



**DE QUÈ ÉS
CAPAÇ UN
MICROORGANISME?**

VIRUS DEL

PAPIL·LOMA HUMÀ I CÀNCER CERVICAL

Adrià
2019

Autora: Alba Daniel Calveras

Curs: 2n Batxillerat B

Tutor: Albert Cervera Rucabado

Data d'entrega: 19 de Desembre de 2019

Índex

Resumen	5
Abstract.....	6
1 Introducció i Motivació.....	7
1.1 Objectius.....	8
1.2 Metodologia i Estructura de la memòria	8
2 Què és un virus.....	10
2.1 Mecanismes d'infecció dels virus	10
3 Virus del Papil·loma Humà.....	13
3.1 Què és?	13
3.1.1 Què infecta?	13
3.1.2 Mètode de transmissió.....	13
3.2 Parts del VPH	13
3.3 Tipus de VPH.....	15
3.4 Resposta immunitària contra el VPH	16
4 Les lesions cervicals	18
4.1 Introducció al càncer.....	18
4.2 Anatomia Cervical.....	18
4.3 Histologia de l'epiteli escamós	18
4.4 Càncer cervical	19
4.4.1 Estadis segons FIGO.....	20
4.5 Etiopatogènia.....	21
4.6 Diagnòstic.....	24
4.6.1 Cribratge.....	24
4.6.2 Proves de detecció	26
4.6.3 Resultat de les proves de detecció	27
4.7 Tractament	28
4.7.1 Estadis anatomopatològics	28

4.7.2	Tractament per la displàsia	29
4.7.3	Tractament pel carcinoma <i>in situ</i>	29
5	Vacunació	31
5.1	En què consisteix?	31
5.2	Fàrmacs	32
5.3	Via i zona d'administració	32
5.4	Eficàcia	32
5.5	Efectes secundaris de la vacuna	33
5.6	La no vacunació	33
5.7	Preu de la vacuna	33
5.7.1	A qui va destinada i a qui està finançada	34
6	Prevenció i epidemiologia	35
7	Part pràctica	43
7.1	Consulta ginecològica amb una especialista	43
7.2	Enquesta	44
7.2.1	Objectius	44
7.2.2	Disseny de l'enquesta	44
7.2.3	Anàlisi dels resultats	47
7.2.4	Conclusions	52
8	Conclusions	53
9	Agraïments	54
10	Annex. Formulari <i>Google Forms</i>	55
11	Referències	60

Resumen

El Virus del Papiloma Humano (VPH) es el virus de transmisión sexual más frecuente, y afecta tanto a mujeres como hombres. En el año 2007 en Cataluña se empezó a vacunar contra este virus masivamente a las personas de sexo femenino de entre los 11 y 12 años. Fue entonces cuando hubo una "explosión" de información hacia la población en referencia a este virus. Desde entonces se pueden conseguir muchas referencias en las redes sociales e Internet, e información en los centros de salud. Sin embargo, a pesar de toda la información disponible, todavía hay muchos casos de infección por este virus. Es muy importante profundizar sobre este virus porque puede llegar a causar enfermedades como algunos tipos de cánceres, entre ellos el cáncer cervical. En este trabajo de investigación he relacionado el VPH con el cáncer cervical. Para ello, he resumido las bases teóricas de los virus y cómo estos pueden llegar a causar una lesión en las células epiteliales del cérvix. La parte más analítica del trabajo se ha centrado en los métodos de cribado, prevención del contagio y epidemiología. A nivel práctico se ha presentado la elaboración de una encuesta para analizar el grado de conocimiento del VPH y su prevención. Las conclusiones se han centrado en la detección de la falta de información sobre el virus y los riesgos que este comporta.

Abstract

The Human Papillomavirus (HPV) is the most common sexually transmitted virus, and affects both women and men. Since 2007, in Catalonia, most girls from 11 to 12 years of age have been vaccinated against this virus. Since that year, there has been an "explosion" of information towards the population in reference to this virus. A lot of data has been provided on social networks, the Internet and in health centers. However, despite all the information available, there are still many cases of infection caused by this virus. It is very important to intensify our efforts on the knowledge on this virus, because it can cause diseases such as some types of cancers, including cervical cancer. In this research I have related HPV with cervical cancer. To do this, I have summarized the theoretical basis of viruses and the way they can cause an anomaly to the epithelial cells of the cervix. The most analytical part of the work has been focused on screening methods to prevent cervical cancer, contagion prevention and epidemiology. As a practical part of the work, I have included the details of a survey, carried out to analyze the degree of knowledge of HPV and its prevention. The main conclusions have been aimed at describing of the lack of information in our society, both about the virus and the risks that it represents.

1 Introducció i Motivació

El Virus del Papil·loma Humà (VPH) és un virus de **transmissió sexual** que afecta tant als homes com a les dones. Des de l'any 2007 a Catalunya es vacuna contra aquest virus massivament a les persones de sexe femení d'entre 11 i 12 anys. Va ser llavors quan va haver una “explosió” d'informació cap a la població en referència a aquest virus. Actualment hi ha moltes dades a les xarxes i als centres de salut, però malgrat això encara ara hi ha molta incidència dels efectes d'aquest virus.

La transmissió sexual com a factor de risc per al desenvolupament del càncer cervical va ser descrita a l'any 1942 per Domenio Rigoni-Stern. No va ser, però, fins a l'any 1983 que es va relacionar el VPH com a causa del càncer cervical. Harold zur Hausen va ser l'investigador guardonat amb el premi Nobel per relacionar el VPH i el càncer [1].

A l'any 1925 es van introduir les primeres proves diagnòstiques amb la finalitat de facilitar el diagnòstic avançat del càncer del tracte genital inferior femení en la fase més inicial possible.

Les eines de diagnòstic i prevenció ja existeixen doncs per a la infecció d'aquest virus, però, veient les dades epidemiològiques, m'he adonat que encara hi ha molt a fer en quant a conscienciar de què és capaç aquest virus i entendre que es pot prevenir el seu contagi.

En aquest treball de recerca m'ha semblat interessant relacionar el càncer cervical i el VPH, i un cop finalitzat el treball, m'he adonat que tot i que hi ha molta informació accessible tant del virus com del càncer cervical, no crec que aquesta informació arribi a la major part de la gent abans de contraure el virus o estar en una situació de risc.

La doctora Pilar Tajada, metgessa especialista en Ginecologia i Obstetrícia, en l'article [2], en relació a la infecció pel VPH, explica “*Se considera la infección de transmisión sexual más frecuente, ya que hasta el 80% de las personas han estado en contacto con este virus alguna vez en su vida, y más del 50% de los hombres y mujeres sexualmente activas estarán infectados en algún momento*”. Abans de començar aquest treball de recerca, si m'haguessin preguntat si es tractava d'un virus freqüent i a quantes persones afectava, amb tota seguretat no hauria encertat, pensava que la incidència era molt més baixa. Crec rellevant que cal conscienciar-nos i avaluar en detall, com aquestes infeccions poden arribar a tenir unes conseqüències rellevants en quant a malalties com n'és el càncer cervical.

1.1 Objectius

Els objectius que em vaig marcar en el desenvolupament d'aquest treball de recerca van ser els següents:

- ▶ Entendre què és un virus i el mecanisme d'infecció.
- ▶ Estudiar concretament el Virus del Papil·loma Humà (VPH).
- ▶ Relacionar el VPH amb diferents tipus de càncer.
- ▶ Estudiar el càncer de cèrvix o càncer cervical.
- ▶ Elaborar la informació rellevant del VPH i del càncer cervical.
- ▶ Estudiar i prendre consciència dels mecanismes de prevenció del càncer cervical.
- ▶ Veure de primera mà la tasca dels professionals de la salut en aquest àmbit.
- ▶ Valorar el grau de coneixement de les persones sobre el virus i la prevenció d'infecció mitjançant l'elaboració d'una enquesta.
- ▶ Analitzar la informació i dades relacionades.

1.2 Metodologia i Estructura de la memòria

Per tal de portar a terme el meu treball de recerca i intentar assolir els objectius proposats he realitzat una sèrie de tasques seguint la següent metodologia. En primer lloc vaig consultar moltes fonts d'informació i bases de dades rellevants sobre el tema, recollides al capítol de Bibliografia i Referències. La primera font d'informació utilitzada va ser la documentació del “Curso de Formación Continuada. Prevención del Cáncer Cervical: Vacunación y Colposcopia” [3]¹ en format paper que una professional de la salut en l'àmbit del VPH em va donar. Vaig completar aquesta documentació amb el recull de Guies de la “Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC)” que es poden trobar en format electrònic a [4]². Aquestes guies són amb les que treballen dia a dia aquests especialistes. La consulta de fonts d'informació m'ha servit per aprendre a nivell teòric els conceptes del VPH, les lesions cervicals i especialment com un virus pot acabar fent que es desenvolupi un càncer (capítols 1 a 5). A més a més, les bases de dades consultades m'han permès elaborar tota una sèrie de taules i figures per fer un estudi sobre la relació entre el cribratge i l'afectació per càncer cervical a nivell mundial, recollit en el capítol 6. Aquesta part no l'he inclosa en el capítol de part pràctica, però ha representat una gran recerca d'informació i anàlisi.

¹ Al llarg del text no he referenciat especialment aquest curs ja que l'he utilitzat de forma general en la major part del treball de recerca.

² Al llarg del text no he referenciat específicament aquestes guies ja que les he utilitzat de forma general en la major part del treball de recerca.

Per poder entendre i aprofundir en la temàtica, he plantejat dues parts pràctiques, la primera ha estat anar a una consulta mèdica amb una especialista, i la segona fer una enquesta, ambdues recollides en el capítol 7.

Finalment he extret, de tota la informació, el més rellevant per poder extreure les conclusions del treball (capítol 8). A l'Annex (capítol 10) he inclòs el formulari de l'enquesta del capítol 7, i el recull de totes les referències utilitzades es troben al capítol 11.

2 Què és un virus

Els virus són **microorganismes** causants de diverses malalties. Actuen introduint-se com a paràsit dins d'una **cèl·lula hoste**, a la qual s'adhereixen i introdueixen el seu genoma víric per a poder-se reproduir, infectant així la cèl·lula.

