

## **TÍTOL DEL TREBALL**

**Estudi comparatiu entre citologia  
convencional i citologia líquida en el  
cribratge de càncer de coll uterí**

**Autora: Laura Tria Sánchez**

**Tutora: Dra. Josefina Martínez Soler**

**Curs acadèmic 2021-2022**



## ÍNDEX

<b>1. Resum</b>	<b>2</b>
<b>2. Introducció</b>	<b>4</b>
Antecedents	
Estat actual del tema	
Justificació del projecte	
<b>3. Objectius</b>	<b>9</b>
<b>4. Metodologia</b>	<b>10</b>
Disseny, mostra i grandària de la mostra	
Variables, mesures i recollida de dades	
Anàlisi estadístic i programari	
<b>5. Aspectes ètics</b>	<b>14</b>
<b>6. Dificultats i limitacions</b>	<b>14</b>
<b>7. Aplicabilitat i utilitat pràctica. Implicacions per a la pràctica</b>	
Clínica, la docència, la gestió i la investigació	<b>15</b>
<b>8. Pressupost</b>	<b>16</b>
<b>9. Cronograma</b>	<b>17</b>
<b>10. Bibliografia</b>	<b>18</b>
<b>11. Annexes</b>	<b>21</b>



## **1.Resum**

**Objectiu:** Determinar si existeix relació entre la citologia líquida com a mètode de cribatge de càncer de coll uterí i l'augment de lesions escatoses intraepitelials d'alt grau.

**Àmbit d'estudi:** Es tracta d'un estudi comparatiu entre la citologia líquida i la citologia convencional de les pacients d'un mateix centre d'atenció a la Salut Sexual i Reproductiva (La Riera) entre dos espais en el temps.

**Metodologia:** Mitjançant un estudi retrospectiu de cohorts, es compara el número de citologies diagnosticades amb una lesió escatosa intraepitelial d'alt grau entre la citologia convencional (2018-2019) i la citologia líquida (2020-2021) de dones entre 18 i 64 anys. Per a saber si hi ha dependència entre les variables s'utilitza l'estudi estadístic de Chi-Quadrat amb SPSS. També es fa una comparativa entre citologia i biòpsia de les pacients per saber si existeix correlació diagnòstica i s'estableix un filtre per saber en quina franja d'edat es produeixen més lesions. Aquests últims dos paràmetres es realitzen amb l'explotació de dades del sistema informàtic SAP.

**Implicació pràctica:** Els resultats d'aquest estudi aportarà més evidència científica sobre la implementació de les noves metodologies de cribatge de càncer de coll uterí (l'ús de la citologia líquida) i la seva efectivitat en relació als mètodes de cribatge convencionals.

**Paraules clau:** Citologia en base líquida. Citologia convencional. Càncer coll uterí.



## **Summary**

**Main objective:** To determine whether there is a relationship between liquid cytology as a method of screening for cervical cancer and the increase in high-grade intraepithelial squamous lesions.

**Scope:** This is a comparative study between liquid cytology and conventional cytology of patients from the same sexual and reproductive health care center (La Riera) between two time slots.

**Methodology:** A retrospective study of cohorts compares the number of cytologies diagnosed with a high-grade intratelial squamous lesion between conventional cytology (2018-2019) and liquid cytology (2020-2021) in women aged 18 to 64 years. . The Chi-Square statistical study with SPSS is used to determine if there is a dependency between the variables. A cytology and biopsy comparison is also made to find out if there is a diagnostic correlation and a filter is established to find out in which age group the most lesions occur. These last two parameters are made with the data exploitation of the SAP computer system.

**Practical implication:** The results of this study will provide more scientific evidence on te implementation of new cervical càncer screening methodologies (the use of líquid cytology) and their effectiveness in relation to convencional screening methods.

**Keywords:** Liquid-based cytology. Conventional cytology. Cervical cancer.



## 2.Introducció

### **Antecedents**

*“Es pot definir la citologia diagnòstica com l’art i la ciència que s’ocupa de la interpretació morfològica de les cèl·lules del cos humà, ja siguin exfoliades de les superfícies epitelials o bé, obtingudes dels diferents teixits per procediments diversos.” (1)*

La història de la citologia està íntimament relacionada amb l’aparició de dos grans creacions, el microscopi i la definició del concepte cèl·lula.

Va ser al 1855 quan Rudolf Virchow va traslladar la teoria cel·lular al camp de la patologia, amb la seva coneguda frase *“omnis cellula e cellula”*, defensant la seva teoria de que totes les malalties s’expressen per una disfunció cel·lular.

Però no va ser fins el 1941 que George Papanicolau publicà a l’American Journal of Obstetrics and Gynecology la identificació de cèl·lules canceroses de coll uterí i de l’endometri en extensions vaginals de pacients que no tenien sospita de càncer (1,2,3).

El gran mèrit de George Papanicolau va ser sistematitzar una tècnica de diagnòstic amb mètodes de presa de mostra, fixació en fresc, tinció i nomenclatura dels diferents tipus d’alteració citològica relacionats amb els càncer cervico-uterí (Citologia tipus I,II,III,IV i V), donant així per iniciada la citologia clínica moderna (4).

Un altre aspecte important a tenir en compte és l’evolució que ha anat fent la terminologia utilitzada per a descriure una lesió citològica i el seu abast. Al 1988, l’Institut Nacional del Càncer dels Estats Units, amb seu a Bethesda, patrocina un seminari/taller per a estandarditzar la terminologia utilitzada, aquesta es coneixerà com a “Sistema Bethesda”.



En aquest sistema de nomenclatura s'introdueix una nova denominació, la lesió escatosa intraepitelial (SIL: squamous intraepithelial lesion); diferenciant-la entre baix grau (L-SIL) i d'alt grau (H-SIL) encara vigent actualment(5,6).

### **Estat actual del tema**

A nivell mundial el càncer de coll uterí o cèrvix representa el segon càncer més comú entre les dones en edat reproductiva i la segona causa més freqüent de mort per càncer en aquest grup poblacional (7,8).

Recentment, l'Organització Mundial de la Salut (OMS) s'ha fixat com a repte aconseguir l'eliminació del càncer de coll d'úter com a problema de salut pública. S'entén com a "eliminació", una incidència per aquesta patologia inferior a 4 per cent-mil casos. Per assolir aquest horitzó, la OMS ha establert que l'any 2030 tots els països han d'haver aconseguit tres fites: un 90% de les noies adolescents vacunades, un 70% de les dones entre 35-45 anys cribrades i tractar el 90% dels casos positius en el cribratge.

