recomanacions de Meijer et al.2009

b) Validat parcialment



Fi del document

19 de Novembre 2013, L'Hospitalet de Llobregat