

Prevención secundaria del cáncer de cuello uterino en Cataluña.

**Análisis de la historia clínica electrónica en
Cataluña**

Vanesa Rodríguez i Salés

TESI DOCTORAL UPF / 2017

DIRECTORES DE LA TESI

Dra. Silvia de Sanjosé

Dr. Francesc Xavier Bosch

Programa de Recerca en Epidemiologia del Càncer.

Institut Català d'Oncologia

**DEPARTAMENTO DE CIENCIAS EXPERIMENTALES Y DE
LA SALUD**



Per en Pau i l'Èlia:
-No surrender- Live
(Bruce Springsteen)

AGRAÏMENTS

Aquesta tesis és el procés de molts anys, no únicament un procés laboral sinó també personal; i per tant, hi ha molta gent implicada que d'una manera o altre ha contribuït en la seva fi.

Primer de tot, voldria agrair als meus directors de tesis, Silvia de Sanjosé i Francesc Xavier Bosch per el seu suport per portar-la a terme. Però especialment, a la Silvia. No tinc paraules per mostrar-te el meu agraïment, per poder fer efectiu el meu somni d'arribar fins aquí. Gràcies per donar-me la oportunitat el Juliol del 2011 d'entrar en el PREC, de confiar amb mi, tot i que el meu *background* no és el més comú en el servei; en definitiva, per aprendre amb aquest positivisme i motivació que transmetes dia a dia.

També voldria donar les gràcies a les “cribratge ladies”. En especial a la meua companya, Raquel Ibañez. Creo que aparte de ser compañeras de despacho y de grupo, tenemos una buena amistad. Nos complementamos, además más enseñado mucho y no únicamente de cribado. Hemos pasado de todo en estos últimos años, dos tesis (incluyo la mía, jeje), niños, cambio de casa y, aun así, tenemos muchas ideas incansables para llevar a término en cribado disfrutando de ello como hemos hecho hasta ahora. Mercè, moltes gràcies per estar allí, per escoltar-me i donar-me suport incondicional tant a nivell laboral com personal, és un plaer tenir-te al costat.

Aquesta tesis s'ha pogut portar a terme gràcies al interès de la Laia Bruni i d'en Xavi Castellsagué en les dades del SISAP. Vosaltres dos vaú ser els impulsors d'obtenir aquestes dades i explotar-les. Així que Xavi, encara que ja no hi ets, gràcies i no dubto que amb la Laia i tot l'equip encara li treurem molt més suc del que estem fent.

A tots amb els que he compartit despatx en el PREC, els que estan i ja no. La meua benvinguda amb en Godinez, la Maëlle i la Gordana, on a part de practicar anglès, vaig riure i viure moments molt i molt bons dins i fóra del ICO. A l'Esther Roura per compartir els maldecaps del SISAP (i els que ens queden), a la Laura Monfil i la Marta Felez (vivint les últimes etapes de la nostra tesis, quin patir!), gràcies per ser l'alegria personificada.

Un record especial per la Clàudia, ens vam conèixer en el màster i després de 8 anys encara continuem parlant quasi cada dia! T'haig de donar les gràcies perquè vas ser tu qui em va animar a enviar el currículum al ICO, i aquí estem, agraint-te en el agraïments de la tesis. No únicament ens lliga una relació laboral, sinó també d'amistat que fa que no perdem el contacte, és igual els gats, els fills, com Lió o Barcelona; continuem amb contacte. Visca Hangouts!.

I GRÀCIES a tota la gent que està i ha passat per el PREC. Crec que no tots els serveis tenen la sort de viure l'ambient que tenim. És cert, que cadascú de nosaltres té més relació amb uns o altres; és igual que siguem UNIC, UNAC, lab, admincerp, itcerp és un plaer compartir passadissos, reunions, sessions, dinars amb tots i cadascuns de vosaltres. I sobretot una menció especial amb la gent que comparteixo l'hora de dinar, Cati, Laia's, Laura, Maria Brotons (se't troba a faltar durant els migdies), Mireia, etc (espero no deixar-me a ningú) per les converses.....en alguns moments trobem a faltar la política d'en José Godínez ;). I un especial agraïment al Omar Clavero per explicar-me la patologia i facilitar-me les imatges de les mostres citològiques.

Si faig un pas endarrere, recordo que la meva primera experiència en recerca va ser en el Hospital de Granollers, amb l'equip del Dr. Barbeta, sobretot amb la Marta Torrella i la Yolanda Galea. Després, va venir el Taulí, on va ser la bogeria i uns anys molt divertits. Gràcies Núria, Andrea i Montse per aquella experiència i ho millor de tot, es que 10 anys després encara estem en contacte. I com no, recordar-me dels meus companys del IMIM i de la universitat, tant Gimbernat com Manresa! Els dinars al Gocco són únics!

Donar les gràcies a Plan lovers! Portem ja uns anys compartint caps de setmana, naixements, vacances, crits, plors i moments molt divertits. Recuperarem el temps perdut d'ara endavant, tinc un munt de propostes per fer! Però sobretot Gina, gràcies per ser-hi, per escoltar-me i motivar-me; ara et toca a tu! En res també ja ho tindràs fet i les dues sabrem viure del temps post tesis.

Sandra, Irene, Ruth, Cris i Jeni, us volia donar les gràcies perquè tot i que últimament us tinc una mica abandonades, esteu allí sempre.

Dolors i Isa, companyes de màster i amigues, igual que la Clàudia han passat ja molts any i continuem com si fos el primer dia, és

igual quan temps fa que no ens veiem, es com si ens haguéssim vist els dies previs, això és amistat. “Bosch” Francesc, per ser allí sempre quan et necessito. A en Diego, per ajudar-me amb les imatges. Merche i Alberto moltes gràcies per ajudar-me a editar aquest document però sobretot per els “choripans” i els bons moments viscuts plegats!

Mire, mil i mil gràcies per aguantar-me, per estar allí en tot; per tenir un piló de paciència, per escoltar-me, per motivar-me, per les aventures amb cavall i sense, en definitiva per la teva amistat de tots aquests anys.

Finalment voldria donar les gràcies a la família, a la de Llavaneres-Mataró i a la “Gallega”, per tenir-la aprop i formar part d’elles amb cadascuna de les nostres imperfeccions.

En especial als meus pares, per transmetrem uns valors i una manera de veure la vida que vull transmetre-li als meus fills. Majoritàriament tothom diu que els seus pares són els millors; els meus ho són. En Pau i l’Èlia que son el motor de la meva vida, divertits, amb una innocència màgica i imperfectes com la vida. Us estimo! I finalment en Ferran, el meu company de molts anys, gràcies per compartir aquesta aventura i sobretot per no jutjar els meus canvis de vida laboral, recolzar-me i viure la vida amb intensitat, però sobretot per formar amb mi aquesta família.

En fi, gràcies a tothom i si m’he deixa’t algú prego que em disculpi.

Vane

Maig del 2017

RESUMEN

Antecedentes: El cáncer de cuello uterino es prevenible mediante vacunación y cribado. Se han evaluado indicadores asociados a las principales estrategias propuestas de cribado vigentes en Catalunya desde el año 2006, incluyendo la evaluación de la participación en el cribado, intervalo entre visitas de cribado y el uso de la prueba de virus del papiloma humano (VPH) en el manejo de lesiones diagnosticadas con células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US), en la población atendida en el Sistema Nacional de Salud de Catalunya durante el periodo 2008-2015.

Métodos: Se ha utilizado la base de datos del SIDIAP (Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria) que cubre aproximadamente el 75% de la población. Se incluyeron las mujeres mayores de 15 años de edad residentes en Cataluña desde el 1 de enero del 2008 hasta el 31 de diciembre del 2015 registradas en el SIDIAP. Por cada mujer se obtuvo información sociodemográfica e información ginecológica como fecha y resultado de citología y prueba de VPH, así como diagnósticos asociados definidos por la clasificación internacional (ICD9 y 10).

Se han estimado los indicadores de cobertura y participación en el cribado durante el periodo de estudio, así como también el porcentaje de cambio anual con regresión lineal. Se ha calculado la proporción de citologías anormales en la población de estudio. Se ha realizado análisis de supervivencia para estimar el riesgo de lesiones intraepiteliales en la población, ajustando por variables significativas en los modelos bivariados. Métodos de Kaplan-Meier y de cox se utilizaron para el seguimiento de diversas cohortes de estudio.

Resultados: La cobertura de cribado de cáncer de cuello uterino es baja en las mujeres de 25 a 65 años de edad en el periodo 2008-2011 (32.4%). Se registra una mayor cobertura (51.2%) en las mujeres nacidas fuera de España. A 3 años, sólo un 50% de mujeres ha participado en la siguiente ronda de cribado. Un intervalo de 3 años tras una citología basal negativa aporta una baja probabilidad de desarrollar HSIL+ en los años subsiguientes. La prueba del VPH en el triaje de ASC-US permite estratificar el riesgo de HSIL+. Se

identifican casos de carcinoma invasor en mujeres con citologías previas negativas.

Conclusiones: En la presente tesis se destaca la importancia de mejorar la adherencia de la población a las actividades preventivas del cáncer de cuello uterino. El uso de VPH en estrategias de triaje da un excelente rendimiento y permite reforzar su utilidad como herramienta de cribado. El uso de bases de datos centralizados facilita la monitorización y evaluación de las actividades sanitarias en cribados poblacionales.

Estas conclusiones están contempladas en el protocolo para un programa de prevención de cáncer de cuello uterino recientemente aprobado por el Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Palabras clave: Cáncer de cuello uterino, cribado, inmigración, mujeres, Virus del papiloma humano

ABSTRACT

Background: Cervical cancer could be prevented by vaccination and screening. To assess the main strategies undertaken for the prevention of cervical cancer Catalonia since 2006 we estimated the major indicators associated to different recommendations. We evaluated the coverage, participation, interval between visits and the use of human papillomavirus test in cytological findings of atypical squamous cell of undetermined significance (ASC-US), in the National Health System from 2008 until 2015.

Methods: We used Information System for the Development of Research in primary Care (SIDIAP), which covers approximately 75% of the population. We included women over 15 years of age residing in Catalonia from 1st January to 31th of December 2015 registered in the SIDIAP. Sociodemographic and gynecological information was provided for each woman, including date and result of cytology and HPV test, as well as associated diagnosis defined by the international classification (ICD 9 and 10).

We estimated coverage and participation levels in the period of study and the annual change percentage by lineal regression. In addition, we calculated the abnormal cytologies proportion and we do it a survival analysis for risk estimated between intraepithelial lesions. Kaplan Meier and Cox methods were used to evaluate follow up indicators in different cohorts.

Resultados: Cervical cancer screening coverage between women 25-65 years old was 32.4% between 2008-2011. We found differences between immigrant and autochthonous people (51.2%, 39%, respectively). About 50% of the women had not participated in the next screening round at 3 years of follow up.

The probability of an adverse cytology event at 3 years of follow up was low among women with a negative cytology at baseline, was a safe interval. However, the detection of invasive cervical cancer remained unacceptably high. HPV testing clearly improved the risk stratification of ASC-US lesions.

Conclusion: In the present thesis, we highlight the importance of improvement adherence in cervical cancer screening activities. Furthermore, the introduction of the HPV test as a triage test proved

to be in line with significant screening improvements. The use of centralized data bases is crucial for an adequate surveillance of the screening activities.

These conclusions are covered by the protocol for a cervical cancer prevention program recently approved by Health Department of the Generalitat de Catalunya.

Key words: Cervical cancer, screening, migrants, women, human papillomavirus virus.

PREFACIO

El cribado del cáncer de cuello uterino fue previo al conocimiento de la etiología e historia natural de esta enfermedad. En 1941 Papanicolaou publicó como el examen morfológico de las células de descamación del cuello uterino permitía detectar anomalías que eran precursoras del cáncer de cuello uterino. Este descubrimiento proporcionó un salto cualitativo en la prevención y control de esta enfermedad. En 1970 Zur Hausen estableció la hipótesis de que el Virus del Papiloma Humano (VPH) podría ser posible causa de este cáncer. Esta hipótesis se confirmó años más tarde por el equipo de la Dra. Muñoz y mis co-directores de tesis entre otros, con evidencia científica sólida y consistente con grandes estudios epidemiológicos que permitían establecer la relación causal del VPH y el cáncer.

La determinación del papel central de la infección del VPH en la etiología de probablemente todos los cánceres de cuello uterino ha cambiado radicalmente la perspectiva del diagnóstico y la prevención de esta enfermedad. Los principales ejes a este cambio son la vacunación y los programas de cribado.

La introducción del cribado de cáncer de cuello uterino mediante la citología ha tenido un impacto considerable en la reducción de la incidencia en la mayoría de los países; no obstante, los programas de cribado no son homogéneos en los países desarrollados, existiendo una variabilidad de tipos de programas, edades de inicio y técnicas primarias de cribado. Diferentes sociedades y organismos científicos han publicado recomendaciones referentes a la necesidad de monitorizar los programas de cribado principalmente antes de establecer cambios y mantener la calidad, uno de los principales motivos por los que puede fallar un programa.

En los programas oportunistas de cribado, esta monitorización es compleja debido a la definición intrínseca del tipo de cribado. Cataluña, como la mayoría de las regiones autónomas de España tiene implementado un cribado oportunista en el cáncer de cuello uterino. La necesidad de obtener datos de cobertura, participación intervalo de cribado y adherencia en nuestra población es la razón de la realización de esta tesis doctoral.

Esta tesis doctoral pretende proporcionar esta información mediante la inclusión de diferentes metodologías de análisis de la población que participa en el cribado de cáncer de cuello uterino en Cataluña; así como la inclusión de diferentes artículos publicados y una conclusión final dónde también se aborda los hallazgos, las implicaciones de Salud Pública y las futuras líneas de investigación que se tienen que desarrollar.

ÍNDICE

ACCY[®] i^a°-	v
Resumen	ix
Abstract	xi
Prefacio	xiii
Índice	xv
Lista de figuras	xvii
Lista de tablas	xix
1 Introducción	1
1.1 Anatomía cervical	1
1.2 Etiología del cáncer de cuello uterino	2
1.3 Epidemiología del cáncer de cuello uterino	5
1.4 Prevención del cáncer de cuello uterino	6
1.4.1 Prevención primaria	6
1.4.2 Prevención secundaria: cribado.....	8
1.5 Cribado de cáncer de cuello uterino mediante citología cervical	11
1.6 Cribado de cáncer de cuello uterino mediante determinación de la prueba del VPH	15
1.7 Recomendaciones en un programa de cribado de cáncer de cuello uterino	17
1.7.1 Calidad en la implementación de un programa.....	18
1.7.2 Evaluación de un programa de cribado	19
1.7.3 Efectividad de la implantación de un programa de cribado.....	20
1.7.4 Actualización de los programas de cribado de cáncer de cuello uterino.....	23
1.8 El cribado de cáncer de cuello uterino en Cataluña	27
1.8.1 Aprobación, implantación e información.....	28
1.9 Inmigración	29
2 Justificación	31

3	Hipótesis y objetivos.....	33
3.1	Hipótesis	33
3.2	Objetivos	35
4	Material y métodos.....	37
4.1	Resumen de las fuentes de información y de la metodología utilizada en los artículos incluidos en la tesis....	37
4.2	Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria (SIDIAP-SISAP):.....	37
4.3	Población y variables de estudio	40
4.3.1	Poblaciones de estudio	40
4.3.2	Variables de estudio.....	40
4.4	Análisis estadísticos.....	43
4.4.1	Análisis estadísticos artículo 1 y 2.....	43
4.4.2	Análisis estadístico artículo 3	44
4.4.3	Análisis estadístico artículo 4.....	45
4.5	Tareas realizadas	45
4.6	Financiación.....	46
5	Resultados.....	47
5.1	Artículo 1	49
5.1.1	Adenda artículo 1	59
5.2	Artículo 2	61
5.2.1	Adenda artículo 2	71
5.3	Artículo 3	75
5.4	Artículo 4	99
6	Discusión.....	121
6.1	Discusión general.....	121
6.1.1	Cobertura de cribado de cáncer de cuello uterino	121
6.1.2	Diferencias entre la población autóctona e inmigrante en el cribado de cáncer de cuello uterino	123
6.1.3	Intervalos de cribado.....	124
6.1.4	La detección del VPH en las mujeres con citología con ASC-US en comparación con la citología	125
6.2	Cuestiones metodológicas: fortalezas y limitaciones ...	126
6.3	Implicaciones de salud pública	127
7	Conclusiones.....	129
8	Líneas futuras de investigación	131
9	Bibliografía	135

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1. Anatomía descriptiva del aparato reproductor femenino.	1
Figura 1.2 Historia natural de la enfermedad.....	4
Figura 1.3 Prevalencia, incidencia y mortalidad del cáncer de cuello uterino en Europa (Globocan 2012).....	5
Figura 1.4 Mapa mundial de la cobertura de la vacunación del VPH	7
Figura 1.5 Muestra citológica normal.....	12
Figura 1.6 Muestra citológica con resultado de ASC-US.....	12
Figura 1.7 Muestra citológica con resultado de ACG.....	12
Figura 1.8 Muestra citológica con resultado de LSIL.....	13
Figura 1.9 Muestra citológica con resultado de ASC-H.....	13
Figura 1.10 Muestra citológica con resultado de HSIL.....	14
Figura 1.11 Muestra citológica con resultado de adenocarcinoma.	14
Figura 1.12 Muestra de citología con resultado de carcinoma escamoso.....	14
Figura 1.13 Metodología de las pruebas del VPH (autor L Alemany)	16
Figura 1.14 Incidencia de cáncer cervical en Inglaterra en el periodo 1091-1995 y cobertura citología (Quinn et al. 1999).....	21
Figura 1.15 Implantación de los programas de cribado a nivel mundial.....	26
Figura 1.16 Población a 1 de enero del 2016 por sexo y grupo de edad.....	29
Figura 4.1 Mapa conceptual de la población de estudio.....	39

Figura 4.2 Representación gráfica de las agrupaciones de los países.	41
Figura 5.1 Cobertura de cribado mediante citología, por año de realización y grupo de edad	59
Figura 5.2 Cobertura de cribado de cáncer de cuello uterino entre la población autóctona e inmigrante durante el período 2008- 2015.....	74
Figura 5.3 Probabilidad de desarrollar un HSIL+ en el periodo de estudio Artículo 3.....	74

LISTA DE TABLAS

Tabla 1.1. Contribución relativa del VPH 16 y 18 o 6,11,16,18,31,33,45,52 y 58 por localización del cáncer y sexo.	3
Tabla 1.2 Criterios para implementar un cribado	9
Tabla 1.3 Clasificación citológica e histológica de la historia del cáncer de cuello uterino.	15
Tabla 1.4 Tecnología de determinación del VPH validada mediante la plataforma VALGENT. Actualización febrero del 2017....	17
Tabla 1.5 Actualización de los programas de cribado de cáncer de cuello uterino.	23
Tabla 4.1 Resumen de los métodos utilizados en la tesis	38
Tabla 5.1 Descriptiva de la población de estudio	72

1 INTRODUCCIÓN

1.1 Anatomía cervical

El útero es un pequeño órgano del aparato reproductor femenino y está formado por dos partes: una parte superior denominada el cuerpo uterino, y una parte inferior estrecha, que es el cuello uterino o cérvix.

El cuello uterino, parte del objeto de esta tesis, es la porción fibromuscular baja del útero, mide aproximadamente entre 3-4cm de largo y unos 2,5 cm de diámetro, no obstante, puede variar dependiendo de la edad, paridad y estado hormonal de la mujer[1,2].

Estructuralmente el cuello uterino se divide en endocérvix, que es la parte interna del cuello uterino que recubre el canal que conduce al útero y el ectocérvix, que es la parte externa del cuello uterino; es redondeada, con forma de labio y se adhiere a la vagina.

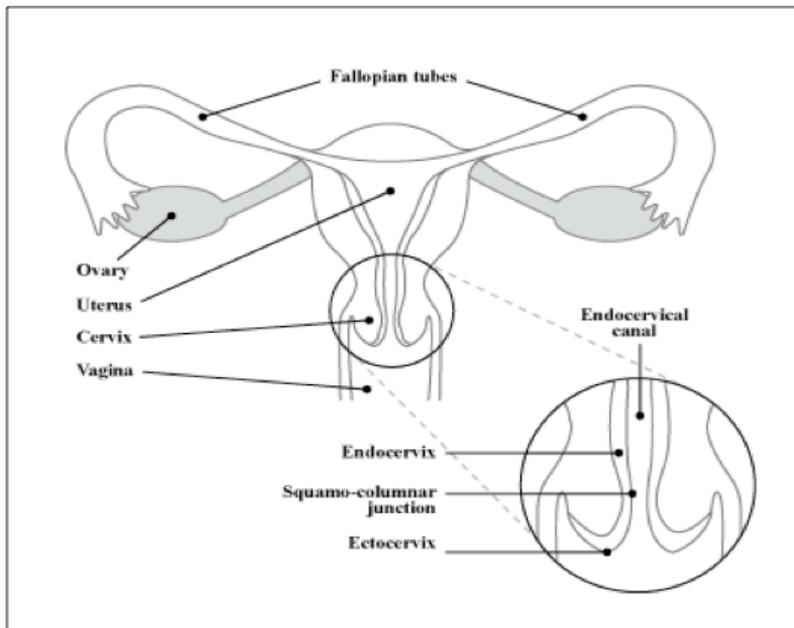


Figura 1.1 Anatomía descriptiva del aparato reproductor femenino.

A nivel celular encontramos dos tipos de células en el cuello uterino. Las células glandulares productoras de moco que están alineadas en el canal endocervical Y, por otro lado, las células escamosas que se encuentran en el ectocérvix. Las células escamosas se unen a las células glandulares en un área del cuello del útero denominada unión escamoso-cilíndrica o también nombrada zona de transformación; es en esta zona donde las células glandulares se transforman a células escamosas principalmente en los años de pubertad, fenómeno denominado metaplasia. Los cambios precancerosos del cuello uterino y la mayoría de los cánceres cervicales se originan en esta zona de transformación [3].

1.2 Etiología del cáncer de cuello uterino

La evidencia científica sobre la relación causal entre el virus del papiloma humano (VPH) y el cáncer de cuello uterino es sólida y consistente [4]. El VPH es una de las infecciones de transmisión sexual más frecuentes. Puede producir un amplio espectro de lesiones que incluye desde lesiones benignas, como las verrugas genitales hasta un cáncer invasor. Hasta la actualidad se han identificado más de 150 genotipos de VPH, los cuales difieren en su potencial carcinogénico y enfermedad asociada [5].

Según su potencial carcinogénicos, los genotipos de VPH se pueden clasificar en dos tipos. Los genotipos de alto riesgo (VPH-AR); estudios epidemiológicos han clasificado los VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68 como carcinogénicos [6,7]. Estos genotipos son los responsables de aproximadamente el 99% de los cánceres de cuello uterino. Entre estos, los tipos 16 y 18 son los que causan aproximadamente el 70% de los casos de cáncer de cuello uterino; y el VPH 16 es el tipo más frecuente en otros cánceres genitales y de cabeza y cuello. En la clasificación de genotipos de VPH de bajo riesgo (VPH-BR) encontramos 6, 11, 42, 44, 43, 46 y 70[8]), los VPH 6 y 11 son los responsables principales de las verrugas genitales[9]. En la Tabla 1.1 se resume la contribución de los distintos genotipos en canceres asociados a VPH.

Tabla 1.1 Contribución relativa del VPH 16 y 18 o 6,11,16,18,31,33,45,52 y 58 por localización del cáncer de sexo. (Maura et al).

HPV RELATED CANCER SITE (ICD-10 code)	Number attributable to HPV ¹	Relative contribution of HPV16/18 ²		Relative contribution of HPV6/11/16/18/31/33/45/52/58 ²	
		Percent	Number	Percent	Number
Cervix uteri (C53)	530 000	70.8	370 000	89.5	470 000
Anus (C21)	35 000	87.0	30 000	95.9	33 000
Vulva (C51)	8 500	72.6	6 200	87.1	7 400
Vagina (C52)	12 000	63.7	7 400	85.3	9 900
Penis (C60)	13 000	70.2	9 100	84.6	11 000
Head&Neck (C01-06, 09-10,32)	38 000	84.9	32 000	89.7	34 000
Total HPV related sites in women	570 000	71.4	410 000	89.6	510 000
Total HPV related sites in men	60 000	82.3	50 000	90.4	55 000
TOTAL HPV RELATED SITES	630 000	72.4	460 000	89.7	570 000

¹ Derived from Plummer et al., 2016; numbers are rounded to two significant digits.
² Derived from Serrano et al. 2015; Alemany et al. 2016; and Castellsague et al. 2016

Como característica común, todos los VPH están constituidos por una cápside proteica y una cadena de ADN de 8.000 pares de bases que se divide en una región L (o de expresión tardía), que codifica las proteínas de la cápside, y unas regiones E (o de expresión temprana), que codifican diversas proteínas estructurales. Dos de los genes virales E (E6 y E7) codifican para oncoproteínas. Las oncoproteínas E6 y E7 están reguladas por la proteína E2. La acción oncogénica de E6 se realiza mediante la interferencia con p53, lo que impide que la célula revise su ADN antes de la siguiente división y entre en apoptosis en caso de anomalías. E7 interfiere con pRb, de forma que la célula está en constante división. Por tanto, las células infectadas por tipos de VPH-AR son susceptibles de adquirir un fenotipo neoplásico, ya que la división constante y la ausencia de revisión de su ADN favorecen la acumulación de mutaciones. Si además existe integración del ADN viral con el ADN de la célula huésped, es más probable que dicha célula adquiera el fenotipo proliferativo, ya que con la integración se produce la rotura del ADN viral por la zona de E2, con lo que E2 deja de sintetizarse y, por tanto, se pierde por completo el control de la acción de E6 y E7[8,10,11].

La carcinogénesis cervical se define de la infección por uno o varios tipos carcinogénicos del VPH en el epitelio de la zona de transformación, se produce una persistencia viral en lugar de una regresión de la infección y esto desarrolla un pre cáncer cervical y finalmente la invasión[12].