La **càpsida** és la part externa dels virus i està formada per proteïnes anomenades capsòmers. Té la funció de protegir l'àcid nucleic de l'interior, DNA o RNA, i serveix per a poder-se unir a la cèl·lula que infectarà. El conjunt de la càpsida i del material genètic de l'interior s'anomena **nucleocàpsida**.

Els virus són de dimensions molt petites, d'entre **20 i 300 nm**. És per aquesta raó que només es poden observar amb un microscopi electrònic.

No podem considerar que estiguin dins del grup d'éssers vius ja que no poden realitzar les funcions vitals de manera autònoma, donat que per reproduir-se necessiten infectar una cèl·lula hoste. Poden replicar-se utilitzant-les ja que els virus tenen el mateix codi genètic que les cèl·lules de l'hoste, en aquest cas, humanes. No són autopoietics, ja que no duen a terme cap reacció metabòlica, és a dir, no intercanvien energia ni matèria amb el medi.

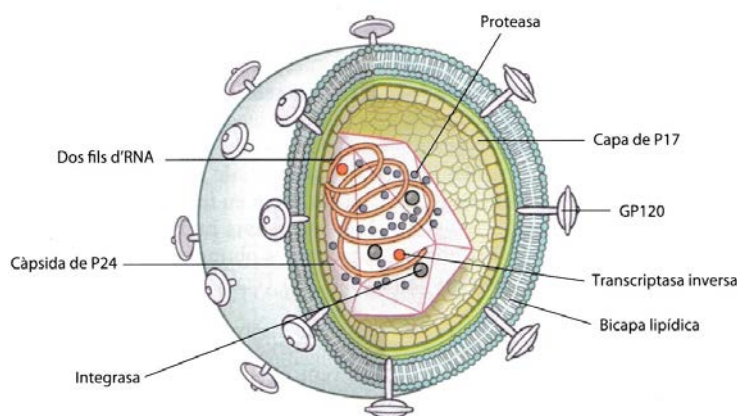


Figura 1. Estructura tridimensional del virus de la sida. Font: [5].

2.1 Mecanismes d'infecció dels virus

El primer pas en la infecció causada per un virus és el **reconeixement**. Un virus animal té molècules de superfície que li permeten unir-se a receptors en la membrana de la cèl·lula hoste. Una vegada unit a la cèl·lula, els virus animals poden entrar dins la cèl·lula de diferents formes: per **endocitosi**, on la membrana s'enfonsa cap a dins de la cèl·lula; o, en el cas de virus amb embolcall lipídic, **fusionant la seva membrana** amb la de la cèl·lula i alliberant la càpsida dins. El VPH és un exemple de virus sense embolcall. Com es pot veure a la Figura 2, un cop el virus s'ha introduït a la cèl·lula, es separen la càpsida i l'àcid nucleic. Amb

l'energia, les biomolècules i els orgànuls de la cèl·lula, els virus fabriquen còpies del material genètic i de la càpsida. Una vegada fabricats, s'uneixen mitjançant un procés anomenat autoacoblament, formant així nous virus. Finalment, aquests surten de la cèl·lula causant la mort d'aquesta [6].

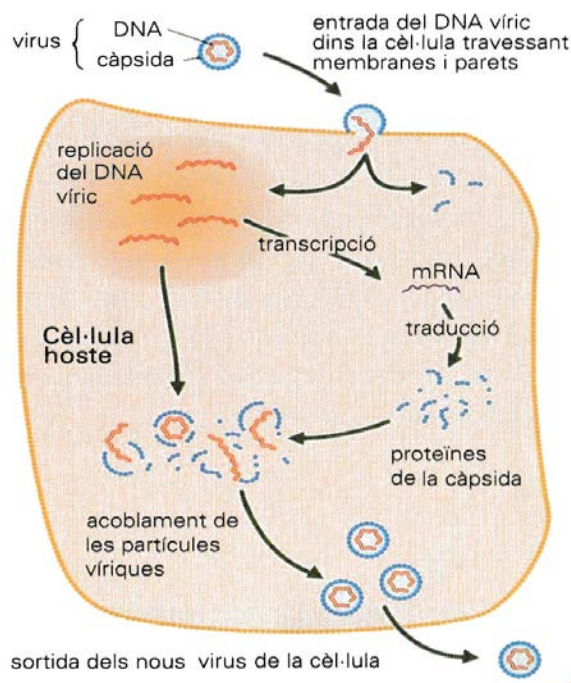


Figura 2. Diagrama general del mecanisme d'infecció d'un virus. Font: [7].

El mecanisme explicat anteriorment és el dels virus que segueixen el **cicle lític**, els quals destrueixen la cèl·lula hoste quan ja s'han reproduït i marxen com es representa a la part esquerra de la Figura 3. En canvi, en el **cicle lisogènic** representat a la part dreta de la Figura 3, la cèl·lula segueix duent a terme les seves funcions malgrat la presència del virus. Els gens del virus s'incorporen al genoma de la cèl·lula que infecten però no es manifesten. Quan el material genètic de la cèl·lula es duplica també ho fa el víric, per tant, les cèl·lules resultants de la divisió també tindran el material genètic del virus. L'aparició d'un estímul determinat pot causar la separació del material genètic del virus i de la cèl·lula, començant així el cicle lític.

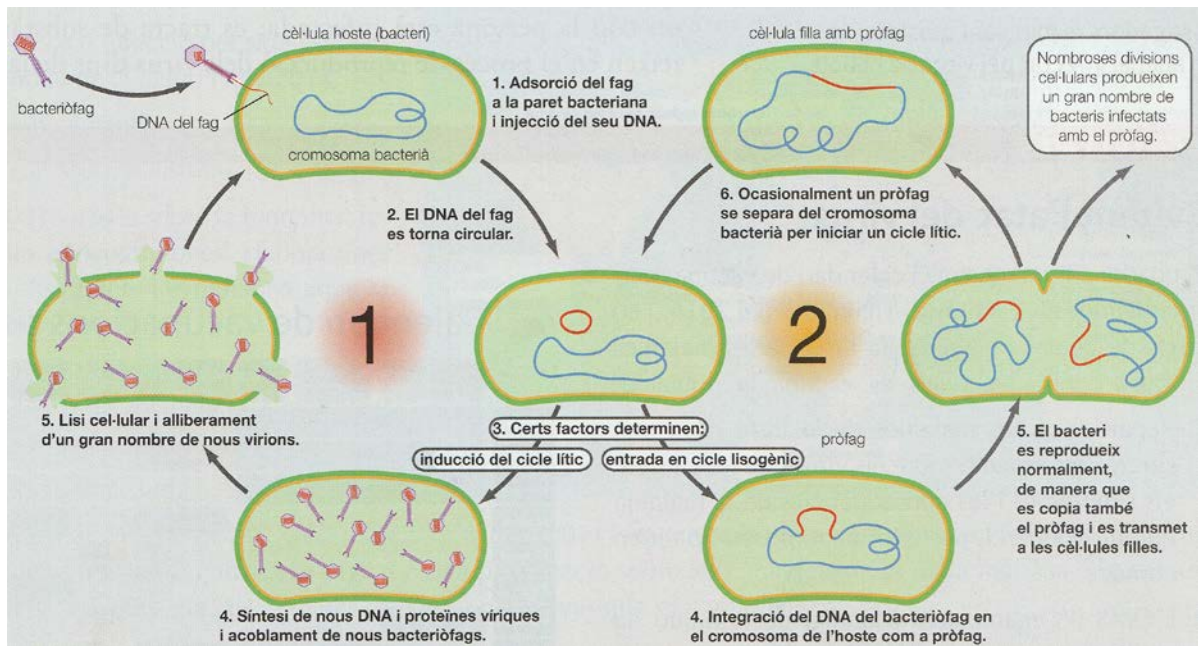


Figura 3. Cicle lític i lisogènic d'un virus. Font: [7].

Un cop introduït el concepte de què és un virus i quins mecanismes té per infectar una cèl·lula sana, en el següent capítol em centraré en el Virus del Papil·loma Humà (VPH).

3 Virus del Papil·loma Humà

3.1 Què és?

El Virus del Papil·loma Humà o VPH, és un virus de la família *Papovaviridae*. És un tipus de virus d'**ADN** circular bicatenari amb uns 8000 parells de bases. Els virus d'ADN bicatenari són aquells que tenen el material genètic format per ADN de doble cadena i es repliquen utilitzant l'ADN polimerasa i no l'ARN.

El VPH pot causar lesions i anomalies en les cèl·lules del teixits les quals poden arribar a esdevenir malignes i cancerígenes. Les malalties que poden aparèixer arrel d'una infecció per aquest virus van des de condilomes fins a càncers com de vulva, vagina, penis, anus, cèrvix, boca i gola. En aquest treball em centraré en el càncer cervical, explicant la progressió i l'aparició d'aquest.

3.1.1 Què infecta?

El VPH infecta les **capes basals de l'epiteli cutani o mucós**, i es replica paral·lelament a la maduració d'aquest. La infecció es produeix a través de micro-traumatismes en l'epiteli escamós, mentre que les partícules virals que queden a la superfície de l'epiteli s'eliminen de forma mecànica quan es desprenen les capes superficials.

3.1.2 Mètode de transmissió

És un virus de **transmissió sexual**, que es contagia quan els genitals entren en contacte amb els genitals o la boca i la gola d'una altra persona. El VPH es pot transmetre fins i tot sense que hi hagi ejaculació i sense que el penis penetri a la vagina, l'anus o la boca.

3.2 Parts del VPH

El VPH té una càpsida icosaèdrica no envolcallada formada per proteïnes [8]. Com he explicat abans, els virus sense embolcall "prenen en préstec" un tros de la membrana de la cèl·lula hoste a l'entrar o sortir de la pròpia cèl·lula. El VPH mesura d'entre 45 a 55 nm de diàmetre, i té 9 o 10 regions codificants o zones obertes de lectura també anomenades Open Reading Frames (ORFs). Aquestes ORFs són seqüències de nucleòtids que codifiquen proteïnes no estructurals com enzims.