Les eines més efectives de les que es disposa per obtenir aquest resultat són: la citologia vaginal, prova utilitzada per a la detecció precoç de possibles lesions precursoras de càncer de coll d'úter, la prova de l'HPV (gairebé el 100% dels casos estan causats pel virus del papil·loma humà) i la vacunació (9,10).

A Catalunya, la incidència del càncer de coll uterí és una de les més baixes d'Europa. En el conjunt de registres de càncer internacional, la comparació de les xifres d'incidència d'aquest tumor situen els registres catalans en la part baixa del rang (11).

A partir del Pla de Salut 1993-2005, s'estableix el cribratge del càncer de coll uterí com el paradigma en la prevenció secundària d'una neoplàsia maligna. Està establert que la majoria dels càncers cervicals progressen des d'estadis ben definits de lesions pre-invasives, i que durant aquest llarg procés, la malaltia pot ser fàcilment detectada per cribratge.



Dins del Pla Contra el Càncer a Catalunya 2015-2020 s'ha seguit amb la mateixa línia estratègica del cribratge a la població diana que són les dones de 18 a 64 anys d'edat, utilitzant la prova per excel·lència la citologia cervico-vaginal convencional o prova Papanicolau i que es realitza cada 3 anys (12,13). Des de la seva introducció als anys 50, la tècnica de citologia cervico-vaginal per Papanicolau ha estat la millor eina per a reduir significativament la mortalitat per càncer de cèrvix (15).

La citologia cervico-vaginal convencional presenta un nombre significatiu de limitacions com un índex del 5-15% de falsos positius i del 15-40% de falsos negatius. Es creu que aproximadament dos tercers parts dels falsos negatius es deuen a limitacions en la presa de la mostra(14). En aquest sentit, no totes les cèl·lules recollides del cèrvix queden adherides al portaobjectes, ja sigui per defecte de l'extensió, ja sigui perquè una part de les cèl·lules poden quedar adherides al dispositiu de recollida ( raspall, espàtula)(Annex II).

A més, existeixen casos on l'adequada interpretació de les extensions convencionals es veu compromesa per l'excés de sang, moc, cèl·lules inflamatòries, defectes de fixació, artefactes provocats per la dessecació i ocasionalment, per l'escàs component cel·lular. Per abordar aquestes limitacions s'ha intentat durant anys investigar tècniques alternatives capaces de disminuir significativament el número de falsos negatius.

La FDA (*Food and Drug Administration*) va aprovar al 1996 un sistema basat en la citologia líquida, fent una homogeneïtzació de la mostra amb adhesió al portaobjectes en una capa cel·lular fina i fons net, el qual facilita substancialment la seva lectura.

Els anàlisis clínics que van conduir a la FDA a l'aprovació d'aquesta tècnica es van basar en l'estudi de més de sis mil dones i van concloure que hi havia un augment significatiu en la detecció de lesions intraepiteliais i una reducció aproximada al 30% en el número de mostres valorables en comparació amb la citologia convencional (15,16).

En aquesta línia, des del Departament de Salut s'ha apostat per implementar noves tecnologies que ajudin a millorar el cribratge del càncer de coll uterí.



Des de principis del 2020 al territori de la Metropolitana Nord totes les citologies ginecològiques es realitzen en la denominada monocapa o capa fina (monolayer, casa comercial ThinPrep®)(17).

Una vegada es recull la mostra citològica cervico-uterina de forma habitual (*Annex II*) s'introdueix en un vial que conté una solució conservant i fixadora amb base de metanol. D'aquesta manera pràcticament la totalitat de les cèl·lules recollides es transfereixen al vial i queden fixades immediatament.

El vial s'identifica i s'envia al laboratori d'Anatomia Patològica pel seu processament. El portaobjectes es prepara de forma automatitzada, obtenint-se mostres citològiques uniformement distribuïdes, limitada a un àrea circular del portaobjectes que acull un nombre aproximat de 50.000-70.000 cèl·lules.

Les cèl·lules es disposen en una fina capa, homogènia, lliure de moc, sang i cèl·lules inflamatòries.

Cal remarcar també, que amb aquesta nova tècnica el material que s'obté es pot utilitzar per al tipatge/cribratge del Virus del Papil·loma Humà (VPH).

Per altra banda, la tècnica de la citologia líquida requereix formació especialitzada per a la interpretació de les mostres per part de citotècniques i citopatòlogues, necessitat d'una major concentració en la lectura i un sensible augment dels costos en totes les fases del procés (18)(28).

### **Justificació del projecte**

Com s'ha anat comentant al llarg de la introducció la citologia líquida disminueix significativament la pèrdua de cèl·lules respecte a la citologia convencional donant mostres més representatives.

La uniformitat cel·lular i l'eliminació d'artefactes augmenta la detecció de les lesions precursors de malignitat i permet l'aplicació de tècniques complementàries (detecció del VPH), estalviant segones consultes i l'ansietat de les pacients.

A tota l'àrea de la Metropolitana Nord fins a finals de l'any 2019 es va utilitzar la citologia convencional (Prova Papanicolau) per al cribratge del càncer de coll uterí; però és a partir de l'any 2020, que el Departament de Salut en concordança amb les línies estratègiques establertes per l'OMS per a disminuir





el cas de càncer de coll uterí, va implementar la citologia líquida a la nostra zona. A partir d'aquest moment, s'ha detectat un increment en el diagnòstic de les lesions escatoses d'alt grau.

La intenció d'aquest projecte és demostrar, mitjançant un estudi retrospectiu de cohorts, quin és l'augment de lesions escatoses pre-malignes d'alt grau des de la implantació de la citologia líquida per a fer el cribratge de càncer de coll uterí a les dones d'edats compreses entre els 18 i 64 anys al Centre d'Atenció a la Salut Sexual i Reproductiva- La Riera ( ASSIR-La Riera, Badalona) adscrit a la zona de la Metropolitana Nord.

Per tant, la meua pregunta d'investigació seria la següent:

*“ Quin és l'impacte de l'ús de la citologia líquida en el diagnòstic de lesions escatoses d'alt grau en el cribratge del càncer de coll uterí en les dones d'entre 18 i 64 anys a l'ASSIR-La Riera (Metropolitana Nord)?”*



### **3.Objectius**

#### **Objectiu principal:**

Comparar l'efectivitat de la citologia líquida en el diagnòstic de lesions escatoses intraepiteliats d'alt grau enfront de la citologia convencional.