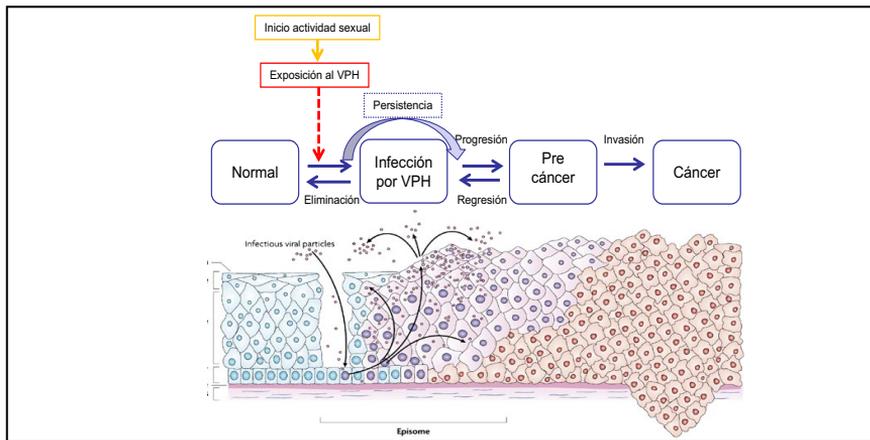


Figura 1.2 Historia natural de la enfermedad

Las condiciones para que el virus persista y desarrolle cáncer pueden ser explicadas por unos cofactores que pueden jugar un papel especial, por ejemplo:

- El tipo de VPH, si la infección por VPH es producida por un virus oncogénico, es el principal factor para el desarrollo, persistencia y progresión de las lesiones precancerosas en el cuello uterino. Se define persistencia cuando la detección de VPH del mismo serotipo se localiza dos o más veces en un intervalo de tiempo pre establecido[13].
- El estado de inmunidad, principalmente cuando está comprometida por ejemplo en individuos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), en este caso la infección por VPH progresa más rápidamente.
- Coinfección por otras enfermedades de transmisión sexual, como por ejemplo herpes genital, clamidia y gonorrea.
- Alta paridad y/o mujeres con un primer parto en edad muy temprana.
- Consumo de tabaco.
- Uso de contraceptivos durante más de cinco años [2,14].

1.3 Epidemiología del cáncer de cuello uterino

El cáncer es una de las enfermedades más importantes a nivel de salud pública. Concretamente el cáncer de cuello uterino es el cuarto cáncer más común en las mujeres y el séptimo en general a nivel mundial [15]. Según datos del GLOBOCAN en el año 2012 se estimaron 528,000 nuevos casos en todo el mundo de este cáncer. La mayoría de estos nuevos casos de cánceres ocurrieron en las regiones menos desarrolladas, zonas dónde el cáncer de cuello uterino representa un 12% de todos los cánceres femeninos.

Referente a la mortalidad, a nivel mundial se estimó para el año 2012 266.000 muertes por cáncer de cuello uterino. Y se calcula que aproximadamente 9 de cada 10 muertes por cáncer de cuello uterino ocurrieron en las regiones menos desarrolladas.

España es un país con baja incidencia de este cáncer, con una tasa de incidencia ajustada por población estándar europea de 7,7 por 100.000 mujeres en comparación con la europea de 11,3 por 100.000 mujeres.

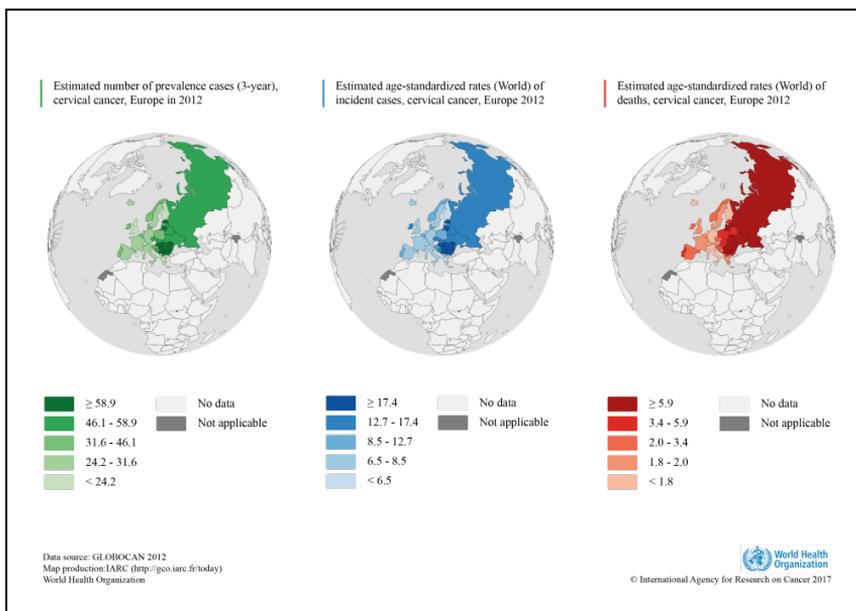


Figura 1.3 Prevalencia, incidencia y mortalidad del cáncer de cuello uterino en Europa (Globocan 2012)

No obstante, existe una gran variabilidad geográfica descrita con anterioridad en España [16,17]. En algunos lugares la tasa se duplica, por ejemplo, encontramos una incidencia para los períodos 2003-2007 de 3,8 en Navarra frente al 8,5 por 100.000 en Tarragona. Girona por ejemplo se situaría con 6,5 casos nuevos, siendo un nivel intermedio.

En el año 2016 en Cataluña se diagnosticaron 279 nuevos casos de cáncer de cuello uterino y hubo 92 defunciones por este cáncer lo que equivale a unas tasas de incidencia y de mortalidad de 5,7 y 1,4 mujeres cada 100,000 mujeres respectivamente. Aun así, desde 1994 la incidencia y la mortalidad han disminuido en un 2,8% y un 1,9% anual respectivamente. La supervivencia relativa a 5 años fue de 68,4% del cáncer de cuello uterino[18].

1.4 Prevención del cáncer de cuello uterino

1.4.1 Prevención primaria

La vacunación profiláctica es la única vía de prevención primaria eficaz del cáncer de cuello uterino. La utilización del preservativo como medio de prevención de la infección de VPH es dudosa dada la ubiquidad de la infección en toda la zona ano-genital y bucal.

Actualmente existen en el mercado tres vacunas, una bivalente, una tetravalente y más recientemente se ha empezado a comercializar una vacuna nonavalente [19]. Estas vacunas están compuestas principalmente por unas partículas similares al virus (VLP), la cuales contienen copias de L1, que es la proteína principal de la cápside viral. Las vacunas basadas en VLPs no contienen ADN viral.

Las principales diferencias que encontramos entre estas tres vacunas son la valencia, es decir el número de combinaciones de las VLP; el número de dosis a administrar, los adyuvantes que contienen y el sistema de producción. Las tres vacunas han demostrado su eficacia y seguridad y están recomendadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

La vacuna bivalente contiene VLP de VPH 16 y 18, que son los serotipos virales que causan el 70% de los cánceres de cuello uterino a nivel mundial; pero además también son los causantes de algunas proporciones de cánceres localizados en vulva, vagina, pene, ano y cavidad orofaríngea.

La vacuna tetravalente, además de VLP de VPH 16 y 18, contiene los serotipos 6 y 11, causantes de aproximadamente el 90% de las verrugas genitales externas, así como también la papilomatosis respiratoria.

La vacuna nonavalente fue aprobada en 2014 por la Food and Drug Administration (FDA) [20], a principios del año 2015 fue aprobada por la European Medicines Agency (EMA). Esta vacuna tiene un potencial para prevenir aproximadamente el 90% de las lesiones por VPH en cuello uterino, vagina, vulva y pene. Este incluye además de los 4 genotipos anteriormente descritos, los VLP de VPH 31, 33, 45, 52 y 58.

A nivel global más de 50 países han introducido la vacuna VPH en el calendario vacunal desde el año 2006. [21].

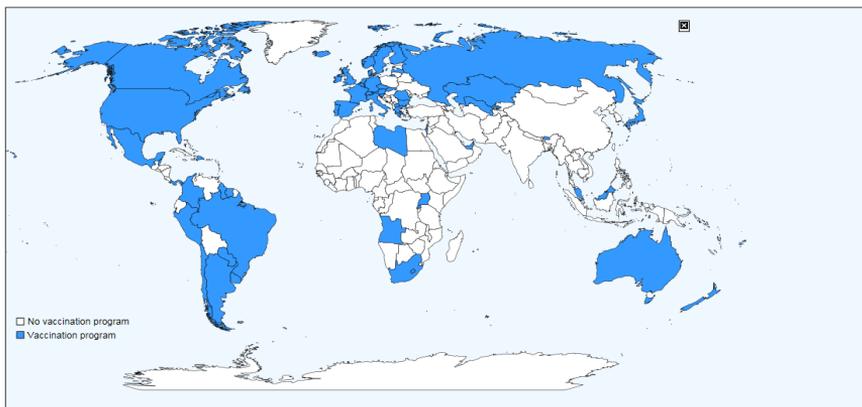


Figura 1.4 Mapa mundial de la cobertura de la vacunación del VPH

La vacunación del VPH en España y Cataluña

La vacuna del VPH se incorporó en el año 2008 en el calendario de vacunaciones sistemáticas de Cataluña, siguiendo la estrategia con el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud y el resto de las comunidades autónomas. La población diana son las niñas de

entre 11 y 12 años de edad que cursan sexto curso de educación primaria. Se optó por la estrategia de vacunación escolar por ser la más efectiva en conseguir coberturas vacunales más elevadas y también más equitativa en facilitar el acceso a la vacunación a todas las preadolescentes antes de iniciar las relaciones sexuales[22].

En la actualidad, España tiene una tasa de cobertura del 79,2% con la administración de 172.986 dosis durante el curso escolar 2014-2015. Las tasas de cobertura oscilan entre 65,6% en Andalucía, que es la cobertura más baja en el territorio español, hasta el 93,4% en La Rioja. Cataluña tiene una tasa de cobertura del 82,8% con 30.026 dosis administradas en el curso 2014-2015[23].

1.4.2 Prevención secundaria: cribado

La prevención secundaria del cáncer de cuello uterino se realiza mediante programas de cribado con el objetivo de reducir la morbilidad y la mortalidad prematura asociadas a este cáncer.

Se define el cribado por la OMS como “la identificación presuntiva, con la ayuda de pruebas, exámenes u otras técnicas susceptibles de aplicación rápida, de los sujetos afectados por una enfermedad o por una anomalía que hasta entonces había pasado desapercibida”[2].

En 1968 Wilson y Jungner publicaron unos criterios que determinaron las características que debe presentar una enfermedad para que sea candidata a tener un programa de cribado [24,25]. Estos criterios se utilizan en la actualidad para la mayoría de los cribados ya sean de cribado neonatal como para la detección poblacional de cáncer.

Tabla 1.2 Criterios para implementar un cribado

1	La enfermedad debe ser un importante problema de salud.
2	Debe haber un tratamiento aceptado para los pacientes diagnosticados.
3	Debe haber facilidades para el diagnóstico y el tratamiento.
4	Debe haber una fase latente o asintomática de la enfermedad.
5	Debe haber una prueba disponible para su detección.
6	La prueba debe ser aceptable para la población.
7	La historia natural de la enfermedad, incluyendo el desarrollo de la enfermedad latente a declarada, debe ser conocida.
8	Debe haber una política acordada sobre quién debe ser tratado como paciente.
9	El coste de la detección de casos (incluido el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes diagnosticados) debe ser equilibrado en relación con los posibles gastos en atención médica en su conjunto.
10	La búsqueda de un caso debe ser un proceso continuo.

Tipos de programas de cribado

En la actualidad existen diferentes tipos de programas de cribado, programas poblacionales, organizados u oportunistas.

Cribado poblacional

Los programas de cribado poblacional son aquellos que la población elegible para la participación en el cribado es individualmente identificados e invitados personalmente a participar en los intervalos regulares de cribado de forma sistemática. Estos programas, requieren de una elevada organización para asegurarse que las actividades de invitación a la población se realicen de una manera fiable y eficaz. Asimismo, se necesita que se coordinen las actividades posteriores al cribado; es decir, identificación y seguimiento de las mujeres con resultados positivos. Normalmente son programas que están dentro de un marco reglado de política sanitaria de salud pública, protocolizada y con una adecuada evaluación continuada de los resultados y de la calidad del programa[26,27].

Cribado organizado

En el cribado organizado existe una estrategia política o recomendación mediante diferentes sociedades científicas referente a la población diana beneficiaria del programa de cribado, los intervalos de cribado, el test primario a utilizar, así como también las recomendaciones a seguir con las anomalías encontradas. Asimismo, se recomienda realizar un control de calidad de las pruebas utilizadas[26].

Cribado oportunista

El cribado oportunista es aquel que se desarrolla de forma no sistemática. Normalmente se suele realizar a petición del mismo individuo o aprovechando una consulta médica sin relación al motivo de cribado. Normalmente supone una carga añadida al sistema sanitario, dificultando la obtención de la información de la carga de enfermedad y el seguimiento y manejo posterior de las anomalías detectadas; así como la evaluación de la información. Por lo tanto, en este tipo de programa de cribado no hay una especificación de los beneficios de salud esperados, y existe poca o ninguna capacidad de monitorización o evaluación del programa, por lo tanto, la eficacia y la eficiencia se ven comprometidas[26].

Independientemente del tipo de programa de cribado implementado, en la actualidad existen dos estrategias de cribado de cáncer de cuello uterino reconocidas y aceptadas por la sociedad y comunidades científicas; la citología y la prueba de determinación del VPH.

1.5 Cribado de cáncer de cuello uterino mediante citología cervical

La citología ha sido en los últimos 50 años la prueba de cribado más comúnmente realizada. En 1941 George Nicholas Papanicolaou dio a conocer su procedimiento para el diagnóstico de tumores malignos y otras patologías de tracto genital femenino mediante un frotis vaginal [28]. En la actualidad muchos programas de cribado de cuello uterino se realizan con la citología como prueba primaria de cribado debido a su bajo coste. No obstante, la citología tiene una sensibilidad baja de un 50-60% como promedio para detectar CIN2+, pues está sujeta a la subjetividad del lector y a la calidad de la toma y procesamiento de la muestra [11,29]. En cambio, la especificidad de la técnica oscila entre el 77,8 y el 99,5%. Estas cifras justificarían por qué los intervalos de cribado mediante citología no suelen ser superiores a 3 años [11].

Nomenclatura de lesiones cervicales - Sistema Bethesda:

La interpretación clínica del informe de citología cervicovaginal se realiza mayoritariamente mediante el sistema Bethesda, este fue introducido en el año 1988 y modificado posteriormente en los años 1991 y 2000 por el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos. La gran contribución del Sistema Bethesda es la creación de un campo de trabajo para los laboratorios que incluye una descripción de los diagnósticos y una evaluación adecuada, por lo tanto, se establece una nomenclatura estandarizada en el diagnóstico de las citologías[30].

Citología normal:

No se evidencia lesión en las células de la muestra citológica.

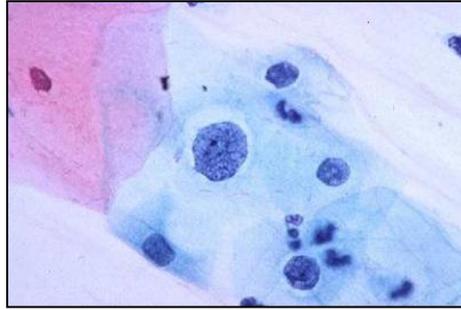


Figura 1.5 Muestra citológica normal

Citología de atipia de células escamosas de significado incierto (ASC-US):

Es la alteración más común, se diagnostica entre el 2 y el 5% de las citologías aproximadamente. La persistencia del VPH en las mujeres con ASC-US oscila entre un rango del 33-51%; aunque en mujeres menores de 25 años esta persistencia de VPH puede ser superior al 70%[31].

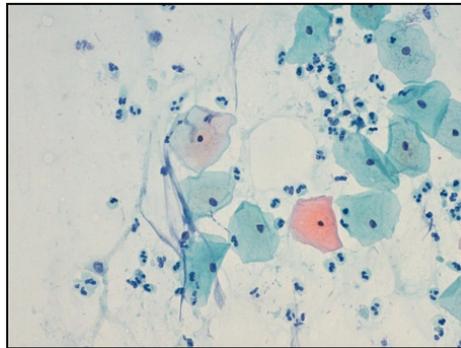


Figura 1.6 Muestra citológica con resultado de ASC-US

Citología de atipia de células glandulares (ACG):

Las citologías con diagnóstico de AGC es muy infrecuente, aproximadamente representan un 0.4% de todas las citologías, pero lo más importante es que su reproducibilidad es muy baja. El Sistema Bethesda introdujo el ACG en la nomenclatura para diferenciar su origen de células glandulares. Es recomendable que el informe de citopatología incluya si estas son endometriales, endocervicales o no especificadas o de posible neoplasia [31]

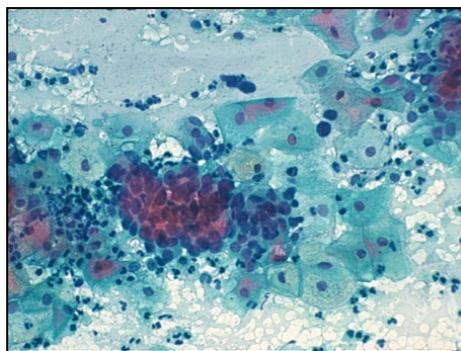


Figura 1.7 Muestra citológica con resultado de ACG

Citología lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LSIL):

Representa un 2-3% de todas las citologías, unos rangos parecidos al diagnóstico de ASC-US. Aproximadamente el 70% de las mujeres con una lesión LSIL tienen una prueba del VPH positiva. Entre un 12-16% de ellas una lesión de mayor o igual a HSIL/CIN2[31].

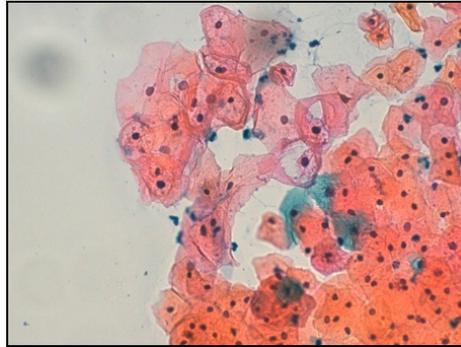


Figura 1.8 Muestra citológica con resultado de LSIL

Citología de atipia de células escamosas que no permite descartar lesión de alto grado (ASC-H):

El diagnóstico de atipia escamosa incierta sin descartar lesión de alto grado es poco frecuente. Representa entre el 0,27 y el 0,6% de todas las citologías de cribado, es decir, representa menos del 10% de todas las citologías con atipias. Asimismo, la citología con resultado de ASC-H presenta un mayor riesgo de HSIL/CIN3 que las citologías con diagnóstico de ASC-US o bien LSIL[31].

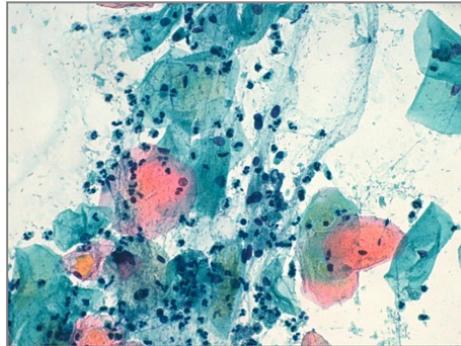


Figura 1.9 Muestra citológica con resultado de ASC-H

Citología de lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL):

Las citologías con HSIL representan aproximadamente entre el 0,5 y el 1% de todas las citologías de cribado. Si observamos la estratificación

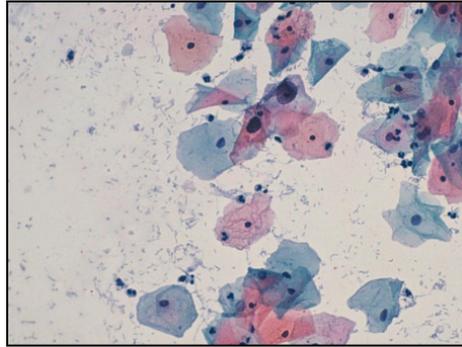


Figura 1.10 Muestra citológica con resultado de HSIL

por edad encontramos una prevalencia mayor de HSIL entre las mujeres con edades comprendidas entre los 20-29 del 0,6%; mientras que las mujeres con edades entre los 40-49 años o los 50-59 años, tienen una prevalencia de 0,2 y 0,1, respectivamente[31].

Citología con lesión neoplásica.

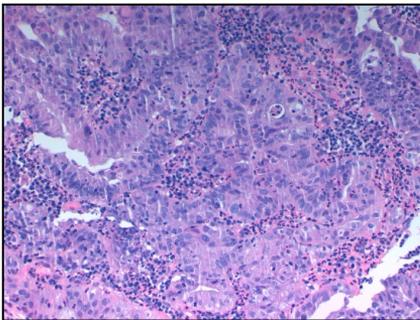


Figura 1.11 Muestra citológica con resultado de adenocarcinoma

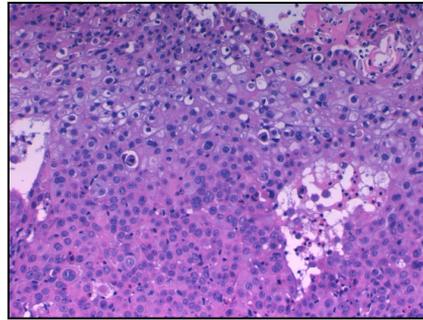


Figura 1.12 Muestra de citología con resultado de carcinoma escamoso

La nomenclatura de la citología tiene su correspondencia con los resultados de la histología y el modelo de la historia natural de la enfermedad. Papanicolaou estableció un gradiente de gravedad para el resultado de la citología, esta clasificación mejoró en el 2001 con la introducción del Sistema Bethesda.

La historia de la nomenclatura de las lesiones también ha evolucionado, en 1960 Richart proporcionó el concepto de lesión intraepitelial. En 2012 se introdujo la terminología LAST (Lower anogenital Squamous Terminology) que clasifica histológicamente en dos grados LSIL y HSIL, utilizando la misma terminología que el Sistema Bethesda, aunque en la actualidad no se está utilizando [11,14].

Natural history model	Histology			Cytology	
	Dysplasia nomenclature	CIN nomenclature	LAST nomenclature	Papanicolaou classification	The Bethesda system
Infection	Negative	Negative		I	NILM
	Squamous atypia	Squamous atypia		II	ASC-US
Precancer	Mild dysplasia	CIN1	LSIL	III	LSIL
	Moderate dysplasia	CIN2			HSIL
Cancer	Severe dysplasia Carcinoma <i>in situ</i>	CIN3	HSIL	IV	HSIL
	Carcinoma	Carcinoma		V	Carcinoma

Tabla 1.3 Clasificación citológica e histológica de la historia del cáncer de cuello uterino.

1.6 Cribado de cáncer de cuello uterino mediante determinación de la prueba del VPH

A raíz de la relación causal del VPH y el cáncer definido en los años 1980, aunque con una citología con una sensibilidad muy cuestionada debido a la interpretación de su lectura, surgieron diferentes pruebas para la detección del ADN o transcripciones del

VPH. La más utilizada para el triaje de las citologías positivas ha sido la captura de híbrido (HC2), con una sensibilidad superior de 1,29 (Intervalo de confianza (IC) al 95%: 1,18-1,39) y una especificidad baja (0,94 IC al 95% (0,92-0,96) para detectar la lesión intraepitelial cervical CIN2+ comparada con la repetición de una citología [32].

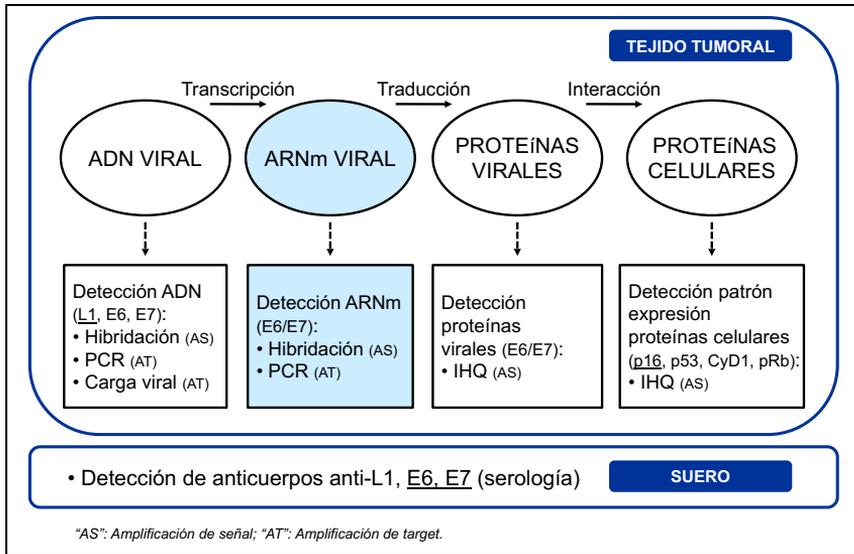


Figura 1.13 Metodología de las pruebas del VPH (autor L Alemany)

La detección de VPH con los sistemas actualmente existente permite un diagnóstico de infección más objetivo y automatizado en comparación a la lectura de la morfología celular.

En abril de 2014 la FDA aprobó la determinación del VPH como primera prueba de cribado. Numerosos ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que el cribado mediante la prueba de VPH es más efectivo que la citología, por su capacidad de pronosticar lesiones precursoras de cáncer, resultando en una reducción de la incidencia de cáncer invasor escamoso y adenocarcinoma en el cuello uterino significativamente superior a la citología (Ronco et al.). En la actualidad existen más de 200 pruebas de determinación de ADN o ARN del VPH.

La guías de Meijer et al. y la plataforma VALGENT (VALidation of HPV GENotyping tests) tienen como objetivo explorar la validez clínica y reproducibilidad de las diferentes pruebas siguiendo las

directrices definidas por las Guías de cribado de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y las Guías Europeas de control de Calidad del cribado de cáncer de cuello uterino[2,33,34].

Esta plataforma hasta la actualidad ha validado varias pruebas de determinación del VPH para su uso en cribado (Ver tabla 1.4).

Tabla 1.4 Tecnología de determinación del VPH validada mediante la plataforma VALGENT. Actualización febrero del 2017

<p>Validados en múltiples estudios</p> <p>HC2 & GP5+/6+-EIA</p> <p>Abbott RT hrHPV test</p> <p>Cobas 4800</p> <p>BD Onclarity</p> <p>PapilloCheck</p> <p>Anyplex II hr</p> <p>Risk HPV assay</p> <p>APTIMA</p>
<p>Validados únicamente en 1 estudio</p> <p>Xpert HPV</p> <p>Linear Array (13hr types)</p>

1.7 Recomendaciones en un programa de cribado de cáncer de cuello uterino

La segunda edición de las Guías Europeas para el Control de Calidad del Cribado de Cáncer de Cuello Uterino, publicadas en el año 2015 por Von Karsa et al., publicaron 62 recomendaciones con fuerte evidencia científica referente a los programas de cribado de cáncer de cuello uterino que tenían que presentar los países de la

Unión Europea, debido que la mayoría de los países ofrecían un cribado oportunista. La guía europea incluye 62 recomendaciones referentes estrategias de vacunación, prueba primaria de cribado y organización del cribado; 17 de estas son objeto la organización de los programas de cribado.

La recomendación más relevante es la de obtener un cribado poblacional frente a uno oportunista basado en la población elegible independientemente de si la prueba primaria es la citología o la prueba de VPH[26,34,35]. Así como, todas las actividades deberían ser planificadas, coordinadas, monitorizadas y evaluadas para obtener una mejora de la calidad y a la vez garantizar la efectividad, la eficiencia y la equidad del programa [36]. En aquellas regiones que el cribado sea organizado, pero no poblacional, deberían de revisar las políticas sanitarias y evaluar su implantación, así como en aquellas regiones que tienen un cribado poblacional mediante citología, debería de evaluar la introducción de la prueba del VPH como prueba primaria de cribado.