Funcionalment, el genoma del VPH es pot dividir en 4 regions diferents:

- ▶ La conformada pels gens E1, E2 i E4, que regulen la **replicació** i la **transcripció** del virus.
- ▶ La regió constituïda pels gens E5, E6 i E7, que codifiquen proteïnes amb alt poder oncogènic.
- ▶ La regió LCR (Long Control Region), on es localitzen les seqüències d'ADN que contenen els promotors i llocs d'iniciació de la replicació del genoma viral.
- ▶ La regió conformada pels gens estructurals L1 i L2, que codifiquen les **proteïnes** que formen la **càpsida**. D'entre aquestes trobem la proteïna L1, que constitueix el 80% de la càpsida del VPH i està formada per 504 aminoàcids. És la proteïna més present ja que té un paper molt important a l'hora d'infectar la cèl·lula hoste.

La Taula 1 resumeix les diferents parts del genoma del VPH.

Gens precoços	E1	Replicació del genoma
	E2	Replicació, transcripció, segregació, encapsidació del genoma. Regulació de l'expressió gènica cel·lular. Cicle cel·lular i regulació de l'apoptosi.
	E4	Remodela la xarxa de citoqueratines. Detenció del cicle cel·lular.
	E5	Control del creixement i la diferenciació cel·lulars. Modulació immunològica.
	E6	Oncoproteïna. Inhibeix l'apoptosi i la diferenciació. Regula la forma cel·lular, polaritat, mobilitat i senyalització.
	E7	Control del cicle cel·lular. Controla la duplicació del centrosoma.
Regió llarga de control	LCR	On es localitzen les seqüències d'ADN que contenen els promotors i llocs d'iniciació de la replicació del genoma viral
Gens tardans	L1	Proteïna principal de la càpsida.
	L2	Proteïna secundària de la càpsida.

Taula 1. Parts del genoma del VPH. Font pròpia.

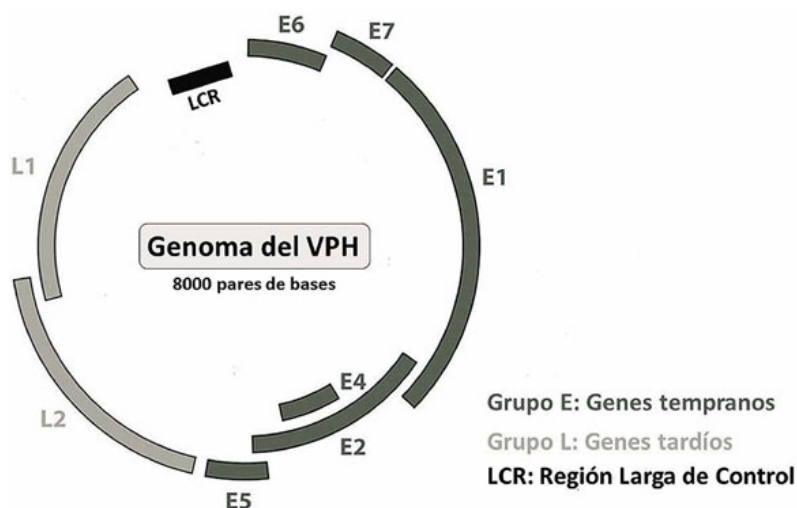


Figura 4. Estructura bàsica del genoma del VPH d'alt risc. Font : [9].

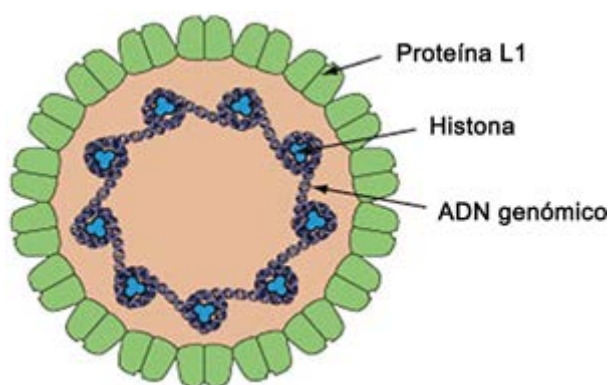


Figura 5. Diagrama del VPH. Font: [10].

A la Figura 4 es mostra l'estructura bàsica del genoma del VPH explicada anteriorment, mentre que a la Figura 5, s'observa la proteïna principal de la càpsida L1, així com el genoma viral empaquetat amb histones cel·lulars.

3.3 Tipus de VPH

Existeixen dues categories de VPH: el de **baix risc** (tipus més freqüents 6 i 11) també anomenat **VPH-BR**, que causa berrugues genitals; i el VPH **d'alt risc** (tipus més freqüents 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 66) també anomenat **VPH-AR**, que pot causar lesions i diversos tipus de càncer, d'entre ells el càncer de cèrvix. Els de baix risc poden causar unes 200 lesions epitelials benignes a diferència dels d'alt risc que causen diferents lesions malignes. No obstant, amb el temps una infecció amb un de baix risc pot degenerar en una lesió maligna si no es tracta. És per això, que donat l'elevat percentatge d'infeccions, és important incidir molt en la prevenció.

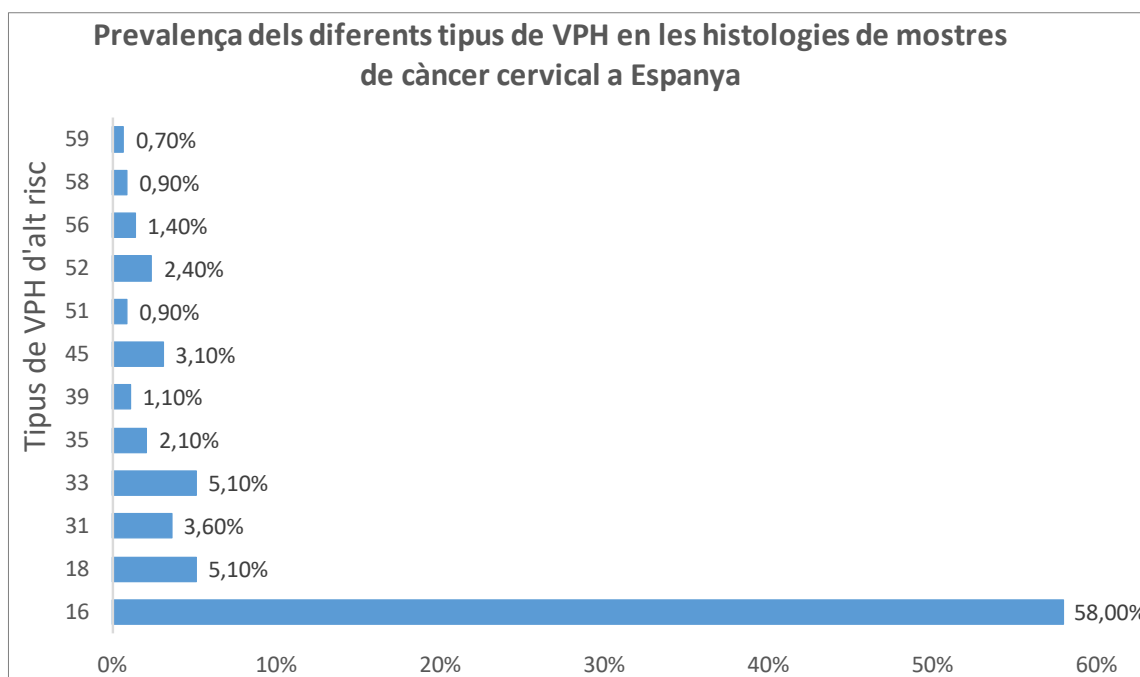


Figura 6. Prevalença del VPH en funció del seu tipus, tots relacionats amb el càncer cervical. Font pròpia a partir de la base de dades [11].

A la Figura 6 es mostra com, en histologies de mostres de càncer cervical a Espanya, el 58% d'elles tenen present el VPH del tipus 16.

3.4 Resposta immunitària contra el VPH

En aquesta secció explico quin paper juga el nostre sistema immunitari per eliminar o deixar en un estat latent el virus. Tant les dones com els homes poden ser portadors asimptomàtics i poden transmetre la infecció per via de contacte sexual.

Després d'infectar-se amb el VPH, la **immunitat innata** i **adaptativa** s'activen per tal d'eliminar el virus. Primer s'activa la immunitat innata i aquesta intenta eliminar el virus. La immunitat innata és una **resposta ràpida** i actua sense necessitat d'haver estat exposat a l'antigen i és **inespecífica**, és a dir, ataca qualsevol antigen. Les cèl·lules que la constitueixen són els macròfags, les cèl·lules NK (Natural Killer), citocines, neutròfils, basòfils, eosinòfils i mastòcits. És la primera en actuar i **no genera memòria immunològica**. Si tot i així, el virus aconsegueix "passar", s'activa la immunitat adaptativa. Aquesta és la immunitat que hem **adquirit**, i proporciona una resposta **específica**, és a dir, només ataca els antígens als quals ha estat exposats anteriorment. Aquest sistema està constituït per dos tipus de defenses: limfòcits B (cèl·lules productores d'anticossos, que són glicoproteïnes que s'adhereixen als antígens), i els limfòcits T (que regulen l'activitat dels limfòcits B i destrueixen les cèl·lules infectades). Els anticossos són proteïnes específiques per a cada antigen, i estan produïts

pels limfòcits B, els quals han estat estimulats pels limfòcits T. Els anticossos presenten una zona de reconeixement específic que s'uneix a una part de l'antigen.

Una vegada el VPH ha penetrat a l'epiteli és reconegut i capturat per les cèl·lules dendrítiques o de Langherans, que actuen com a cèl·lules presentadores d'antígens (CPA) i constitueixen la connexió cel·lular entre el sistema immunitari innat i adaptatiu.

En el cas de que el virus aconsegueixi entrar a la cèl·lula, la **immunitat cel·lular** controla la infecció, però no és capaç d'eliminar-la completament i es manté un baix nombre de còpies, en aquest cas, del VPH. Aquest tipus d'infecció s'anomena **infecció latent**. El virus pot romandre en aquest estat indetectable i és capaç de reactivar-se uns anys després.

4 Les lesions cervicals

Una lesió cervical és una anomalia de les cèl·lules del cèrvix que pot arribar a donar lloc a un càncer cervical. És per aquesta raó que he cregut rellevant fer una petita introducció al càncer en aquest capítol. Per situar el càncer cervical, després s'introdueix l'anatomia cervical per finalment explicar el càncer cervical.