#### **Objectius específic:**

1. Determinar l'increment relatiu de lesions escatoses intraepitelials d'alt grau amb la utilització de la citologia líquida (ThinPrep®) en el cribratge de càncer de coll uterí.
2. Determinar amb quina tècnica (citologia convencional o citologia líquida) es produeixen més falsos negatius o positius.
3. Determinar en quina franja d'edat es produeixen més lesions escatoses d'alt grau.



## **4. Metodologia**

### **Disseny de l'estudi**

Aquest és un estudi retrospectiu de cohorts de caràcter longitudinal, observacional i analític.

El que pretenem fer amb aquest estudi és mirar l'impacte de l'ús de la citologia líquida utilitzada en el cribratge de càncer de cèrvix enfront a la tècnica de Papanicolau o citologia convencional (19).

### **Àmbit de l'estudi**

Per a realitzar aquest estudi hem triat les citologies ginecològiques de cribratge de càncer de coll uterí que provenen de l'ASSIR-La Riera (Badalona) i es processen i diagnostiquen al Servei d'Anatomia Patològica de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

El període de temps triat ha estat del 2018-2019 on el cribratge es feia amb citologia convencional i del 2020-2021 on el cribratge es realitzava amb citologia líquida.

### **Subjectes d'estudi: criteris d'inclusió i exclusió, grandària de la mostra i tècnica de mostreig**

Per a realitzar l'estudi es van seleccionar totes les citologies de cribratge de càncer de cèrvix provinents de l'ASSIR-La Riera de dones entre 18 i 64 anys, que es processaven i diagnosticaven al Servei d'Anatomia Patològica de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (HGTiP).

El període de temps per a la selecció d'aquestes citologies es va dividir en dues franges o cohorts.



La primera franja estava compresa entre els anys 2018-2019; durant aquest període de temps la mostra de la citologia es realitzava amb la tècnica de la citologia convencional.

I la segona cohort, entre els anys 2020-2021. En aquesta última franja de temps la citologia es realitzava amb la tècnica de la citologia líquida.

Es va considerar com a criteri d'inclusió el fet que les citologies estiguessin realitzades a l'ASSIR-La Riera perquè les pacients diagnosticades en aquest centre tenen continuïtat de seguiment en el cas que sigui necessària una biòpsia ja que aquesta també es realitza en el Servei d'Anatomia Patològica de l'HGTiP.

Vàrem utilitzar criteris d'exclusió en totes aquelles citologies que arriben al departament de Citologia del Servei d'Anatomia Patològica per a ser diagnosticades i que tot i formar part de l'àrea de la Metropolitana Nord, no provenien del centre triat per a realitzar l'estudi.

El total de citologies obtingudes en aquest centre durant els dos períodes de temps va ser 34.887 citologies, 20.015 en la primera cohort d'estudi i 14872 en la segona. D'aquestes, 152 van ser diagnosticades de lesió escatosa d'alt grau en el primer període de temps (2018-2019) i 269 en el segon període (2020-2021).

La tècnica de mostreig ha estat realitzada a partir de la base de dades del programa informàtic SAP. Introduint el codi del centre i l'any es van poder treure en primer lloc les citologies realitzades en l'any desitjat i, posteriorment, introduint el codi (snomed) de lesió d'alt grau es va poder extreure un llistat de les pacients diagnosticades amb aquesta lesió.

Posteriorment, per obtenir la relació de pacients diagnosticades amb una lesió d'alt grau i la seva biòpsia de la lesió a coll d'úter es va utilitzar la mateixa tècnica descrita anteriorment.



## **Variables d'estudi**

Variable conceptual: considerem com a variable conceptual el resultat de la citologia. És a dir, tota aquella citologia diagnosticada com a lesió intrepitelial d'alt grau durant els períodes proposats per l'estudi.

Variable operativa: per a mesurar el concepte de lesió d'alt grau les citotècniques i citopatòlogues van utilitzar el Sistema Bethesda per al diagnòstic de la citologia (*Annex III*)(20,21).

Totes aquelles citologies diagnosticades de lesió escatosa d'alt grau se'ls hi va realitzar posteriorment una biòpsia confirmatòria de diagnòstic. Per a classificar-les els patòlegs es van guiar pel Sistema FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) i les recomanacions de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC)(22,23).

## **Instruments de mesura**

Com s'ha comentat anteriorment, l'instrument de mesura utilitzat com a Gold Standard per el nostre estudi serà la biòpsia confirmatòria de lesió escatosa d'alt grau (*Annex IV*)(22,23).

## **Procediment de recollida de dades**

La recollida de dades es va fer a partir de la base de dades del sistema informàtic SAP.

A partir del codi de centre ASSIR-La Riera es van poder veure el número de citologies que s'havien realitzat en cadascun dels anys triats.

Utilitzant el mateix sistema informàtic es van introduir en cadascun dels anys la codificació snomed de les lesions escatoses d'alt grau.



Per a saber hi havia coincidència diagnòstica entre la citologia i la biòpsia es va utilitzar el mateix mètode d'explotació de dades del sistema informàtic SAP és a dir, introduint el codi associat a la patologia es van obtenir els resultats de les biòpsies diagnosticades d'una lesió d'alt grau. Posteriorment, es va fer un creuament de dades per saber si la citologia i la biòpsia eren coincidents en el diagnòstic.

Cal esmentar que es va utilitzar el número d'història clínica de les pacients per a buscar les coincidències analitzant les dades en una taula excel però utilitzant-lo com un codi per a poder tenir un punt de referència per a comparar dades, mai com un mètode per a recopilar la informació personal de les pacients.

L'estudi de la variable edat es va fer a partir d'una taula excel on hi constaven totes les citologies estudiades, dividides per les cohorts definides i es va aplicar un filtre per franges d'edat.

Per últim, cal afegir que totes les dades han estat obtingudes per una persona de l'equip administratiu del Servei d'Anatomia Patològica, la qual té accés en aquestes dades pel tipus de tasques que realitza en el servei.