1.7.1 Calidad en la implementación de un programa

Si se toma la decisión de introducir en un programa existente la prueba del VPH como prueba primaria, se requiere una planificación completa que incluya pruebas piloto para evaluar la viabilidad en el sistema existente considerando costes y beneficios, así como la eficiencia y eficacia de los recursos.

Si se quiere implementar en una población un programa poblacional, no únicamente se tiene que poner especial atención a la prueba primaria de cribado, sino también a la implementación que siga las directrices de calidad de un cribado[37].

Los programas poblacionales tienen que establecer una estructura, una oficina central de coordinación de los programas de cribado instaurados a nivel nacional que establezca recomendaciones y evalúe a los programas por si siguen con las directrices de guía europea.

Referente a la población susceptible de cribado es recomendable que la exploración fuese gratuita independientemente de la prueba que se les ofrezca, citología o prueba de VPH en el territorio. Las

cartas de invitación personal tendrían que contener una cita programada con su fecha, hora y lugar de realización. Las mujeres que no asistan tendrían que tener uno o varios recordatorios.

La autotoma puede ser una opción para aquellas mujeres que no acuden a la invitación ni a los recordatorios, siempre que dicha intervención este adecuadamente organizada.

1.7.2 Evaluación de un programa de cribado

Cualquier programa de cribado debería disponer de un sistema de evaluación periódica, por lo tanto, antes de la implementación de éste, los mecanismos de evaluación y control de calidad deben de estar claramente especificados para asegurar los máximos niveles de calidad.

Los documentos marco sobre cribado del Ministerio de Sanidad del Gobierno Español recomiendan que en el caso que existan guías sobre el control de calidad de los programas de cribado, elaboradas a nivel europeo o por organizaciones internacionales de prestigio estas se apliquen.

La necesidad de evaluar los procesos de cribado y sus resultados (incidencia y prevalencia) hace imprescindible tener sistemas de información que posibiliten la invitación y el seguimiento no únicamente en la fase de cribado, sino en el impacto en salud, reducción de la mortalidad o discapacidad, igual que para evaluar la confirmación diagnóstica y el tratamiento de las mujeres positivas.

La segunda edición de las Guías Europeas para el Control de Calidad del Cribado de Cáncer de Cuello Uterino distingue entre tres tipos de indicadores:

- a) *Participación en el cribado*: se incluyen los indicadores de cobertura de la población diana, consumo de la principal prueba de cribado entre la población cribada, estimación del intervalo de cribado entre dos pruebas de cribado negativas, proporción de mujeres con una prueba de cribado negativa que vuelven a la siguiente ronda de cribado, incidencia de cáncer invasivo en mujeres no cribadas o con un cribado inadecuado.

- b) *Rendimiento de las pruebas de cribado*: incluye la distribución de los resultados de la principal prueba de cribado entre las mujeres cribadas, la calidad de la toma de muestras (cálculo de muestras insatisfactorias), proporción de pruebas realizadas por triaje/seguimiento, tasa de remisión a colposcopia, el VPP para la colposcopia, tasa de detección de diagnóstico histológico, especificidad de la principal prueba de cribado, la incidencia de CCU después de una citología normal.
- c) *Evaluación del diagnóstico y tratamiento*: incluye el cálculo de la proporción de mujeres a las que se les ha realizado un tratamiento por una lesión intraepitelial de alto grado (CIN2 / CIN3), proporción de mujeres a las que se les ha realizado un tratamiento por un CIN1, proporción de mujeres hysterectomizadas por los diferentes grados de lesiones intraepiteliales, incidencia de CCU invasivo tras una citología anormal y evaluación del seguimiento post-tratamiento quirúrgico de lesiones intraepiteliales según tipo de prueba de seguimiento.

Se sugiere que un programa de cribado capaz de reducir la mortalidad de cáncer de cuello uterino debería contemplar una cobertura de invitación próxima al 95%, una cobertura de examen citológico o prueba de VPH del 70% y una tasa de participación del 70% aunque lo deseable sería mayor del 85%.

1.7.3 Efectividad de la implantación de un programa de cribado

Desde el inicio del cribado de cáncer de cuello uterino mediante citología, este ha tenido un impacto importante en la disminución de la incidencia y la mortalidad por este cáncer en la población.

Peirson et al. publicaron en el año 2013 una revisión sistemática que analiza la efectividad del cribado frente a la ausencia de este. Esta revisión concluye que las mujeres que realizan un cribado de cáncer

de cuello uterino tienen un menor riesgo de padecer un cáncer invasivo (RR:0,35 CI al 95% 0,30-0,41). Este metanálisis incluyó 12 estudios con 4800 casos y 18000 controles[38].

La mayor reducción de incidencia y mortalidad se observó principalmente en el norte de Europa cuando diferentes países organizaron el cribado frente al cribado oportunista que estaba implantado. Islandia que inició el cribado organizado en el año 1964, logró tener totalmente implementado el cribado en el territorio en los 5 posteriores, y redujo entre un 67 y 76%, la incidencia y la mortalidad respectivamente. Finlandia tardó 7 años en implementar el cribado organizado, entre 1963-1970, tuvo una reducción de incidencia y mortalidad del 54 y 55%[39]. Por el contrario, Dinamarca y Noruega no obtuvieron estas disminuciones tan espectaculares al implementar el cribado organizado.

La implementación de un cribado organizado poblacional en un marco de cribado oportunista objetivó un éxito en la disminución de la incidencia del cáncer invasor de cuello uterino [40]. Llevaron a

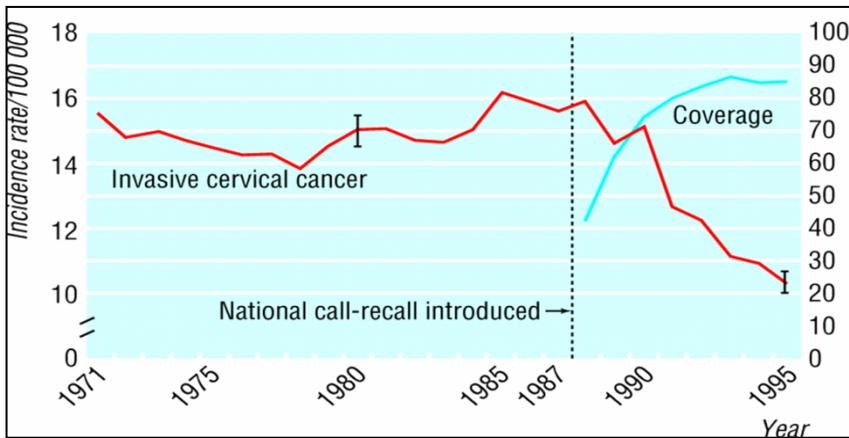


Figura 1.14 Incidencia de cáncer cervical en Inglaterra en el periodo 1971-1995 y cobertura citológica (Quinn et al. 1999)

cabo en Inglaterra un estudio entre los años 1988-1994, que evaluaba el impacto de la introducción del cribado poblacional organizado en la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino en mujeres mayores de 19 años. Con la introducción de llamada y rellamada y el pago de incentivos a los médicos, observaron una reducción de la incidencia del 35% durante los 5 años posteriores a la introducción del cribado poblacional

organizado. Asimismo, la cobertura de cribado aumentó hasta un 85%[40].

En Turín, Ronco et al. evaluaron la introducción del cribado organizado frente al oportunista de forma aleatoria; se invitaban a las mujeres a participar en el cribado. Obtuvieron una reducción del riesgo de padecer cáncer de un 19% en aquellas mujeres invitadas al cribado frente las que no se invitaron. Y referente a las que participaban frente a las que no participaban una reducción del 75%[41].

Por el contrario, Simonella et al. encuentran que la disminución del riesgo de padecer cáncer en un programa organizado versus oportunístico no es homogénea en todos los grupos de edad. Comparan la introducción del cribado organizado en tres países, Australia, Nueva Zelanda y/e Inglaterra, que tienen un cribado oportunístico. Y observan que las tasas de mortalidad por cáncer de cuello uterino se redujeron un 40% o más después de la introducción de cribado organizado en los tres países; en cambio la incidencia se redujo un tercio en Australia, pero únicamente una quinta parte en Inglaterra[42].

Un ensayo clínico randomizado aplicado en Cataluña en los últimos años ha obtenido un aumento de la cobertura de cribado en un 31% respecto a la cobertura basal, obteniendo una cobertura final del 84%[43]. El estudio CRICERVA evaluó tres intervenciones para la captación de las mujeres en la participación [44], y la estrategia que mejor resultado obtuvo fue la invitación personalizada, un folleto informativo y una llamada telefónica previa a los tres días previos a la cita[45].

1.7.4 Actualización de los programas de cribado de cáncer de cuello uterino

Tabla 1.5 Actualización de los programas de cribado de cáncer de cuello uterino.

País	Tipo de cribado	Estrategias	Implementación
Australia	Organizado	Cribado mediante prueba de VPH entre las edades 25-70 años; intervalos de 5 años. Salida de cribado edad entre 70-74 años para las mujeres VPH negativas.	Inicio 2017
Bélgica	Organizado en la región Flamenca	Citología cada 3 años (mujeres de 25-64 años de edad), Triage VPH de ASC-US. Cribado basado en VPH.	Inicio de cribado mediante prueba de VPH en 2016
Canadá	Oportunístico	Citología entre mujeres de 25-69 años de edad.	Esperando resultados de ensayos clínicos para poder realizar las recomendaciones.
Inglaterra	Organizado	Se ha propuesto cribado mediante prueba de VPH triaje de las mujeres VPH positivas mediante citología	
Finlandia	Organizado	Cribado mediante citología entre 30-60 años (cribado en rango de edades de 25-65 en algunos municipios).	Ensayos clínicos de prueba de VPH vs en citología marcha.
Francia	Oportunístico, cribado organizado recomendado.	Citología cada 3 años (25-64 años), VPH para triaje de ASC-US.	Pruebas piloto de cribado mediante VPH.

País	Tipo de cribado	Estrategias	Implementación
Alemania	Oportunístico, cribado organizado recomendado.	Propuesta de cribado mediante VPH; triaje de las mujeres VPH positivas con citología, genotipación o p16/Ki-76.	Proyectos pilotos en desarrollo.
Italia	Organizado.	Cribado mediante VPH en las edades de 30-60 años, VPH negativas hasta los 65 años intervalos de 5 años; des de los 25 hasta los 30-34 años citología cada 3 años; triaje de VPH positivas con citología.	En 2018, todas las regiones realizarán el cribado mediante la prueba de VPH.
Países Bajos	Organizado	Cribado mediante VPH cada 5 años entre las edades de 30-60 años, mujeres VPH negativas entre las edades de 40-50 son re invitadas después de 10 años; triaje de VPH positivas con citología.	Inicio 2017
Nueva Zelanda	Organizado	Cribado mediante VPH entre las edades de 25-70 años entre intervalos de 5 años. Salida del cribado entre los 70-74 años de edad después de un VPH negativo. Triage de las VPH positivas: parcial.	Inicio en 2018
Noruega	Organizado	Estudio de implementación aleatorizada de citología versus VPH en 4/19 condados.	Cribado poblacional mediante VPH en 2019.
Escocia, Gales y Norte de Irlanda	Organizado	Cribado mediante citología entre las edades 25-64 años.	

País	Tipo de cribado	Estrategias	Implementación
Suecia	Organizado	Menores de 30 años citología cada 3 años, edades entre 30-49 años cribado mediante VPH cada 3 años, a los 41 años co-testing, edades de 50-64 años cribado mediante VPH cada 7 años. Triage de las mujeres VPH positivas mediante citología.	
Estados Unidos	Oportunístico	Citología cada 3 años entre edades de 21-65 años. Co-testing cada 5 años entre las edades de 30-65 años con citología cada 3 años entre las mujeres de 21-30 años. VPH cada 3 años entre las edades 25-65 años, cribado de 21-25 años mediante citología. Triage de las mujeres mediante VPH 16/18 o citología.	
Guías Europeas	Organizado	Recomienda implementar el cribado mediante VPH empezando a los 30-35 años con un intervalo mayor o igual a 5 años hasta los 60-69 años de edad.	
Guías OMS		Cribado mediante VPH a partir de los 30 años cada 3-5 años. La citología es aceptable si el VPH no está disponible y la citología tiene una calidad buena. La inspección visual es aceptable después de la aplicación de ácido acético como alternativa en lugares con pocos recursos.	

País	Tipo de cribado	Estrategias	Implementación
Guía SEGO	Organizado	Mujeres de 25 a 30 años de edad citología cada 3 años. De los 30 a los 65 años de edad prueba de VPH cada 5 años; finalizar el cribado antes de los 65 años de edad con 3 citologías negativas o dos pruebas de VPH. o 2 co-test negativas.	

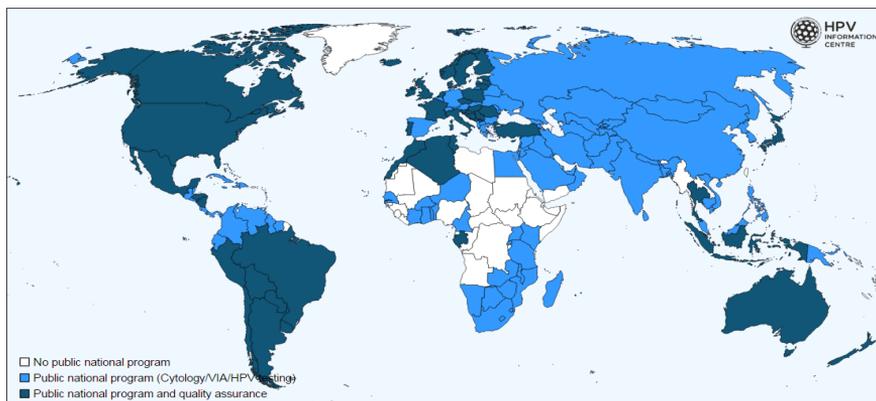


Figura 1.15 Implantación de los programas de cribado a nivel mundial

1.8 El cribado de cáncer de cuello uterino en Cataluña

En el año 2006 se implementó en Cataluña un nuevo protocolo de las actividades para el cribado del cáncer de cuello uterino en atención primaria[46]. Este protocolo tenía como objetivo adecuar las actividades preventivas con el conocimiento científico sobre el cáncer de cuello uterino en Cataluña, mejorando la efectividad y la cobertura del cribado en grupos de alto riesgo y espaciar intervalos entre cribados en toda la población diana.

Las estrategias propuestas fueron:

1. *En mujeres de 25-65 años de edad:* se recomienda que en el periodo de tres años desde el inicio de las relaciones sexuales se inicie el cribado mediante dos citologías de Papanicolaou en un intervalo de un año. Si las citologías son negativas, se recomienda efectuar otra prueba citológica cada tres años hasta los 65 años de edad. A partir de los 25 años de edad toda mujer sexualmente activa tendría que tener la oportunidad de ser cribada.
2. *Historia de cribado inadecuado:* Las mujeres con edades comprendidas entre los 40 y los 65 años de edad, que no se han realizado una citología en los 5 años previos, se les ofrece el cribado con citología de Papanicolaou y una prueba de determinación del VPH para los tipos de alto riesgo oncogénico.
En las mujeres de más de 65 años sin historia previa de citología o que estas fueran antes de los 60 años de edad, se le tiene que realizar una citología de Papanicolaou y una determinación del VPH. Si las dos pruebas son negativas la mujer sale del protocolo de cribado.
3. *En las citologías anormales con resultados de ASC-US,* se adecua el seguimiento incorporando la determinación del VPH en los casos con una citología de ASC-US.
4. *Seguimiento de las mujeres que se les ha realizado una*

conización de lesiones intraepiteliales: Se utiliza la determinación del VPH para controlar posibles recidivas.

5. *Captación* de las mujeres a participar en el cribado de cáncer de cuello uterino.

1.8.1 Aprobación, implantación e información

Actualmente en Cataluña residen más de 2 millones de mujeres mayores de 25 años que constituyen principalmente la población diana del cribado.

Tras su aprobación en junio del año 2006, el protocolo se fue implantando de forma progresiva en todas las regiones sanitarias de Cataluña, llegando a quedar totalmente establecido en octubre de 2007. El programa comenzó a implantarse en los centros de atención primaria y se fue extendiendo a centros asistenciales de mayor nivel. Actualmente el protocolo de cribado tiene 52 laboratorios de referencia en el territorio y 12 laboratorios del VPH entre las 7 regiones sanitarias en las que se divide Cataluña.

La introducción del protocolo se completó con múltiples sesiones de discusión e información a las que se dio acceso a todo el personal sanitario implicado, incluso cursos on-line gratuitos mediante la plataforma de e-oncología. Esta actividad de información y formación se ha ido manteniendo a lo largo del tiempo. A nivel poblacional se diseñaron unas hojas informativas mediante trípticos y libros para la diseminación entre la población. El objetivo final era reforzar la actividad de cribado por parte de todo el personal implicado, mejorar la aplicabilidad del protocolo y sus resultados.

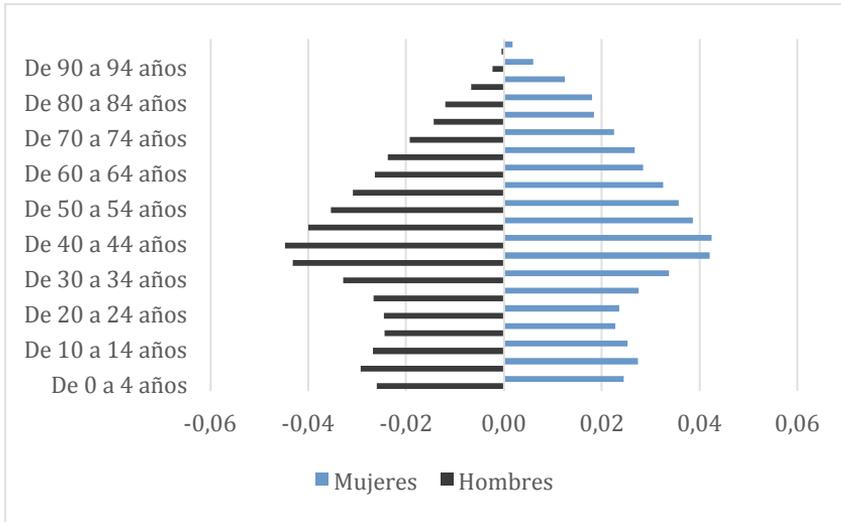


Figura 1.16 Población a 1 de enero del 2016 por sexo y grupo de edad

1.9 Inmigración

El significado de inmigrante proviene de inmigrar y es dicho de un persona al llegar a un país extranjero para radicarse en él[47,48]. España experimentó a principios del siglo XXI un incremento de la población inmigrante muy importante, como nunca se había producido anteriormente, aunque a partir del año 2008 hubo un cambio en la dinámica de las migraciones, esta se frenó debido a un cambio de ciclo económico, la aparición de la crisis económica. En el año 2012 Cataluña tuvo su primer saldo migratorio negativo, y el principal flujo de llegadas después del inicio de la crisis fue principalmente por reagrupación familiar y no por razones laborales. [49–51].

Así que a 1 de enero del 2016 con datos del padrón continuo, Cataluña tiene aproximadamente 7.522.596 habitantes de los cuáles un 13,6% es extranjero, correspondiente a 1.023.398 de individuos[52]. Este porcentaje representa casi el triple de población de la que se registraba a en el censo del año 2001 que indicaba una presencia de población extranjera del 5,3%[51], de estos inmigrantes, un 62,8% de los inmigrantes residentes en Cataluña

llegaron durante el periodo 2001-2010[53]. No se descarta que exista un cierto subregistro de la población inmigrante[54].

El país de procedencia de mayor número de inmigrantes en Cataluña es Marruecos con un 16,3%; seguido por Rumania, China y Pakistán 7,9%, 4,3% y 3,9%, respectivamente, y países latinoamericanos (Argentina (3%), Bolivia (2,9%) y Ecuador (2,6%)[52].

El importante incremento de población extranjera configura en Cataluña y también en España una nueva realidad social, económica y demográfica. Desde el ámbito de políticas sanitarias se obtuvo la necesidad de implementar un “Pla Director d’Immigració i Salut” iniciado en el año 2008 debido a las preocupaciones del sector sanitario, que se enfrentaba a unas desventajas para poder realizar correctamente los objetivos debido a las diferencias culturales, religiosas, estilos de vida, interpretación de la salud y la enfermedad; y nuevas demandas para dar respuesta que podrían incrementar las desigualdades entre poblaciones al utilizar los servicios sanitarios. El objetivo de este Plan Director fue reducir las barreras de acceso de la población inmigrante a los servicios de salud.

2 JUSTIFICACIÓN

El cáncer de cuello uterino puede ser prevenible mediante programas de cribado. Cataluña con un cribado oportunista, tiene implementado un *Protocol de les Activitats per al cribratge del Càncer de Coll Uterí a l'Atenció Primària* des del año 2006 con diferentes estrategias de cribado. Las guías europeas del cribado de cáncer de cuello uterino refieren que antes de realizar cualquier cambio o introducción en los programas de cribado estos se evalúen y exista una monitorización para obtener una mayor calidad en el programa.

Hasta en la actualidad el cribado de cáncer de cuello uterino se ha evaluado principalmente por las encuestas de salud nacionales o el estudio Afrodita, dónde obtenían unos porcentajes de cobertura entre un 70-75%. La monitorización y seguimiento del cribado de cáncer de cuello uterino por método directo mediante sistemas de información de los servicios de atención primaria pueden permitir una evaluación más exhaustiva de la realidad que conlleva un cribado oportunista.

Asimismo, evaluar el impacto de la inmigración en la participación del cribado de cáncer de cuello uterino debido que, por características de esta población las barreras para acceder al sistema sanitario y las creencias culturales y religiosas pueden presentar una participación menor en el cribado, así como se población de más riesgo de presentar patología.

La disponibilidad de estos datos permitiría la decisión de mejores estrategias para implementar un cribado de cáncer de cuello uterino organizado en nuestra población de estudio.

3 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1 Hipótesis

- La cobertura de cribado de cáncer de cuello uterino dentro del Sistema Nacional de Salud en Cataluña será inferior a lo recomendable por su carácter oportunista y tendrá intervalos inadecuados entre diferentes rondas de cribado.
- La población inmigrante participa menos en las actividades de cribado de cáncer de cuello uterino que lo que se observa en la población española.
- La población inmigrante tiene un porcentaje más elevado de patología cervical que la población autóctona.
- Un intervalo de 3 años en la primera participación de la mujer en el cribado de cáncer de cuello uterino mediante citología en el contexto de un cribado oportunista puede conllevar una pérdida importante de seguimiento y errores diagnósticos.
- La detección de VPH en las mujeres con ASC-US cualifica mejor el riesgo de patología cervical comparado con la repetición de la citología.

3.2 Objetivos

El objetivo principal fue evaluar las principales estrategias propuestas de cribado vigentes en Catalunya desde el año 2006, incluyendo la evaluación de la participación en el cribado, intervalo entre visitas de cribado y el uso de la prueba de VPH en el manejo de lesiones diagnosticadas con ASC-US en la población atendida en el Sistema Nacional de Salud de Catalunya.

Para abordar este objetivo principal, se desarrollaron los siguientes objetivos específicos:

Objetivos específicos:

- Estimar la cobertura de citología cervical y el intervalo entre citologías en la población adscrita al sistema nacional de salud de Cataluña durante el período 2008-2011 (Artículo 1).
- Estimar la cobertura de citología cervical, el intervalo entre citologías y patología en la población adscrita al sistema nacional de salud de Cataluña durante el período 2008-2011 según lugar de nacimiento (Artículo 2).
- Evaluar el resultado adverso citológico (ASC-US/LSIL, HSIL+) después del registro de una primera citología negativa de cribado. (Artículo 3).
- Evaluar el riesgo comparativo de HSIL+ a cinco años en mujeres con un diagnóstico basal de citología negativa, de ASC-US con o sin VPH y LSIL. (Artículo 4).

4 MATERIAL Y MÉTODOS

En este capítulo se proporciona una visión general de los métodos aplicados con el objetivo de evaluar la hipótesis de investigación vinculada con la presente tesis. Se expone la información de la fuente de información, población de estudio y análisis estadísticos realizados. Un mapa conceptual del proceso realizado se adjunta en la Figura 4.1. Una descripción más específica y detallada de los métodos aplicados se especifica en los documentos que se presentan en la sección de resultados (Capítulo 5).

4.1 Resumen de las fuentes de información y de la metodología utilizada en los artículos incluidos en la tesis

En la Tabla 4.1. se realiza un resumen de la metodología utilizada en cada uno de los artículos incluidos en esta tesis doctoral.

4.2 Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria (SIDIAP-SISAP):

Para la realización de esta tesis se ha utilizado las bases de datos proporcionadas por el Sistema de Información de los Servicios de Atención Primaria (SISAP) y por el Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria, de ahora en adelante, SIDIAP-SISAP[55].

Tabla 4.1 Resumen de los métodos utilizados en la tesis

Manuscrito	Población	Base de datos	Métodos
Artículo 1	Mujeres mayores de 15 años de edad que tengan asignado un centro ICS.	SISAP para el período 2008-2011.	Indicadores de cobertura global para Cataluña y región sanitaria. Intervalo de cribado.
Artículo 2	Mujeres mayores de 15 años de edad que tengan asignado un centro ICS y con información de su país de origen.	SISAP para el período 2008-2011.	Indicadores de cobertura. Intervalo de cribado. Estratificado por país de origen. Regresión lineal
Artículo 3	Mujeres mayores de 24 años de edad asignadas a un centro perteneciente al ICS que participan por primera vez en el cribado con un diagnóstico de citología negativa, ASC-US o LSIL.	SIDIAP para el período 2008-2015; se seleccionan aquellas mujeres con una primera citología entre 2010 y 2011. Conjunto Mínimo de Base de Datos del ICS.	Descriptiva de la población de estudio. Hazard Ratio mediante una regresión Cox. Incidencia acumulada (personas-año).
Artículo 4	Mujeres mayores de 24 años de edad asignadas a un centro perteneciente al ICS que participan por primera vez en el cribado y tienen una citología negativa.	Base de datos del SIDIAP para el período 2008-2015; se seleccionan aquellas mujeres con una primera citología entre 2010 y 2011. Conjunto Mínimo de Base de Datos del ICS.	Curvas de Kaplan-Meier. Regresión de Cox

En Cataluña existen diferentes entidades proveedoras de servicios sanitarios en el sistema público de salud. El proveedor mayoritario es el Institut Català de la Salut (ICS), que gestiona más del 80% de los Equipos de Atención Primaria (EAPs). Durante el período 2008-2015 este proveedor gestiono aproximadamente 279 Equipos de Atención Primaria (EAPs) y 28 centros de Atención a la Salud Sexual y Reproductiva de la Mujer (ASSIR). Estos centros dieron servicio aproximadamente a 6 millones de usuarios, representando aproximadamente el 75,1% de las personas aseguradas en Cataluña.

