

CRIBRATGE DEL CÀNCER DE COLL UTERÍ: LA CONDUCTA CLÍNICA BASADA EN EL RISC

Laia Bruni Coccoz; Paula Peremiquel-Trillas

Programa de Recerca en Epidemiologia del Càncer, Institut Català d'Oncologia; Institut de Recerca Biomèdica de Bellvitge - IDIBELL; - Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP CB06/02/0073).

El nou protocol de detecció precoç del càncer de coll uterí de Catalunya

La cribratge del càncer de coll uterí és un element clau per a la prevenció d'aquesta malaltia. A Catalunya, a l'any 2023, es va actualitzar el protocol de cribratge, alineant-lo amb les últimes evidències científiques [1].

Aquest nou protocol introdueix els següents canvis:

- 1) Prova de detecció del virus del papil·loma humà (VPH) com a prova principal de cribratge per a les dones majors de 30 anys. S'introdueix la detecció del virus del papil·loma humà (VPH) com a prova primària de cribratge per a dones majors de 30 anys. Aquesta prova millora la qualitat i efectivitat del cribratge, ja que té millor sensibilitat i replicabilitat, i permet allargar els intervals de cribratge de 3 a 5 anys.
- 2) Genotipat parcial i citologia com a proves de triatge. S'implementa el genotipat parcial i la citologia com a proves complementàries de triatge, permetent una millor determinació de risc de les dones de desenvolupar lesions HSIL/CIN3+ segons el resultat combinat de totes les proves.
- 3) Conducta clínica basada en el risc de desenvolupar lesions HSIL/CIN3+. Es defineix una conducta clínica en funció del risc de desenvolupar lesions HSIL/CIN3+ determinada pel resultat de les proves de cribratge i altres factors. L'ajust dels diferents components de l'estratègia de cribratge als diferents nivells de risc optimitza l'equilibri benefici-dany del cribratge i augmenta tant l'efectivitat com l'eficiència.
- 4) Auto mostra per a dones majors de 30 anys. S'introdueix l'auto mostra com a mètode per a la recollida de mostra per VPH primari.

5) Establiment d'un programa de detecció precoç del càncer de coll uterí organitzat i de base poblacional. S'estableix l'organització d'un programa de detecció precoç amb base poblacional, amb invitació individual i control de qualitat a tots els nivells, assegurant un accés equitatiu i un cribratge de qualitat per a totes les dones.

La conducta clínica basada en el risc

El cribratge basat en el risc utilitza el nivell de risc precàncer (CIN3+) per decidir la conducta clínica adequada enlloc únicament del resultat de proves. D'aquesta manera, el maneig clínic es pot adaptar al risc de precàncer d'una dona (per exemple, derivació de colposcòpia quan el risc immediat de CIN3+ és del 10% o més). La conducta clínica basada en el risc difereix de la conducta clínica basada únicament en resultats. Aquesta última sol implicar solucions úniques (one-size-fits-all) basades en el resultat de la prova (per exemple, tots els VPH positius amb citologia anormal es refereixen a colposcòpia), independentment d'altres factors que influeixen en el nivell de risc com poden ser l'edat, els antecedents clínics, o estat vacunal.

No és el mateix nivell de risc de HSIL/CIN3+ d'un VPH positiu després de múltiples rondes de cribratge VPH negatives que el primer cop que es realitza in cribratge [2]. Durant anys, les guies de detecció precoç del càncer de coll uterí es van basar únicament en els resultats de la citologia com a prova primària de cribratge. La prova de detecció del VPH, o la combinació VPH/citologia, ha demostrat una millor estratificació del risc i una major eficiència en el cribratge en comparació amb la citologia sola [3].

El nou enfoc basat en risc incorpora nous factors més enllà dels resultats de les proves i simplifica la incorporació de noves tecnologies de cribratge [4; 5; 6; 7].

CRIBRATGE DEL CÀNCER DE COLL UTERÍ: LA CONDUCTA CLÍNICA BASADA EN EL RISC

Un altre avantatge de la conducta clínica basada en el risc és la consistència i simplicitat a llarg termini. El nombre creixent de proves disponibles, tant en el cribratge com en el triatge (citologia, detecció de l'ADN del VPH, genotipat, detecció de l'ARN del VPH, tinció dual, etc.), permet una millor aproximació al risc, però comporta una major complexitat en el procés de presa de decisions.

A llarg termini, mantenir la proliferació d'algoritmes clínics que cobreixin totes les combinacions possibles seria clínicament impracticable. Per gestionar aquesta complexitat, l'ús d'algoritmes de conducta clínica ben dissenyats, basats en el risc i no només en el tipus de prova, facilita considerablement el cribratge.

La conducta clínica basada en el risc d'HSIL/CIN3+ es fonamenta en el principi "mateixa conducta clínica per a un mateix nivell de risc". Aquesta conducta clínica es basa en tres elements:

- 1) Els riscos estimats segons el resultat de les proves realitzades i la resta de factors
- 2) El llindar o nivell de risc triat per a cada actuació
- 3) La conducta proposada per a cadascun dels llindars establerts

Tot i que el risc de lesions premalignes cervicals (HSIL/CIN3+) varia de manera contínua, es defineixen tres grans zones de risc per la conducta clínica:

- Nivell de risc molt baix: les dones tornen a repetir la prova de cribratge cada 3 o 5 anys segons la prova primària realitzada (citologia o prova de detecció del VPH, respectivament), és a dir, seguint l'interval de cribratge habitual.

- Nivell de risc intermedi (baix-moderat): Vigilància clínica. Requereixen proves de triatge addicionals o repetir la prova en un període més curt que l'interval de cribratge establert (habitualment un any).

