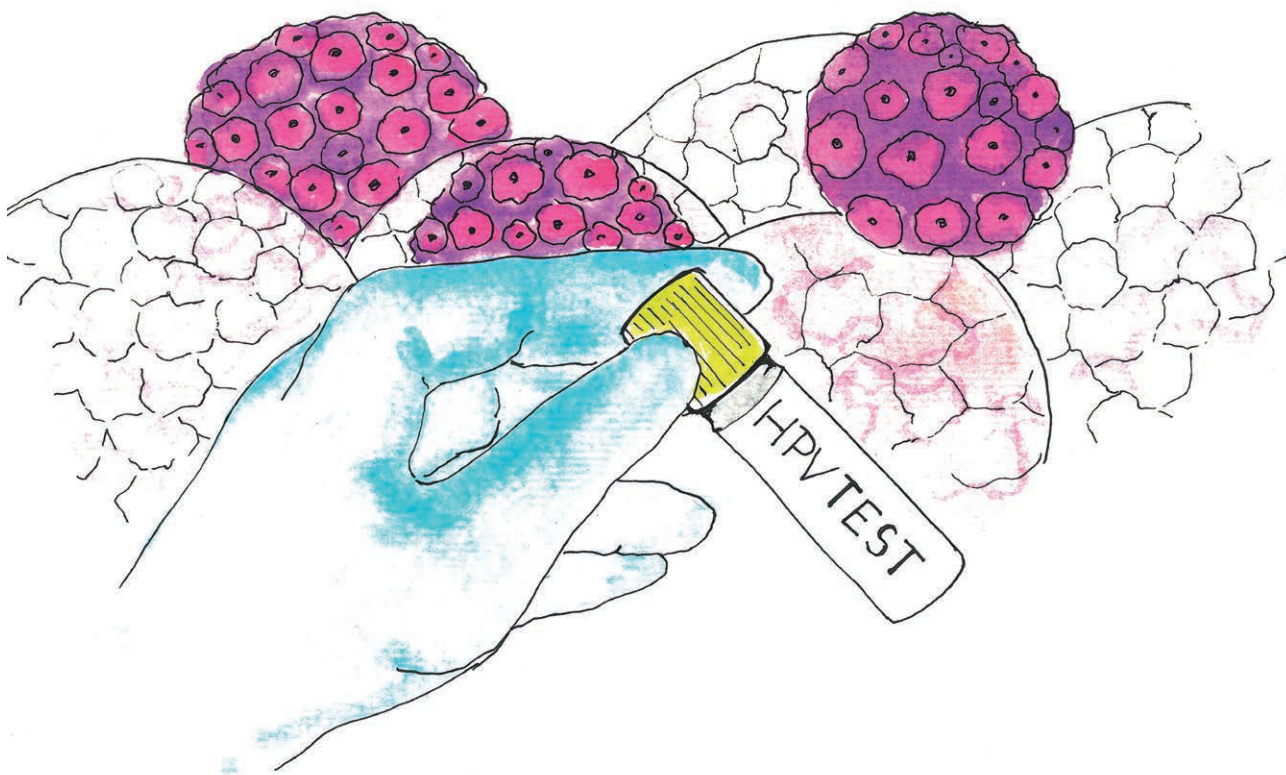


Tot el que necessites saber sobre les proves del virus del papil·loma humà

La majoria dels càncers de coll uterí poden prevenir-se mitjançant
el cribratge i la vacunació!



Índex

Què és el VPH?	4
El paper del VPH a les lesions precanceroses i al càncer de cèrvix	5
Importància del vaccí contra el VPH	7
La importància dels programes de detecció precoç (cribratges)	7
Tipus de cribratges	7
Proves del VPH	9
Tipus de proves del VPH	11
Com s'obté la mostra?	12
Resultats possibles de la citologia (Diccionari citològic)	13
Bibliografia	14

Què és el VPH?

El virus del papil·loma humà, o VPH en sigles, és la infecció de transmissió sexual més freqüent.

S'han identificat més de 200 tipus, als que podem dividir en tipus d'alt i de baix risc. Quan algun dels tipus d'alt risc resta dins el cos durant molt de temps -fins a 15 anys- es poden produir lesions precanceroses i, fins i tot, càncer de cèrvix.

EL VPH es transmet, sobretot, encara que no exclusivament, mitjançant les relacions sexuals i pot afectar tant a homes com a dones. Per tant, el VPH és el responsable d'una proporció considerable de càncers genitals, anals i orofarings d'ambdós sexes.

**Portar el VPH no és una deshonra,
és tan sols un factor de risc!**

Tenir el VPH no vol dir que pateixis un càncer!