### **Anàlisi de dades\***

Per a comparar si la citologia líquida és més efectiva en el diagnòstic de les lesions escatoses d'alt grau s'ha creat una taula de contingència on s'han dividit entre els anys 2018-2019 i els anys 2020-2021 les citologies amb les que no. Per a realitzar s'ha utilitzat el sistema d'anàlisi de dades SPSS.

Al reconvertir les variables en qualitatives es realitza la prova de *Chi quadrat*  $\chi^2$  per saber si es rebutja o no la hipòtesi nul·la. Prèviament, s'ha establert un grau de significança alpha de 0.05 i un interval de confiança de 0.95 (19,24).

Per l'anàlisi dels falsos positius/negatius s'ha utilitzat les dades que es disposaven de les pacients a partir del programa informàtic SAP i s'han creat en un excel de treball per saber si hi havia coincidències.

I per analitzar, en quines franges d'edat es dona amb més freqüència aquesta patologia s'ha utilitzat la mateixa fulla de treball excel i s'han marcat filtres per obtenir aquestes dades.



*\*Tots els resultats obtinguts en l'apartat d'anàlisi de dades es troben recollits a l'Annex I.*

## **5.Aspectes ètics**

Les dades clíniques de les pacients han estat codificades i s'ha mantingut la protecció de dades i la confidencialitat en tot moment.

La persona que ha analitzat les dades forma part de l'equip administratiu del Servei d'Anatomia Patològica i té accés al sistema informàtic SAP per a poder fer explotació de dades assistencials. S'ha utilitzat el número de història clínica de les pacients però a mode de codi per poder buscar coincidències entre les proves de citologia i histologia a partir dels "snomed" o codis que identifiquen els diagnòstics patològics; en cap cas, han estat tractats per fer-ne un ús que no tingués a veure amb aquest projecte.

## **6.Dificultats i limitacions**

Aquest estudi pretén fer èmfasis sobre la importància del cribratge del càncer de coll uterí en consonància amb les línies estratègiques que s'han creat des del Departament de Salut de la Generalitat per a crear línies de treball que millorin la detecció precoç d'aquest tipus de lesió. Ara bé, en aquest projecte hi ha un gran absent, el precursor de gairebé totes les lesions escatoses intraepitelials, el Virus del Papil·loma Humà (VPH) (25,26).

Per complexitat en els circuits de l'hospital no s'han pogut incloure estudis del virus del Papil·loma Humà en aquest estudi ja que el cribratge del virus es realitza al Servei de Microbiologia de l'HGTiP i el programa informàtic (Modulab) no és compatible amb el programa SAP i s'hauria hagut d'entrar a la història clínica de cada pacient per saber si tenia cribratge de virus o no trencant les consideracions ètiques establertes des d'un principi de l'estudi.



## **7. Aplicabilitat i utilitat pràctica. Implicacions per a la pràctica clínica, la docència, la gestió i la investigació.**

Les noves possibilitats tècniques que ofereix la citologia líquida de poder compartir un mateix vial (mostra citològica) per a realitzar tant l'estudi morfològic cel·lular com la detecció del Virus del Papil·loma Humà ha donat un impuls cap a la garantia de qualitat durant les diferents fases del cribratge del càncer de coll uterí.

L'aposta que va realitzar al 2020 el Departament de Salut en la introducció de la citologia líquida com a eina principal de cribratge ha quedat reforçada amb els resultats d'aquest estudi. S'ha pogut demostrar que tot i les dificultats per implantar la citologia líquida al territori de la Metropolitana Nord el benefici obtingut amb la detecció de lesions escatoses d'alt grau ha ajudat a impulsar un programa de diagnòstic precoç de càncer de cèrvix.

A nivell de docència i investigació, podem assegurar a les noves generacions de citotècnics i citopatòlegs que els avenços en noves tecnologies faran que "l'screening" de la citologia líquida el hi obri un ventall de possibilitats on la seva feina no quedi limitada a l'estudi morfològic de la cèl·lula sinó a poder treballar més a prop de la biologia molecular i els nous avenços en el camp de la investigació del HPV(31,32).

A nivell de la gestió de recursos, en aquests moments encara estem vivint l'increment de costos de fungible i maquinària però el fet que una sola mostra ens pugui donar tants resultats fa que la citologia líquida estigui en el punt de mira dels nous protocols de cribratge de coll uterí utilitzant la detecció del papil·lomavirus com a prova de cribratge.





## 8.Pressupost

En aquest pressupost queda exempt el material fungible per a realitzar les citologies, el personal citotècnic i citopatòleg que les diagnostica i el personal administratiu que està autoritzat per a explotar les dades d'activitat assistencial. Es considera que tot aquest procés està dins de la seva feina assistencial diària.

S'ha realitzat un pressupost encarat cap a la difusió de l'estudi en publicacions i presentacions en jornades o congressos.

<b>PRESSUPOST PREVI A LA REALITZACIÓ DE SERVEIS</b>	
<b>MATERIAL FUNGIBLE:</b> - Material d'oficina i copisteria	400 €
<b>CONTRACTACIÓ DE SERVEIS:</b> Estadístic: disseny base de dades i anàlisi de les dades.	1.200 €
<b>DIFUSIÓ I PUBLICACIONS:</b>	
Traductor d'anglès per realitzar publicacions	1.200 €
Inscripcions a Congressos/Jornades	1.000 €
Material suport visual per a congressos	350 €
<b>TOTAL</b>	<b>4.150 €</b>



## 9.Cronograma

El cronograma està realitzat a partir de quan se'm dona el vistiplau per a la realització d'aquest projecte per part de la meva tutora, la Dra. Martínez Soler.