4.1 Introducció al càncer

El terme càncer engloba un gran grup de malalties que es caracteritzen pel desenvolupament de **cèl·lules anormals** que segueixen un **procés descontrolat en la divisió de la cèl·lula**. Les cèl·lules normals es divideixen i moren durant un període de temps programat, però les cèl·lules canceroses, degut a mutacions en el material genètic, perden la capacitat per morir, fent així que es divideixin indefinidament. És això el que acabarà causant un tumor o un nòdul. Si el tumor és capaç d'envair altres teixits i propagar-se per altres òrgans s'anomena un tumor cancerós o maligne.

4.2 Anatomia Cervical

Com es mostra a la Figura 7, el cèrvix està situat a la part baixa de l'úter, i és la part del sistema reproductor femení que el comunica amb la vagina. A la Figura 8 es mostren les diferents parts del cèrvix.

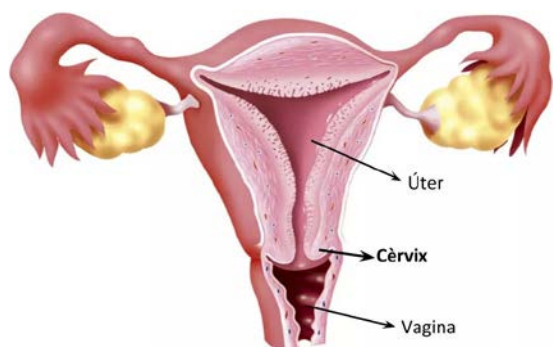


Figura 7. Sistema reproductor femení.

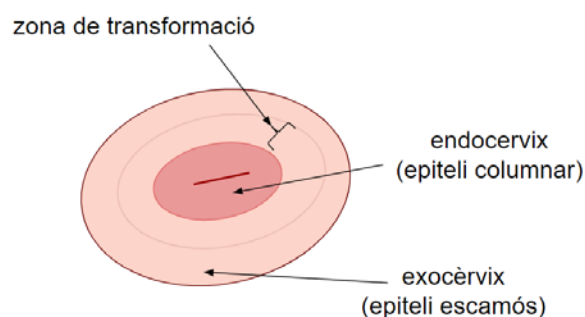


Figura 8. Parts del cèrvix. Font pròpia.

4.3 Histologia de l'epiteli escamós

La histologia és l'estudi de l'anatomia microscòpica de les cèl·lules i dels teixits. Es realitza examinant una fina secció del teixit sota un microscopi.

La porció **ectocervical** (també coneguda com **exocèrvix**) està composta d'una barreja de teixit fibrós, muscular i elàstic, i revestit per un epiteli escamós estratificat no queratinitzat, similar al de la vagina, que en edat reproductiva és ric en glicogen per efecte hormonal. Està

dividit en cinc capes: capa basal, capa parabasal, capa mitjana, capa superficial i capa de descamació. La capa **basal** (C1) està composta de cèl·lules amb escàs citoplasma, nuclis oval i cromatina densa, i és responsable de la contínua renovació de l'epiteli. Més a dalt es troben les cèl·lules **parabasals** (C2), que són més grans que les basals per un augment en el seu citoplasma. La capa **mitjana** (C3) està composta per cèl·lules amb citoplasma més abundant i nucli més petit. La capa **superficial** (C4) conté les cèl·lules més madures, amb cèl·lules de citoplasma abundant, i nuclis regulars. Per últim, a la superfície hi ha la capa de **descamació** (C5), on les cèl·lules són planes i tenen un nucli molt petit. La Figura 9 mostra les capes de l'epiteli escamós.

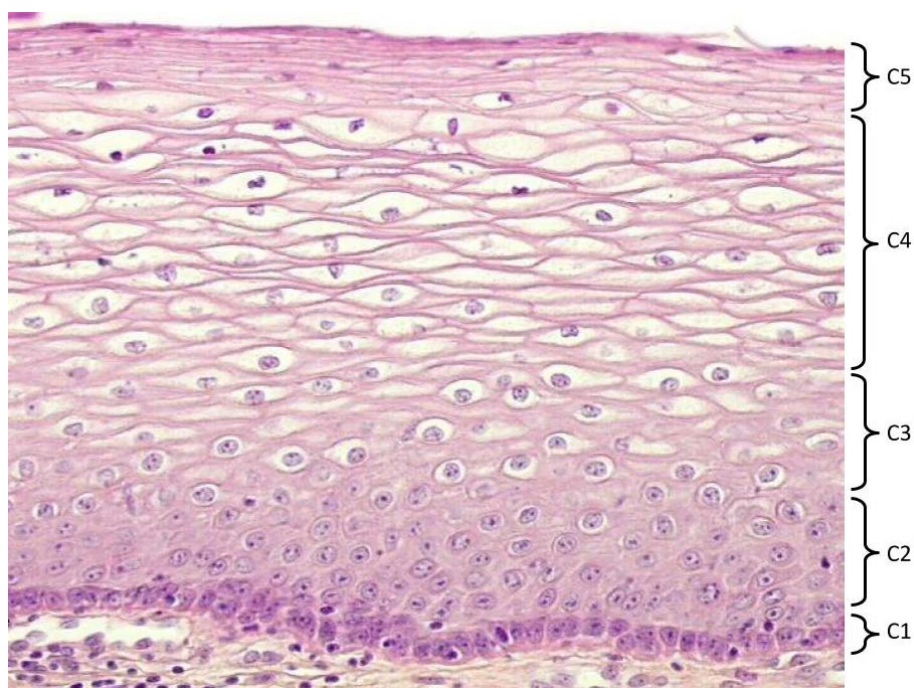


Figura 9. Capes de l'epiteli escamós. Editada a partir de [12].

4.4 Càncer cervical

La majoria dels càncers cervicals són carcinomes de les cèl·lules escamoses de l'epiteli cervical, el qual és aquell que comença a les cèl·lules escamoses. Les cèl·lules escamoses són cèl·lules primes i planes que es troben al teixit que forma la superfície de la pell, el revestiment dels òrgans buits del cos i el revestiment dels aparells respiratori i digestiu.

La gran majoria de les persones amb càncer cervical han estat infectades pel VPH, però no totes les persones infectades amb VPH patiran càncer cervical, ja que en la majoria dels casos la infecció acaba desapareixent de manera espontània. Només 2 tipus de VPH d'alt risc oncogènic, el 16 i 18, provoquen aproximadament el 70% dels càncers cervicals, i altres

10 tipus causen el 25-35% dels casos restants. Més endavant s'explica per què el virus pot fer que es desenvolupi un càncer.

El càncer es pot estendre locorregionalment (és a dir, en els teixits adjacents al tumor d'origen) o pot disseminar a través del sistema limfàtic o sanguini. El pas al sistema limfàtic es tradueix amb l'aparició de malaltia als ganglis limfàtics. El pas de cèl·lules a la sang confereix al tumor la capacitat d'afectar òrgans a distància.

L'estadi del tumor es determina en funció de la **localització** i **mida del tumor**, la presència de **ganglis afectats**, i la **disseminació** a distància. La determinació de l'estadi es fa en el moment del diagnòstic i durant l'evolució de la malaltia, i en determina el tractament i la supervivència. A continuació explico els estadis del càncer cervical.

4.4.1 Estadis segons FIGO

La malaltia es pot dividir en estadis [13] per així classificar cada situació i poder ser tractada basant-se en uns criteris, malgrat que cada cas és diferent. Hi ha diversos sistemes de determinació dels estadis com són el TNM (Classification of Malignant Tumors) i el FIGO (Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique). Pel cas del càncer cervical el que es fa servir majoritàriament és el sistema FIGO, on els estadis van del 0 (major supervivència) al IV (menor supervivència). A continuació explico els detalls de cadascun d'ells.

4.4.1.1 Estadi 0 o carcinoma *in situ*

A l'estadi 0 conegut com a carcinoma *in situ*³, es troben cèl·lules anormals només en el revestiment més intern del cèrvix.

4.4.1.2 Estadi I

A l'estadi I el càncer només es troba en el cèrvix. Es divideix en els estadis IA i IB segons la quantitat de tumor que es trobi.

- ▶ IA: Es detecta una quantitat petita de càncer en els teixits del coll uterí. L'estadi IA es divideix en els estadis IA1 i IA2, d'acord amb la mida del tumor:
 - ▶ A l'estadi IA1, el càncer no es troba a més de 3mm de profunditat i no mesura més de 7 mm d'ample.
 - ▶ A l'estadi IA2, el càncer es troba entre 3 mm i 5 mm de profunditat, i no mesura més de 7 mm d'ample.

³ Locució que significa "en el lloc mateix".

- ▶ IB: L'estadi IB es divideix en estadis IB1 i IB2 segons la mida del tumor.
 - ▶ A l'estadi IB1 el tumor només es pot veure amb un microscopi i mesura més de 5 mm de profunditat i més de 7 mm d'ample o es pot veure sense un microscopi però no mesura més de 4 cm.
 - ▶ A l'estadi IB2 el càncer es pot veure sense microscopi i mesura més de 4 cm.

4.4.1.3 Estadi II

A l'estadi II, el tumor es dissemina més enllà de l'úter. L'estadi II es divideix en els estadis IIA i IIB, segons el lloc on es va disseminant el càncer.

- ▶ IIA i IIB: Als estadis IIA i IIB el càncer s'estén més enllà de coll uterí fins als dos terços superiors de la vagina, però no als teixits que envolten l'úter. L'estadi IIA es divideix en els estadis IIA1 i IIA2, segons la mida del tumor.
 - ▶ A l'estadi IIA1, el tumor es pot veure sense un microscopi i no mesura més de 4 cm.
 - ▶ A l'estadi IIA2, el tumor es pot veure sense un microscopi i mesura més de 4 cm.

4.4.1.4 Estadi III

A l'estadi III el càncer es dissemina al terç inferior de la vagina, es pot haver disseminat a la paret de la pelvis, i pot haver causat problemes en els ronyons. Es divideix en els estadis IIIA i IIIB depenent de fins on s'hagi disseminat el càncer.