**El càncer és una complicació poc freqüent,
encara que perillosa, del VPH.**

El rol del VPH a les lesions precanceroses i al càncer de cèrvix

Saber més sobre el VPH és essencial per a tothom. La detecció precoç de la infecció ens pot donar l'oportunitat de prevenir el càncer. Quan ens infectem amb el VPH no ho solem notar, quasi mai produeix símptomes.

Hi ha dos tipus d'epiteli en el coll uterí (és a l'extrem superior de la vagina), l'escatós i el glandular. El lloc a on es troben ambdós epitelis s'anomena zona de transformació i és el lloc a on el VPH es troba més còmode. Hi ha una "lluita" en el punt de trobada d'ambdós epitelis i el virus se n'aprofita d'això, assentant-se allà.

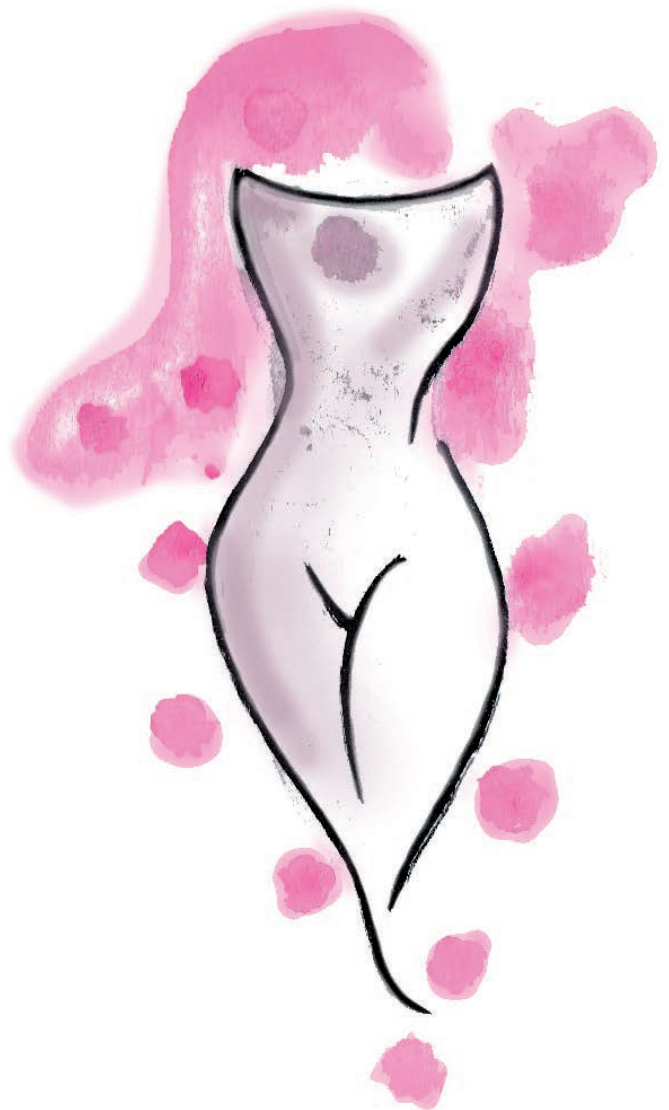
Hi ha dos tipus d'infecció per VPH:

- **Transitòria** – la infecció viral es venç de forma espontània amb el temps.
- **Transformadora** – la infecció té la capacitat de derivar en un tumor.

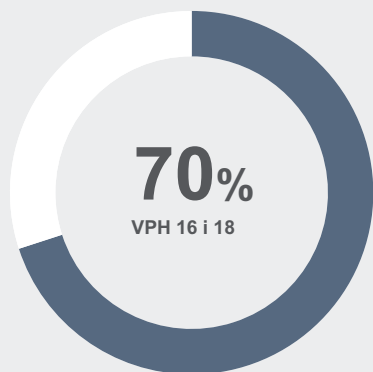
El sistema immune sol lluitar contra el virus; no obstant això, en certs casos les nostres defenses no es poden alliberar del VPH, encara que el nostre cos no ens envia senyals d'alarma.

El virus pot accedir només a les parts més superficials del nostre cos, sense passar a la sang. Les nostres defenses poden, en alguns casos, alliberar-se de la infecció, però la protecció contra el virus no dura massa. Ens podem reinfectar amb el mateix virus moltes vegades.