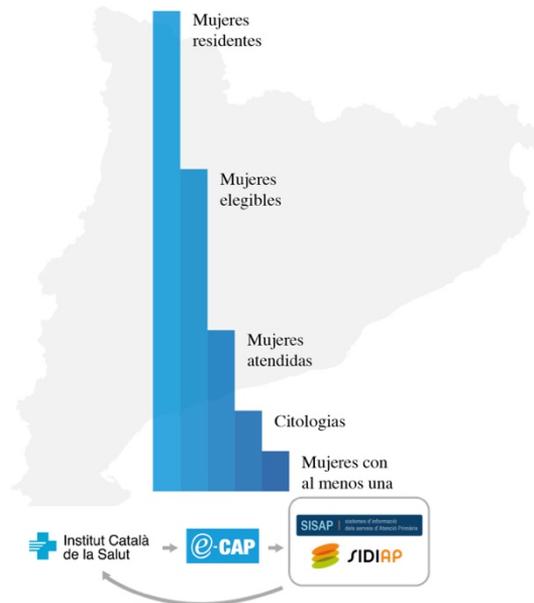


Figura 4.1 Mapa conceptual de la población de estudio

El SIDIAP-SISAP obtiene la información del programa de historia clínica informatizada (e-CAP) a partir de los datos que registran los profesionales de la actividad clínica diaria en los Centros de Atención Primaria (CAPs) que están gestionados por el ICS.

El objetivo de la explotación de estos datos procedentes del SIDIAP-SISAP es evaluar las actividades preventivas del cáncer de

cuello uterino a partir de los datos registrados en la historia clínica informatizada de atención primaria.

Se establece como período de estudio del año 2008 al 2015 y como población de estudio las mujeres con una edad de 15 años o más.

En el análisis se han restringido a los centros de salud gestionados por el ICS en el que los ASSIRs de referencia son también gestionados por el ICS durante el periodo de estudio (2008-2015). De esta forma, se pueden relacionar adecuadamente la población asignada y atendida para estimar indicadores poblacionales.

4.3 Población y variables de estudio

4.3.1 Poblaciones de estudio

La población asignada: se define como el número de mujeres de 15 años o mayores asignadas a un EAP en que el ASSIR de referencia va tener como a proveedor el ICS durante el periodo de estudio.

La población atendida: se define como el número de mujeres de 15 años o mayores asignadas a un EAP en que el ASSIR de referencia va tener como a proveedor del ICS y que requirieron de alguna actividad asistencial durante el periodo de estudio.

4.3.2 Variables de estudio

Tipo de prueba: citología cervical y la prueba de determinación del VPH.

Resultados de pruebas: en cuanto a los resultados de citología, estos están clasificados siguiendo la nomenclatura del sistema Bethesda [30]. Los resultados citológicos se registran en el SISAP de la siguiente manera: negativos, procesos inflamatorios, ASC-US/AGUS, ASC-H, LSIL, HSIL, sospecha de cáncer y no procede. Respecto a las pruebas de los resultados de la prueba del VPH, estas se registran como resultados positivos o negativos.

Fecha del registro de las pruebas: es la fecha en que se ha registrado cada una de las citologías y pruebas de detección del VPH durante el periodo de estudio.

Fecha de nacimiento de la mujer (o mes de nacimiento en SIDIAP): Información procedente de los datos administrativos obtenidos por el ICS.

Región sanitaria: Se consideran nueve regiones sanitarias en Cataluña: Barcelona (ciudad, Norte y Sud), Cataluña Central, Camp de Tarragona, Girona, Lleida, Terres de l'Ebre y Alt Pirineu i Aran. En algunos análisis la región sanitaria de Barcelona se ha dividido en 3 debido a su magnitud y asimismo facilitar el informe de sus datos.

País de origen: Para el artículo 2 se tenía información de los países que se procedía la mujer (243 países). Esta información se agrupó en 16 grupos: España, Oceanía, Caribe, América Central, Este de Asia, Europa del Este, América del Norte, Norte de África, Norte de Europa, América del Sud, Sud-este asiático, Sud-central de Asia, Sud de Europa (sin España), África subsahariana, Oeste de Asia y Oeste de Europa. Para el artículo 3 no se pudo obtener la información del país de origen sino la procedencia de la zona geográfica. La clasificación de grupos fue exactamente como la descripción anterior [15]

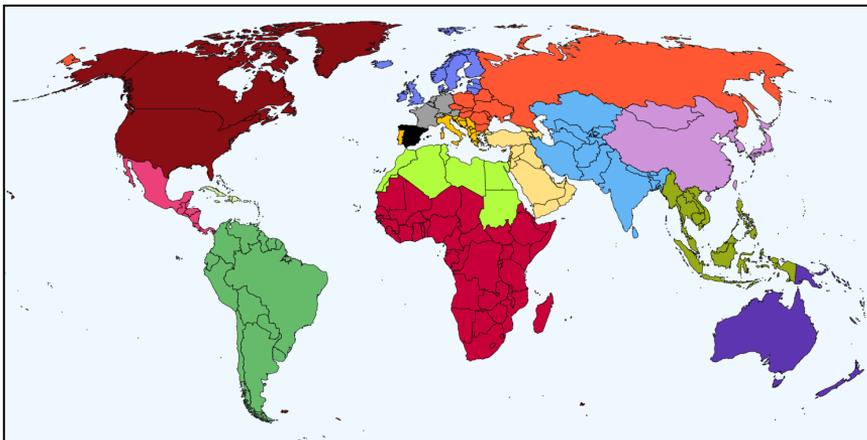


Figura 4.2 Representación gráfica de las agrupaciones de los países.

Índice de privación económica: Tiene 6 categorías, rural y urbano en 5 categorías (U1-U5), no obstante para el Artículo 3 se recodificaron en 4 categorías: rural, urbano sin información, urbano con un buen índice de privación U1 y U2, y peor índice de privación económica de U3 a U5 (zonas más pobres) [56]

Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud (CIM-10): Se obtiene el resultado de diferentes problemas de salud codificados en atención primaria. Principalmente se utilizan los diagnósticos relacionados con el cáncer de cuello uterino y otras comorbilidades. Los diagnósticos utilizados han sido Neoplasia Maligna de Cuello Uterino (C53), Carcinoma in Situ (D06), Displasia de cuello uterino (N87), diagnóstico del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (B20).

Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud (CIM-9): El sistema de Conjunto mínimo de la base de datos de los hospitales del ICS utiliza la codificación CIM-9. Se han utilizado los códigos 180 para neoplasias malignas de cuello uterino y el código 233.1 referente a carcinoma in situ de cuello uterino.

4.4 Análisis estadísticos

4.4.1 Análisis estadísticos artículo 1 y 2

Cobertura del cribado de cáncer de cuello uterino en Cataluña (2008-2011).

Coverage of Cervical Cancer Screening in Catalonia for the Period 2008–2011 among Immigrants and Spanish-Born Women.

La edad de la mujer se ha calculado a partir de la fecha de nacimiento y se estratifica en cinco grupos de edad: 15-24, 25-39, 40-65, 66-69 y mayores de 69 años. Debido a la fecha de cierre de las bases de datos de la población asignada y atendida para los años 2008 y 2009 se ha calculado a 31 de diciembre de los años correspondientes. Para los años 2010 y 2011 la edad se ha calculado a mitad de periodo de los años correspondientes. El cálculo de la edad del periodo de estudio 2008-2011 se ha calculado a mitad de periodo, a 1 de enero del 2010. Se ha utilizado la prueba de chi cuadrado para comparar la proporción entre grupos y la t-student para comparar las variables continuas.

Se ha realizado un análisis estadístico descriptivo de las variables de estudio, en el cual se han especificado las frecuencias y porcentajes correspondientes.

Por otro lado, se han construido indicadores de salud como de cobertura citológica en base a la población asignada y atendida para los años 2008, 2009, 2010 y 2011, y para el periodo 2008-2011. Las estimaciones se realizan mediante porcentajes con sus correspondientes intervalos de confianza al 95%. Los resultados se han analizado para toda Cataluña y para cada una de las nueve regiones sanitarias, así como también estratificado por población española y población inmigrante.

$$\frac{\text{Número de mujeres con citología en el período de estudio}}{\text{Población asignada o atendida}}$$

Para los indicadores de participación, se ha construido una cohorte seleccionando la primera citología que apareciese en la base de datos en el año 2008 y fueran negativas; aquellas mujeres con citologías previas a este año 2008 se han descartado. A partir de ahí

se ha ido realizando un seguimiento de la mujer y contabilizando la diferencia de tiempo transcurrido hasta la realización de una segunda citología durante el periodo de estudio. Las estimaciones se presentan para Cataluña y las regiones sanitarias; así como también estratificado por población autóctona o inmigrante.

Además, para el artículo 2 se ha realizado un modelo de regresión lineal entre la cobertura y el uso de los servicios sanitarios.

P-valor<0.05 se considera estadísticamente significativo. Estos análisis fueron realizados con el programa R (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; Version 2.14.0).

En las adendas del artículo 1 y 2, se han replicado los resultados publicados en el artículo pero con una base de datos que incluye un mayor número de años de seguimiento de las mujeres, es decir se evalúa para el período 2008-2015. Además, en el artículo 2 al obtener más años de seguimiento se ha querido observar mediante una regresión lineal el porcentaje anual de cambio de cobertura tanto de la población inmigrante como de la población autóctona. Se calculó asimismo la proporción de citologías anormales y mediante regresión de Cox se estimó el riesgo de lesiones intraepiteliales de alto grado o más (HSIL+) ajustando por edad, índice Medea y región sanitaria.

4.4.2 Análisis estadístico artículo 3

Five-year surveillance of first cervical cancer screening in Catalonia, Spain: still missing invasive cervical cancer cases among participants.

La edad de la mujer se calculó con la primera citología registrada en la base de datos (ordenada cronológicamente) y fue estimada como el número completo de años entre el 1 de Julio del año de nacimiento de la mujer y la fecha de la primera citología.

Se ha utilizado el test de chi-cuadrado para comparar proporciones entre grupos y el test de la t-student para comparar variables continuas. El cálculo de las personas-años se calculó el tiempo desde la primera citología hasta el evento de HSIL+ o hasta la última citología incluida en el análisis. También se construyó un modelo multivariable de regresión de Cox para estimar el Hazard Ratio de HSIL+ por las estrategias de participación en el cribado.

4.4.3 Análisis estadístico artículo 4

Detection of high grade intraepithelial lesions of the cervix in participants to cervical cancer screening in Catalonia, Spain: 5-years follow-up.

Se realizó un Kaplan Meier para estimar la incidencia de HSIL+ a 5 años en las mujeres que acuden por primera vez a cribado, estratificado por el resultado de la primera citología (negativa, ASC-US con prueba de VPH, o sin prueba y LSIL). Se estratifica por dos grupos de edad de 25-34 años de edad y mujeres de 35 años o más. Asimismo, se ha realizado una regresión de Cox para establecer el HR ajustando por edad y región sanitaria.

4.5 Tareas realizadas

La doctoranda ha realizado la depuración y validación de la base de datos, así como la preparación de cada una de las bases de datos correspondientes a poder responder los objetivos de la presente tesis. Asimismo, también ha desarrollado los análisis correspondientes para la obtención de los resultados, así como también la escritura de los artículos científicos. Otros miembros de la Unidad de Información e Intervenciones en Infecciones y Cáncer (UNIC-Informació & Intervencions) han participado y/o colaborado en las tareas especificadas anteriormente.

4.6 Financiación

Esta tesis no se hubiese podido realizar sin la siguiente financiación detallada en la siguiente lista:

- Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL) (referencia: Predoctoral 2013).
- Instituto de Salud Carlos III - ISCIII cofinanciado con los Fondos FEDER/ Fondo Europeo de Desarrollo Regional- “Una manera de hacer Europa”: (referencias: PI16/01254; Redes temáticas de Investigación cooperativa en salud RCESP C03/09, RTICESP C03/10, RTIC RD06/0020/0095 RD12/0036/0056, y Centros de Investigaciones en Red CIBERESP CB06/02/0073 y CIBER-Cancer CB16/12/00401).
- Agencia de Gestión de Ayudas Universitarias y de Investigación (AGAUR) de la Generalitat de Catalunya (referencias: 2005SGR00695, 2009SGR126, 2014SGR756).
- Fundación Lilly.
- Departament de Sanitat de la Generalitat de Catalunya.
- RecerCaixa 2015 (MDO088652).



Ninguna de las fuentes ha tenido ningún papel en la recogida de datos, el análisis, la interpretación de los resultados ni la elaboración de los artículos incluidos en esta tesis.

5 RESULTADOS

Artículo 1:

Vanesa Rodríguez-Salés, Esther Roura, Raquel Ibañez, Mercè Peris, F. Xavier Bosch, Ermengol Coma y Silvia de Sanjosé. Cobertura del cribado de cáncer de cuello uterino en Cataluña (2008-2011).

Gac Sanit. 2014 Jan-Feb; 28(1):7-13.

Artículo 2:

Vanesa Rodríguez-Salés, Esther Roura, Raquel Ibañez, Mercè Peris, F. Xavier Bosch and Sílvia de Sanjosé. Coverage of cervical cancer screening in Catalonia for the period 2008–2011 among immigrants and Spanish-born women.

Frontiers in Oncology. 2013 Dec 20;3:297.

Artículo 3

Vanesa Rodríguez-Salés, David Moriña, Raquel Ibañez, Laia Bruni, F. Xavier Bosch and Sílvia de Sanjosé. *Five-year surveillance of first cervical cancer screening in Catalonia, Spain: still missing invasive cervical cancer cases among participants.*

Enviado a publicar.

Artículo 4

De Sanjosé S, Rodríguez-Salés V, Bosch FX, Ibañez R, Bruni L. *Detection of high grade intraepithelial lesions of the cervix in participants to cervical cancer screening in Catalonia, Spain: 5-years follow-up.*

Enviado a publicar.

5.1 Artículo 1

Rodríguez-Salés V, Roura E, Ibáñez R, Peris M, Bosch FX, Coma E E, et al. [Cobertura del cribado de cáncer de cuello uterino en Cataluña \(2008-2011\)](#). Gac Sanit. 2014 Jan 1;28(1):7–13. DOI: 10.1016/j.gaceta.2013.05.009

5.1.1 Adenda artículo 1

Estos resultados aún no han sido publicados, pero forman parte de la tesis. Proporcionan información importante referente a mayor tiempo de seguimiento de la población que participa en los programas de cribado de cuello uterino.

Durante el periodo 2008-2015 tenemos registrado 1.502.432 citologías que corresponden a 843.379 mujeres que se han realizado por lo menos una citología en este periodo, con una ratio de 1,78 citología por mujer.

Las coberturas en la población de 25 a 65 años de edad para todo el periodo de 2008-2015, grupo de población diana para el cribado, fue de 44,3% en la población asignada y de 47,6% en la población atendida.

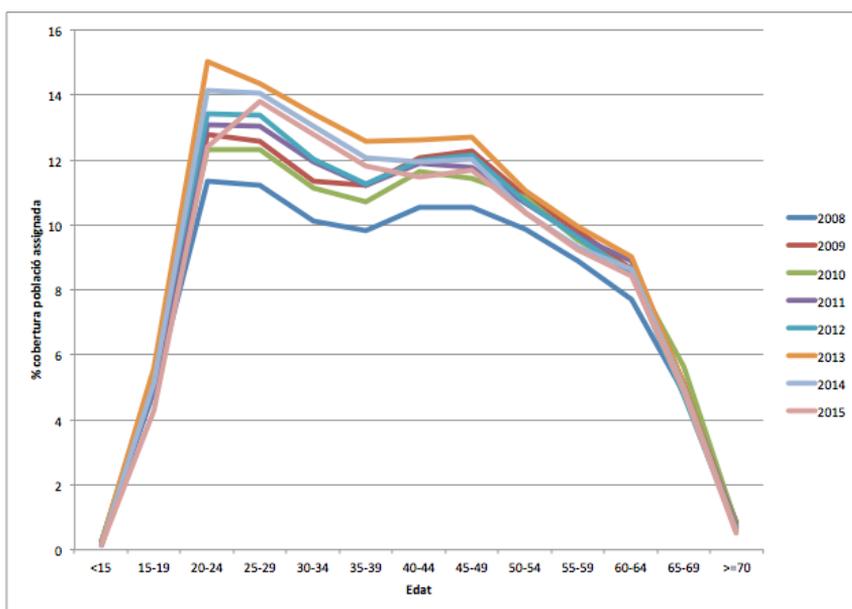


Figura 5.1 Cobertura de cribado mediante citología, por año de realización y grupo de edad

Referente a la participación, datos preliminares indican aquellas mujeres que acudieron por primera vez a cribado en el año 2008 y tuvieron una citología negativa (n=149,120), únicamente volvieron a los 3 años el 48%, esto es concordante con el primer artículo de esta tesis. Si se sigue esta misma población hasta el 31 de diciembre

del 2015 se alcanza un 70,6% de participación; aunque sigue existiendo un 25% de mujeres que no acuden al cribado en los 7 años posteriores a su primera citología. En cambio, si monitorizamos a las mujeres que acudieron por segunda vez a cribado en el periodo recomendado por el Protocol de les Activitats de Criratge de Càncer Coll Uterí en Atenció Primària en el año 2011 y tuvieron una citología negativa, únicamente vuelven a volver un 48% de la población hasta el año 2014.

5.2 Artículo 2

Rodríguez-Salés V, Roura E, Ibañez R, Peris M, Bosch FX, de Sanjosé S. [Coverage of Cervical Cancer Screening in Catalonia for the Period 2008–2011 among Immigrants and Spanish-Born Women](#). *Front Oncol.* 2013;3:297. DOI: 10.3389/fonc.2013.00297

5.2.1 Adenda artículo 2

Estos resultados aún no han sido publicados, pero forman parte de la tesis. Proporcionan información importante referente a mayor tiempo de seguimiento de la población autóctona e inmigrante que participa en los programas de cribado de cuello uterino.

El objetivo es evaluar las tendencias en participación en el cribado y carga de enfermedad cervical de la población inmigrante en los últimos 7 años.

Se utilizó la fuente de información del SIDIAP que cubre el 74% de la población de Cataluña. Se incluyeron todas las mujeres de 25 a 64 años residentes en Cataluña desde el 1 de enero del 2008 hasta el 31 de diciembre del 2015 registradas en el SIDIAP. Para cada mujer se proporcionó información sobre país de nacimiento, edad, índice Medea de privación económica, región sanitaria, fecha de citología cervical y resultado. Se definió como inmigrantes a las nacidas fuera de España.

Se estimó la cobertura como la proporción de mujeres a las que se realizó al menos una citología cervical durante el periodo de estudio. Se estimó el porcentaje de cambio anual (PCA) con regresión lineal. Se calculó la proporción de citologías anormales y mediante regresión de Cox se estimó el riesgo de lesiones intraepiteliales de alto grado o más (HSIL+) ajustando por edad, índice Medea y región sanitaria.

En el periodo 2008-15, se realizaron 1.247.394 citologías en 710.462 mujeres de entre 25-64 años. El 16% de las mujeres eran inmigrantes, con una ratio de 1,72 citologías por mujer y un tiempo de seguimiento medio de 3,82 años. La cobertura fue del 43,6% para la población española y 48,4% para la inmigrante. La cobertura en la población española se mantuvo estable durante todo el periodo (PCA: 0,58% estadísticamente no significativo) y con tendencia al aumento en la población inmigrante, (PCA: 1,83%, $p < 0,05$). Se observó una mayor prevalencia de citologías anormales en la población inmigrante, 4,75% vs 3,88% ($p < 0,001$) y un riesgo mayor para HSIL+ de 1,19 (IC 95% 1,08-1,33).

La población inmigrante participa más en las actividades de cribado cervical ofertadas por el SNS que la autóctona y esta participación va aumentando en el tiempo, mientras que la española se encuentra estancada, aunque sigue sin superar el 50% en el periodo de 7 años de seguimiento. Se mantiene un riesgo más elevado de HSIL+ en la población inmigrante.

Tabla 5.1 Descriptiva de la población de estudio

	Autóctono	Inmigrante	p
	N=1061123 (84%)	N=186271 (16%)	
Edad	43.4 (10.9)	36.3 (8.38)	0
Índice de privación económica			0
Rural	171455 (16.2%)	21705 (11.7%)	
Sin categoría de MEDEA	419 (0.04%)	39 (0.02%)	
Urbano	49004 (4.62%)	10054 (5.40%)	
Urbano mejor índice	315133 (29.7%)	49627 (26.6%)	
Urbano peor índice	525112 (49.5%)	104846 (56.3%)	
Región sanitaria			0
Alt Pirineu i Aran	6478 (0.61%)	1172 (0.63%)	
Barcelona	819441 (77.2%)	131563 (70.6%)	
Camp de Tarragona	59798 (5.64%)	13775 (7.40%)	
Catalunya Central	74061 (6.98%)	11470 (6.16%)	
Girona	33650 (3.17%)	10012 (5.37%)	
Lleida	46830 (4.41%)	13681 (7.34%)	
Terres de l'Ebre	20865 (1.97%)	4598 (2.47%)	

Distribución anual de citologías		0
2008	123512 (11.6%)	15914 (8.54%)
2009	141804 (13.4%)	21031 (11.3%)
2010	137123 (12.9%)	21824 (11.7%)
2011	131657 (12.4%)	23845 (12.8%)
2012	132117 (12.5%)	24361 (13.1%)
2013	139686 (13.2%)	26375 (14.2%)
2014	130097 (12.3%)	26423 (14.2%)
2015	125127 (11.8%)	26498 (14.2%)
Resultado de la citología		<0.001
Normal	1010819 (95.3%)	174945 (93.9%)
Anormal	41064 (3.87%)	8848 (4.75%)
<i>ASC-H</i>	1059 (0.10%)	249 (0.13%)
<i>ASCUS-AGUS</i>	20024 (1.89%)	4358 (2.34%)
<i>HSIL</i>	3733 (0.35%)	1019 (0.55%)
<i>LSIL</i>	16038 (1.51%)	3155 (1.69%)
<i>Sospecha de carcinoma</i>	210 (0.02%)	67 (0.04%)
Muestra insatisfactoria o inflamación	9240 (0.87%)	2478 (1.33%)

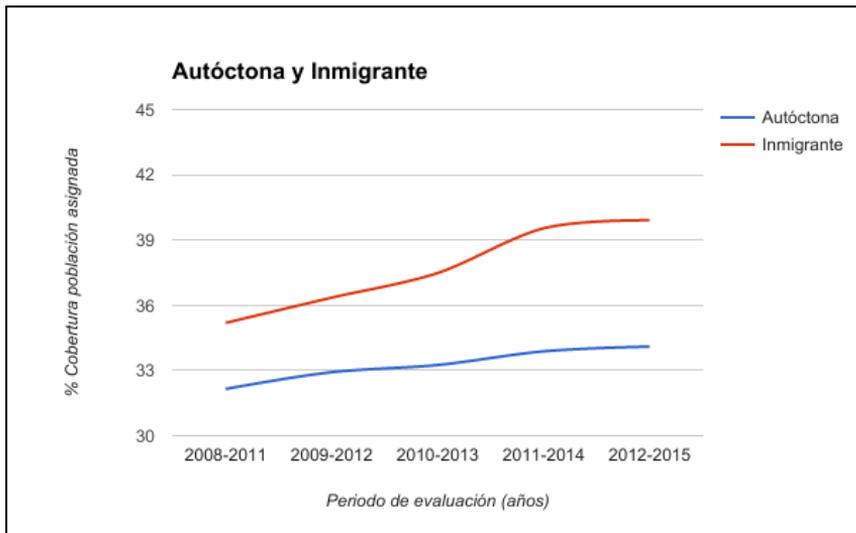


Figura 5.2 Cobertura de cribado de cáncer de cuello uterino entre la población autóctona e inmigrante durante el período 2008-2015

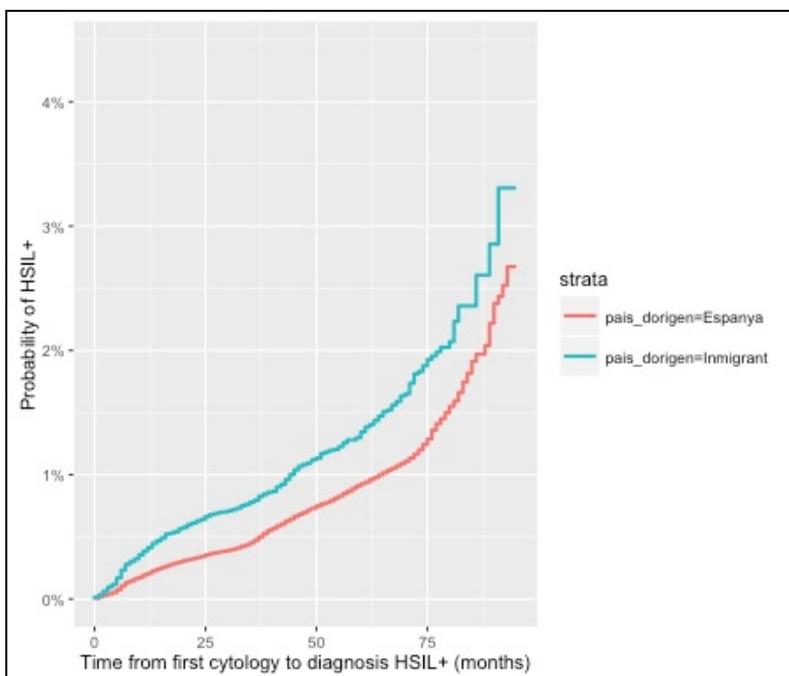


Figura 5.3 Probabilidad de desarrollar un HSIL+ en el periodo de estudio Artículo 3

5.3 Artículo 3

Vanesa Rodríguez-Salés; David Moríña; Raquel Ibañez; Laia Bruni, Silvia de Sanjosé. Five-year surveillance of first cervical cancer screening in Catalonia, Spain: still missing invasive cervical cancer cases among participants. **Enviado a publicar**

TITLE:

Five-year surveillance of first cervical cancer screening in Catalonia, Spain: still missing invasive cervical cancer cases among participants.

Authors and affiliations: Vanesa Rodríguez-Salés^{1,2}; David Moríña¹; Raquel Ibañez^{1,3}; Laia Bruni^{1,3}, Silvia de Sanjosé^{1,2}.

1. Cancer Epidemiology Research Programme | IDIBELL | Catalan Institute of Oncology, L'Hospitalet de Llobregat, Spain.
2. Centro de Investigación Biomédica en Red en Epidemiología y Salud Pública CIBERESP, Barcelona, Spain.
3. Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER: CANCER).

Running title: Follow-up cervical screening women.

Keywords: screening, coverage, women, cytology, cervical cancer, ASC-US, HSIL, LSIL.