- ▶ IIIA: El tumor ocupa tota la vagina però no la paret de la pelvis.
- ▶ IIIB: El càncer es dissemina fins la paret pelviana o el tumor esdevé prou gran per bloquejar els urèters. El bloqueig pot fer que el ronyó s'engrandeix o deixi de funcionar.

4.4.1.5 Estadi IV

A l'estadi IV el càncer es va disseminant més enllà de la pelvis fins i tot a altres parts de el cos. Es divideix en els estadis IVA i IVB, segons fins on es dissemina el càncer.

- ▶ IVA: El càncer s'estén fins a òrgans propers com la bufeta.
- ▶ IVB: S'estén a qualsevol part del cos.

4.5 Etiopatogènia

L'etiopatogènia és l'origen o **causa** del desenvolupament d'una patologia. En el cas del càncer cervical, el VPH n'és la causa principal. Això no vol dir que totes les persones que han patit una infecció pel VPH acabin desenvolupant un càncer, ja que habitualment el virus acaba desapareixent amb el temps gràcies al sistema immunitari tal i com s'ha explicat anteriorment.

Crec important explicar a continuació el procés detallat per entendre com i per què un virus pot acabar causant un càncer.

El **cicle cel·lular** és la seqüència d'esdeveniments pel que passa una cèl·lula des de que es forma per mitosi fins que es divideix. Durant la interfase té lloc el creixement cel·lular (**G1**), després la cèl·lula duplica el seu material genètic (**S**) i es prepara per a fer la següent divisió (**G2**). Finalment, la cèl·lula fa mitosi i citocinesi per a donar lloc a dues cèl·lules genèticament idèntiques. En les cèl·lules sanes, hi ha una **regulació** que controla el pas d'una fase a la següent mitjançant proteïnes com **p53** i **Rb**. Si es detecta algun error en el cicle o en la cèl·lula, es repara, i si l'acumulació d'aquests és irreparable, la cèl·lula formada és eliminada mitjançant un procés de mort cel·lular programada anomenat apoptosi.

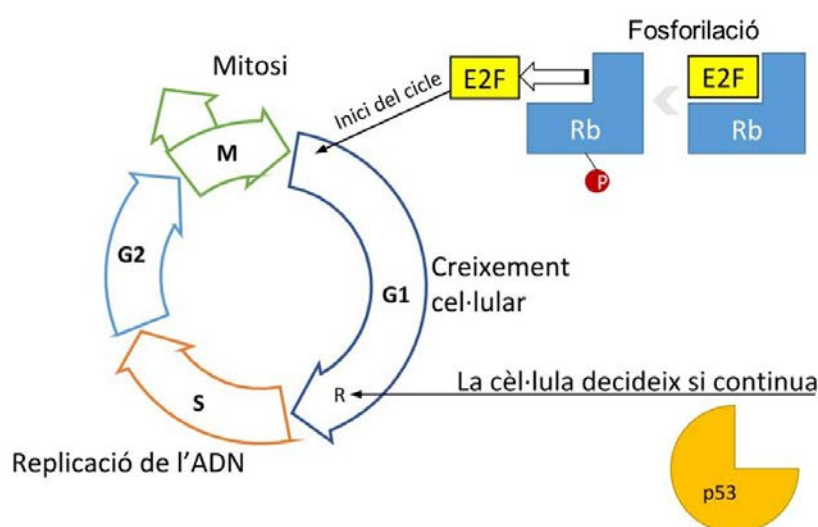


Figura 10. Cicle cel·lular normal. Font pròpia.

La funció de la proteïna retinoblastoma (Rb), que és una **proteïna supressora de tumors**, és regular negativament la proliferació del cicle cel·lular. Això ho fa modulant la concentració de la proteïna E2F, alliberant-la al ser fosforilada i iniciant així el cicle cel·lular. Com es mostra a la Figura 11a, en condicions normals el gen E2 s'encarrega de suprimir l'expressió dels gens E6 i E7 mitjançant l'acció reguladora negativa de la regió LCR. El gen E2 activa LCR, el qual inhibeix l'expressió de E6 i E7. Quan el DNA del virus s'integra al de la cèl·lula hoste això pot canviar ja que pot ser que s'integri mitjançant el gen E2, dividint-lo i fent que perdi així la seva funció. Com es veu representat a la Figura 11b, quan passa això, la regió LCR es veu afectada i impedeix la inhibició dels **oncogenes** E6 i E7, causant una sobreexpressió d'aquests i per tant, de les seves proteïnes oncogèniques.

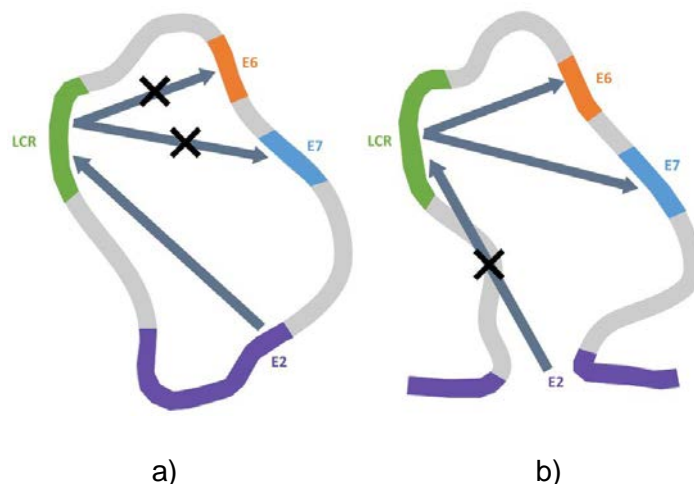


Figura 11. a) Regió LCR dels VPH-AR regula la transcripció dels gens E6 i E7. b) Integració de l'ADN viral en el genoma de les cèl·lules mitjançant el gen E2, provocant la sobreexpressió de les proteïnes oncogèniques per desregulació dels gens E6 i E7. Font pròpia.

L'oncoproteïna E7 bloqueja el mecanisme d'inhibició del cicle cel·lular en fase G1/S al degradar la proteïna Rb i fer que s'alliberi el factor de transcripció E2F. L'oncoproteïna E6 s'encarrega de degradar la proteïna p53 que s'encarregaria de programar la mort de les cèl·lules en cas de començar el cicle en excés. És a dir, els gens E6 i E7 són capaços de traduir proteïnes que tenen la capacitat de bloquejar i degradar les proteïnes encarregades de la regulació del cicle cel·lular (Rb i p53). A conseqüència d'això, la cèl·lula és incapaç de reparar els errors genètics i de programar la mort cel·lular d'aquesta, causant així, un estat de susceptibilitat a la futura transformació neoplàsica.

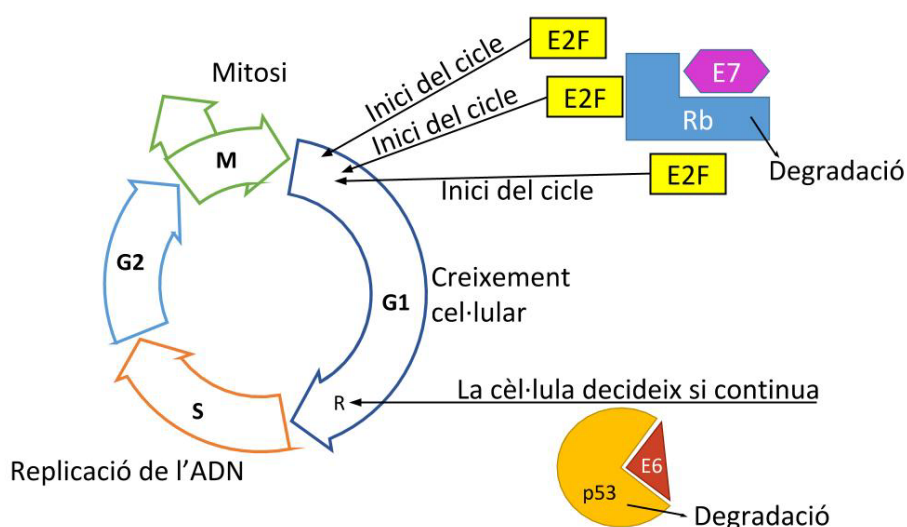


Figura 12. Alteració del cicle cel·lular per la infecció pel VPH. Font pròpia.

Recentment s'estan estudiant els pocs casos de càncer cervical que no estan causats pel VPH. Alguns estudis conclouen que aquests casos acostumen a ser més agressius i tenen un **pitjor pronòstic** [14, 15].

Alguns dels factors que fan més susceptible a una persona infectada a patir-ne un són: el tabaquisme, el sobrepès i el consum prolongat d'anticonceptius per via oral.

4.6 Diagnòstic

Normalment, la infecció pel VPH no produeix cap símptoma ni molèstia, per tant la persona infectada no és conscient que pateix la seva infecció, i per això la importància del **cribratge** que explico més endavant. El 90% de les infeccions es curen de manera espontània gràcies a la intervenció del sistema immunitari tal i com he explicat anteriorment, i no cal fer cap tractament per a curar-ho. No obstant això, el virus pot romandre en un estat latent i indetectable, i això fa que sigui possible que es reactivi uns anys després i pugui causar lesions.

4.6.1 Cribratge

El cribratge en l'àmbit de la medicina es refereix a l'estratègia utilitzada en una població per detectar una malaltia de la qual els afectats no en mostren símptomes. En aquesta secció ens referirem al cribratge per a la detecció del VPH i de les malalties que pot causar, com el càncer cervical.

L'objectiu principal del cribratge en el càncer cervical és **reduir-ne la incidència i la mortalitat**. Idealment, el cribratge ha d'identificar les persones afectades amb infeccions pel VPH o lesions cervicals precursors amb major risc d'acabar desenvolupant un càncer, i evitar la detecció i tractament innecessari de lesions intraepitelials no progressives o lesions benignes associades a infeccions transitòries per VPH. El cribratge mitjançant citologia cada 3-5 anys en programes d'alta qualitat redueix la incidència del càncer.

El cribratge es fa a persones amb aparell reproductor femení d'entre 25 i 65 anys que són o han estat sexualment actives. La prova que es fa servir per aquest cribratge és la **citologia cervicovaginal** (també anomenada frotis de Papanicolau) que consisteix a extreure una mostra de les cèl·lules de la vagina i del coll uterí en una revisió ginecològica habitual.