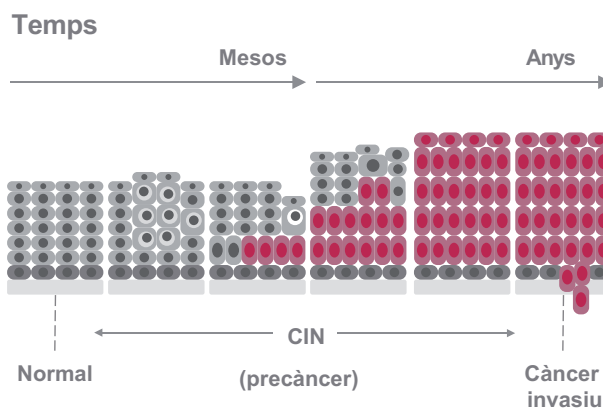
Quan el virus resta dins el cos, transforma les nostres cèl·lules i, amb el transcurs dels anys, pot produir lesions precanceroses. En aquesta etapa, la proliferació de cèl·lules anormals ja ha començat, però encara no és càncer (infecció transformadora).



Dels 150 tipus o més de virus del papil·loma humà (VPH): els genotips 16 i 18 causen aproximadament el 70% dels casos de càncer.



Al llarg del temps, la infecció per VPH pot progressar cap a la malaltia del coll uterí.



Els programes de cribratge poden detectar aquestes lesions abans que progressin a càncer. Amb una petita cirurgia anomenada conització (extirpació d'un fragment de coll uterí en forma de con, així també eliminarem el teixit infectat), aquestes lesions preinvasores es poden resoldre en aquesta fase precoç.

Com que la infecció no produeix símptomes, en absència de programes de cribratge, aquestes infeccions transformadores no es poden detectar i, eventualment, produiran un càncer.

El càncer de coll uterí es pot prevenir mitjançant la vacunació contra el VPH i els programes de detecció precoç o cribratge.



La importància del vaccí contra el VPH

El rol del vaccí contra el VPH és ensenyar al sistema immune a prevenir les infeccions abans que ens exposem al VPH per primera vegada a la nostra vida. Això és la prevenció primària del càncer cervical.

Per a més informació sobre la vacuna contra el VPH, si us plau, llegeixin el fullet d'ENGAGe sobre la vacuna anti-VPH.

La importància dels cribratges o programes de detecció precoç

L'objectiu dels cribratges és trobar el virus o les lesions preinvasores a temps, de manera que o no hi hagi necessitat d'operar o, si fa falta fer-ho, puguem realitzar el procediment més senzill possible. Els programes de detecció precoç i els tractaments per a les lesions precanceroses són la prevenció secundària.

Tipus de cribratge

Per què parlem de tipus de cribratge en plural?

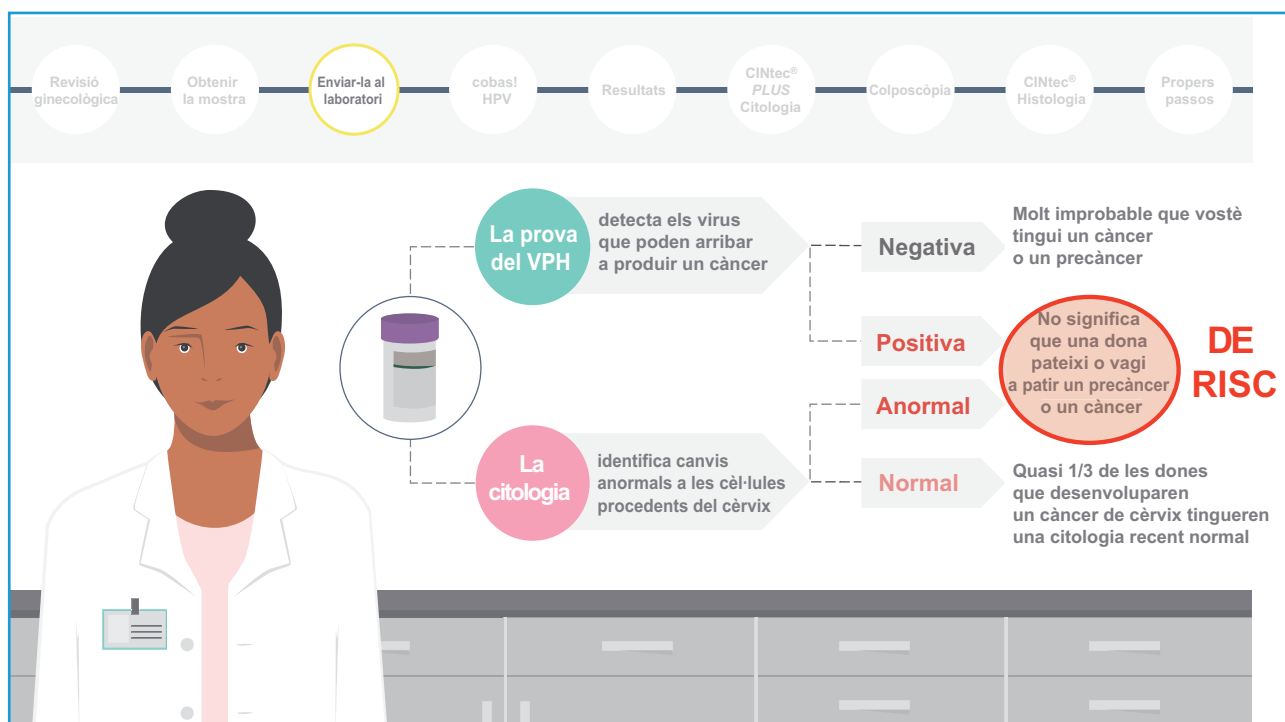
Perquè disposem de 3 tipus de cribratge:

1. Citologia o prova de Papanicolaou: ens informa si hi ha lesions en el coll uterí. Les lesions possibles són una inflamació, causada per bacteris o fongs, o quelcom més important. La mostra s'obté mitjançant un dispositiu que recull cèl·lules del coll uterí i aquestes s'avaluen a un laboratori on hi fan feina patòlegs i citotècnics. Si es detecten cèl·lules anormals, s'indica una biòpsia per confirmar-ho. Aquesta prova no pot, per si sola, diagnosticar un càncer.

2. Prova del VPH: ens informa si tenim el virus del papil·loma humà al nostre coll uterí. Hi ha varies companyies que ofereixen diferents tipus de proves de VPH. Algunes indiquen si hi ha infecció o no (VPH d'alt risc positiu o negatiu), mentre que d'altres detecten els dos tipus més importants d'alt risc (tipus 16 i 18) i altres tots els tipus de VPH. Cap d'aquestes proves pot confirmar si es pateix càncer o no.

3. Autopresa per a VPH: se la pot realitzar vostè mateixa a casa i després enviar-la directament al laboratori. Els resultats del test es lliuren a la pacient, qui contacta amb el seu ginecòleg si és positiu. S'està fent molta recerca sobre aquest aspecte, i pot ocórrer que en el futur hi hagi proves que utilitzin orina o sang enlloc de flux vaginal.





Malauradament, moltes dones no es sotmeten a les proves de diagnòstic precoç, la qual cosa augmenta el seu risc de no detectar un càncer a temps.

D'altra banda, pot passar que qualcú que es faci els seus controls de manera regular, obtingui resultats negatius (o normals) i, encara així, desenvolupi un càncer. Això passa de tant en tant. Hi pot haver varies causes: precisió, qualitat i sensibilitat de les proves utilitzades; fase del cicle menstrual; extensió de la zona de transformació; la quantitat de moc present en les mostres; o les persones que fan la presa de la mostra i analitzen els resultats. Aquestes causes són d'especial aplicació a les citologies, i resulten en valors baixos de sensibilitat (detecció) per al càncer. Altrament, les proves de VPH, que detecten l'ADN viral, tenen manco resultats negatius falsos i poden detectar més càncers que el cribratge.

Els conceptes científics de sensibilitat i especificitat expliquen com això pot passar.

■ **Especificitat:** és la probabilitat que el resultat d'una prova diagnòstica sigui negatiu a una pacient que no pateix la malaltia que cerquem. L'especificitat, per tant, mesura amb quant d'encert la prova identifica aquelles persones que tenen un resultat veritablement negatiu.

Una prova que és específica no ens dona un resultat positiu quan hauria de ser negatiu.

■ **Sensibilitat:** és la probabilitat que una prova diagnòstica sigui positiva (o anormal) a una pacient amb la malaltia. La sensibilitat mesura amb quant d'encert una prova detecta la presència de malaltia.

Una prova sensible ens informa amb un alt nivell de certesa que una persona té una lesió o un càncer.