- Nivell de risc moderat-alt a molt alt: les dones necessiten ser derivades a colposcòpia per diagnòstic i procedir a tractament en cas de confirmació histològica de lesió HSIL.

Les estimacions d'aquests nivells de risc s'han obtingut dels estudis realitzats sobre el cribratge citològic i la prova de detecció del VPH en el seguiment a llarg termini presentats per primer cop a les guies de la Societat Americana de Patologia Cervical i Colposcòpia (ASCCP) de 2020 [4].

Això, es reflecteix al Protocol de detecció de càncer de coll uterí de Catalunya publicat al 2023 tal i com es mostra a la Taula 1.

Risc d'HSIL/CIN3+	Actuació clínica	Exemples
Baix (<0,15% de risc als 5 anys)	Següent cribratge als 5 anys	VPH negatiu (cribratge).
Moderat – Baix (≥ 0,15 - 0,5% de risc als 5 anys)	Seguiment (o següent cribratge) als 3 anys	- Citologia negativa (cribratge). - Citologia ASC-US (cribratge) i VPH negatiu (triatge)
Moderat (>0,5% - 5% de risc a 5 anys)	Seguiment a 1 any	- VPH positiu (no 16/18) i citologia negativa, ASC-US o LSIL (triatge). - VPH negatiu i citologia ASC-US o LSIL (co-test en dones >65 anys que encara requereixen cribratge). - Citologia ASC-US (cribratge) i VPH positiu (no 16/18) (triatge)
Moderat - alt (>5% - 10% de risc immediat)	Colposcòpia Risc 1* en un període màxim de 8 setmanes	- VPH 16/18 positiu i citologia negativa (triatge o co-test) - VPH positiu (no 16/18) i citologia , ASC-US o LSIL (triatge sense cribratge previ en els últims 5 anys amb VPH o els últims 3 anys amb citologia o co-test en dones >65 anys que encara requereixen cribratge) - Citologia LSIL (cribratge)
Alt (>10% - 25% de risc immediat)	Colposcòpia Risc 2* en un període màxim de 4 setmanes	VPH 16/18 positiu i citologia (triatge) ASC-US o LSIL
Molt alt (>25% de risc immediat de CIN3+)	Colposcòpia Risc 2* en un període màxim de 2 setmanes	Citologia HSIL, ASC-H, AGC, AIS o carcinoma (independentment del resultat de la prova de detecció de VPH)

Taula 1. Conducta clínica basada en el risc al Protocol de detecció precoç del càncer de coll uterí a Catalunya, 2023.[1]

L'enfoc de conducta clínica basada en el risc assegura una conducta clínica coherent, amb l'establiment de diferents nivells de risc segons els resultats obtinguts a les proves que guien les conductes clíniques, garantint que diferents combinatòries de resultats de proves amb un mateix nivell de risc condicionen una mateixa conducta clínica i que, per tant qualsevol dona amb un mateix nivell de risc tindrà un mateix maneig clínic, sense augmentar excessivament la complexitat del procés diagnòstic i optimitzant el risc-benefici del cribratge.

Amb aquest enfoc es redueixen les derivacions innecessàries, s'evita el sobrediagnòstic i el sobretractament i s'assegura una atenció adequada a les dones amb un major risc.

La conducta clínica basada en risc representa un avenç significatiu cap a la prevenció del càncer de coll uterí, assegurant una atenció personalitzada d'acord amb el risc individual de cada dona i garantint un maneig simplificat, segur i coherent enfront a la creixent complexitat del cribratge. ■

Bibliografia

1. Departament de Salut, Generalitat de Catalunya. Protocol de detecció precoç del càncer de coll uterí a Catalunya. Barcelona: Direcció General de Planificació i Recursos en Salut; 2023. Disponible a: <https://hdl.handle.net/11351/10538>.
2. Castle PE, Kinney WK, Xue X, Cheung LC, Gage JC, Zhao FH, et al. Effect of Several Negative Rounds of Human Papillomavirus and Cytology Co-testing on Safety Against Cervical Cancer: An Observational Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2018;168(1):20-9. doi: 10.7326/M17-1609. Epub 2017 Nov 28. PMID: 29181509. Disponible a: https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M17-1609?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
3. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, et al. Benchmarking CIN 3+ risk as the basis for incorporating HPV and Pap cotesting into cervical screening and management guidelines. *J Low Genit Tract Dis*. 2013;17(5 Suppl 1):S28-35. doi: 10.1097/LGT.0b013e318285423c. PMID: 23519302; PMCID: PMC3616419. Disponible a: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3616419/>
4. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24(2):102-131. doi: 10.1097/LGT.0000000000000563. PMID: 32243307; PMCID: PMC7147428. Disponible a: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7147428/>
5. Cheung LC, Egemen D, Chen X, Katki HA, Demarco M, Wiser AL, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines: Methods for Risk Estimation, Recommended Management, and Validation. *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24(2):90-101. doi: 10.1097/LGT.0000000000000528. PMID: 32243306; PMCID: PMC7147416. Disponible a: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7147416/>
6. Egemen D, Cheung LC, Chen X, Demarco M, Perkins RB, Kinney W, et al. Risk Estimates Supporting the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24(2):132-143. doi: 10.1097/LGT.0000000000000529. PMID: 32243308; PMCID: PMC7147417. Disponible a: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7147417/>
7. Schiffman M, Wentzensen N, Perkins RB, Guido RS. An Introduction to the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24(2):87-89. doi: 10.1097/LGT.0000000000000531. PMID: 32243305; PMCID: PMC7147413. Disponible a: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7147413/>