Aquesta tècnica s'utilitza fonamentalment per al diagnòstic de les lesions precursors de càncer de coll d'úter o del mateix càncer de coll d'úter, tot i que també permet el diagnòstic d'infeccions. Per a detectar el més aviat l'aparició de lesions, l'Organització Mundial per la Salut (OMS) recomana realitzar una citologia cada 3 anys, i així està recollit en el Pla de Salut del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya. Les persones majors de 30 anys

presenten una menor prevalença d'infecció pel VPH, però amb un major percentatge de persistència, és a dir, és menys probable que s'infectin, però en cas de fer-ho, aquesta infecció comporta un major risc.

Quan es parla de cribratge cal diferenciar entre el cribratge **oportunist**a i el **poblacional**. A Catalunya no hi ha un cribratge poblacional per al càncer cervical, sinó que és **oportunist**a, és a dir, s'ofereix la prova de cribratge a les persones que consulten als serveis sanitaris. Aquesta cobertura resulta desigual, ja que penalitza a aquelles persones que no el consulten tan regularment, com gent gran o amb baixos recursos socioeconòmics, i tendeix a sobreutilitzar-se en aquelles persones que freqüenten les consultes, com la gent més jove o amb més mitjans econòmics. Al ser oportunist a implica que són les persones de risc les que han de sol·licitar aquesta prova enlloc de ser citades a través d'un programa de prevenció. En l'actualitat, amb aquest sistema oportunist a s'estima que aproximadament el 40% de les persones catalanes en risc d'entre 25 i 65 anys fan aquesta prova a través de la sanitat pública [16]. En un cribratge **poblacional** es contacta amb tots els individus registrats com a població diana per tal de que acudeixin a un determinat centre sanitari per fer la prova de cribratge, per tant, aquest garanteix l'equitat. És per exemple el tipus de cribratge que es fa a Catalunya per a la detecció precoç de càncer de colon a la població de més de 50 anys.

Les proves mencionades en aquest apartat estan explicades posteriorment.

4.6.1.1 Com es podria millorar el cribratge

Per augmentar l'**efectivitat** del cribratge i reduir-ne significativament els costos es podrien fer una sèrie de canvis.

Cobertura	Cribratge oportunist a (citologia cada 3 anys)	Cribratge poblacional (test VPH cada 5 anys)
40%	37.300.000€	33.800.000€
70%	50.700.000€	36.600.000€
100%		44.300.000€

Taula 2. Despesa segons el diferent tipus de cribratge. Font: [17]

A la Taula 2 es mostra un estudi dut a terme per l'Institut Català d'Oncologia (ICO) i el Pla Director d'Oncologia (PDO) de Catalunya, que s'han publicat el passat mes de Març de l'any 2019 [16, 17]. En aquest estudi es calculen els costos d'un **programa organitzat i poblacional** de cribratge que es basa en la **prova del VPH** i no en la citologia. Segons els resultats obtinguts, amb els mateixos recursos econòmics que en l'actualitat s'utilitzen per

cobrir a un 40%, es podria arribar a cobrir fins el 71% del total de la població en risc d'entre 25 a 65 anys. Això significaria un canvi del programa oportunista actual, basat en la citologia cada 3 anys, a un programa organitzat basat en la prova del VPH cada 5 anys [16]. Això suposaria una baixada en la incidència del càncer de cèrvix ja que les infeccions i lesions serien detectades en un estat inicial i serien més fàcils de tractar o fer-ne un seguiment.

4.6.2 Proves de detecció

Quan es busca una prova útil per fer cribratge es busca que la **sensibilitat sigui molt alta**, encara que això comporti que l'especificitat sigui més baixa. La **sensibilitat** és la probabilitat que davant d'una persona malalta el resultat d'una prova sigui positiu. És a dir, si la sensibilitat és baixa hi ha un gran nombre de falsos negatius. L'**especificitat**, en canvi, és la probabilitat que davant d'una persona no malalta el resultat d'una prova sigui negatiu. És a dir, que si l'especificitat és baixa hi ha un gran nombre de falsos positius. És preferible diagnosticar incorrectament a persones no malaltes (falsos positius) que no diagnosticar persones malaltes (falsos negatius)

4.6.2.1 Citologia

Consisteix en obtenir cèl·lules introduint un raspall i una petita espàtula a la vagina per a realitzar un suau raspall al coll de l'úter. Una vegada obtinguda la mostra es pot estendre en un cristall o es pot posar en un líquid per a mirar-lo al microscopi. Té una sensibilitat d'entre el 50% i el 80%, i una especificitat de més del 90%. Això vol dir que és una prova a la qual surten com a resultats bastants falsos negatius. És per això que no és la prova ideal a l'hora de fer un cribratge, ja que hi ha un important percentatge de persones infectades que no seran diagnosticades.

4.6.2.2 Prova VPH

Consisteix en introduir un espècul de metall o de plàstic d'un sol ús a la vagina per separar-ne les parets. A continuació, s'utilitza un instrument per prendre mostres, una espàtula o un raspall petit, amb el qual suaument es recullen unes poques cèl·lules del cèrvix. Les cèl·lules s'envien a un laboratori on seran analitzades i es determinarà si el resultat és **negatiu** (no hi ha infecció), o si és **positiu** (hi ha presència del virus).

4.6.2.3 Colposcòpia

L'objectiu d'aquesta prova és, mitjançant l'observació del cèrvix, detectar zones amb lesions per saber d'on extreure la mostra per fer una biòpsia. Consisteix en introduir un espècul de metall o de plàstic d'un sol ús a la vagina per separar les parets i així poder veure el coll de l'úter aplicant-hi una llum. Una vegada es té la visió completa del cèrvix es suca un cotó en àcid acètic (CH_3COOH) diluït al 5%. Aquest s'aplica sobre la mucosa cervical, provocant un

canvi de color i, per tant, fa que les lesions del cèrvix es tenyeixin d'un color més blanquinós i siguin així visibles. Després s'afegeix una altra substància, una solució iodada de Lugol que tenyeix tota la mucosa d'un color marró fosc excepte les parts amb lesió, que queden de color groc. La sensibilitat d'aquesta prova és d'un 92% i l'especificitat d'un 67% [18].

4.6.2.4 Biòpsia

Consisteix a extreure una mostra de teixit del coll uterí per examinar-lo sota el microscopi. Permet confirmar l'existència o no de cèl·lules anormals. És la prova més segura per confirmar el diagnòstic d'una citologia anormal.

4.6.3 Resultat de les proves de detecció

Segons la Classificació Bethesda 2001 [19], els resultats d'una citologia es poden considerar i classificar en els següents grups:

- ▶ **Negatiu** per lesió intraepitelial o malignitat.
- ▶ **Anòmala:**
 - ▶ ASC-US: es detecten algunes cèl·lules escamoses atípiques de significat indeterminat.
 - ▶ ASC-H: cèl·lules escamoses atípiques en que no es pot descartar una lesió d'alt grau.
 - ▶ Lesió intraepitelial escamosa de baix grau o displàsia lleu (LSIL): lesió intraepitelial escamosa de baix grau on es detecten alteracions lleus de les cèl·lules del coll uterí.
 - ▶ Lesió intraepitelial escamosa d'alt grau o displàsia moderada o severa (HSIL): lesió intraepitelial escamosa d'alt grau.
 - ▶ Lesió maligne o carcinoma escamós.

Mentre que la ASC-US és el diagnòstic més comú i requereix d'un estudi addicional per confirmar si s'associa a alguna lesió, en gairebé totes les ocasions el coll uterí és normal. En el cas del LSIL, reflecteixen alteracions lleus de les cèl·lules del coll uterí que no representen l'existència d'un càncer, i en la majoria dels casos, no derivaran en un càncer. Freqüentment aquestes lesions, al igual que les ASC-US, es resolen de manera espontània i sense necessitat de cap tractament.

En les HSIL, tot i ser lesions més greus, és també difícil que acabin esdevenint un càncer. No obstant això, aquestes lesions sí que requereixen d'un tractament i un seguiment mèdic. Finalment, les lesions malignes en tots els casos necessiten vigilància mèdica, confirmació diagnòstica i tractament adequat.

4.7 Tractament

Per determinar el tipus de tractament, primer cal determinar l'estadi anatomopatològic de la lesió.

4.7.1 Estadis anatomopatològics

A la Taula 3 i a la Figura 13 es mostra la progressió de l'epiteli a lesions precanceroses per causa del VPH.

Epiteli normal		
Displàsia lleu	CIN ⁴ I	LSIL ⁵
Displàsia moderada	CIN II	HSIL ⁶
Displàsia severa	CIN III	
Carcinoma <i>in situ</i>		

PROGRESSIÓ

REGRESSIÓ

Taula 3. Progressió de l'epiteli a lesions precanceroses per causa del VPH. Font pròpia.

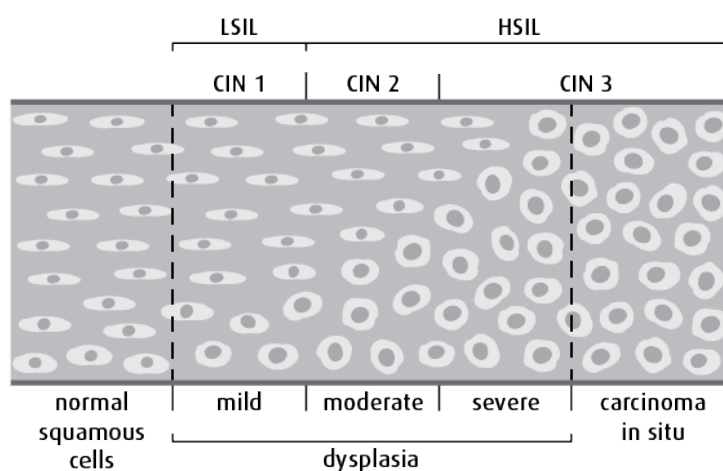


Figura 13. Canvis en les cèl·lules escamoses del cervix.

⁴ CIN: neoplàsia cervical intraepitelial.

⁵ LSIL: lesió escamosa intraepitelial de grau baix.

⁶ HSIL: lesió escamosa intraepitelial de grau alt.

4.7.2 Tractament per la displàsia

La displàsia és la presència de **cèl·lules anormals** no canceroses, per tant és un canvi precancerós.