Activitats/Mesos	OCTUBRE'21	NOVEMBRE'21	DESEMBRE'21	GENER'22	FEBRER'22	MARÇ'22	ABRIL'22	MAIG'22	JUNY'22
Reunions tutora									
Recollida de dades									
Correlació de les dades									
Anàlisi de les dades									
Anàlisi de resultats									
Anàlisi estadístic									
Redacció, revisió i publicació									



## **10. Bibliografia**

- 1) Koss LG. Papanicolaou's 100<sup>th</sup> birthday. Acta Cytol 1983;27(3):217-9
- 2) Albújar P. Reseña histórica de la Citología Diagnóstica. Rev peru ginecol obstet. 2015;47(2):121-3
- 3) Saumann A. Los orígenes del Papanicolaou. Rev Chil Obst Ginecol 1992; 57(6):461-3
- 4) Papanicolaou GN. Atlas of Exfoliative Cytology. Commonwealth Fund Harvard University Press. 1963
- 5) The Revised Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytology diagnosis: Report of the 1991. Bethesda Workshop. Acta Cytol 1992; 36(3):273-6
- 6) Luff RD. The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytology diagnosis: Report of the 1991 Bethesda Workshop. Human Pathol 1992; 23:279-21
- 7) Ma X, Yang M. The correlation between high-risk HPV infection and precancerous lesions and cervical cancer. Am J Transl Res. 2021 Sep 15;13(9):10830-10836. PMID: 34650762; PMCID: PMC8507010
- 8) Estrategia en Càncer del Sistema Nacional de Salud. Actualización aprovada por el consejo Internacional del Sistema Nacional de Salud en enero de 2021.
- 9) ECIS-European Cancer Information System. European Commission.  
<https://ecis.jcr.ec.europa.eu/>
- 10) IARC, International Agency for Research on Cancer. Cervical cancer screening. Lyon: IARC Press, abril 2005
- 11) Protocol de les Activitats per al Cribratge del Càncer de Coll uterí a l'Atenció Primària (Planificació i Avaluació;17). Generalitat de Catalunya. Departament de Salut, 2007
- 12) Pla contra el Càncer a Catalunya 2015-2020. Cribratge de càncer de coll uterí. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut, 2015
- 13) Pla director d'oncologia de Catalunya. Departament de salut. Generalitat de Catalunya. El Càncer a Catalunya. 2017-2019



- 14) Bernstein SJ, Sanchez-Ramos L, Ndubisi B. Liquid-based cervical cytologic smear study and conventional Papanicolaou smear: A metaanalysis of prospective studies comparing cytologic diagnosis and sample adequacy. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:308-317
- 15) Saénz de Santamaría J. Nuevas técnicas en citología: citología en fase líquida. Sesión conjunta Sociedad Española de Citología-Club de Patología Ginecológica.
- 16) Abdulafia O, Pezzullo JC, Sherer DM. Performance of ThinPrep líquid-based cervical cytology in comparation with convencionally prepared Papanicolaou smear: a quantitative survey. *Gynecol Oncol* 2003; 90:137-144
- 17) ThinPrep® PapTest-Hologic Women's Health.  
<https://hologicwomenshealth.com>
- 18) Frutos A, Fernández-Alonso E. Revisión de la evidencia científico-técnica disponible con respecto a citología líquida. *JONNPR*. 2017;2(6):245-259
- 19) Salazar F. Paulina, Manterola D. Carlos, Quiroz S. Guissela, García M. Nayely, Otzen H. Tamara, Mora V. Miriann et al. Estudis de cohorts. 1a part. Descripció, metodologia i aplicacions. *Rev. cir.* 2019 ; 71(5): 482-493
- 20) Nayar R y Wilbur D. The Pap Test and Bethesda 2014. *Cancer Cytopathol.* 2015; 123 (5): 271 – 281
- 21) Moreno MC. Actualización en el reporte de citología cervicovaginal basado en el Sistema Bethesda 2014. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2017; 77( 1 ): 58-66
- 22) Olawaiye AB, Baker TP, Washington MK, Mutch DG. The new (Version 9) American Joint Committee on Cancer tumor, node, metastasis staging for cervical cancer. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(4):287-298
- 23) Sánchez IA, Fontán MI, Sojo A, Toña M. L, Forés D, Aguirre S. Revisión de la estadificación del cáncer de cérvix según el sistema de la FIGO. *Seram.*2021;1(1).
- 24) Mendivelso F, Rodríguez M. Prueba Chi-Cuadrado de independencia aplicada a tablas 2xN. *Revista Médica Sanitas.*2018; 21(2), 92-95.
- 25) Ma X, Yang M. The correlation between high-risk HPV infection and precancerous lesions and cervical cancer. *Am J Transl Res.* 2021;15;13(9):10830-10836



- 26) Samperio JE, Salazar A. Eficacia de las pruebas diagnósticas del Cáncer Cervicouterino y Virus del Papiloma Humano. JONNPR. 2019;4(5):551-66
- 27) Liu Y, Zhang L, Zhao G, Che L, Zhang H, Fang J. La investigació clínica de Thinprep Cytology Test (TCT) combinada amb la detecció de VPH-ADN en el cribratge del càncer de coll uterí. Cell Mol Biol. 2017;63(2):92-5.
- 28) Husaiyin, S., Jiao, Z., Yimamu, K., Maisaidi, R., Han, L. i Niyazi, M. Citologia ThinPrep combinada amb la detecció de VPH en el diagnòstic de lesions cervicals en 1622 pacients. Plos one ,2021; 16 (12), e0260915
- 29) Renshaw AA, Young NA, Birdsong GG, Styer PE, Davey DD, Mody DR, Colgan TJ. Comparison of Performance of Conventional and ThinPrep Gynecologic Preparations in the College of American Pathologists Gynecologic Cytology Program. Arch Pathol Lab Med. 2004;128 (1), 17-22
- 30) Limaye A, Connor A, Huang X, Luff R. Comparative Analysis of Conventional Papanicolaou Test and a Fluid-Bases Thin-Layer Method. Arch Pathol Lab Med. 2003;127:200-204
- 31) Harden ME, Munger K. Human papillomavirus molecular biology. Mutation Research/Reviews in Mutation Research. 2017; 772: 3-12
- 32) báñez R, Mareque M, Granados R, et al. Anàlisi comparativa de costos del programa de cribratge del càncer de coll uterí basat en la detecció molecular del VPH a Espanya. BMC Women's Health 21. 2021;178
- 33) Alameda F, Bernet L, Cano R, Catalina I, Otal C, de Agustín D, et al. Control de calidad de la citología ginecológica. Programa de Calidad de la Sociedad Española de Citología. Resultados de la primera ronda. Revista Española de Patología. 2017; 50(3), 154-160
- 34) Zambrano SE, González M. Citología en base líquida: parámetros de eficàcia. Rev Obstet Ginecol Venez. 2015; 75(3):187-199
- 35) Bosch FX, Moreno D, Redondo E, Torné A. Vacuna nonavalente frente al virus del papiloma humano. Actualización 2017. SEMERGEN-Medicina de Familia. 2017; 43(4), 265-276
- 36) Libro Blanco de la Anatomía Patológica en España 2021



## **11. Annexes**

**Annex I:** Anàlisi de resultats.

Discussió.