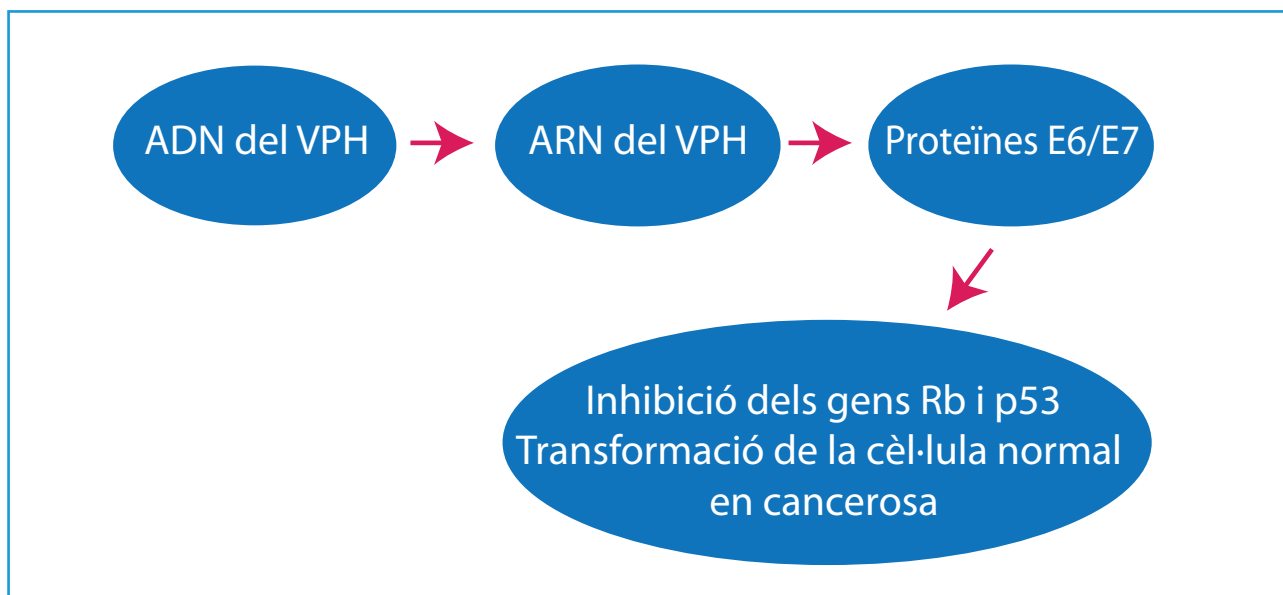
Les proves poden variar en sensibilitat i especificitat.

La citologia té una sensibilitat aproximada del 60-70%. Això significa que, amb una citologia, el 30-40% d'anomalies ens passen per alt. Així i tot, aquest procediment té la seva validesa, atès que pot detectar aproximadament el 70% de les anomalies existents.

En canvi, la sensibilitat del test de VPH supera el 90% en la detecció de la infecció de VPH d'alt risc i de les lesions preinvasores. **(1)**

Tests de VPH

Les proves de VPH detecten el material genètic del virus (ADN o ARN). Quan la infecció per VPH és transformadora, l'ADN del VPH es produeix en grans quantitats. L'ADN genera ARN i després el darrer actua com a motlle de les proteïnes E6-E7, que són importants per al desenvolupament del càncer. En definitiva, el virus primer produeix ADN, després ARN i, finalment, les proteïnes E6-E7.



Hi ha proves fermes a favor de que les proves de cribratge que detecten àcids nucleics (ADN o ARN) dels VPH oncogènics són més efectives per reduir els casos nous i la mortalitat causada per aquest càncer que el cribratge mitjançant citologia. **(2-4)**

Això no significa que la citologia no serveixi, però oferir les proves de VPH en primer lloc és el millor. Si les proves de VPH són positives, una citologia pot contribuir a aclarir la situació.

Això es deu a que, si la pacient és portadora de VPH, no sabem si també té una lesió cervical de risc – la prova també pot indicar una infecció passatgera pel VPH. Una citologia pot triar les pacients que tenen VPH i, així, evitar visites innecessàries al ginecòleg. Per esbrinar quin és el pas següent, necessitem saber si la citologia troba alguna lesió (CIN1, CIN2, CIN2, HSIL, LSIL, ASCUS, ACG-NOS).

L'edat a la que es recomana iniciar les proves de VPH oscil·la entre els 30 i 35 anys, segons els països. Segons la freqüència local de càncer cervical, el cribratge es pot iniciar als 25 anys. Això és perquè les infeccions pel VPH són més freqüents quan es tenen manco de 30 anys, encara que solen ser transitòries. Per damunt dels 30 anys, a la majoria dels casos, la infecció és transformadora, per tant, la possibilitat de desenvolupar un càncer és superior.