Financial support: This work was partially supported by grants from the Instituto de Salud Carlos III-ISCIII (Spanish Government) cofunded by FEDER funds/ European Regional Development Fund (ERDF)- A WAY TO BUILD Europe (References: PI16/01254; Redes temáticas de investigación cooperativa en salud (RETICS) RD12/0036/0056, Centro de Investigación médica en Red: CIBERESP CB06/02/0073 and Ciber-Cancer: CB16/12/00401), Agencia de Gestión de Ayudas Universitarias y de Investigación (AGAUR) de la Generalitat de Catalunya (20014SGR756) and Recercaixa 2015 (MD088652). VR was under a doctoral fellowship (2013-2106) from the Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL).

Corresponding author:

Silvia de Sanjosé, M.D., PhD.

Cancer Epidemiology Research Programme | IDIBELL | CIBERESP | Institut Català d'Oncologia | Av. Gran Via de l'Hospitalet 199-203 | 08908 L'Hospitalet de Llobregat, Spain | T. +34 93 260 7812 | e-mail: s.sanjose@iconcologia.net

Contributions of authorship

Conception and design of the study: VR and SS

Acquisition of data: VR, LB and SS

Analysis of data: VR and DM

Interpretation of data: VR and SS

Drafting the manuscript: VR and SS

Critical revision of the manuscript: DM; RI and LB

Final approval of the manuscript: VR; DM; RI; LB and SS

Conflict of interest statement

The PREC receives research grants from Merck. No further personal conflict of interest is reported.

Abstract:

To obtain baseline information prior to any changes in the cervical cancer screening recommendations, we evaluated adverse cytology outcome after a first negative screening cytology.

The study included 179,213 women participating in the opportunistic screening during de study period 2010 up to 2015. For this analysis women were aged above to 24 years old resident/living in Catalonia (Spain), with their first ever-screening cytology performed during 2010-11 at the National Health Care facilities. A five year follow up was performed for any second screening events. Additional information was derived from the Minium Basic Data Set data base that provides all the ICD-O codes in any histological or clinical event to confirm cervical cancer cases.

Kaplan Meier and Cox models were used to estimate the time to ASC-US/ LSIL and HSIL+ and the hazard ratio (HR) of cervical adverse outcomes.

Of women with a negative cytology, 96.9% had a second negative cytology. At the end of the study period 23452 ASCUS/LSIL and 487 HSIL+ were identified, of which 56 were confirmed to be invasive cervical cancer (ICD10-C53). Younger women were more likely to develop ASC-US or LSIL after about 40 months since last negative cytology. Cervical cancer cases were largely preceded by a unique negative cervical cytology. Cases were scattered all over the ages although incidence was highest above age 50 (6,6 cases per 10^5).

Our results suggest that the majority of women attending a cervical cancer screening visit and having a negative first cytology, have a long safe interval irrespective of age. However, the detection of invasive cervical cancer cases remained unacceptably high.

Improvement of the primary screening test performance seems mandatory.

INTRODUCTION

The latest European guidelines on cervical cancer screening recommend that cytology should be the primary test for women aged 25-30/35 while Human Papilloma Virus (HPV) test should be the primary screening test in older women with a cytology triage for those with a positive result(1).

Women in the age group 25-34 should follow a three-year interval with cervical cytology provided the results are negative(1,2). In this age group HPV testing is restricted as a triage test for those with atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US) to designate that women with a negative test goes back to routine screening based on a very low risk to develop CIN2+ (3,4). As in many other countries, Spain is considering to adopt the European guidelines(2). Changes that have been proposed include use of screening tests based on HPV detection for its best sensitivity levels as compared to the traditionally use of conventional cytology and promote the organization of the screening activities to increase the impact of the activities at a best cost-efficient ratios.

Since 2006, the Catalanian Region has been monitoring the screening activities of the population attending the National Health Services in which a triennial cytology screening test was recommended together with the use of HPV test as triage of ASC-US (5). Further, although a triennial screening test was officially recommended, still many professionals perform an annual Pap after the first negative one. We had been showing in selected age groups that cytology was performing poorly as compared to HPV DNA testing suggesting the need to improve our algorithms. However, we had not previously examined the performance of the screening activities in all age groups.

To obtain baseline information prior to any changes in the cervical cancer screening recommendations, we evaluated adverse cytology outcome after a first negative screening cytology.

METHODS

The screening program in Catalonia is opportunistic for women aged 25-65 years old. Since 2006, this autonomous region had recommendations for cervical screening that have been described previously(6). Briefly, after a first screening cervical cytology with a negative result, a second consecutive cytology within a 1-year interval is recommended. After two negative cytologies, a 3-year interval up to age 65 is recommended.

Study population

The study included 179,213 women participating in the opportunistic screening during de study period 2010 up to 2015. For this analysis women were aged above to 24 years old resident/living in Catalonia (Spain), with their first ever-screening cytology performed during 2010-11 at the National Health Care facilities (Catalan Institute of Health) (Figure 1). Women were follow up until December 2015 for any further cervical cytology record. Exclusion criteria included: diagnosis of human immunodeficiency virus (n=49) women with a follow up shorter than 1 year (n=7,905) or women with cytologies with unknown result (n=1,224).

Data collection

We used data from Primary Health Centers in Catalonia administered by the Information System of the Primary Health Care facilities (SIDIAP) for the period January 2010 to December 2015. The SIDIAP holds data from 279 primary care centers and 28 sexual and reproductive health clinics in Catalonia, which covers approximately

75% of the population(7). Data available included date of birth, country of birth, date of cytology and results, HPV test and their date and result; code of international classification of disease (ICD-10), regional health district, residency's deprivation index and information international disease (ICD-9) from hospital Minium Basic Data Set about cervical cancer neoplasm (180) or in situ (233) for eight hospitals of Catalonia (Hospital Arnau de Vilanova, Hospital Verge de la Cinta (Tortosa), Hospital Joan XXIII de Tarragona, Hospital de Viladecans, Hospital Universitari de Bellvitge, Hospital Vall d'Hebron, Hospital Germans Trias i Pujol and Hospital Josep Trueta (Girona)).

Age at first cytology was estimated as the number of complete years between 1st July in the woman's year of birth and the date of the first cytology. We have been classified the age into seven groups (25-39, 30-34, 35-39, 40-49, 50-59, 60-69 and older than 70 years); the first three groups only include 5 years because we expect observe difference for age into use screening and their result.

Residency deprivation index(8)(rural and urban (U) in 5 categories) was grouped into 4 categories: rural, urban but without information of census region, urban best index included U1 and U2 and worse deprivation index included U3, U4 and U5 (poor zones).

Regional Health District included: Terres de l'Ebre, Tarragona, Girona, Alt Pirineu, Catalunya central, Lleida and Barcelona.

Country of birth: Included information about Spanish woman and non-Spanish. All data were anonymous.

Cytology refers to conventional cytology evaluated at the local pathology departments. The results were reported according to the Bethesda system categories as suspicion of carcinoma, high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL), atypical squamous cells cannot rule out HSIL (ASC-H), low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL), ASC-US and negative for intraepithelial lesion or malignancy(9). The outcome HSIL+

included cytology results as ASC-H, HSIL and suspicion of carcinoma; and the outcome LSIL+ included ASC-US and LSIL.

Analysis

We used the chi-square test to compare proportions between groups and Student T test to compare continuous variables. To estimate the coverage of cervical cancer screening, number of women with at least one cytology in this period 2010-2015 was related to all eligible women during the study period. Person-years were estimated computing time since first cervical cytology until a second cervical cytology or censored at the time of ASC-US/LSIL or HSIL+. The lastest category included cervical cancers cases diagnosed at the Hospital level and identified in the medical record by a specific ICD-10 code. Incidence rates were calculated as the number of new cases of adverse outcome divided by person-years at risk during the study period.

Kaplan-Meier method was used to estimate the cumulative incidence of HSIL+ or ASC-US/LSIL after a baseline negative cytology stratified by age categories. Log-rank tests were used to evaluate subgroup differences between cumulative incidence curves.

Multivariable Cox Survival models were used to estimate hazard ratio (HR) of the adverse outcomes and 95% confidence intervals (CI). The model was checked for the proportional hazards assumption of a Cox Regression. All P values were two-sided. Data analyses were conducted using R (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; Version 3.1.0).

RESULTS

Between 2010-2011, 170,035 women above 24 years old were identified as having their first cervical cancer screening test at the NHS facilities which represented 9.6% of the eligible population (Figure 1). Follow up for a second cytology was available for 92,564 women while it was missing information in 72,562 (43.9%) women. Women with no follow up were significantly older than younger women. In particular women above age 59 were more likely to have quit screening at NHS facilities as compared to those younger than 60 years (20.4% vs. 4.3% respectively) (Table 1 supplementary information).

Of women with a negative cytology, 96.9% had a second negative cytology. Table 1 describes the study population by age, region of residency, place of birth and cytology results at follow up. The average age was 43.2 (± 12.2) years, the large majority were Spanish born (84.5%) and had a residency in the Barcelona health region (73.7%). At the end of the study period 23,452 ASCUS/LSIL and 487 HSIL+ were identified, of which 56 were confirmed to be invasive cervical cancer (ICD10-C53).

During follow up, the majority of the women had in a 5-year period 2 cytologies 85.9% (n=79,424), 11.9% (n=11,043) had three cytologies and 2.21% (n=2,045) had an annual screening test.

The cumulative 5-year detection of adverse cytological outcomes are presented in Figure 2 stratified by age groups for a) ASC-US/LSIL and b) HSIL+. Detection of ASC-US/LSIL remained lower than 5% until month 40 for all age groups increasing thereafter particularly for women aged <49 years. Diagnosis of HSIL+ remained lower than 5% during the study period for all age groups.

Overall the cumulative incidence of ASC-US/LSIL was 761.4 per 100.000 person-years and that of HSIL+ was 154.4 per 100.000 person-years (Figure 3). The HR of HSIL+ and ASC-US/LSIL adjusted by health region of residency showed that women below age 30 were at higher risk to develop any adverse event compared to all other age groups. Women above 50 years old were significantly less likely to have a HSIL+ after a negative test compared to all other age groups (HR 50-59 y.o.= 0.24 & HR 60+ y.o.=0.16).

We further explored the 56 cases of invasive cervical cancer that were detected through the ICD code. Cases were diagnosed at an average 29.3 months since the first negative cytology (Figure 1 supplementary). Cases were scattered in all age groups but incidence was higher for those above age 50 (Table 1). Out of the 56 cases, only 27 women had an additional cytology prior to the date of the cancer registration. Of them, 74.1% had a second negative cytology. No differences in country of birth and area of residency were detected in relation to the overall population (Table 2 supplementary).

DISCUSSION

Under an opportunistic screening setting, the risk to develop an adverse cervical cytology was very low after a negative test. Risk remained low until month 40 for ASC-US/LSIL and slightly increased thereafter for the younger women. HSIL+ remained low all over. The results indicate a safe interval of above 3 years for all age groups after a first negative test for ASC-US/LSIL and beyond 5 years for HSIL+. However, a significant amount of cases with invasive cervical cancer cases were still diagnosed in these women participating in screening activities and having a negative cytology.

Thus, while the majority of women can be send back to routine screening the poor sensitivity of cytology remains of concern. The incidence of invasive cervical cancer cases was lower than what is observed in the two population based cancer registries existent in Catalonia, Tarragona and Girona. Although data are not strictly comparable as cohort data (referred as Rodríguez-Salés et al.) are compared to cross-sectional data from cancer registries the comparison can be indicative of the relative burden in our cohort of women. Clearly our data show a lower incidence of CC among these women with a prior negative cytology. Rates were considerably lower (<4 times-fold) for women bellow 50 years old; for those 50+ years, about 50% reduction in incidence rate was observed (Table 1).

Close to 3% of the women attending a first screening cytology showed an abnormal result, lower to that observed in other studies in Sweden or Denmark where 6% of the women at first screening had a diagnosis of ASCUS/LSIL(10) (11). A lower background level of HPV infection in Spain has been reported in several studies (HPV Information center) which is also concordant with moderate to low incidence rates of cervical cancer traditionally observed in the country (12–14). Increasing trends of HPV infection are expected in younger women as there has been also a major change in the

number of sexual partners reported. Fortunately, vaccination coverage in Spain is high (close to 85%) in many regions (15). It is expected thus a major reduction of main HPV oncogenic types in the years to come as observed by others.

Gage et al. reported that risk of pre cancer declined as women aged (16) consistent with our observations for HSIL+ with a very low detection on women 60+ years old. Although we had found a HR of 4.29 in women above 70 years old to developed HSIL+ compared to younger than 30 years of age, the estimate was based on very few observation and when presented groups in 60+ there was an important dilution of the age effect this is why we did not want to over emphasize this result. At age 70+ false negative cases are common due to the invagination of the transition zone into the endometrial canal (17).

Participants largely reside in the Barcelona Health area which is the most populated one (18). However, detection of invasive cervical cancer cases was not associated to area of residency suggesting that the failure of their diagnosis was more likely to relate to a poor cytology performance than to the women characteristics.

This is a population-based study on the use of cervical cytology at the primary health level of the National Health Service in Catalonia that covers approximately a 75% of the female population within the age range 25-65 years' resident in the area. The three-years coverage of cervical cytology in this population has been estimated to be 40.7% during the period 2010-2015. The data presented represents 9.6% of eligible women as we include a 24 months' period and first comers to screening.

Limitations and others considerations:

This is an anonymous data base and therefore we could not go beyond the data to confirm the diagnosis of cervical cancer cases or any adverse cytology event by

checking other data sources. However, the data base results from the ongoing clinical records which are the base document to follow up patients. We manage however to request an extra link with another data based where CMBD codes are registered providing us with confirmation of the adverse outcomes in a large majority of them.

CONCLUSION

Our results suggest that the majority of women attending a cervical cancer screening having a negative first cytology, have a long safe interval irrespective of age. However, the detection of invasive cervical cancer cases remains unacceptably high. Improvement of the primary screening test performance seems mandatory.

BIBLIOGRAFIA

1. L. von Karsa, Arbyn M, Vuyst H De, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening - Second Edition Supplements [Internet]. International Agency for Research on Cancer - World Health Organization. 2015. 1-166 p.
2. Oncoguía SEGO. Prevención del cáncer de cuello de útero. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, Octubre 2014. Publicaciones SEGO [Internet]. 2014;52. Available from: http://www.sego.es/Content/pdf/oncoguias/Prevencion_2014.pdf
3. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJLM, Poljak M, Ogilvie G, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine* [Internet]. 2012 Nov 20 [cited 2014 Mar 23];30 Suppl 5:F88-99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23199969>
4. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, et al. 2012 Updated Consensus Guidelines for the Management of Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2013 Apr [cited 2017 Mar 28];121(4):829–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23635684>
5. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Protocol de les Activitats per al Cribratge del Càncer de Coll Uterí a l'Atenció Primària [Internet]. 2007th ed. Direcció General de Planificació i Avaluació, editor. 2006. Available from: http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Home Canal Salut/Professionals/Recursos/Protocols_i_recomanacions/27_cancer/documents/Protocol_activitats_cribratge_cancercolluteri_atencioprimaria.pdf
6. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Protocol de les Activitats per al Cribratge del Càncer de Coll Uterí a l'Atenció Primària [Internet]. Primera. Avaluació.
7. IDIAP Jordi Gol. www.SIDIAP.org.
8. Felicitas Domínguez-Berjón M, Borrell C, Cano-Serral G, Esnaola S, Nolasco A, Isabel Pasarín M, et al. Construcción de un índice de privación a partir de datos censales en grandes ciudades españolas (Proyecto MEDEA). *Gac Sanit* [Internet]. 2008;22(3):179–87.
9. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. [Internet]. Vol. 287, *Jama*. 2002. p. 2114–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11966386>
10. Elfström KM, Smelov V, Johansson AL V, Eklund C, Naucler P, Arnheim-Dahlström L, et al. Long-term HPV type-specific risks for ASCUS and LSIL: a 14-year follow-up of a randomized primary HPV screening trial. *Int J Cancer* [Internet]. 2015 Jan 15 [cited 2016 Dec 20];136(2):350–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.28984>
11. Kjør SK, Munk C, Junge J, Iftner T. Carcinogenic HPV prevalence and age-specific type distribution in 40,382 women with normal cervical cytology, ASCUS/LSIL, HSIL, or cervical cancer: What is the potential for prevention? *Cancer Causes Control*. 2014;25(2):179–89.
12. ICO. Information Center on HPV and Cancer. Sweden. Human Papillomavirus and Related Cancers [Internet]. Institut Català d'Oncologia. [cited 2017 Apr 27]. Available from: http://www.hpvcntr.net/statistics/reports/SWE_FS.pdf
13. ICO Information Centre on HPV and Cancer. Denmark Human Papillomavirus and Related Cancers [Internet]. 2017 [cited 2017 Apr 27]. Available from:

- http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/DNK_FS.pdf
14. Institut Català d'Oncologia. Spain Human Papillomavirus and Related Cancers, Fact Sheet 2017 [Internet]. 2017 [cited 2017 Apr 27]. Available from: http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/ESP_FS.pdf
 15. Ministerio de Sanidad SS e I. Coberturas de vacunación. [Internet]. [cited 2017 Feb 9]. Available from: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/CoberturasVacunacion/Tabla8.pdf>
 16. Gage JC, Hunt WC, Schiffman M, Katki HA, Cheung LA, Myers O, et al. Similar Risk Patterns After Cervical Screening in Two Large U.S. Populations. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2016 Dec [cited 2017 Apr 27];128(6):1248–57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27824767>
 17. Castañón A, Landy R, Cuzick J, Sasieni P. Cervical Screening at Age 50–64 Years and the Risk of Cervical Cancer at Age 65 Years and Older: Population-Based Case Control Study. [cited 2017 Apr 28]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3891624/pdf/pmed.1001585.pdf>
 18. Institut d'estadística de Catalunya. IDESCAT [Internet]. 2013. Available from: <http://www.idescat.cat/>

LIST OF FIGURES:

Figure 1 Flow chart of the study population. Women participated in cervical cancer screening when the first cytology record was in 2010-2011.

Figure 2 Cumulative detection of ASC-US/LSIL (a) or HSIL+ (b)

Figure 3a Hazard ratio (HR) of HSIL+ among women with a negative cytology at baseline by age and health region of residency

Figure 3b Hazard ratio (HR) of LSIL/ASC-US among women with a negative cytology at baseline by age and health region of residency

Figure 1 Supplementary. Probability to develop invasive cervical cancer from negative cytology at baseline

LIST OF TABLES:

Table 1 Age-stratified annual cancer incidence in population based cancer registries of Tarragona and Girona (CIFC- X) and in the SIDIAP analysis.

Table 1 supplementary. Description of study population with and without follow up.

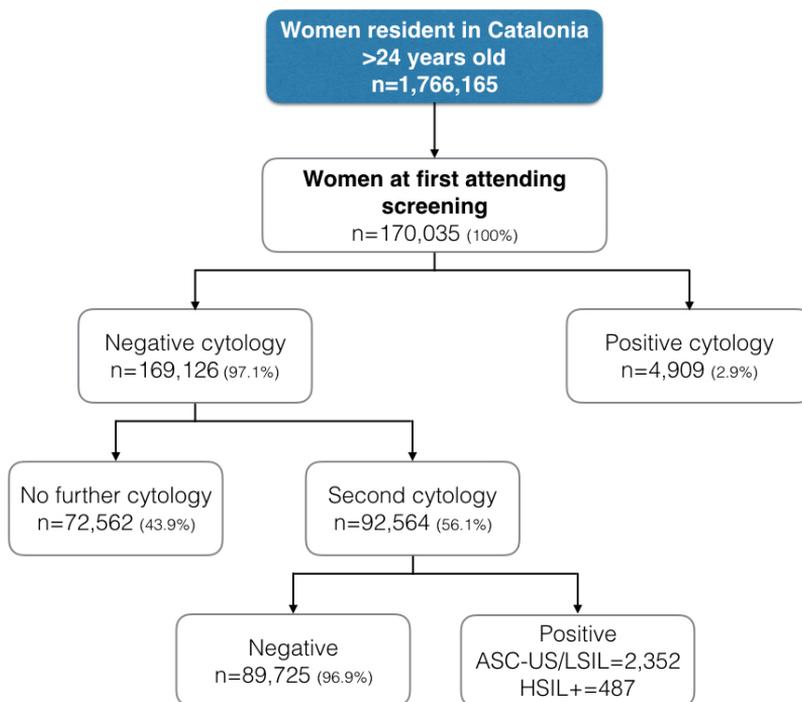


Figure 1 Flow chart of the study population. Women participated in cervical cancer screening when the first cytology record was in 2010-2011.

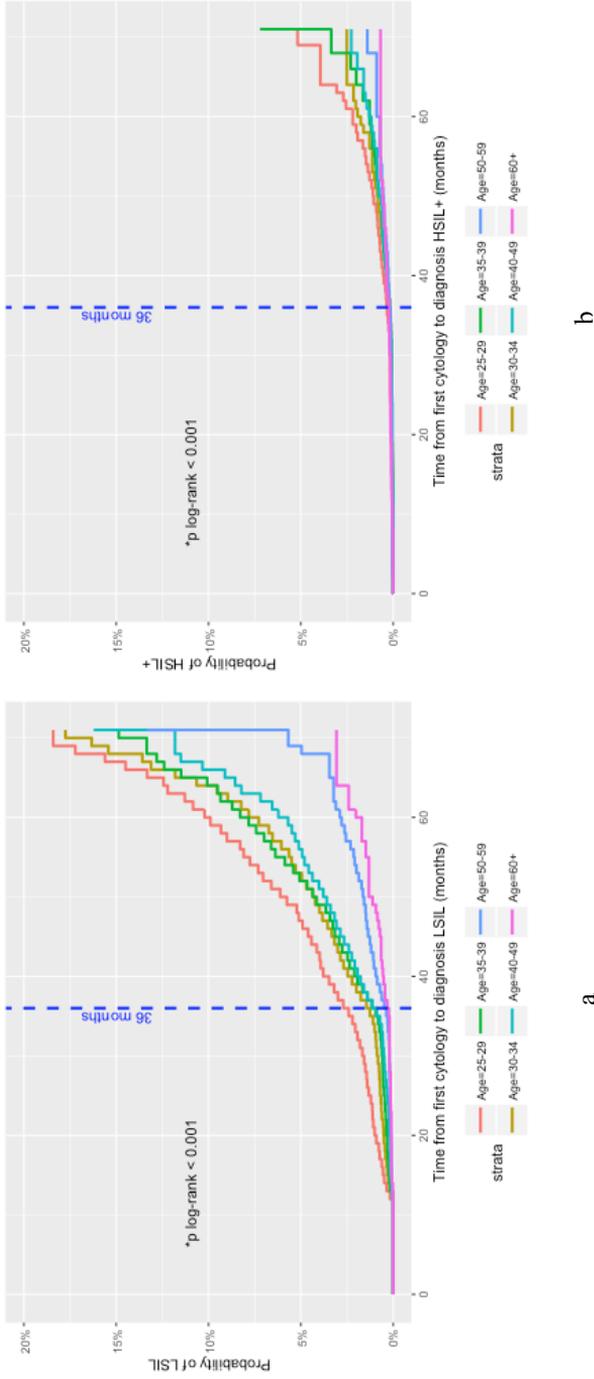


Figure 2 Cumulative detection of ASC-US/LSIL (a) or HSIL+ (b)

Figure 3a Hazard ratio (HR) of HSIL+ among women with a negative cytology at baseline by age and health region of residency.

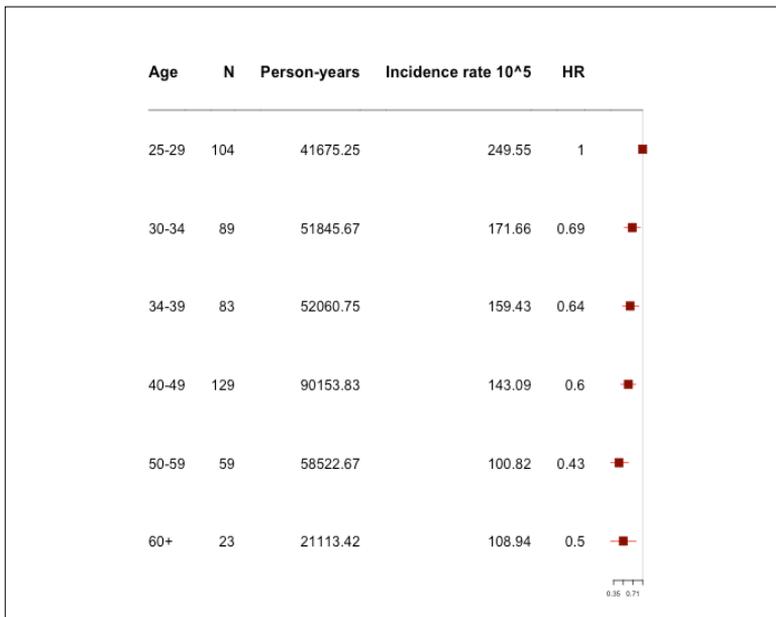
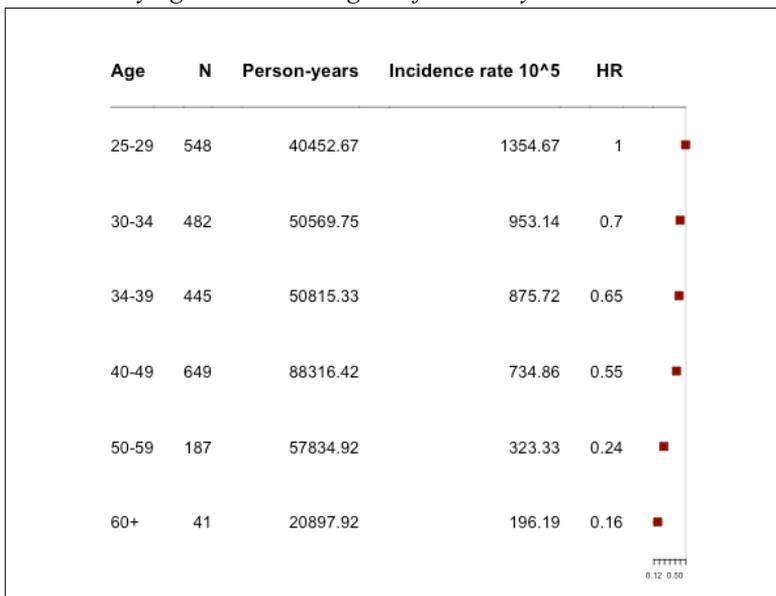


Figure 3b Hazard ratio (HR) of LSIL/ASC-US among women with a negative cytology at baseline by age and health region of residency



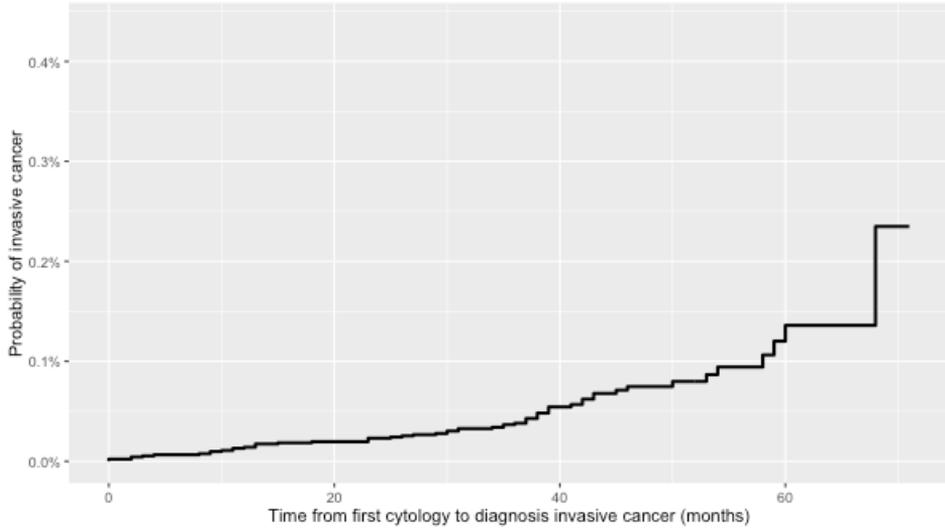


Figure 1 Supplementary. Probability to develop invasive cervical cancer from negative cytology at baseline

Table 1 Age-stratified annual cancer incidence in population based cancer registries of Tarragona and Girona (CIFC- X) and in the SIDIAP analysis.