Conclusions de l'estudi.

**Annex II:** Imatge de la pressa de mostra citològica.

Imatge de la citologia convencional i la citologia líquida ( portaobjectes i vial).

**Annex III:** Taula del Sistema de Classificació Bethesda (2014).

**Annex IV:** Taula del Sistema de Classificació FIGO (2021).



## Annex I

### Resultats

En primer lloc, cal fer constar el número de citologies que van arribar a l'Hospital Germans Trias i Pujol (HGTiP) procedents del centre d'estudi (ASSIR-La Riera) i incloses en el protocol de cribratge de càncer de coll uterí.

Al 2018 van arribar al Servei d'Anatomia Patològica de l'HGTiP 9.861 citologies ginecològiques, al 2019 en van ser 10.154, al 2020 en van ser 5.081 mentre que al 2021 van ser 9.071.

D'aquest total de 34.887 citologies es van obtenir les següents xifres: al 2018 es van diagnosticar 84 HSIL, al 2019 se'n van diagnosticar 68, al 2020 108 i al 2021 van ser 161 les pacients diagnosticades de lesió escatosa d'alt grau.

Com s'ha comentat anteriorment, en l'anàlisi de dades es va crear una taula de contingència de 2x2 (*taula 1*) per realitzar la prova Chi Quadrat saber si es rebutja o no la hipòtesi nul·la. Prèviament s'ha establert un grau de significança  $\alpha$  del 5% i un grau de confiança del 95%.

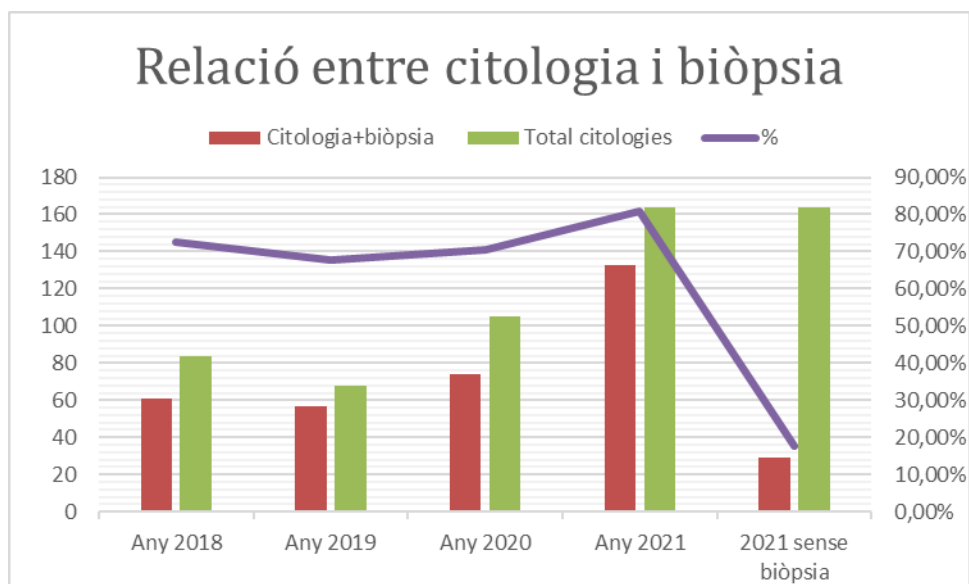
		ANYS D'ESTUDI		Total
		2018-2019 Citologia convencional	2020-2021 Citologia líquida	
HSIL	SI	152	269	421
	NO	19863	14603	34466
Total		20015	14872	34887

*Taula 1*

Al aplicar la prova de  $\chi^2$  de 80.266 i amb un grau de llibertat de 1 té un  $p$  valor associat de 0.0001 ens porta a rebutjar la hipòtesi nul·la i per tant, podem dir que hi ha relació entre el tipus de citologia emprada i l'augment en el diagnòstic de lesions escatoses d'alt grau.



En relació a la concordança entre les citologies ginecològiques amb diagnòstic de lesió escatosa intraepitelial d'alt grau i les seves biòpsies veiem que durant l'any 2018 de les 84 pacients amb lesió 61 es van corroborar amb la biòpsia, a l'any 2019 en van ser 57 de les 68, al 2020 de les 105 amb diagnòstic citològic de lesió d'alt grau se'n van reafirmar 74 i al 2021 de les 164 se'n van diagnosticar posteriorment per biòpsia 133. Cal fer constar que 29 citologies de l'any 2021 no tenien resultat histològic ja que estava realitzat el cribratge a finals d'any i encara no s'havia realitzat la biòpsia confirmatòria. Si calculem els percentatges ens trobem amb uns valors molt semblants de concordança entre els diferents períodes de temps; al 2018 tenim un 72.6% de concordança, al 2019 un 67.8%, al 2020 un 70.5% i per últim, al 2021 un 81% de relació entre el diagnòstic de la citologia i la biòpsia. Com hem comentat anteriorment, tenim un 17.7% de citologies sense diagnòstic histològic en el moment de recollida de les dades (veure dades a taula 2).



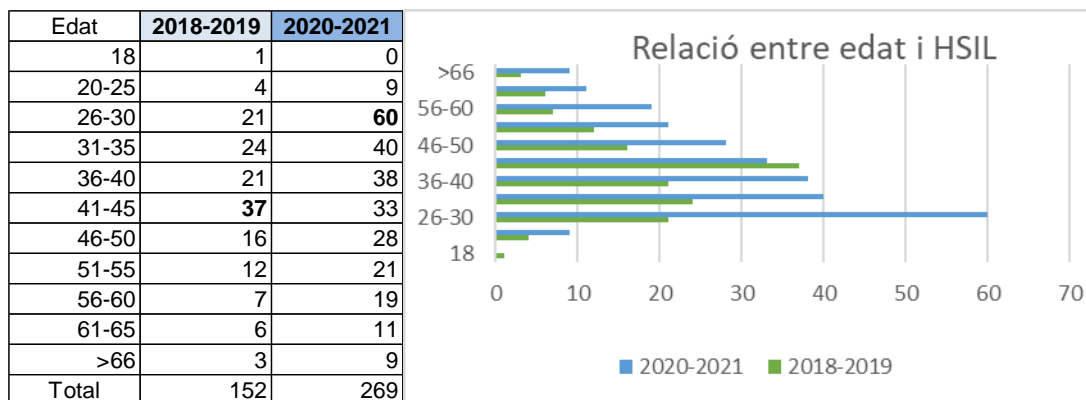
Taula 2

Per saber en quina franja d'edat es donen més casos de lesions escatoses intraepitelials d'alt grau vam fer un anàlisi per franges d'edat entre la citologia convencional (2018-2019) i la citologia líquida (2020-2021).