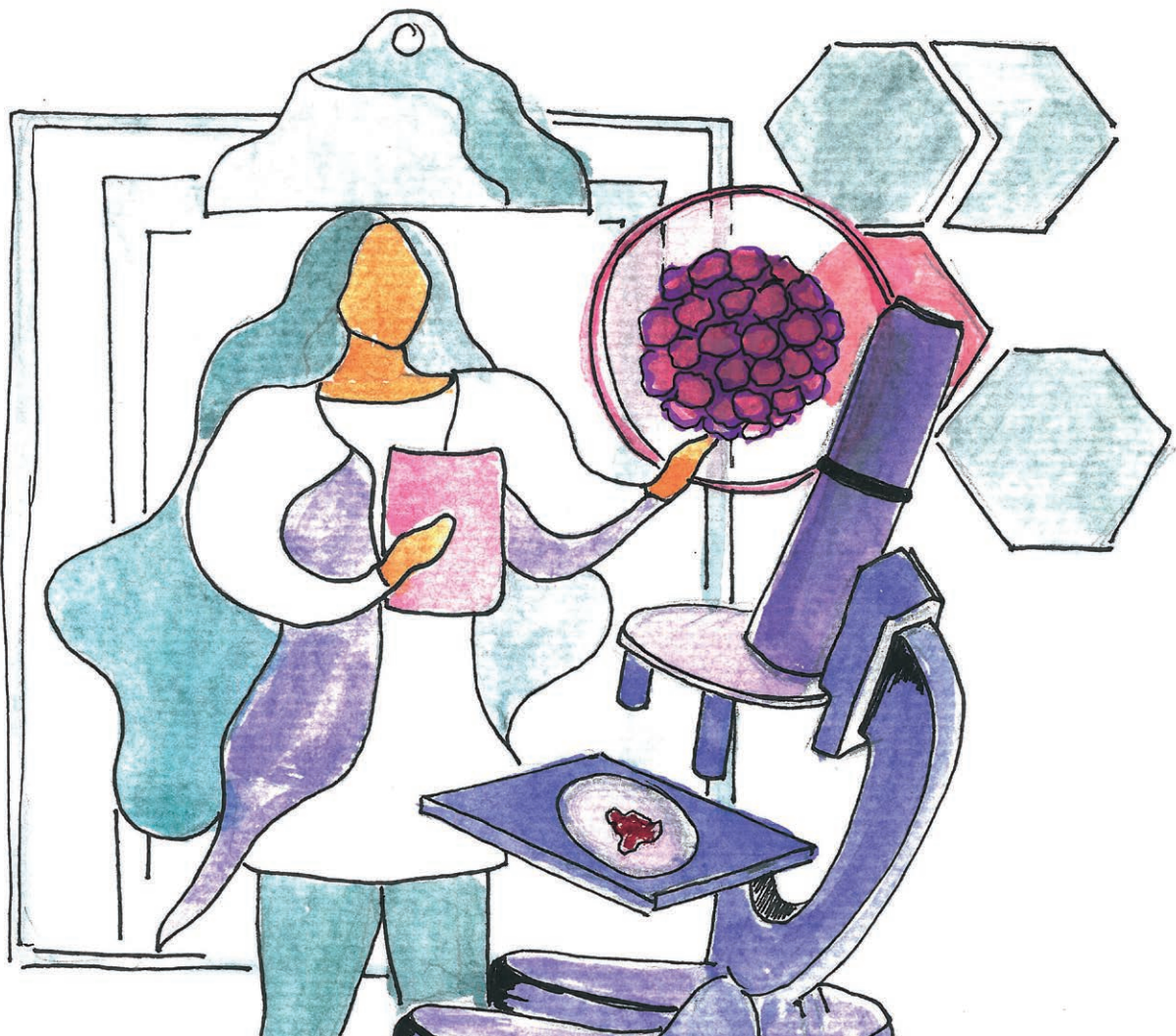
La utilització de la prova de VPH en els cribratges també varia de país a país, encara que tot el món es mou en la mateixa direcció. Segons el criteri de l'Organització Mundial de la Salut (OMS), la primera eina de cribratge és la prova de VPH de bona qualitat, sobretot a partir d'una edat adequada. A la pràctica, això resulta en que les dones des dels 30 anys s'han de sotmetre a un cribratge primari amb VPH.

Si el test és **NEGATIU**, la majoria de les dones poden esperar entre 3 i 5 anys abans de realitzar-se el següent. En darrer terme, cap infecció pel VPH té el potencial de desenvolupar una lesió en el termini esmentat.

Si el test és **POSITIU**, no sabem si la infecció és transitòria o transformadora.

Aquest fet es coneix mitjançant les proves de biomarcadors. Com hem esmentat més a dalt, les citologies són les que més s'utilitzen per a aquesta finalitat (saber quines dones portadores del VPH necessiten una visita al ginecòleg per realitzar una colposcòpia). Alguns biomarcadors (proves de metilació, tinció dual de p16 i Ki-67, genotipat del VPH i la presència d'algunes proteïnes (E6-E7) són sota recerca i poden utilitzar-se per millorar el triatge amb respecte a la citologia (aconseguir que menys dones siguin derivades al ginecòleg i, per tant, menys dones ansioses per tenir un resultat positiu).

Dues proteïnes s'han de destacar en aquest procés: la p53 i la proteïna del retinoblastoma (RB). La p53 evita la multiplicació cel·lular descontrolada, mentre que la RB l'atura per controlar-la. La proteïna viral E6 inhibeix la funció de la p53, aleshores evita que el cicle cel·lular s'aturi i, possiblement, la mort de les cèl·lules. La proteïna E7 inactiva la del retinoblastoma. El virus causa una multiplicació cel·lular sense control de les cèl·lules epitelials i la proliferació de teixit anormal, atès que el virus només cerca multiplicar-se aprofitant-se de la maquinaria de reproducció de les nostres cèl·lules. (5)



Tipus de proves de VPH

Disposem de diferents tipus de proves de VPH. És un camp que evoluciona ràpidament, amb moltes companyies llançant nous productes. Això és beneficiós tant per als homes com per a les dones.