Cancer	Total Cases*	20-	25-	30-	35-	40-	45-	50-	55-	60-	65-	70-	75-	80-	85+
Tarragona	213	3.6	3.5	18.2	26.0	17.1	21.3	11.4	18.3	15.6	14.8	12.5	24.4	19.2	11.8
Girona	143	1.0	1.5	5.2	15.6	8.9	15.1	15.3	16.8	10.8	14.8	18.9	15.3	19.9	7.2
Rodríguez-Salés et al.**	56		0.96	4.2	1.9	3.1		5.8				6.6			

* Total cases diagnosed in 5 years.

**In Rodríguez-Salés women had a previous negative cytology and cases arised during the 5 year follow up.

Table 1 supplementary. Description of study population with and without follow up.

	Overall	Without follow-up	With follow-up
	N=170,035	N=72,562	N=92,564
Age	43.2 (12.2)	45.3 (13.7)	41.8 (10.7)
Age stratified			
25-29	23,111 (13.6%)	9,393 (12.9%)	12,552 (13.6%)
30-34	27,036 (15.9%)	10,833 (14.9%)	15,226 (16.4%)
35-39	25,678 (15.1%)	9,605 (13.2%)	15,194 (16.4%)
40-49	43,162 (25.4%)	15,851 (21.8%)	26,093 (28.2%)
50-59	29,843 (17.6%)	12,332 (17.0%)	17,046 (18.4%)
60-69	18,335 (10.8%)	11,903 (16.4%)	6,258 (6.76%)
70+	2,870 (1.7%)	2,645 (3.65%)	195 (0.21%)
Country of birth			0.045
Spain	143,617 (84.5%)	61,265 (84.4%)	78,486 (84.8%)
Outside Spain	26,418 (15.5%)	11,297 (15.6%)	14,078 (15.2%)
Health region			<0.001
Other health region	44,670 (26.3%)	20,359 (28.1%)	23,060 (24.9%)
Barcelona health region	125,365 (73.7%)	52,203 (71.9%)	69,504 (75.1%)
Deprivation index			<0.001
Rural	22,551 (16.2%)	12,637 (17.4%)	14,240 (15.4%)
Urban	8,676 (5.11%)	4,007 (5.53%)	4,369 (4.72%)
Urban best index	75,484 (44.4%)	32,222 (44.4%)	40,898 (44.2%)
Worst best index	58,224 (34.3%)	23,625 (32.6%)	33,035 (35.7%)
Deprivation unknown	100 (0.06%)	-	-

5.4 Artículo 4

Silvia de Sanjosé, Vanesa Rodríguez-Salés, Xavier F. Bosch, Raquel Ibañez, Laia Bruni. Detection of high grade intraepithelial lesions of the cervix in participants to cervical cancer screening in Catalonia, Spain: 5-years follow-up.
Enviado a publicar

TITLE:

Detection of high grade intraepithelial lesions of the cervix in participants to cervical cancer screening in Catalonia, Spain: 5-years follow-up.

Authors and affiliations: Silvia de Sanjosé^{1,2}, Vanesa Rodríguez-Salés^{1,2}, Xavier F. Bosch^{1,3}, Raquel Ibañez^{1,3}, Laia Bruni^{1,3}

1. Cancer Epidemiology Research Programme | IDIBELL | Catalan Institute of Oncology, L'Hospitalet de Llobregat, Spain.
2. Centro de Investigación Biomédica en Red en Epidemiología y Salud Pública CIBERESP, Barcelona, Spain.
3. Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER: CANCER).

Running title: HPV in ASC-US

Keywords: screening, HPV, ASC-US, HSIL

Financial support: This work was partially supported by grants from the Instituto de Salud Carlos III-ISCII (Spanish Government) co-funded by FEDER funds/ European Regional Development Fund (ERDF)- A WAY TO BUILD Europe (References: PI16/01254; Redes temáticas de investigación cooperativa en salud (RETICS) RD12/0036/0056, Centro de Investigación médica en Red: CIBERESP CB06/02/0073 and Ciber-Cancer: CB16/12/00401), Agencia de Gestión de Ayudas Universitarias y de Investigación (AGAUR) de la Generalitat de Catalunya (20014SGR756) and Recercaixa 2015 (MD088652). VR was under a doctoral fellowship (2013-2106) from the Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL).

Corresponding author:

Silvia de Sanjosé, M.D., PhD.

Cancer Epidemiology Research Programme | IDIBELL | CIBERESP | Institut Català d'Oncologia | Av. Gran Via de l'Hospitalet 199-203 | 08908 L'Hospitalet de Llobregat, Spain | T. +34 93 260 7812 | e-mail: s.sanjose@iconcologia.net

Words count:

Abstract: 304; Original article: 2346; Figures and tables: 2 figures and 2 tables.

ABSTRACT

Equivocal lesions (ASC-US) and low grade intraepithelial lesions (LSIL) are the most common abnormalities detected in population based cervical cancer screening. HPV testing can have an additional value in these lesions to stratify the risk of progression to high grade intraepithelial lesions or more (HSIL+) We aimed to estimate the cumulative risk of high grade intraepithelial lesions or more (HSIL+) at 5 years of women first attending a national opportunistic cytology-based screening programme in which HPV triage of ASC-US was considered.

Data on cervical cancer screening practices from 170,035 women aged 25-65 years living in Catalonia, Spain were retrieved. The study included women first attended at the National Health System (NHS) facilities in 2010-11 and with at least one follow-up visit until December 2015 (N=95,941 (56.7%)). Cervical cytology was the primary screening test, and reflex HPV testing was observed for women with ASC-US. Kaplan Meier and Cox models were used to estimate the time to HSIL+ and the hazard ratio (HR) of HSIL+.

The average follow up was 40.6 (± 11.7) months. During the 5-year period 782 incident HSIL+ cases were diagnosed. HSIL+ incidence decreased significantly with decreasing age. Cumulative HSIL+ incidence for women with negative cytology, ASC-US HPV negative, ASC-US HPV positive, and LSIL were 154.4, 157.4, 4,716.1, and 4,207.6 per 10⁵ respectively. There were no differences in the age adjusted HR of HSIL at +5-years between ASC-US HPV negative (HR=0.99; 95%CI 0.4-2.7) and negative cytology (Reference category) and between ASC-US HPV positive or LSIL (HR=27.7; 95%CI:22.3-34.2 and HR=23.8; 95%CI:19.8-28.6 respectively).

HSIL+ was a common event following a LSIL or ASC-US HPV positive diagnosis. HPV testing clearly improved the risk stratification of ASC-US lesions. Women with a negative cytology and those with ASC-US HPV negative had a long safety period for HSIL+ and support a routine screening interval for women with ASC-US HPV negative.

INTRODUCTION

Equivocal lesions (ASC-US) and low grade intraepithelial lesions (LSIL) are the most common abnormalities detected in population based cervical cancer screening. Both diagnosis are believed to reflect acute human papillomavirus (HPV) infection but with an underlying higher probability to develop high grade intraepithelial lesions or more (HSIL+) than women with a negative cytology. Management of these lesions is changing drastically since the introduction of HPV tests, particularly for ASC-US. Over half of ASC-US lesions will harbor an HPV DNA, while the other half that result HPV negative are likely to represent regressing lesions or morphological artifacts. Lesions that are ASC-US HPV positive are expected to behave similar to those of LSIL in terms of risk for HSIL+ and therefore must remain under a closer follow-up than ASC-US HPV negative(ref). HPV testing is now recommended as the standard of care for the management of women with ASC-US (1,2) While the use of HPV tests as a primary screening test is strongly regulated by the country's dynamic in enforcing the best available cost-effective approaches (3–6), the recommendation of HPV testing in ASC-US has progressively been implemented across western societies (7,8). No HPV testing is recommended for LSIL as almost all are expected to be HPV positive. Recent European and US studies from countries with organized screening programmes indicate

the effectiveness of the combined testing to detect HSIL+ and cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or more (CIN2+) (9)

In Spain, invasive cervical cancer rates are low and screening is largely opportunistic. Detection of pre-cancerous lesions using conventional cytology is around 3% in any given screening round. HPV tests are being introduced mainly for ASC-US management and in more limited circumstances as primary screening (10,11).

We aimed to estimate the five years cumulative risk of HSIL+ of women first attending a national opportunistic cytology-based screening programme in Spain.

The analysis focusses on women with negative cytology, ASC-US-HPV and LSIL baseline diagnosis.

METHODS

The Catalanian autonomous region has an opportunistic screening recommendations delivered by the NHS. The screening activities within NHS are offered for free. Since 2006, HPV DNA (HC2, Qiagen, Germantown, MD) testing is recommended after a diagnosis of ASC-US within 3 months of the cytology diagnosis. The general guidelines in Spain recommended that women with an HPV negative test to be sent back to 3-years regular screening while those with an HPV positive result to be referred to immediate colposcopy. LSIL women between age 25 and menopause are referred to immediate colposcopy. If menopausal, women can either be referred to colposcopy or to 6/12 months surveillance for 2 years. (12).

Study population

We identified 170,035 women aged 25-65 residents in Catalonia having a first cervical cancer screening visit during 2010-11 at NHS facilities. Women with a baseline diagnosis of ASC-H or HSIL+ (n=681) were excluded from this analysis. Each woman was followed up until December 2015 for further cervical cytology records. Only women with at least two screening visits were included in the final analysis (N=95,941).

Electronic cytology data records were provided by the Information System of the Primary Health Care facilities (SISAP). The SISAP holds data from 279 Primary Health Centers and 28 Sexual and Reproductive Health Clinics. The SISAP stores the NHS primary care clinical data of 75% of the population resident in Catalonia (13,14). For the present analysis, we retrieved information on age, place of birth, health area, date and results of cervical cytology and HPV testing, and ICD-10 codes for any cervical related disease (15). Age at first cytology was estimated as the number of complete years between 1st July in the woman's year of birth and the date of the first cytology.

Cytology refers to conventional cytology evaluated at the local pathology departments. The results were reported according to the Bethesda system categories as suspicion of carcinoma, HSIL, atypical squamous cells cannot rule out HSIL (ASC-H), low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL), ASC-US and negative for intraepithelial lesion or malignancy(16). The outcome HSIL+ included cytology results as ASC-H, HSIL and suspicion of cervical carcinoma. Notification in the medical record of cervical cancer under an ICD-9/10 codes were also included. Some hospitals from the NHS provided additional data on cervical cancer diagnosis. This information could be linked to the primary health records. If a diagnosis of cervical cancer was registered, this case was included as a HSIL+ irrespective of the cytology values registered after the first round.

Statistical analysis

Kaplan-Meier method was used to estimate the cumulative incidence of HSIL+ for the first cytology result registered in the data base for the categories of (1) Negative, (2) ASC-US HPV positive, (3) ASC-US HPV negative (4) ASC-US with unknown HPV status and (5) LSIL. HPV test was considered as a reflex test of the index cytology if the results were provided within 180 days from the cytology result. Time to event was measured as person-months from the baseline cytological until a HSIL+ diagnose or until the last cytology result within the study period for the remaining cytology results. Log-rank tests were used to evaluate subgroup differences between cumulative incidence curves.

Cox proportional hazards model was used to estimate the risk of HSIL+ for each cytology result taking into account characteristics that could modify the risk such as age, place of birth and health region. Variable were left in the model if they significantly modified the estimates by over 10%.

Data analyses were conducted using R (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; Version 3.1.1).

RESULTS

Table 1 describes the characteristics of the study population and those with HSIL+ at the end of the study period. The average age of the population was 41.6 (± 10.6) years. The large majority were born in Spain and resident in the Barcelona area.

At baseline 92,564 women had a negative cytology, 798 ASC-US HPV positive, 829 ASC-US HPV negative, 374 ASC-US HPV unknown and 1,376 LSIL.

Average follow up time was 40.66 (\pm 11.77) and during this period 782 women were diagnosed with HSIL+, including 177 ASC-H, 444 HSIL, 8 suspicion of cervical carcinoma and 153 diagnosis ICD carcinoma. As presented in Table 1 HSIL+ cases were significantly more likely to cluster in younger ages and residents in Barcelona.

Figure 1 shows the age distribution of HSIL+ cases by baseline cytology results. HSIL+ cases decreased by increasing age. In absolute numbers, HSIL cases largely originated in women with a negative baseline cytology. Age and health region were co-factors that remained statistically significant in our models. Irrespective of the screening result at baseline, younger women were at 1.2 increased risk of HSIL+ (95%CI= 1.1-1.4) as compared to women >35.

Figure 2 shows Kaplan-Meier curves for cumulative risks of HSIL+ stratified by age group. A clear pattern is seen in which, the survival curve for HSIL+ for ASC-US HPV positive is close to that of LSIL (log-rank test $p=0.365$). Similarly, ASC-US HPV negative and women with a negative cytology result did not differ in their pattern of HSIL+ (log rank test $p=0.986$). Risk for ASC-US with unknown HPV status differed by age: younger women had similar HSIL+ acquisition pattern to that of ASC-US HPV positive.

Table 2 shows the cumulative HSIL+ incidence for women with negative cytology, ASC-US HPV negative, ASC-US HPV positive, and LSIL and the age adjusted HR of HSIL+ taking as reference women with a negative cytology. Women with an ASC-US HPV negative had a similar risk than women with a negative cytology (HR=0.99; 95%CI 0.4-2.7). While women with an ASC-US HPV positive or with LSIL had a both a similar increased HSIL+ risk compared to women with a negative cytology (HR=27.7; 95%CI:22.3-34.2 and HR=23.8; 95%CI:19.8-28.6, respectively).

The 65 cases of invasive cervical cancer ranged between 32 to 58 years of age and the large majority had a first negative cytology, 4 a LSIL, 4 an ASC-US HPV positive and 1 an ASC-US HPV unknown. Cases were diagnosed at an average time of 31.8 months since the first cytology result.

DISCUSSION

For the first time in Spain we show the value of HPV testing in the prediction of HSIL+ lesions in women with a diagnosis of ASC-US at the primary health level. The data show that women with a diagnosis of HPV negative ASC-US have an almost null risk of HSIL+ at the recommended interval of 36 months for those with a negative cytology. Conversely, the HSIL+ risk for ASC-US HPV positive was almost identical to that observed for LSIL diagnosis with a risk close to 10% within a 36 months' period and increasing thereafter up to 15% by month 60. The results are consistent with those from randomized trials(17) and observational data (18). Interestingly, HPV status was useful to establish in ASC-US patients the cumulative HSIL+ risk independently of age.

The similarity in risk for HSIL+ of ASC-US HPV positive and LSIL was so clear that the data strongly suggest that management of both entities should be the same. This is not always clear in some guidelines (refs). Unfortunately we did not have HPV status in women with negative cytology to evaluate whether HPV detection could substitute cytology as primary test to predict HSIL+(2). Based on large number of studies, HPV testing may substitute in the near future cytology as a primary screening test. It is likely that a large majority of the HSIL+ detected in women with normal cytology could have been detected earlier. This would be relevant for more advanced lesions and cancer cases at the cost of lower specificity compared to cytology. In our data, the risk of

HSIL+ in ASC-US HPV positive women was increased at the early stage of our follow up time and increased steadily thereafter. On the other hand, the risk of ASC-US HPV negative started rising only after month 40 providing a long safety interval.

In absolute numbers, women with a baseline negative cytology contributed to most HSIL+ cases (N=487). Significantly, 86% (56/65) a large number of accumulated invasive cervical cancers were diagnosed in women with a previous negative cytology. Although we cannot check if these women had a diagnosis of invasive cervical cancer as a result of previous exams beyond our negative cytology registered at the NHS facilities, this result is in line with the poor sensitivity of conventional cytology. We have already observed in a similar population a sensitivity for CIN2+ of 44% at 3 years. These results support the introduction of HPV testing as primary screening test(19).

European recommendations suggest that HPV test should not start earlier than age 30 and recommend age 35 as a best cut point when prevalence of infection has considerably decreased. We did detect a high number of HSIL+ in women younger than 35 years that had a negative cytology. Most of these cases could be regressing lesions but existing tests do not yet allow us to predict those lesions that are likely to regress. Younger women could also be subject of HPV testing providing that a cytology triage was performed. Overall and given the high automatism of HPV this approach could be cost-effective and would avoid missing HSIL+ cases.

This study is based on surveillance data from a large screening practice. One of its main advantages is that informs of effectiveness of public health interventions in a real clinical environment, covering a large population both at geographic extent and size and thus providing robust estimates. However, drawbacks include information losses and disparities in data collection and clinical management over time or among health care

providers. In our case, cytological records could not be thoroughly linked to colposcopy and histological confirmation results. However, a large majority of HSIL+ had an accompanying medical diagnose qualifying the severity of the lesion underneath the cytology result that certified the result. If anything, the consistency of our results with study-based projects indicate that the first step of the screening purposes, to detect HSIL+, has been clearly accomplished within the ASC-US and LSIL strata.

Caveats should be raised on the use of these data to estimate incidence of cervical cancer in the general population. We restricted our analysis to a cohort of women with at least two cytology results and excluding those with a baseline result of HSIL+. Risk of HSIL+ could be different in non-regular attenders to Primary Health Care centers as suggested in our previous study on women with insufficient screening history (ref). In our base population 43% of women (N=73,413) could be classified as non-regular attenders as they did not return neither at 3 nor at 5 years after the first cytology. These women were significantly older (45.2 vs. 41.6, $p<0.05$) and more likely to have a negative screen result at baseline than regular attendants included in the present analysis (98.8% vs. 96.5%, $p<0.001$). No differences in place of birth or in geographical recruitment area were observed. Despite that non-regular attendants did not seem to present a higher risk profile, the low sensitivity of cytology and the fact that most of cervical cancers were diagnosed in women with previous normal cytology results warn us that their screening safety interval may be long overdue and that alone may increase their HSIL+ risk. Few of these women (20%) had a concomitant HPV test as recommended if entry at screening is beyond 39 years of age. Further analysis on these women is ongoing.

The focus of our analysis on ASC-US and HPV detection provide a strong basis to confirm the value of HPV detection for risk stratification and indicate the safety for

HSIL+ risk of five year interval in negative results. In addition, the data presented will be relevant as baseline information will allow evaluating future changes in cervical cancer screening policies.

While HPV testing has provided an excellent tool to stratify risk in ASC-US, the possible introduction of HPV test as a primary screening tool may result in large improvement in risk stratification of participants to screening of cc.

REFERENCES

1. L. von Karsa, Arbyn M, Vuyst H De, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening - Second Edition Supplements [Internet]. International Agency for Research on Cancer - World Health Organization. 2015. 1-166 p. Available from: http://www.cancer-network.de/cervical/cerv_guidelines.htm%5Cnhttp://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:European+Guidelines+for+Quality+Assurance+in+Cervical+Cancer+Screening+-+Second+Edition#0%5Cnhttp://scholar.google.com/scholar?hl=en
2. Elfström KM, Smelov V, Johansson AL V, Eklund C, Naucler P, Arnheim-Dahlström L, et al. Long-term HPV type-specific risks for ASCUS and LSIL: a 14-year follow-up of a randomized primary HPV screening trial. *Int J Cancer* [Internet]. 2015 Jan 15 [cited 2016 Dec 20];136(2):350–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.28984>
3. Petry KU, Barth C, Wasem J, Neumann A. A model to evaluate the costs and clinical effectiveness of human papilloma virus screening compared with annual papanicolaou cytology in Germany. *Eur J Obstet Gynecol* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2017; Available from: http://ac.els-cdn.com/S0301211517301409/1-s2.0-S0301211517301409-main.pdf?_tid=c20fcd2a-1e2f-11e7-9001-00000aab0f01&acdnat=1491857792_64e9068a8970f85552b952822519993c
4. Simms KT, Hall M, Smith MA, Lew J-B, Hughes S, Yuill S, et al. Optimal Management Strategies for Primary HPV Testing for Cervical Screening: Cost-Effectiveness Evaluation for the National Cervical Screening Program in Australia. Chan KYK, editor. *PLoS One* [Internet]. Commonwealth of Australia; 2017 Jan 17 [cited 2017 Apr 18];12(1):e0163509. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0163509>
5. Pedersen K, Burger EA, Sy S, Kristiansen IS, Kim JJ. Cost-effective management of women with minor cervical lesions: Revisiting the application of HPV DNA testing. *Gynecol Oncol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2016;143(2):326–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.08.231>
6. Georgalis L, De Sanjosé S, Esnaola M, Bosch FX, Diaz M, To C. Present and future of cervical cancer prevention in Spain: a cost-effectiveness analysis. *Eur J Cancer Prev*. 2015;0(0):0–0.
7. Depetrini E, Bonelli L, Ardoino S, Cirucca MC, Contin R, De Leonardis D, et al. [Cervical cancer screening with primary HPV-DNA test in the Local Health Authority 2 of Savona (Liguria Region, Northern Italy): a population-based study]. *Epidemiol Prev* [Internet]. [cited 2017 Apr 18];40(3–4):171–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27436250>
8. Thomsen LT, Dehlendorff C, Junge J, Waldstrøm M, Schledermann D, Frederiksen K, et al. Human papillomavirus mRNA and DNA testing in women with atypical squamous cells of undetermined significance: A prospective cohort study. *Int J Cancer* [Internet]. 2016 Oct 15 [cited 2017 Apr 18];139(8):1839–50. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.30104>
9. Zhao F-H, Hu S-Y, Zhang Q, Zhang X, Pan Q-J, Zhang W-H, et al. Risk

- assessment to guide cervical screening strategies in a large Chinese population. *Int J cancer* [Internet]. 2016;138(11):2639–47. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=medl&NEWS=N&AN=26800481>
10. Torné A, Saladrígues P, Cusidó M, Quittlet A, Andia D, Castellsagué X, et al. Guia de cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014. *Progresos Obstet y Ginecol*. 2014;57(1):1–53.
 11. Red Cribado Cervix-Recomendaciones cribado cervix [Internet]. 2014 [cited 2017 Apr 17]. Available from: http://www.cribadocancer.es/images/archivos/Cribado_cervix_consenso.pdf
 12. Generalitat de Catalunya Departament de Salut. Protocol de les Activitats per al Cribatge del Càncer de Coll Uteri a l'Atenció Primària [Internet]. 2007th ed. Direcció General de Planificació i Avaluació, editor. 2006. Available from: http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Home Canal Salut/Professionals/Recursos/Protocols_i_recomanacions/27_cancer/documents/Protocol_activitats_cribatge_cancercolluteri_atencioprimary.pdf
 13. IDIAP Jordi Gol. www.sidiap.org.
 14. Bolívar B, Fina Avilés F, Morros R, Del Mar Garcia-Gil M, Hermosilla E, Ramos R, et al. Base de datos SIDIAP: La historia clínica informatizada de Atención Primaria como fuente de información para la investigación epidemiológica. *Med Clin (Barc)*. 2012;138(14):617–21.
 15. ICD-10 Version:2016 [Internet]. [cited 2017 Feb 2]. Available from: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en>
 16. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. [Internet]. Vol. 287, *Jama*. 2002. p. 2114–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11966386>
 17. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJF, Arbyn M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* [Internet]. 2014 Feb 8 [cited 2014 Jul 14];383(9916):524–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24192252>
 18. Gage JC, Hunt WC, Schiffman M, Katki HA, Cheung LC, Cuzick J, et al. Risk Stratification Using Human Papillomavirus Testing among Women with Equivocally Abnormal Cytology: Results from a State-Wide Surveillance Program, for The New Mexico HPV Pap Registry Steering Committee. [cited 2017 Apr 10]; Available from: <http://cebp.aacrjournals.org/content/25/1/36.full-text.pdf>
 19. Ibáñez R, Moreno-Crespi J, Sardà M, Autonell J, Fibla M, Gutiérrez C, et al. 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* [Internet]. 2012 Jan [cited 2012 Aug 6];12(1):25. Available from:

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3332282&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

LIST OF FIGURES

Figure 1: Percentage of HSIL+ cases diagnosed during follow-up by age group.

Figure 2: Kaplan Meir survival curves for HSIL+ detection during follow up by age group and baseline screening diagnosis.

LIST OF TABLES

Table 1: Characteristics of the study population:

Table 2: Hazard ratio for High grade intraepithelial lesions or plus (HSIL+) at the end of the study period.

Table 1: Characteristics of the study population.

	Total at baseline		HSIL+		p value
	N	%	N	%	
Age mean (SD)	41.6 (\pm 10.6)		38.1 (\pm 10.2)		
Age stratified					<0.001
25-29	13,392	(14.0)	182	(23.3)	
30-34	15,926	(16.6)	157	(20.1)	
35-39	15,798	(16.5)	136	(17.4)	
40-44	14,895	(15.5)	122	(15.6)	
45-49	12,032	(12.5)	75	(9.6)	
50-54	9,581	(9.98)	48	(6.1)	
55-59	7,764	(8.09)	29	(3.7)	
60-64	5,557	(5.79)	21	(2.7)	
65-69	796	(0.83)	7	(0.9)	
70-74	141	(0.14)	3	(0.4)	
75 or more	59	(0.06)	2	(0.3)	
Place of birth					0.144
Spain	81,187	(84.6)	648	(82.9)	
Abroad	14,754	(15.4)	134	(17.1)	
Health Region					<0.001
Barcelona	72,071	(75.1)	618	(79.0)	
Outside Barcelona	23,870	(24.9)	164	(21.0)	
Cytology result at baseline					<0.001
Negative	92,564	(96.5)	487	(62.3)	
ASC-US & HPV negative	829	(0.9)	4	(0.5)	
ASC-US & HPV positive	798	(0.8)	105	(13.4)	
ASC-US & Unknown HPV	374	(0.4)	25	(3.2)	
LSIL	1376	(1.4)	161	(20.6)	
Total	95941	(100)	782	(100)	

Table 2.- Hazard ratio for High grade intraepithelial lesions or plus (HSIL+) at the end of the study period.