On s'observa un augment de les lesions escatoses d'alt grau en la franja d'edat dels 41 als 45 anys amb el cribratge amb citologia convencional mentre que, amb la citologia líquida, la franja d'edat amb major número de lesions va dels 31 als 35 anys (Taula 3).



Taula 3

## Discussió

La citologia líquida és un mètode de cribratge de càncer de coll uterí que ens ha permès veure un augment respecte la citologia convencional en els diagnòstics de lesions escatoses intraepitelials d'alt grau. Aquest increment pot ser degut a una disposició de les cèl·lules de forma més uniforme en el portaobjectes, també per l'eliminació d'elements distorsionadors de la imatge (moc, cel·lularitat inflamatòria i sang) o bé per una preparació lliure d'artefactes de dessecació (15, 34).

Amb aquestes dades, podem afirmar que la citologia líquida ofereix major cobertura en el diagnòstic de càncer de coll uterí que la citologia convencional. Per altra banda, la precisió en la detecció del càncer de cèrvix es podria millorar amb la introducció de la prova del Virus del Papil·loma Humà (VPH) i així, totes aquelles dones que tenen una citologia amb lesió no serien dependents de fer-se una colposcòpia per l'obtenció d'una biòpsia ja que és una tècnica molt més invasiva. Amb la combinació d'ambdues proves de detecció (cribratge amb citologia líquida i detecció VPH) augmentaria la precisió de diagnòstic i permetria l'estratificació del risc mitjançant la identificació de les dones amb VPH d'alt risc que requeririen d'un seguiment molt més exhaustiu, inclús en la presència d'una citologia negativa (31,34,36).



Per altra banda, hem observat que la major incidència de les lesions escatoses intraepitelials d'alt grau amb la citologia convencional es dona en dones d'entre 41 i 45 anys mentre que amb les citologia líquida aquesta franja d'edat disminueix uns deu anys, entre els 31 i 35 anys. Aquest fet es podria associar a aquelles franges d'edat on les dones no han entrat als programa de vacunació (calendari de vacunes de les nenes als 12 anys d'edat) i/o en aquelles dones on han passat de tenir una parella estable de fa anys a no tenir-la independentment del mètode de cribratge utilitzat(32,35).

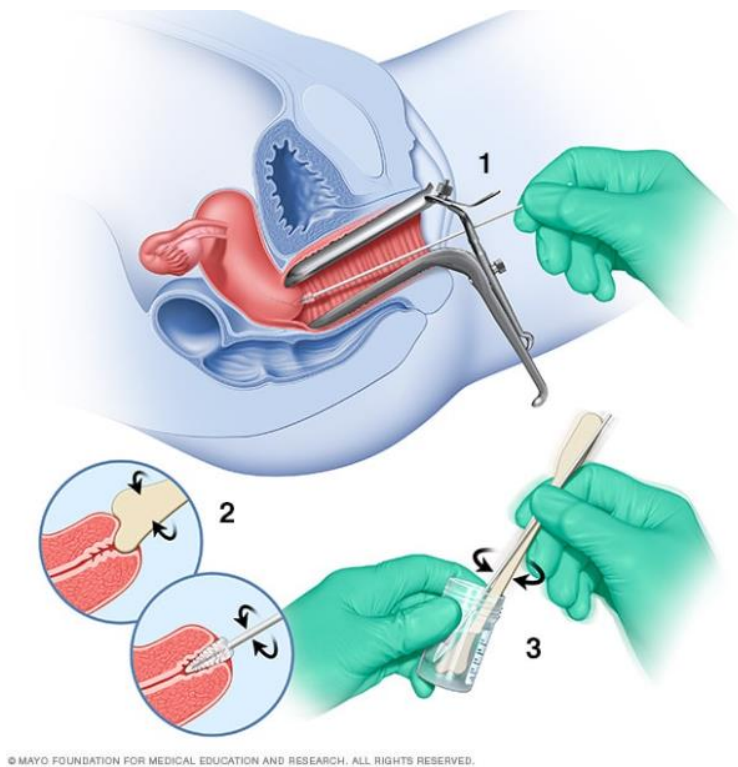
## Conclusions

- Com a mètode de cribratge de càncer de coll uterí la citologia líquida incrementa la detecció de les lesions pre-malignes (d'alt i baix grau) en comparació amb el mètode de citologia convencional. Aquest increment és degut a un augment en la qualitat de les mostres, la quantitat de cel·lularitat disponible en la preparació i la possibilitat de l'aplicació de tècniques complementàries.
- La citologia líquida, en aquest estudi, no ens ha posat de manifest un augment entre la correlació de diagnòstics citològics i la biòpsia sinó que les xifres han estat molt semblants amb la relació entre la citologia convencional i els estudis histològics realitzats.  
Per tant, no s'ha pogut demostrar un augment de falsos positius amb cap dels mètodes estudiats.
- Per últim, en aquest estudi s'ha observat que les franges d'edat on la prevalença de les lesions d'alt grau son més elevades varien segons el mètode de cribratge utilitzat. Possiblement, aquesta variació és deguda a l'inici de l'edat de vacunació de les pacients.



## Annex II

- Imatge de com es fa la pressa citològica:



© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.