Emperò, són bons aquests tests? Podem confiar en ells?

En el context del cribratge fonamentant en el VPH, l'ús de proves suficientment validades és crucial si volem assegurar-nos d'uns resultats d'alta qualitat.

Com és de suposar, això no ho decideix el públic. La ciència, tal i com ho demostren els protocols i guies existents (aprovació per l'agència americana d'aliments, medicaments i productes sanitaris o FDA, els protocols de Meijer o Valgent), sempre és molt cautelosa en aquests temes. El grup de treball de Prevenció de l'ESGO proposa, apart de les dues que s'han establert com a referència per a les més noves (HC2 o captura híbrida de segona generació i la PCR o reacció en cadena de la polimerasa amb els encebadors GP5+/6+), unes altres vuit que es poden utilitzar en el cribratge del càncer de cèrvix (en ordre alfabètic): **(6)**

- Alinity m HR HPV Assay [Abbott, Wiesbaden, Alemanya]
- Anyplex II HPV HR Detection [Seegene, Seül, Corea del Sud]
- Cobas 4800 HPV Test [Roche Molecular System, Pleasanton, CF, EUA]
- HPV-Risk Assay [Self-Screen BV, Amsterdam, Holanda]
- Onclarity HPV Assay [BD Diagnostics, Sparks, MD, EUA]
- PapilloCheck HPV-Screening Test [Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemanya]
- RealTime High Risk HPV Test [Abbott, Wiesbaden, Alemanya]
- Xpert HPV [Cepheid, Sunnyvale, CA, EUA]

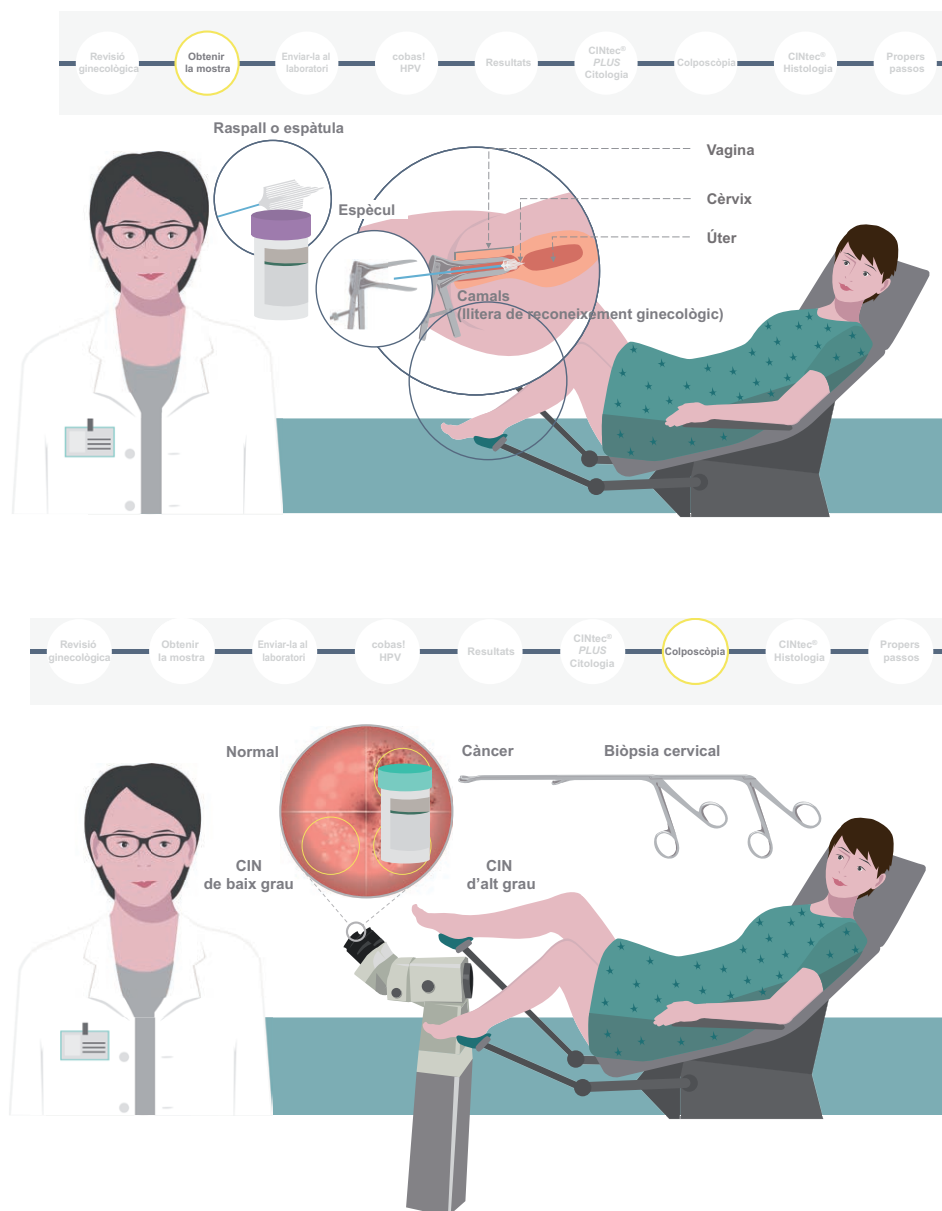
Tanmateix, no hi ha diferències clínicament rellevants entre les proves fonamentades en la detecció d'ADN o d'ARN per al cribratge primari del càncer, d'acord amb la revisió de l'ESGO, pel que fa a les seves sensibilitat i especificitat.