Screening result at baseline	N	Person-years	HSIL+ at end of follow up	Cumulative incidence	Hazard Ratio HSIL+ (95% CI)*
Negative	92,564	315,371.6	487	154.4	Reference
ASC-US & HPV negative	829	2,541.2	4	157.4	0.99 (0.4-2.7)
ASC-US & HPV positive	798	2,226.4	105	4,716.1	27.7 (22.3-34.2)
ASC-US & HPV Unknown	374	1,111.0	25	2,250.2	13.4 (9-20.1)
LSIL	1376	3,826.4	161	4,207.6	23.8 (19.8-28.6)
Total	95,941	324,969.8	782	219.1	--

*Age-adjusted and health region

Figure 1. Percentage of HSIL+ cases diagnosed during follow-up by age group

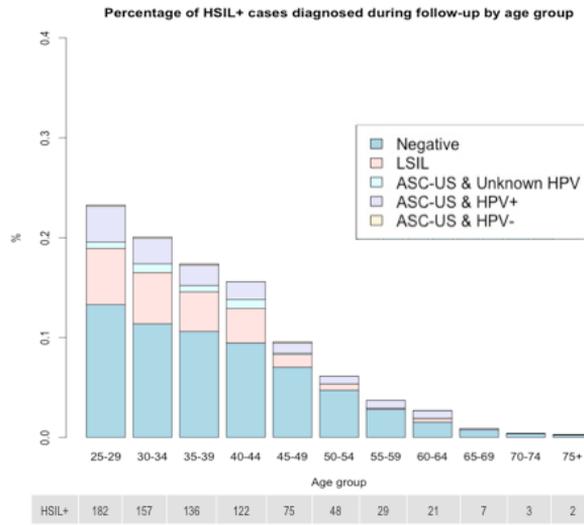
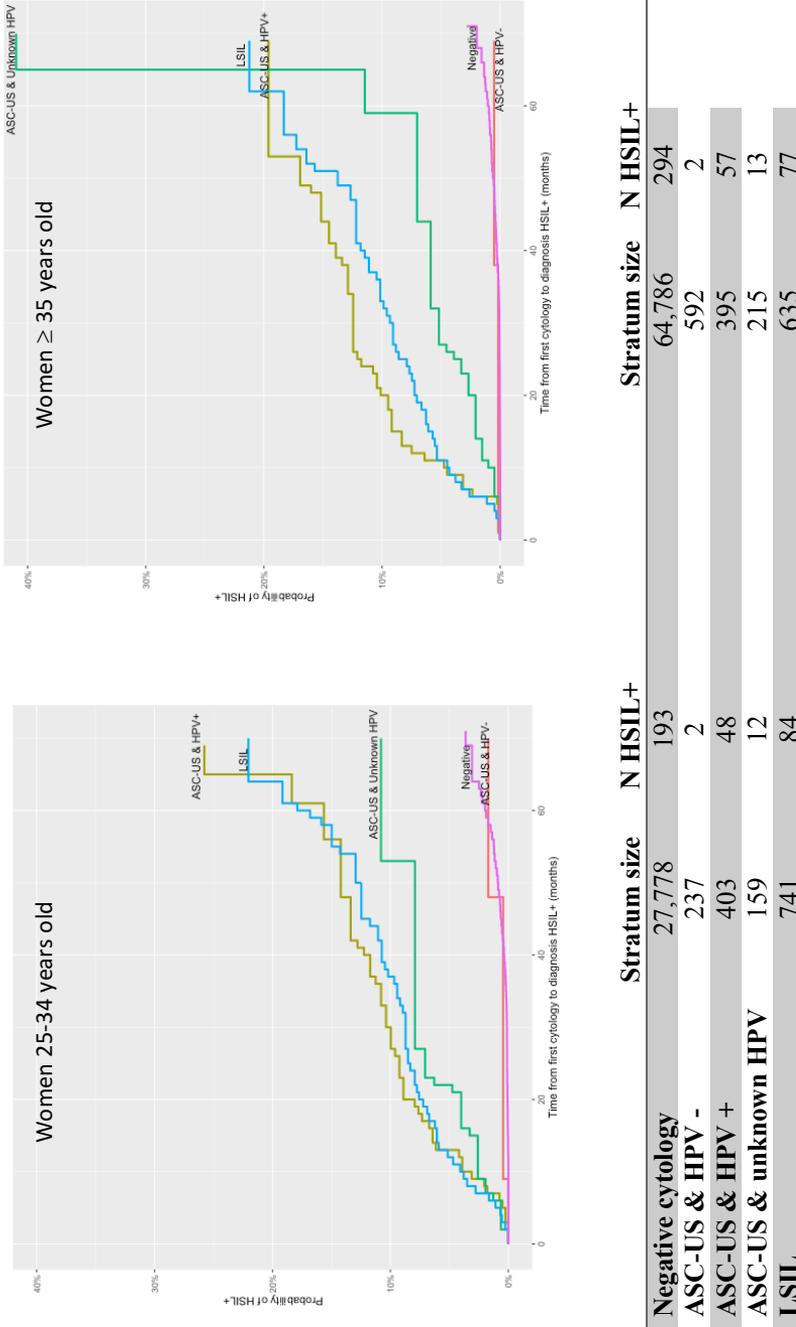


Figure 2. Kaplan-Meier survival curves for HSIL+ detection during follow up by age group and baseline screening diagnosis.



6 DISCUSIÓN

Esta discusión general complementa la argumentación presentada en cada artículo incluidos en esta tesis para proporcionar una interpretación y visión más amplia del objeto de estudio. Esta sección amplía el debate de i) la cobertura del cribado del cáncer de cuello uterino en el sistema nacional de salud; ii) las diferencias entre la población autóctona y la población inmigrante en las actividades de cribado de cáncer de cuello uterino; iii) el intervalo de cribado y finalmente, iv) la detección del VPH en las mujeres con una citología con un diagnóstico de ASC-US.

6.1 Discusión general

6.1.1 Cobertura de cribado de cáncer de cuello uterino

Nuestros resultados publicados durante el período 2008-2011 indican una cobertura cercana al 33% entre las mujeres asignadas al Sistema Nacional de Salud y de un 40% cuando esta población es atendida en alguno de sus centros (médico de familia, ASSIR u otros servicios). Cuando hemos extendido el periodo de estudio 4 años más al publicado en el artículo 1, se observa una recuperación de 10 puntos porcentuales en las mujeres de 25-65 años, es decir, la población diana de cribado; llegando alcanzar una cobertura del 44% en la población asignada/elegible para un periodo de 7 años. Cataluña es una de las comunidades autónomas con mayor doble cobertura sanitaria. Aproximadamente un 30% de las familias catalanas tiene cobertura proporcionada por la seguridad social y otra por mutuas privadas[57]. Es previsible que una alta mayoría de las mujeres con adscripción a una mutua médica privada, la utilicen para servicios preventivos en ginecología tal y como se puede extraer de distintos análisis y cuestionarios realizados a la población general ([53]A. Acera comunicación personal)

Si añadimos este porcentaje a la cobertura obtenida durante el período 2008-2015, podríamos estar frente a una cobertura de

aproximadamente del 75% con un cribado oportunista. Este incremento en los últimos años seguramente se debe a que se hicieron públicos los datos de la primera evaluación del *Protocol de les Activitats de Cribratge de Càncer de Coll d'Úter en Atenció Primària* en septiembre del 2013[58,59] y durante el período 2011-2014 se ha llevado a cabo un ensayo clínico aleatorizado en el SAP Cerdanyola-Ripollet con el objetivo de aumentar la cobertura de cribado para la prevención del cáncer de cuello uterino, con diferentes estrategias de cribado[43–45]. Los resultados que obtiene este estudio es un aumento de la cobertura en la población que se le envía una carta con una fecha de visita concertada. Asimismo, también en el año 2014 empezó una iniciativa del ICS en la región sanitaria de Cataluña Central dirigida a aquellas mujeres entre edades comprendidas de 40 a 74 años, que no tuviesen una historia previa de cribado. Se les mandaba un mensaje electrónico o carta con una cita previa; siete días antes de la visita se les volvía a recordar la fecha mediante correo electrónico o mensaje SMS al teléfono móvil[60]. Estos dos estudios, podrían ser la respuesta de porqué se observa un aumento de mujeres con al menos una citología en el periodo 2008-2015.

Por otro lado, si comparamos nuestros resultados con la evidencia científica publicada referente a datos de cobertura de cribado encontramos rangos muy heterogéneos, incluso en programas poblacionales. Países del centro de Europa tienen tasas de cobertura del 60% hasta el 90% con diferencias de si este cribado es reembolsado económicamente o no, o en Nuevo Méjico (Estados Unidos) con cribado oportunista tienen unas coberturas cercanas al 80% en 5 años.[61–64]. Asimismo, en Polonia que ha empezado a implementar el cribado organizado está obteniendo unas coberturas excesivamente bajas cercanas al 30%[65]. Es importante considerar que si se introducen estrategias de recordatorio a las mujeres; se aumenta considerablemente la adherencia al programa incrementando estas coberturas hasta en un 80%[66].

6.1.2 Diferencias entre la población autóctona e inmigrante en el cribado de cáncer de cuello uterino

Nuestros datos publicados sugieren que las mujeres inmigrantes residentes en Cataluña participan más en el cribado de cáncer de cuello uterino durante el período de estudio 2008-2011. Si se analiza además un periodo de estudio más largo, estas diferencias de cobertura, de participación en el cribado, se mantienen estables. Estudios publicados en la población española anteriores a nuestro artículo 2 incluido en esta tesis doctoral, indicaban que las mujeres inmigrantes participaban menos en los programas preventivos de cualquier índole y específicamente en los de cribado de cáncer de cuello uterino[67-70]. Estos estudios mayoritariamente han sido realizados mediante encuesta poblacional, con los sesgos que conlleva. Si analizamos la Encuesta de Salud Nacional del año 2011[71] dónde se les pregunta a las mujeres por su relación con las actividades preventivas y concretamente la realización de una citología, se observa una mejora de participación respecto al año 2006 en las diferencias de las poblaciones españolas e inmigrantes. Incluso anulándose las diferencias observadas de desigualdad por lugar de nacimiento[51]. Asimismo, el proyecto MEISI del programa de Salud e Inmigración del CIBERESP, que tiene como objetivo evaluar la situación de salud de los inmigrantes en el contexto socio-político y económico[72]. Los resultados preliminares que obtienen es que existe un efecto amortiguador del sistema nacional de salud sobre las desigualdades sociales antes del real decreto ley del 2012, dónde se abolía la ley de salud pública, encontrando que la población inmigrante está participando más e utiliza más asiduamente los servicios sanitarios de salud que la población autóctona, similar a lo publicado en el artículo 2. Asimismo, también expresa que las diferencias de salud percibida entre los inmigrantes y los autóctonos son menores.

Aunque nuestra cobertura es más elevada en la población inmigrante que en la autóctona, está sigue siendo baja y el objetivo sería aumentar más la adherencia de esta población a los programas preventivos. Diferentes estudios de intervención refieren que las barreras existentes a la participación de esta población en los programas de cribado son principalmente las creencias religiosas, el idioma y los años de residencia en el país de destino.

Por otro lado, hemos empezado a estudiar con el adenda 2 presentado en esta tesis doctoral, el riesgo de desarrollar patología de alto grado en las mujeres inmigrantes comparando con la población autóctona. Hemos evidenciado que hay un mayor riesgo y siendo este significativo, de desarrollar HSIL+ de 1,19 en la población inmigrante respecto la española. También se observa mayor prevalencia de citología anormal en las mujeres foráneas que en las autóctonas, aproximadamente un 5%. Este resultado no es elevado si comparamos con otros países dónde la prevalencia de infección de las inmigrantes es cercana al 7%.

6.1.3 Intervalos de cribado

Cuando analizamos el intervalo de cribado entre la población de estudio en el artículo 1 (y su correspondiente adenda), dónde las mujeres con citología negativa tendrían que volver a los 3 años, se observa una pérdida de población de un 40% en la participación. Además, aproximadamente un 15% de las mujeres vuelven al cribado al año de haber tenido una citología negativa, sin necesidad de ello; es decir, se criban anualmente. Un artículo publicado por Arbyn et al., indicaba que en Bélgica tienen un intervalo de cribado de 13 meses en la mayoría de la población.

No obstante, la principal preocupación de nuestro programa oportunista es que las mujeres no vuelven a los 3 años cuando realmente sí que tendrían que volver a realizarse una citología, siguiendo las recomendaciones del protocolo publicado en el año 2006. Si analizamos las mujeres que acudieron en el 2008 y tuvieron una citología negativa y volvieron a los 3 años, cuando participan en la segunda ronda de cribado, se observa la pérdida del 48% de las mujeres, es decir, que en cada ronda de cribado perdemos aproximadamente la mitad de las mujeres. El intervalo de participación alcanza el 70% a los 7 años de seguimiento.

En el artículo 3 analizamos el intervalo de cribado en la primera participación de la mujer en el programa cuando la citología basal es negativa. El intervalo de cribado de la población que acude por primera vez al programa podemos sugerir que el intervalo de cribado con una citología negativa a los 3 años es seguro. No obstante, si realizamos un análisis más exhaustivo encontramos 56

casos de cáncer cervical invasor en un intervalo de 5 años con una citología negativa. Principalmente estos casos los encontramos en mujeres mayores de 40 años de edad que tendrían que estar consideradas como mujeres que realizan un cribado inadecuado y únicamente encontramos una prueba del VPH asociada en el 19% de los casos. Podemos extraer distintas conclusiones; la primera es que los profesionales de la salud no siguen las recomendaciones de los protocolos en los casos de mujeres con una edad igual o superior 40 años sin una historia previa de cribado, por lo tanto, no realizan el doble test de citología y VPH. O bien estas mujeres no es su primera citología previa.

Si se introduce el VPH como primera prueba de cribado posiblemente la mayoría de estos cánceres se hubiesen captado anteriormente. El estudio Kaiser Permanente Northern California (California, Estados Unidos) ha demostrado con un seguimiento de 3 y de 5 años de desarrollar CIN3+ mediante citología negativa y VPH negativo de 0,19 a 0,07%, respectivamente a los 3 años, y de 0,31% y 0,14% a los 5 años de intervalo. Además, una conclusión importante que extraen es que el riesgo a 5 años con una prueba de VPH negativa es menor que con la citología a 3 años[73].

Existe mucha evidencia de la heterogeneidad de la sensibilidad de la citología es baja, con unos intervalos entre el 50-60%[74,75]. Esto implica que, si además no se tiene unos controles de calidad adecuados, estos resultados pueden interferir en que el programa de cribado sea de peor calidad.

6.1.4 La detección del VPH en las mujeres con citología con ASC-US en comparación con la citología.

En el artículo que se evalúa a las mujeres que acuden por primera vez a cribado y se estratifica por el resultado de la citología basal, observamos que la prueba de VPH concomitante a la citología a 180 días es lo que nos estratifica el riesgo de desarrollar HSIL+. Es decir, la prueba del VPH negativa nos da una seguridad de no desarrollar patología de alto grado incluso teniendo una citología anormal en los próximos 5 años. Con la introducción de la prueba del VPH como prueba primaria en los programas de cribado ya obtendremos esta seguridad de intervalos más elevados. Diferentes

estudios epidemiológicos lo han corroborado en los últimos años[76–80]. Y por este motivo las guías europeas e organismos y sociedades científicas recomiendan la prueba del VPH como primera prueba de cribado[11,26,31,34,35,81]. Una vez se introduzca el VPH como prueba primaria, la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, así como el documento de cribado del Ministerio de salud e Servicios sociales recomiendan la citología como prueba de triaje para realizar el seguimiento de los VPH positivos. No obstante, cada vez hay debate de que prueba de triaje es mejor. Algunos estudios con más de 15 años de evolución recomiendan la inmunohistoquímica con p16 para la realización el triaje debido que es más sensible para detectar lesión de precancer en comparación con la citología[82,83]. Así como nuevos estudios donde valoran otras técnicas moleculares de cribado que tienen igual o mayor sensibilidad para detectar lesiones CIN2+ que la citología[84–87].

6.2 Cuestiones metodológicas: fortalezas y limitaciones

Cuando comparamos con estudios anteriormente publicados, una de las fortalezas más importantes de esta tesis es la evaluación que se ha realizado de un cribado de cáncer de cuello uterino oportunista. La base de datos utilizada, el SIDIAP es representativa de la población catalana debido que obtenemos aproximadamente el registro del 75% de la población residente en Cataluña cuyo proveedor de salud es el Institut Català de la Salut. Esto nos permite que, aunque no exista un registro específico para evaluar el cribado de cáncer de cuello uterino, se ha podido obtener información mediante la historia clínica electrónica en atención primaria de las mujeres que se han realizado una citología cervical y su resultado.

No obstante, unas de las limitaciones más importantes de esta base de datos es que es anónima. Es decir, no se puede hacer un seguimiento de la mujer con otras bases de datos para obtener más información del proceso diagnóstico sobre todo cuando tienen una citología cervical anormal. Sería interesante tener más información

de histológica de estas mujeres para poder desarrollar un seguimiento óptimo.

Otro punto importante a comentar es que hubiese sido interesante poder realizar la confirmación de la citología negativa de las mujeres incluidas en este estudio, para verificar su resultado, pero al no tener su identificador ni el consentimiento de la mujer esto no se ha podido llevar a término.

6.3 Implicaciones de salud pública

Los resultados de esta tesis conjuntamente con otros artículos[29,58,88–90] de miembros del *Programa de Recerca en Epidemiologia del Càncer* (PREC) han sido la base para la evaluación del Protocolo de les Activitats de Cribratge de Càncer de Coll Uterí en Atenció Primària publicado en el año 2006 e iniciado en el territorio en el año 2007. Además, estos resultados han contribuido en la elaboración de un nuevo Protocolo de cribado de cáncer de cuello uterino para la comunidad autónoma de Cataluña. Hasta la fecha de publicación del primer artículo de cobertura no existía ningún dato objetivo referente al cribado de cáncer de cuello uterino de Cataluña que fuera representativo de la población. Este dato contribuyó a que realmente se evidenciara la cobertura real del sistema público mediante un cribado oportunista. A raíz de esto, des de diferentes colectivos y sociedades científicas cómo médicos de familia, ginecólogos y comadronas, patólogos, microbiólogos, etc. conjuntamente con el departamento de Salud liderado por el Pla Director d'Oncologia acordasen la necesidad de organizar el cribado de cáncer de cuello uterino en nuestro territorio; así como la necesidad por toda la evidencia científica publicada de implementar la prueba del VPH como primera prueba de cribado. Actualmente, se está abordando la estrategia de implementación.

En resumen, los dos principales cambios en este nuevo protocolo son:

- Como se ha comentado anteriormente, **la introducción de la prueba de VPH** como prueba primaria de cribado a partir de los 30 años de edad **con un intervalo de cribado de 5 años cuando el resultado es negativo hasta los 65 años de edad**; siguiendo las recomendaciones de las Guías europeas y la guía de cribado de cérvix de España publicada en el año 2014, conjuntamente con la evidencia científica de diferentes ensayos aleatorizados mediante la prueba del VPH.
- La organización poblacional del cribado de cáncer de cuello uterino en el territorio, así como la adecuación de los sistemas de información para su posterior monitorización y evaluación.

Por otro lado, se recomienda a las mujeres en edades comprendidas entre los 25 y 29 años realizar una citología cervical como prueba de cribado con un intervalo de 3 años.

Se recomienda la recogida de la prueba de VPH mediante un método líquido para facilitar las pruebas de triaje y/o las pruebas complementarias en aquellos casos que el resultado del VPH es positivo.

También esta evaluación del cribado oportunista de cáncer de cuello uterino ha contribuido a que diferentes centros incrementaran su registro de citologías en la historia clínica electrónica, eCAP; posteriormente a la presentación de los resultados públicos que se hicieron en setiembre del 2013 de la evaluación 2006-2011.

7 CONCLUSIONES

Los artículos incluidos en esta tesis doctoral han permitido establecer las conclusiones siguientes basándose en la base de datos del SIDIAP:

- El SIDIAP nos ha permitido una aproximación a la actividad real de cribado de cáncer de cuello uterino de los centros adheridos al ICS.
- El SIDIAP sin embargo, no permite poder confirmar datos de diagnóstico en un nivel asistencial superior.
- El SIDIAP ha permitido identificar puntos clave que pueden facilitar una mejor planificación de los servicios sanitarios en Cataluña.
- Se estima que la cobertura del cribado del cáncer de cuello uterino en el sistema nacional de salud a 3 años es de 32.4% en las elegibles en Cataluña y de 40.8% en las atendidas.
- Un 44.3% de las mujeres elegibles para el cribado de cáncer de cuello uterino tienen registrada una citología durante 2008-2015.
- Las mujeres tienen adherencia baja en los programas preventivos de cribado, obteniendo una pérdida de aproximadamente del 40% de las mujeres durante el seguimiento en el periodo de 3 años.
- La población inmigrante participa más en las actividades preventivas de cribado de cáncer de cuello uterino que la población autóctona y muestran un riesgo de desarrollar patología de alto grado.
- Las mujeres que acceden al cribado cervical por primera vez tienen una baja adherencia al seguimiento de rondas posteriores
- La participación en la primera ronda de cribado conlleva que la gran mayoría de mujeres con un resultado negativo en la primera citología, no desarrollaran patología asociada en los

siguientes tres años. Sin embargo, existe una infradetección de patología cervical grave tras la primera ronda de cribado.

- El balance a 36 meses (segunda ronda o 3 años) es que identificamos 1 caso de HSIL+ por cada 383 mujeres cribadas y 1 caso de carcinoma invasor por cada 2.148 mujeres cribadas.
- El VPH en el manejo del ASC-US es útil en la estratificación del riesgo.
- El riesgo de HSIL+ en mujeres con ASC-US con VPH positivo y LSIL se incrementa a lo largo del periodo de estudio. Se observa una probabilidad mayor del 5% al año y superior al 10% a los 3 años.
- Las mujeres con una citología negativa o bien con una citología de ASC-US con una prueba de VPH negativa tiene un período de seguridad relativamente largo (de más de 3 años) de no desarrollar un HSIL+ en un período de 5 años.

Conclusión GENERAL:

En resumen, estos resultados obtenidos en esta tesis doctoral implican la necesidad de mejorar la adherencia regular de la población diana en las actividades preventivas del cáncer de cuello uterino. Así como la introducción de la prueba del VPH en el cribado de cáncer de cuello uterino puede mejorar la captación de patología cervical por su altísima sensibilidad.

Además, sería útil unificar las bases de datos sanitarias para obtener un buen registro poblacional.

Estas implicaciones están contempladas en el protocolo para un programa de prevención de cáncer de cuello uterino en Catalunya recientemente aprobado por el Departament de Salut.

8 LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN

Una línea de investigación ya iniciada y que se pretende continuar es la monitorización del cribado de cáncer de cuello uterino, de los centros cuyo proveedor es el Institut Català de la Salut mediante un convenio signado en 2015 y ejecutado en 2016 con el SIDIAP. Esto nos permitirá seguir realizando la monitorización y evaluación de este cribado mediante distintos indicadores, principalmente cobertura y participación. Obteniendo unos registros de información similares a los cribados poblacionales y con un seguimiento de una cohorte de más de 8 años de seguimiento que nos permitirá realizar evaluaciones más exhaustivas.

Siguiendo la misma línea de investigación anterior, se pretende realizar un análisis más exhaustivo de las regiones sanitarias y estudio de unidades de población más pequeñas como los servicios de atención primaria que coordinan los centros y los equipos de atención primaria. Como hemos observado en los resultados de esta tesis, esta variable tiene una variabilidad importante en el territorio en los indicadores de cobertura y de población. Se pretende realizar una geo codificación principalmente de los indicadores de cobertura para obtener información en que zonas realmente se tiene que desarrollar unas estrategias más específicas para aumentar la adherencia al programa.

Otro punto importante a explorar es la validación de los diagnósticos de casos de cáncer que tenemos registrado en la historia clínica electrónica con el ICD10 mediante el CMBD y el registro de cáncer. Esta propuesta se debe a que en esta tesis se ha utilizado la base de datos del CMBD hospitalario perteneciente al ICS con datos de 2009-2015 para confirmar aquellos diagnósticos de HSIL+ tuvieron registrado un diagnóstico. Como el CMBD del ICS únicamente estamos obteniendo la información de menos del 40% de nuestra población, sería muy interesante añadir la información mediante el registro de cáncer, de esta manera se podría realizar un estudio de validación de la base de datos del SIDIAP en el ámbito de la información del ASSIR y verificar la incidencia de cáncer de cuello uterino en nuestra población.

Una de las estrategias que contempla el Protocol de les Activitats per al cribratge del Càncer de Coll Uterí a l'Atenció Primària es el seguimiento de las mujeres post conizadas para evaluar posibles recidivas mediante el test de VPH. Como esta información no la hemos podido obtener en nuestras bases de datos porque la asistencia de estas mujeres se realiza en el ámbito hospitalario y no en el ámbito de atención primaria no se ha podido evaluar. Actualmente con la experiencia de un primer contacto con la base de datos del CMBD, sería interesante poder identificar estas mujeres con una conización mediante el código de procedimiento diagnóstico de conización y realizar un seguimiento de ellas, para evaluar el porcentaje de recidivas mediante el test de VPH. Evidentemente únicamente se podría realizar en un pequeño grupo de la población de Cataluña, aquellas mujeres que su hospital de referencia pertenezca al ICS.

Hasta ahora las propuestas que se han realizado tienen un eje común que son distintos análisis de nuestra población de cribado mediante bases de datos. No obstante, con los resultados de esta tesis podríamos también explorar otros aspectos del cribado, por ejemplo, aumentar la efectividad del programa. Esta se ha visto comprometida por la falta de participación de las mujeres. Esto conlleva a que se considera que más del 50% de los cánceres invasores se diagnostican en pacientes que no participan el cribado. En Cataluña, hemos identificado que un 80% de los casos de cáncer no se había realizado una citología previa en los últimos 10 años [91]. Estudios publicados en los últimos dos años también obtienen porcentajes de más del 60% de inexistencia de cribado previo en los diagnósticos de cáncer [92,93]. Datos que se correlacionan con otros países europeos, como Suecia que presenta que un 65% de las pacientes con cáncer, no tienen una historia de cribado según las recomendaciones lo que las sitúa a estas mujeres en un riesgo de 2,5 veces más elevado de desarrollar cáncer [94,95]. Con el estudio CRICERVA se ha evidenciado que realizando estrategias propias del cribado poblacional se aumenta la cobertura de la población [44,45,96]. Aunque como en otros países europeos que invitan a participar en el cribado se sigue evidenciando un porcentaje de mujeres que no acude al sistema nacional de salud. Parte de este rechazo a la participación podría deberse a aspectos vinculados con la visita ginecológica como, por ejemplo, la percepción de molestia o una situación embarazosa a la toma de la

muestra de citología por parte del profesional sanitario, ansiedad y/o otros factores como falta de tiempo o creencias personales y/o religiosas [97,98].