- Citologia convencional i líquida:



Citologia convencional



Citologia líquida



## Annex III

### Sistema de Classificació Bethesda (2014)

Tabla 1. SISTEMA BETHESDA 2014

<p><b>TIPO DE MUESTRA</b> Se debe indicar si la muestra es convencional o preparación en base líquida.</p>
<p><b>ADECUACIÓN DE LA MUESTRA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Satisfactoria para evaluación:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Presencia o ausencia de componente celular endocervical y/o zona de transformación.</li> <li>• Indicador de calidad: parcialmente oscurecido por sangre, inflamación, etc.</li> </ul> </li> <li>• Insatisfactoria para evaluación:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Muestra rechazada no procesada por....(especificar la razón).</li> <li>• Muestra procesada y examinada pero inadecuada por....(especificar la razón).</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>CATEGORIZACIÓN GENERAL (opcional)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Negativo para lesión intraepitelial o malignidad.</li> <li>• Anormalidad de células epiteliales (especificar si es en células escamosas o glandulares).</li> <li>• Otro: células endometriales en mujeres de 45 años o más.</li> </ul>
<p><b>INTERPRETACIÓN/RESULTADO</b></p> <p>Negativa para Lesión Intraepitelial o Malignidad</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• No existe evidencia celular de neoplasia.</li> </ul> <p>Hallazgos no neoplásicos (opcional):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Variaciones celulares no neoplásicas: metaplasia escamosa, cambios queratóticos, metaplasia tubal, atrofia y cambios asociados al embarazo</li> <li>• Cambios celulares reactivos asociados a: inflamación (incluida reparación típica), cervicitis folicular, radiación, dispositivo intrauterino.</li> <li>• Células glandulares en mujeres con histerectomía.</li> </ul> <p>Organismos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Trichomonas vaginalis</i></li> <li>• Elementos micóticos morfológicamente compatibles con <i>Candida</i>.</li> <li>• Cambios de la flora vaginal sugestivos de vaginosis bacteriana.</li> <li>• Bacterias de características morfológicamente compatibles con <i>Actinomyces</i>.</li> <li>• Cambios celulares compatibles con herpes simple.</li> <li>• Cambios celulares compatibles con citomegalovirus.</li> </ul> <p>Anormalidad en células epiteliales</p> <p>Células escamosas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Células escamosas atípicas             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Células escamosas con atipias de significado indeterminado (ASC-US).</li> <li>• Células escamosas con atipias que no excluyen una lesión de alto grado (ASC-H).</li> <li>• Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL): VPH / NIC 1 / displasia leve.</li> <li>• Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL): NIC 2-3 / CIS / displasia moderada y severa.</li> </ul> </li> <li>• Carcinoma de células escamosas.</li> </ul> <p>Células glandulares:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Células glandulares atípicas             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Endocervicales, endometriales, glandulares (cuando no se puede precisar origen).</li> </ul> </li> <li>• Células glandulares con atipias a favor neoplasia.</li> <li>• Adenocarcinoma endocervical in situ.</li> <li>• Adenocarcinoma             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Endocervical, endometrial, extrauterino.</li> <li>• Sin especificar.</li> </ul> </li> <li>• Otras neoplasias malignas (especificar)</li> </ul> <p>Otro</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Células endometriales en mujeres de 45 años de edad o más (especificar si es negativa para lesión intraepitelial escamosa).</li> </ul>
<p><b>PRUEBAS AUXILIARES</b> Se considera útil proponer recomendaciones para pruebas adicionales que pueden ser complementarias para citología. Sugerencias para la detección del ADN del virus del papiloma humano es un ejemplo de prueba adicional que puede ser complementaria de citología.</p>
<p><b>EVALUACIÓN AUTOMATIZADA</b> Si la evaluación fue automatizada, especificar cuál fue el equipo utilizado y el resultado.</p>
<p><b>NOTAS EDUCATIVAS Y SUGERENCIAS (OPCIONAL):</b> Las sugerencias deben ser concisas y consistentes con los lineamientos de seguimiento publicados por las organizaciones internacionales (pueden incluirse referencias de publicaciones relevantes).</p>

Tomado de: Nayar y Wilbur (5).



## Annex IV

### Classificació de les lesions cervicals amb el Sistema FIGO (2021)

Categoria del tumor (T).

CATEGORIA T	ETAPA DE FIGO	T CRITERIS
TX		El tumor primari no es pot valorar
T0		No hi ha evidència de tumor primari
T1	jo	El carcinoma es limita estrictament al coll uterí (s'ha de no tenir en compte l'extensió del cos)
T1a	IA	Carcinoma invasiu que només es pot diagnosticar per microscòpia amb una profunditat màxima d'invasió $\leq 5$ mm
T1a1	IA1	Invasió estromal mesurada $\leq 3$ mm de profunditat
T1a2	IA2	Invasió estromal mesurada $> 3$ mm i $\leq 5$ mm de profunditat
T1b	IB	Carcinoma invasiu amb invasió més profunda mesurada $> 5$ mm (més gran que l'estadi IA); lesió limitada al coll uterí amb mida mesurada pel diàmetre màxim del tumor; nota: la afectació d'espais vasculars/limfàtics no ha de canviar l'estadi i l'extensió lateral de la lesió ja no es considera
T1b1	IB1	Carcinoma invasiu $> 5$ mm de profunditat d'invasió de l'estroma i $\leq 2$ cm de dimensió més gran
T1b2	IB2	Carcinoma invasiu $> 2$ cm i $\leq 4$ cm en la seva dimensió més gran
T1b3	IB3	Carcinoma invasiu $> 4$ cm de dimensió més gran



CATEGORIA T	ETAPA DE FIGO	T CRITERIS
T2	II	El carcinoma envaeix més enllà de l'úter però no s'ha estès a la tercera part inferior de la vagina ni a la paret pèlvica.
T2a	IIA	Afectació limitada als dos terços superiors de la vagina sense invasió parametrial
T2a1	IIA1	Carcinoma invasiu $\leq 4$ cm de major dimensió
T2a2	IIA2	Carcinoma invasiu $> 4$ cm de dimensió més gran
T2b	IIB	Amb invasió parametrial però no fins a la paret pèlvica
T3	III	El carcinoma afecta el terç inferior de la vagina i/o s'estén a la paret pèlvica i/o provoca hidronefrosi o ronyó que no funciona; nota: la paret pèlvica es defineix com el múscul, la fàscia, les estructures neurovasculars i les parts esquelètiques de la pelvis òssia; Els casos sense espai lliure de càncer entre el tumor i la paret pèlvica per examen rectal són l'estadi III de FIGO
T3a	IIIA	El carcinoma afecta el terç inferior de la vagina, sense extensió a la paret pèlvica
T3b	IIIB	Extensió a la paret pèlvica i/o hidronefrosi o ronyó que no funciona (tret que se sàpiga que es deu a una altra causa)
T4	IVA	El carcinoma ha implicat (provat per biòpsia) la mucosa de la bufeta o el recte o s'ha estès als òrgans adjacents (l'edema bullós, com a tal, no permet assignar un cas a l'estadi IVA)

- Abreviatura: FIGO, Federació Internacional de Ginecologia i Obstetrícia.