Com es pot prendre la mostra?

1. Citologia – prova de Papanicolaou

La prova del VPH es fa sobre un frotis obtingut per un metge. Quant a la mostra, el metge (en alguns països un metge general, un ajudant del metge, una infermera o un agent de salut) l'obté del flux que envolta el coll uterí i seguidament el prepara per a l'estudi citològic. Al laboratori, un citopatòleg i/o una màquina examinen la seva mostra. El flux es pot estudiar de manera convencional (cèl·lules esteses sobre un portaobjectes) o en líquid (citologia). Aquesta darrera modalitat de citologia rebutja algunes cèl·lules que dificulten la interpretació, com poden ser la sang i el moc i, per tant, proveeix als citopatòlegs amb extensions cel·lulars més netes, la qual cosa pot facilitar la seva tasca.

El VPH també es pot avaluar a partir de les mostres de citologia líquida utilitzant algunes proves de VPH (conegut com a VPH rereflex). Això no és possible amb els frotis convencionals.

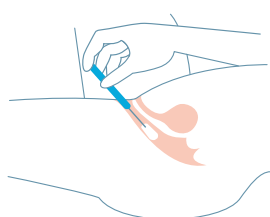


2. Prova del VPH

3. Autopresa per al VPH

L'autopresa d'una mostra per al cribratge del càncer de cèrvix és realitzada per la mateixa dona a casa, mitjançant la introducció d'una turunda o dispositiu semblant dins la vagina, tal i com es mostra a la figura de més avall.

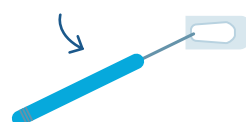
Autopresa d'una mostra per al cribratge del càncer cervical mitjançant la introducció d'una turunda a la vagina¹



1. La turunda o el dispositiu s'insereix dins la vagina i es rota suaument durant 10-30 segons.



2. La turunda o el dispositiu s'extreuen i la punta es diposita dins un flascó o tub de recollida que li hauran lliurat.



3. El mànec del dispositiu o de la turunda es romp de manera que el capçal es separa i rebutja.

4. El flascó o tub de recollida es tanca hermèticament i s'etiqueta.



5. La mostra es remet al laboratori.

Glossari dels resultats de les citologies (Diccionari citològic)

- ASCUS: cèl·lules escatoses atípiques de significat indeterminat. L'aparença de les cèl·lules és diferent de la de les cèl·lules normals, però no és plenament anormal.
- ASC-H: cèl·lules escatoses atípiques sense poder-se excloure HSIL.
- LSIL: lesió intraepitelial de baix grau. Lesió cel·lular escatosa lleu.
- HSIL: lesió intraepitelial d'alt grau. Lesió cel·lular escatosa severa.
- La lesió CIN1 s'ha deixat de considerar precancerosa, però es recomanen controls periòdics.
- La CIN2 i la CIN3 són lesions precanceroses.

Referències

- (1) Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in general population. *Cochran Database Syst Rev.* 2017. Aug.
- (2-4) 1. Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* 2014; 383(9916): 524-32. 2. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine* 2012; 30 Suppl 5: F88-F99. 3. Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, et al. HPV screening for cervical cancer in Rural India. *NEnglJMed* 2009; 360(14): 1385-94.
- (5) Dr. Edina Lukács, Icó Tóth, *Mallowpacket-HPV Book*, 2020. Budapest, page 19-20.
- (6) 2020 ESGO list of hpv assays that can used for cervical cancer screening, M. Arbyn; M. Gultekin