El tractament de la neoplàsia cervical intraepitelial (CIN) té una gran importància a l'hora de la prevenció del càncer de cèrvix, ja que evita la progressió de la lesió a un càncer. Amb la introducció de la colposcòpia s'ha aconseguit fer uns tractaments menys agressius i més localitzats per a eliminar únicament la lesió.

A l'hora de planificar un tractament s'han de tenir en compte alguns factors com el tipus de lesió, les característiques del pacient i l'instrumental disponible. És a dir, es tractarà diferent una lesió depenent de la seva extensió i gravetat (CIN 1, 2 o 3), i un pacient segons l'edat que tingui. El tractament més habitual és la conització, mètode agressiu que consisteix en extirpar la part del cèrvix afectada.

4.7.2.1 CIN-1

Les CIN-1 són lesions de baix grau. Per a aquestes no hi ha un protocol específic per tal de decidir si fer un tractament o un seguiment del pacient. És per això que s'han de sospesar els següents factors:

Avantatges tractament	Avantatges seguiment
Evita una possible progressió a una lesió més greu o un càncer	Alta taxa de regressió espontània, per tant, s'evita el sobre tractament innecessari
Menor impacte psicològic a l'evitar controls estrictes periòdics	
Redueix la sobrecàrrega de treball (visites, biòpsies)	

Taula 4. Valoració entre fer seguiment o tractament. Font pròpia.

4.7.2.2 CIN-2/3

Les CIN-2/3 són lesions que tenen un major risc a persistir, és per això que es recomana tractar la lesió. No obstant, hi ha situacions en les que s'ha de valorar més el tractament, en l'adolescència i la gestació. En l'adolescència el risc de càncer és baix i el percentatge de regressió espontània és elevat, per tant s'ha de valorar si és necessari tractar-ho o si això suposaria un sobre tractament com s'ha comentat en la Taula 4.

4.7.3 Tractament pel carcinoma *in situ*

Els càncers de cèrvix requereixen un abordatge multidisciplinari, gestionat per un comitè de tumors. El tractament variarà segons l'extensió de la malaltia. La cirurgia només es pot fer en

casos on el tumor està molt localitzat (menys de 3-4 cm). Els tractaments amb quimioteràpia o radioteràpia o les dues combinades són radicals, és a dir, es fan amb intenció curativa en tumors de més de 4 cm o invasius. S'ha vist que les combinacions de quimioteràpia (QT) i radioteràpia (RT) tenen millors resultats que la radioteràpia sola.

4.7.3.1 En estadis inicials IA i IB

En estadis inicials, el tractament més convenient és la cirurgia. Després, es fa tractament adjuvant, que consisteix en QT i RT.

4.7.3.2 En estadis localment avançats

Des de l'any 1999, el National Cancer Institute recomana que el tractament amb RT i QT concomitant (basat en cisplatí) ha de ser el nou estàndard de tractament en persones afectades per la malaltia localment avançada de càncer cervical (en lloc de radioteràpia sola).

4.7.3.3 Malaltia metastàtica o recurrent

L'estadiatge clínic és el factor pronòstic més important per al risc de recurrència, ja que la majoria de recaigudes es donen en els primers 3 anys després del diagnòstic. El 50–60% de les pacients tindran malaltia fora de la pelvis (en pulmons, ossos, ...). Els casos de mal pronòstic presenten una supervivència global als 5 anys < 15%. La quimioteràpia sistèmica pal·liativa és una important opció terapèutica.

Segons el tipus de recurrència o tractament previ, es farà un tractament o un altre. En casos de recurrència local o de metàstasis a distància, es farà RT±QT. En casos d'irradiació pelviana prèvia, es farà cirurgia. En casos d'interval·liures de malaltia, es donarà quimioteràpia. Actualment, no existeix cap estudi aleatoritzat que compari la quimioteràpia amb el millor tractament de suport. No obstant, s'ha demostrat que:

- ▶ La quimioteràpia amb dobles de platí és millor que la monoteràpia basada en platí.
- ▶ La millor combinació és cisplatí + paclitaxel. El cisplatí és més potent que el carboplatí, però també dona més toxicitat.
- ▶ Les combinacions amb carboplatí són acceptables en pacients que no poden rebre cisplatí. Si hem d'utilitzar carboplatí no el podem combinar amb bevacizumab.
- ▶ Les combinacions sense platí són acceptables en pacients que no poden rebre cap platí. Aquesta combinació quasi bé no es fa servir ja que tampoc es tolera gaire bé.
- ▶ La combinació més utilitzada és cisplatí+ paclitaxel + bevacizumab.

5 Vacunació

Actualment, la vacunació contra el VPH es considera la **prevenció** més eficaç pel control de la infecció i la prevenció de malalties associades al virus. Aquesta protegeix de les infeccions del virus que causen el 70% dels càncers de cèrvix i el 90% de les berrugues genitals. Avui en dia es comercialitzen dues vacunes contra el VPH en molts països. Les vacunes també són eficaces per prevenir les lesions precanceroses de coll de l'úter per aquests tipus de virus.

5.1 En què consisteix?

La vacunació consisteix a injectar un antigen⁷ de la malaltia causada per microorganismes que es vol prevenir, de manera que aquests activen el sistema immunitari formant anticossos específics, generant-se així una **immunitat artificial activa**. D'aquesta manera, si en un futur l'individu entra en contacte amb el virus, el sistema immunitari d'aquest estarà preparat per a atacar-lo.

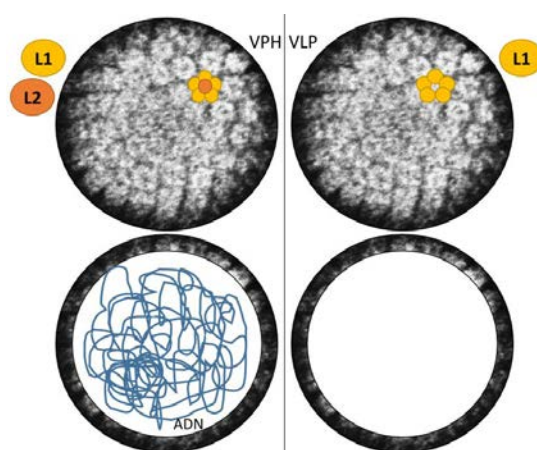


Figura 14. Diferència entre els virus i els “virus like particles”. Font pròpia.

Les vacunes profilàctiques utilitzen com a immunògens els antígens de la càpsida, ja que són accessibles a la resposta clàssica dels anticossos neutralitzants (coneguda com la resposta humoral, que és part de la resposta immunològica que utilitza anticossos). En el cas de les vacunes contra el VPH, s'utilitza la **proteïna L1** d'aquest virus com **antigen**, ja que és la proteïna més abundant a la seva càpsida. Es fan servir cèl·lules eucariotes a les quals se'ls ha inserit un fragment d'ADN, i així es sintetitzen les proteïnes, formant partícules semblants al virus o pseudovíriques anomenades **VLP** (Virus Like Particles). Com es mostra en la Figura 14, aquestes partícules no tenen ADN a l'interior, i és per això que no tenen la capacitat d'infectar però sí que indueixen una resposta per part del sistema immunitari.

⁷ Substància capaç d'induir la formació d'anticossos, els quals tenen capacitat de reacció específica amb ella.

5.2 Fàrmacs

Amb la informació extreta del Vademecum online [20], base de dades on es pot trobar tota la informació de medicaments i principis actius, he elaborat la Taula 5 amb les característiques de cada vacuna.

Nom		Gardasil 9	Cervarix	Gardasil
Principi actiu	Proteïna	L1		
	Tipus VPH	VPH6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58	VPH 16, 18	VPH 6, 11, 16, 18
Posologia		2 dosis en adolescents de 9 a 14 anys amb una separació de 5 o 6 mesos		
		3 dosis a partir de 15 anys (primera dosi, segona dosi als 1 o 2 mesos i tercera dosi als 6 mesos de la primera)		
Presentació		Suspensió injectable en xeringa precarregada		

Taula 5. Comparativa de les diferents vacunes comercialitzades.

5.3 Via i zona d'administració

La vacuna del VPH s'administra per **via intramuscular profunda**. El múscul òptim per a la injecció és el **deltoïdes**, tot i que també es pot administrar en el quàdriceps femoral.

5.4 Eficàcia

Per exemple [21, 22, 23], la vacunació amb el fàrmac Gardasil 9 és eficaç per prevenir el:

- ▶ 90% dels càncers de cèrvix
- ▶ 70-85% de les lesions cervicals d'alt grau
- ▶ 50% de les lesions cervicals de baix grau
- ▶ 96% dels càncers anals
- ▶ 94% de les lesions vulvars d'alt grau
- ▶ 79% de les lesions vaginals d'alt grau

5.5 Efectes secundaris de la vacuna

Les reaccions locals més freqüents després d'administrar la vacuna són l'eritema (envermelliment temporal de la pell a la zona de la injecció), dolor i inflamació. Les reaccions sistèmiques (o que afecten a tot l'organisme) més freqüents són mal de cap i febre. Veiem doncs que les reaccions adverses observades es poden classificar com d'intensitat lleu.

5.6 La no vacunació

Segons la OMS [24], el fet de no vacunar-se amenaça amb revertir els progressos realitzats en la lluita contra les malalties que es poden prevenir mitjançant vacunació. La vacunació és una de les formes més cost-eficaces d'evitar i prevenir malalties. Actualment prevé de 2 a 3 milions de morts a l'any, i altres 1,5 milions de morts es podrien evitar si es millorés la cobertura mundial de les vacunes.

Les raons per les quals les persones decideixen no vacunar-se són complexes; un grup assessor de l'OMS sobre vacunes va identificar els inconvenients per accedir a les vacunes i la manca de confiança com a raons clau. Aquest any 2019, l'OMS s'ha marcat com a objectiu intensificar la seva tasca per eliminar el càncer de cèrvix a tot el món augmentant la cobertura de la vacuna contra el VPH.

5.7 Preu de la vacuna

Amb la informació extreta del Vademecum online [20], base de dades on es pot trobar tota la informació de medicaments i principis actius, he elaborat la Taula 6.