En los últimos 7 años la autotoma, la mujer se recoge la muestra de determinación del VPH, está teniendo una relevante importancia en el cribado de cáncer de cuello uterino como una actuación efectiva para aumentar la cobertura de cribado, con unos rangos de aumento de participación del 20 al 40%[99–102]. Actualmente la autotoma se contempla como una nueva estrategia de cribado, debido a su buena aceptación en las mujeres aumentando la cobertura y una buena reproducibilidad de la muestra recogida por la mujer en comparación con el clínico [103–106], así como resultados positivos referente al coste efectividad de la estrategia [107]. Dada la elevada evidencia científica sería interesante su aplicación en nuestra población de estudio mediante un estudio de intervención. Este podría incluir no únicamente el análisis de reproducibilidad de la muestra comparando la muestra recogida de la mujer con el profesional sanitario, así como también los distintos circuitos de captación de las mujeres. Podríamos ir más allá e introducir también la recogida de orina en esta población y su comparación como test para obtener un diagnóstico de VPH [108–110].

9 BIBLIOGRAFÍA

1. Thibodeau GA, Patton K. Estructura y función del cuerpo humano. 10ª. Harcourt E, editor. Mdrid; 2002.
2. World Health Organisation. Comprehensive Cervical Cancer Control. WHO Libr. Cat. Data [Internet]. 2014;364.
3. Anatomy and physiology of the cervix - Canadian Cancer Society [Internet]. [cited 2017 Feb 15]. Available from: <http://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-type/cervical/cervical-cancer/the-cervix/?region=on#ixzz4YZdvcijT>
4. Walboomers JMM, Jacobs M V., Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah K V, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J. Pathol.* 1999;189:12–9.
5. Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, Giuliano AR, de Sanjose S, Bruni L, et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine* [Internet]. 2008;26 Suppl 1:K1-16.
6. Martel C De, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Catherine. Int. J. Cancer.* :1–22.
7. IARC Working Group on the Evaluation of carcinogenic Risks to Humans. A review of human carcinogens. Part B: Biological agents [Internet]. Lyon; 2009. Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100B/mono100B.pdf>
8. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah K V, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N. Engl. J. Med.* [Internet]. 2003;348:518–27.
9. Maura G, Chaignot C, Weill A, Alla F, Heard I. Cervical cancer screening and subsequent procedures in women under the age of 25 years between 2007 and 2013 in France. *Eur. J. Cancer Prev.* [Internet]. 2017;1.
10. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat. Rev.* 2002;2:342–50.
11. Torné A, Saladrígues P, Cusidó M, Quittlet A, Andía D, Castellsagué X, et al. Guia de cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014. *Progresos Obstet. y Ginecol.* 2014;57:1–53.
12. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine.* 2006;24:42–51.
13. Moscicki A, Shiboski S, Hills N, Powell K, Jay N, Hanson E, et al. et al. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet.* 2004;364:1678–83.
14. Schiffman M, Wentzensen N. Human papillomavirus infection and the multistage carcinogenesis of cervical cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2013;22:553–60.
15. Global Cancer Observatory [Internet]. [cited 2017 Jan 31]. Available from: <http://gco.iarc.fr/>

16. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Rojas D, et al. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin. Transl. Oncol.* [Internet]. 2017; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12094-016-1607-9>
17. Jaume Galceran, Alberto Ameijide, Marià Carulla, Antonio Mateos JRQ, et al. Estimaciones de la incidencia y la supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa. *Red Española Regist. Cáncer.* 2014;
18. Registre del Càncer de Catalunya. El Càncer a Catalunya MONOGRAFIA 2016. 2016.
19. Bruni L, Serrano B, Bosch X, Castellsagué X. ARTICLE IN PRESS G Model Vacuna frente al virus del papiloma humano. Eficacia y seguridad Human papillomavirus vaccine. Efficacy and safety. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* [Internet]. SEGO; 2015;33:342–54..es/
20. Joohee Lee. Clinical Reviewer. 9-valent HPV vaccine [Internet]. 2016. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm525860.pdf>
21. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Aldea M, Serrano B, Valencia S, et al. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). [Internet]. *Hum. Papillomavirus Relat. Dis. World. Spain;* 2014 [cited 2014 Dec 15]. Available from: www.hpvcentre.net
22. Agència de Salut Pública de Catalunya. La vacunació contra el virus del papil·loma humà (VPH) a Catalunya: Actualització 2013.
23. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Coberturas de vacunación. Datos estadísticos. [Internet]. [cited 2017 Feb 6]. Available from: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/CoberturasVacunacion/Tabla8.pdf>
24. Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Dery V. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: A review of screening criteria over the past 40 years. *Bull. World Health Organ.* 2008;86:317–9.
25. Wilson JMG, Jungner G. PRINCIPLES AND PRACTICE OF SCREENING FOR DISEASE.
26. Grupo de Trabajo de la Ponencia de Cribado de la Comisión de Salud Pública. Documento marco sobre cribado poblacional. Ponencia de cribado poblacional de la comisión de salud pública.
27. Castells X, Sala M, Ascunce N, Salas D. Descripción del cribado del cáncer en España. *Proy. DESCRIC. Madrid ...* [Internet]. 2007 [cited 2014 Jun 5]; Available from: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Descripción+del+cribado+del+cáncer+en+España#0>
28. Papanicolaou GN, Traut HF. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. 1941. *Arch. Pathol. Lab. Med.* [Internet]. 1997;121:211–24.
29. Ibáñez R, Autonell J, Sardà M, Crespo N, Pique P, Pascual A, et al. Protecting the underscreened women in developed countries: the value of HPV test. *BMC Cancer* [Internet]. 2014;14:574.

30. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. [Internet]. *Jama*. 2002. p. 2114–9.
31. Oncoguía SEGO. Prevención del cáncer de cuello de útero. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, Octubre 2014. Publicaciones SEGO [Internet]. 2014;52.
32. Tota JE, Ramana-Kumar A V, El-Khatib Z, Franco EL. The road ahead for cervical cancer prevention and control. *Curr. Oncol*. [Internet]. 2014;21:e255–64.
33. Arbyn M, Depuydt C, Benoy I, Bogers J, Cuschieri K, Schmitt M, et al. VALGENT: A protocol for clinical validation of human papillomavirus assays. *J. Clin. Virol*. [Internet]. Elsevier B.V.; 2016;76:S14–21.
34. L. von Karsa, Arbyn M, Vuyst H De, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening - Second Edition Supplements [Internet]. *Int. Agency Res. Cancer - World Heal. Organ*. 2015. Available from: http://www.cancer-network.de/cervical/cerv_guidelines.htm
<http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:European+Guidelines+for+Quality+Assurance+in+Cervical+Cancer+Screening+-+Second+Edition#0>
<http://scholar.google.com/scholar?hl=en>
35. Armaroli P, Villain P, Suonio E, Almonte M, Anttila A, Atkin WS, et al. European Code against Cancer, 4th Edition: Cancer screening. *Cancer Epidemiol*. 2015;39:S139–52.
36. Red Cribado Cervix-Recomendaciones cribado cervix [Internet]. 2014. Available from: http://www.cribadocancer.es/images/archivos/Cribado_cervix_consensu.pdf
37. Tit Albreht RK and MV den B, editor. EUROPEAN Guide on Quality Improvement in Comprehensive Cancer Control [Internet]. Ljubljana and Brussels: National Institute of Public Health, Ljubljana, Slovenia and Scientific Institute of Public health, Brussels, Belgium; 2017 [cited 2017 Apr 6]. Available from: http://www.cancercontrol.eu/uploads/images/Guide/pdf/CanCon_Guide_FINAL_Web.pdf
38. Peirson L, Fitzpatrick-Lewis D, Ciliska D, Warren R. Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. [cited 2017 Apr 17]; Available from: http://download.springer.com/static/pdf/752/art%253A10.1186%252F2046-4053-2-35.pdf?originUrl=http%3A%2F%2Fsystematicreviewsjournal.biomedcentral.com%2Farticle%2F10.1186%2F2046-4053-2-35&token2=exp=1492463621~acl=%2Fstatic%2Fpdf%2F752%2Fart%25253A10.1186%25252F2046-4053-2-35.pdf*~hmac=d5eb83886dc82188e6cb8c11e20cc87988d6e5e4f63d592ff20afe93f60c3918
39. Madlensky L, Goel V, Polzer J, Ashbury FD. Assessing the evidence for organised cancer screening programmes. *Eur. J. Cancer*. 2003;39:1648–53.
40. Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E. Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ* [Internet]. 1999;318:904–8.

41. Ronco G, Pilutti S, Patriarca S, Montanari G, Ghiringhello B, Volante R, et al. Impact of the introduction of organised screening for cervical cancer in Turin, Italy: cancer incidence by screening history 1992-98. *Br. J. Cancer* [Internet]. 2005;93:376-8.
42. Simonella L, Canfell K. The impact of a two- versus three-yearly cervical screening interval recommendation on cervical cancer incidence and mortality: an analysis of trends in Australia, New Zealand, and England. *Cancer Causes Control* [Internet]. 2013;24:1727-36.
43. Acera A, Manresa JM, Rodriguez D, Rodriguez A, Bonet JM, Trapero-Bertran M, et al. Increasing Cervical Cancer Screening Coverage: A Randomised, Community-Based Clinical Trial. Perno CF, editor. *PLoS One* [Internet]. Public Library of Science; 2017;12:e0170371.
44. Acera A, Rodriguez A, Trapero-Bertran M, Soteras P, Sanchez N, Bonet JM, et al. Economic evaluation of three populational screening strategies for cervical cancer in the county of Valles Occidental: CRICERVA clinical trial. *BMC Health Serv. Res.* [Internet]. BioMed Central; 2011;11:278.
45. Acera A, Manresa JM, Rodriguez D, Rodriguez A, Bonet JM, Sanchez N, et al. Analysis of three strategies to increase screening coverage for cervical cancer in the general population of women aged 60 to 70 years: the CRICERVA study. *BMC Womens. Health* [Internet]. 2014;14:86.
46. Generalitat de Catalunya D de S, Catalunya D de S-G de, Uter C. Protocol de les Activitats per al Cribratge del Càncer de Coll Uterí a l'Atenció Primària [Internet]. 2007th ed. Direcció General de Planificació i Avaluació, editor. 2006. Available from: http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Home_Canal_Salut/Professionals/Recursos/Protocols_i_recomanacions/27_cancer/documents/Protocol_activitats_cribratge_cancercolluteri_atencioprimaria.pdf
47. Real Academia Española. Diccionario de la lengua española - Edición del Tricentenario [Internet]. [cited 2017 Apr 17]. Available from: <http://dle.rae.es/?id=LeaJSjq>
48. Perruchoud R. Glossary on migration [Internet]. 2 nd. International Organization for Migration, editor. Vasa. 2004 [cited 2014 Apr 30]. Available from: <http://medcontent.metapress.com/index/A65RM03P4874243N.pdf>
49. Departament Benestar Social i Família. La immigració en xifres. Els saldos migratoris registrats a Catalunya [Internet]. Barcelona; 2013. Available from: http://dixit.gencat.cat/web/.content/home/04recursos/02publicacions/02publicacions_de_bsf/05_immigracio/immigracio_xifres_monografic_butlleti_dgi/links/La_immigracio_en_xifres_14-Saldos.pdf
50. Comissionat de l'Alcaldia per, a la Immigració i l'Acció Comunitària, de l'Ajuntament de Barcelona. Pla de Treball d'Immigració 2012-2015 BCN [Internet]. Barcelona; 2012. Available from: http://ajuntament.barcelona.cat/bcnacciointercultural/sites/default/files/ficheros/pdf_trab.pdf
51. Malmusi D, Gotsens M, Ronda Pérez E, Casabona J, Hernando C. Estado de salud, determinantes y uso de servicios de la población inmigrada en España. Encuestas Nacionales de Salud 2006 y 2012 [Internet]. 2014. Available from: <http://www.ciberesp.es/media/445100/estadosaluddeterminantes.pdf>
52. Instituto Nacional de Estadística. Instituto Nacional de Estadística [Internet]. 2014 [cited 2014 Jan 1]. Available from: www.ine.es

53. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Resultats de l'enquesta de salut de Catalunya 2016 (ESCA). Departament de Salut [Internet]. 2017 [cited 2017 Apr 17]. Available from: http://salutweb.gencat.cat/ca/el_departament/estadistiques_sanitaries/enquestes/esca/resultats_enquesta_salut_catalunya/
54. Vázquez ML, Terraza R VI. Atenció a la salut dels immigrants: necessitats sentides pel personal responsable Equip d'investigació (Servei d'Estudis i Perspectives en Polítiques de Salut – CHC). General. Catalunya. 2007;58.
55. IDIAP Jordi Gol. www.sidiap.org
56. Felicitas Domínguez-Berjón M, Borrell C, Cano-Serral G, Esnaola S, Nolasco A, Isabel Pasarín M, et al. Construcción de un índice de privación a partir de datos censales en grandes ciudades españolas (Proyecto MEDEA). *Gac. Sanit.* [Internet]. 2008;22:179–87.
57. Puig-Tintoré LM, Castellsagué X, Torné A, de Sanjosé S, Cortés J, Roura E, et al. Coverage and factors associated with cervical cancer screening: results from the AFRODITA study: a population-based survey in Spain. *J. Low. Genit. Tract Dis.* [Internet]. 2008;12:82–9.
58. De Sanjosé S, Ibañez R, Rodríguez-Salés V, Peris M, Roura E, Diaz M, et al. Screening of cervical cancer in Catalonia 2006-2012. *Ecancermedicalscience* [Internet]. 2015 [cited 2015 Jun 9];9:532.
59. de Sanjosé S, Ibañez R, Rodríguez-Salés V, Peris M, Roura E, Diaz M, et al. El cribado del cáncer de cuello de útero en el Sistema Pública de Salud de Cataluña. Evaluación y seguimiento durante el período 2006-2012. *Progresos Obstet. y Ginecol.* 2015
60. Ics. Cricèrvix. L'ICS a la Catalunya Central presenta Cricèrvix, un programa de detecció precoç i prevenció del càncer de cèrvix. Memòria 2014. [Internet]. 2014 [cited 2017 Apr 29]. Available from: <http://ics.gencat.cat/web/.content/documents/memoriesICS/CatalunyaCentral/ics-central-2014.pdf>
61. Schoofs J, Krijger K, Vandevoorde J, Rossem I Van, Devroey D. Health-related factors associated with the participation in cervical cancer screening. *J. Res. Health Sci.* [Internet]. 2015;15:11–6.
62. Altobelli E, Lattanzi A. Cervical Carcinoma in the European Union. *Int J Gynecol Cancer.* 2015;25:474–83.
63. Arbyn M, Rie Fabri V, Temmerman M, Simoens C, Harper DM. Attendance at Cervical Cancer Screening and Use of Diagnostic and Therapeutic Procedures on the Uterine Cervix Assessed from Individual Health Insurance Data. *PLoS One* [Internet]. 2014 [cited 2017 Apr 30];9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3972167/pdf/pone.0092615.pdf>
64. Cuzick J, Myers O, Hunt WC, Robertson M, Joste NE, Castle PE, et al. A population-based evaluation of cervical screening in the United States: 2008-2011. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2014;23:765–73.
65. Nowakowski A, Cybulski M, Śliwczyński A, Chil A, Teter Z, Seroczyński P, et al. The implementation of an organised cervical screening programme in Poland: an analysis of the adherence to European guidelines. *BMC Cancer* [Internet]. *BioMed Central*; 2015 [cited 2016 Apr 19];15:1–12.

66. Burger EA, Kim JJ. The value of improving failures within a cervical cancer screening program: An example from Norway. *Int J Cancer* [Internet]. 2014 [cited 2017 Apr 30];135:1931–9.
67. Pons-Vigués M, Puigpinós-Riera R, Rodríguez-Sanz M, Serral G, Palència L, Borrell C. Preventive Control of Breast and Cervical Cancer in Immigrant and Native Women in Spain: The Role of Country of Origin and Social Class. *Int. J. Heal. Serv.* [Internet]. 2011 [cited 2013 Oct 23];41:483–99.
68. Casamitjana M, Sala M, Ochoa D, Fusté P, Castells X, Alameda F. Results of a cervical cancer screening programme from an area of Barcelona (Spain) with a large immigrant population. *Eur. J. Public Health* [Internet]. 2009 [cited 2011 Aug 5];19:499–503.
69. Sanz-Barbero B, Regidor E, Galindo S. Impact of geographic origin on gynecological cancer screening in Spain. *Rev. Saude Publica* [Internet]. 2011;45:1019–26.
70. Portillo Villares I. Cervical Cancer Screening Programmes. Re-organization at Regional Level in Spain. 26-28 de Junio, Valencia; 2012.
71. Estadística IN de. Presentacion de la encuesta nacional de salud: ENSE 2011-2012. 2013.
72. INMIGRACIÓN Y SALUD EN EL CONTEXTO DE CRISIS ECONÓMICA EN ESPAÑA, 2013-2016: PROYECTO MEISI [Internet]. Barcelona; 2017. Available from: http://www.ciberesp.es/media/810925/folleto_final.pdf
73. Gage JC, Schiffman M, Katki HA, Castle PE, Fetterman B, Wentzensen N, et al. Reassurance Against Future Risk of Precancer and Cancer Conferred by a Negative Human Papillomavirus Test. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* [Internet]. 2014;106.
74. Ibáñez R, Moreno-Crespi J, Sardà M, Autonell J, Fibla M, Gutiérrez C, et al. 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.* [Internet]. 2012 [cited 2012 Aug 6];12:25.
75. Landy R, Castanon A, Hamilton W, Lim AWW, Dudding N, Hollingworth A, et al. Evaluating cytology for the detection of invasive cervical cancer. *Cytopathology.* 2016;27:201–9.
76. Naucler P, Ryd W, Törnberg S, Strand A, Wadell G, Elfgrén K, et al. Human Papillomavirus and Papanicolaou Tests to Screen for Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 2007;357:1589–97.
77. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Palma PD, Del Mistro A, et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* [Internet]. 2010 [cited 2017 May 2];11:249–57.
78. Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, Budukh AM, et al. HPV screening for cervical cancer in rural India. *N. Engl. J. Med.* [Internet]. 2009 [cited 2017 May 2];360:1385–94.
79. Kitchener HC, Almonte M, Thomson C, Wheeler P, Sargent A, Stoykova B, et al. HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* [Internet]. 2009;10:672–82.

80. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJF, Arbyn M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* [Internet]. 2014;383:524–32.
81. Santesso N, Mustafa RA, Schunemann HJ, Arbyn M, Blumenthal PD, Cain J, et al. World Health Organization Guidelines for treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2-3 and screen-and-treat strategies to prevent cervical cancer. *Int J Gynaecol Obs.* [Internet]. Elsevier B.V.; 2016;132:252–8.
82. Bergeron C, Ronco G, Reuschenbach M, Wentzensen N, Arbyn M, Stoler M, et al. The clinical impact of using p16^{INK4a} immunochemistry in cervical histopathology and cytology: An update of recent developments. *Int. J. Cancer* [Internet]. 2015;136:2741–51.
83. Ebisch RM, van der Horst J, Hermsen M, Rijstenberg LL, Vedder JE, Bulten J, et al. Evaluation of p16/Ki-67 dual-stained cytology as triage test for high-risk human papillomavirus-positive women. *Mod. Pathol.* [Internet]. 2017 [cited 2017 May 2]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28304400>
84. Verhoef VMJ, Bosgraaf RP, Van Kemenade FJ, Rozendaal L, Heideman D a M, Hesselink AT, et al. Triage by methylation-marker testing versus cytology in women who test HPV-positive on self-collected cervicovaginal specimens (PROTECT-3): A randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* [Internet]. 2014;15:315–22.
85. Wentzensen N, Sherman ME, Schiffman M, Wang SS. Utility of methylation markers in cervical cancer early detection: Appraisal of the state-of-the-science [Internet]. *Gynecol. Oncol.* 2009. p. 293–9.
86. Brentnall AR, Vasiljević N, Scibior-Bentkowska D, Cadman L, Austin J, Szarewski A, et al. A DNA methylation classifier of cervical precancer based on human papillomavirus and human genes. *Int. J. Cancer* [Internet]. 2014;135:1425–32.
87. Lorincz A, Castanon A, Wey Lim AW, Sasieni P. New strategies for human papillomavirus-based cervical screening. *Womens. Health (Lond. Engl).* [Internet]. 2013;9:443–52.
88. de Sanjosé S, Ibáñez R, Roura E, Rodríguez-Salés V, Peris M, Díaz M, et al. Avaluació del Protocol de les Activitats de Cribratge de Càncer de Coll Uterí a l'Atenció Primària a Catalunya 2006-12. Informe Tècnic. [Internet]. 2014. Available from: https://www.hpvcentre.net/cribratge/index_2.php
89. Ibáñez R, Félez-Sánchez M, Godínez JM, Guardiola C, Caballero E, Juve R, et al. Interlaboratory reproducibility and proficiency testing within the human papillomavirus cervical cancer screening program in Catalonia, Spain. *J. Clin. Microbiol.* [Internet]. 2014;52:1511–8.
90. Georgalis L, De Sanjosé S, Esnaola M, Bosch FX, Diaz M, To C. Present and future of cervical cancer prevention in Spain: a cost-effectiveness analysis. *Eur. J. Cancer Prev.* 2015;0:0–0.
91. de Sanjosé S, Alejo M, Combalia N, Culubret M, Tarroch X, Maria Badal J, et al. Historia de cribado en mujeres con cancer infiltrante de cuello uterino. *Gac. Sanit.* [Internet]. 2006;20:166–7.
92. Castillo M, Astudillo A, Clavero O, Velasco J, Ibáñez R, De Sanjosé S. Poor Cervical Cancer Screening Attendance and False Negatives. A Call for Organized Screening. 2016 [cited 2017 Apr 28]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4993473/pdf/pone.0161403.pdf>

93. Raquel Ibáñez, María Alejo, Neus Combalia, Xavier Tarroch, Josefina Autonell, Laia Codina, et al. Underscreened Women Remain Overrepresented in the Pool of Cervical Cancer Cases in Spain: A Need to Rethink the Screening Interventions. *Biomed Res. Int.* [Internet]. 2015;9.
94. Andrae B, Kemetli L, Sparén P, Silfverdal L, Strander B, Ryd W, et al. Screening-preventable cervical cancer risks: Evidence from a nationwide audit in Sweden. *J. Natl. Cancer Inst.* [Internet]. 2008;100:622–9.
95. Kirschner B, Poll S, Rygaard C, Wählin A, Junge J. Screening history in women with cervical cancer in a Danish population-based screening program. *Gynecol. Oncol.* [Internet]. Elsevier Inc.; 2011;120:68–72.
96. Acera A, Manresa JM, Rodriguez D, Rodriguez A, Bonet JM, Trapero-Bertran M, et al. Increasing Cervical Cancer Screening Coverage: A Randomised, Community-Based Clinical Trial. Perno CF, editor. *PLoS One* [Internet]. International Agency for Research on Cancer; 2017 [cited 2017 Apr 18];12:e0170371. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0170371>
97. Östensson E, Alder S, Elfström KM, Sundström K, Zethraeus N, Arbyn M, et al. Barriers to and Facilitators of Compliance with Clinic-Based Cervical Cancer Screening: Population-Based Cohort Study of Women Aged 23-60 Years. Grce M, editor. *PLoS One* [Internet]. 2015 [cited 2017 Apr 29];10:e0128270. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26011051>
98. Lo SH, Waller J, Wardle J, von Wagner C. Comparing barriers to colorectal cancer screening with barriers to breast and cervical screening: a population-based survey of screening-age women in Great Britain. *J. Med. Screen.* [Internet]. 2013;20:73–9.
99. Gök M, Heideman D a M, van Kemenade FJ, Berkhof J, Rozendaal L, Spruyt JWM, et al. HPV testing on self collected cervicovaginal lavage specimens as screening method for women who do not attend cervical screening: cohort study. *BMJ* [Internet]. 2010;340:c1040.
100. Giorgi Rossi P, Marsili LM, Camilloni L, Iossa A, Lattanzi A, Sani C, et al. The effect of self-sampled HPV testing on participation to cervical cancer screening in Italy: a randomised controlled trial (ISRCTN96071600). *Br. J. Cancer* [Internet]. 2011;104:248–54.
101. Virtanen A, Nieminen P, Luostarinen T, Anttila A. Self-sample HPV tests as an intervention for nonattendees of cervical cancer screening in Finland: a randomized trial. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* [Internet]. 2011;20:1960–9.
102. Sanner K, Wikström I, Strand A, Lindell M, Wilander E. Self-sampling of the vaginal fluid at home combined with high-risk HPV testing. *Br. J. Cancer* [Internet]. 2009 [cited 2017 Apr 29];101:871–4. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/sj.bjc.6605194>
103. Verdoodt F, Jentschke M, Hillemanns P, Racey CS, Snijders PJF, Arbyn M. Reaching women who do not participate in the regular cervical cancer screening programme by offering self-sampling kits: A systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Eur. J. Cancer* [Internet]. Elsevier Ltd; 2015;51:2375–85.
104. Arbyn M, Castle PE. Offering self-sampling kits for HPV testing to reach women who do not attend in the regular cervical cancer screening program. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2015;24:769–72.

105. Snijders PJF, Verhoef VMJ, Arbyn M, Ogilvie G, Minozzi S, Banzi R, et al. High-risk HPV testing on self-sampled versus clinician-collected specimens: A review on the clinical accuracy and impact on population attendance in cervical cancer screening. *Int. J. Cancer*. 2013;132:2223–36.
106. Zehbe I, Moeller H, Severini A, Weaver B, Escott N, Bell C, et al. Feasibility of self-sampling and human papillomavirus testing for cervical cancer screening in First Nation women from Northwest Ontario, Canada: a pilot study. *BMJ Open* [Internet]. 2011 [cited 2012 Jul 25];1:e000030. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3191400&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
107. Burger EA, Sy S, Nygård M, Kim JJ. The Cost-Effectiveness of Cervical Self-Sampling to Improve Routine Cervical Cancer Screening: The Importance of Respondent Screening History and Compliance. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* [Internet]. 2017;26:95–103.
108. Stanczuk GA, Currie H, Baxter G, Foster A, Gibson L, Graham C, et al. Cobas 4800 HPV detection in the cervical, vaginal and urine samples of women with high-grade CIN before and after treatment. *J. Clin. Pathol.* [Internet]. 2015;68:567–70.
109. Bernal S, Palomares JC, Artura A, Parra M, Cabezas JL, Robles A, et al. Comparison of urine and cervical samples for detecting human papillomavirus (HPV) with the Cobas 4800 HPV test. *J. Clin. Virol.* [Internet]. 2014;61:548–52.
110. Sahasrabudde V V, Gravitt PE, Dunn ST, Brown D, Allen RA, Eby YJ, et al. Comparison of human papillomavirus detections in urine, vulvar, and cervical samples from women attending a colposcopy clinic. *J. Clin. Microbiol.* [Internet]. American Society for Microbiology (ASM); 2014;52:187–92.