Nom	Comercialitzat	Preu per dosi ⁸ de Venda del Laboratori	Preu per dosi de venda al públic amb IVA ⁹
Gardasil 9	SÍ	120,0€	172,55€
Gardasil	NO	No Aplica	
Cervarix	SÍ	78,03€	121,81€

Taula 6. Preu a Espanya de la vacuna per dosi.

⁸ Cada tractament requereix un nombre diferent de dosis com s'ha explicat anteriorment.

⁹ Impost de Valor Afegit (IVA).

5.7.1 A qui va destinada i a qui està finançada

La vacunació sistemàtica contra el VPH a Catalunya es va iniciar el curs 2008 - 2009 per a les noies de 6è curs d'educació primària (11-12 anys d'edat). Les pautes i dosis depenen de cada tipus de vacuna [25].

Quan es va introduir la vacunació sistemàtica contra el VPH no es va preveure cap indicació de vacunació selectiva finançada per l'Administració. Com que la vacunació pot ser d'utilitat en altres grups de població a més del de les noies vacunades sistemàticament, actualment algunes comunitats autònomes ofereixen la vacunació a determinats grups de risc respecte dels quals és més elevat el seu potencial preventiu. Segons el Departament de Salut Pública de la Generalitat de Catalunya [25], a Catalunya, la vacunació selectiva s'ofereix per als grups de risc següents:

- ▶ “Dones”¹⁰ a les quals se'ls ha diagnosticat **una neoplàsia intraepitelial cervical** moderada o d'un grau més avançat (CIN 2+) o un adenocarcinoma endocervical *in situ* (AIS). Es recomana l'administració de la vacunació tan aviat com sigui possible i fins a 1 any després de la intervenció.
- ▶ Dones i homes amb infecció pel VIH fins als 26 anys.
- ▶ “Dones” amb que han rebut un **trasplantament de medul·la òssia** fins als 26 anys.
- ▶ Homes que mantenen **relacions sexuals amb altres homes** fins als 26 anys.
- ▶ **Treballadors del sexe**, homes i dones, fins als 26 anys.
- ▶ Persones que han patit **abús sexual** fins als 26 anys.

Alguns medis digitals [26] van informar, el passat Setembre d'aquest any 2019, que la Generalitat de Catalunya havia deixat de finançar la vacuna en determinats casos. Aquests eren: homes que mantenen relacions sexuals amb altres homes fins als 26 anys; i treballadors del sexe, homes i dones, fins als 26 anys. Això va crear una gran controvèrsia però posteriorment es va desmentir [27] pel Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

¹⁰ No he trobat informació de si els homes amb aparell reproductor femení han estat englobats en aquest terme “dones”. És per això que en aquests casos ho posaré entre cometes.

6 Prevenció i epidemiologia

La “Sociedad Española de Contracepción (SEC)” publica cada any un estudi sobre sexualitat i anticoncepció entre el joves espanyols. En l'enquesta de l'any 2019 [28] entre joves d'entre 19 i 25 anys es conclou que el 52% dels joves que mantenen relacions sexuals utilitzen el preservatiu però orientat a mètode anticonceptiu, més que com a mètode de prevenció de malalties de transmissió sexual, i destaca que el 23,6% no l'utilitzen en totes les ocasions.

A la pregunta de per què no s'utilitzen mètodes de prevenció sempre, les respostes que obtenen són que el 59,1% és degut a la pràctica de sexe oral no percebent, per tant, cap risc. El 37,9% perquè confien en l'altra persona, i un 31% perquè consideren que coneixen prou a la persona i li ofereix seguretat. El 29% afirmen també que creuen que no corren cap perill. És doncs un tema important a tenir en compte en quant a la prevenció. I més si un altre fet rellevant d'aquest estudi, és la pràctica de sexe oral i anal (49,5% i 11,7% respectivament). Es corre per tant molt risc de contraure infeccions. A la Taula 7, extreta de l'estudi, es mostren les situacions de risc dels joves.

Uso actual de métodos anticonceptivos

¿Por qué no utilizas métodos anticonceptivos siempre?

Base: jóvenes españoles de 16 a 25 años

	Total	GÉNERO		EDAD		
		Hombre	Mujer	De 16 a 18 años	De 19 a 21 años	De 22 a 25 años
Si tenemos sexo oral	59,1%	63,1%	54,3%	52,8%	59,3%	61,1%
Confío en la otra persona	37,9%	35,1%	41,3%	36,1%	40,7%	37,0%
Si conocía lo suficiente a esa persona y me ofrecía seguridad	31,0%	36,9%	23,9%	25,0%	37,3%	29,6%
Si creo que no corro ningún peligro	29,1%	34,2%	22,8%	27,8%	37,3%	25,0%
No disponemos de ellos en ese momento	24,1%	23,4%	25,0%	25,0%	23,7%	24,1%
Deseo incontrolado y no tuvimos tiempo para utilizarlos	18,2%	20,7%	15,2%	19,4%	16,9%	18,5%
Interrumpe las relaciones sexuales antes de llegar al final	17,2%	12,6%	22,8%	13,9%	18,6%	17,6%
Hacen perder sensibilidad	16,7%	20,7%	12,0%	25,0%	15,3%	14,8%
No hablamos del tema antes de la relación sexual	7,9%	8,1%	7,6%	2,8%	8,5%	9,3%
Si la otra persona no quiere usarlo	6,9%	9,9%	3,3%	5,6%	8,5%	6,5%
Deseamos quedarnos embarazados	3,9%	2,7%	5,4%	8,3%	0,0%	4,6%
Uso de sustancias	3,4%	4,5%	2,2%	5,6%	3,4%	2,8%
Utilizamos otro método	9,9%	9,9%	9,8%	13,9%	5,1%	11,1%

Taula 7. Raons per la no utilització de mètodes anticonceptius en joves. Font: [28].

De l'estudi de l'any 2018, mostrat a la Taula 8 [29], que és específic de la utilització de mètodes anticonceptius per les noies, es pot veure també el risc de contraure malalties de transmissió sexual. L'ús del preservatiu és un mètode anticonceptiu i un mètode de prevenció de malalties de transmissió sexual. Per tant, les noies que no usen preservatiu malgrat usar altres mètodes anticonceptius, estan exposades a les malalties de transmissió sexual.

	TOTAL	Edad						
		15-19 años	20-24 años	25-29 años	30-34 años	35-39 años	40-44 años	45-49 años
Preservatiu	29,6%	46,0%	40,1%	31,4%	31,5%	28,7%	26,3%	16,1%
Píldora	17,3%	21,0%	36,2%	28,5%	15,6%	15,6%	10,8%	6,7%
Mini Píldora o píldora solo gestágenos	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,3%	0,0%
DIU de cobre	4,3%	1,0%	2,1%	4,2%	4,8%	3,2%	5,7%	6,4%
DIU Hormonal	4,3%	0,0%	2,1%	1,4%	4,7%	4,7%	6,5%	6,6%
Anillo vaginal	2,9%	0,0%	3,4%	8,4%	5,1%	2,9%	0,9%	1,1%
Parche(pegado en la piel)	0,7%	0,0%	1,0%	0,9%	0,4%	1,0%	1,1%	0,3%
Inyectable (inyecciones trimestrales)	0,2%	1,2%	0,5%	0,0%	0,0%	0,0%	0,3%	0,0%
Implante subcutáneo	1,0%	0,0%	1,6%	1,9%	3,0%	0,7%	0,6%	0,0%
Diafragma	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,3%	0,0%
Coitus interruptus (marcha atrás)	1,2%	0,0%	1,0%	1,1%	1,2%	1,2%	1,7%	1,4%
Métodos naturales de control y abstinencia periódica	0,2%	0,0%	0,0%	0,0%	0,4%	0,3%	0,0%	0,3%
Otro	0,7%	0,0%	0,5%	0,0%	0,0%	0,3%	1,9%	1,2%
Ligadura de trompas/método Essure (Oclusión tubárica)	5,4%	0,0%	1,0%	0,5%	2,3%	7,1%	9,0%	11,1%
Su pareja tiene la vasectomía	4,3%	0,0%	0,0%	1,5%	1,2%	4,7%	7,4%	9,5%
Ninguno	27,8%	30,7%	10,5%	19,7%	29,8%	29,1%	27,0%	39,3%
NS/NC	0,2%	0,0%	0,0%	0,5%	0,0%	0,4%	0,3%	0,0%

Taula 8. Utilització de mètodes anticonceptius per les noies. Font [29].

És importat per tant incidir no només en els mètodes anticonceptius, sinó també en els mètodes de prevenció. Caldria estudiar si es tracta de parelles estables o no.

Primer de tot, quan parlem d'epidemiologia cal diferenciar els significats d'aquestes paraules: **prevalença, mortalitat i incidència**.

- ▶ **Prevalença:** Proporció d'individus vius diagnosticats (curats o malalts) per una mateixa malaltia en una població determinada i durant un temps determinat.
- ▶ **Mortalitat:** Relació del nombre de defuncions comptabilitzat en períodes anuals.
- ▶ **Incidència:** Nombre de nous casos d'una malaltia per unitat de temps-persona.

El Càncer de Coll d'Úter (CCU) és el tercer càncer més comú en "dones" en el món, amb una incidència anual d'uns 710.000 casos [30,31]. Es calcula que a l'any 2030 el CCU serà el responsable d'unes 383.000 morts anuals. El VPH es transmet per via sexual a través del contacte amb les superfícies mucoses i cutànies amb persones prèviament infectades pel VPH. No obstant, s'ha observat, que l'ús de preservatius no elimina amb garanties la possibilitat de la transmissió sexual del virus, però és el mètode anticonceptiu i de protecció més indicat per evitar infectar-se.

A l'any 2018, hi va haver 1,8 milions de casos nous de càncer i 9,6 milions de morts causades per aquesta malaltia. Un de cada cinc homes i una de cada sis dones en tot el món desenvolupen un càncer durant la seva vida. Un de cada vuit homes i una de cada onze dones moren a causa d'aquesta malaltia [32, 33]. Segons el "Global Cancer Observatory (GCO) [34], en el 61% dels països el càncer de cèrvix està entre els 3 càncers més freqüents en "dones" i en el 85% entre els 3 càncers més freqüents en "dones" joves, és a dir, dels 15 als 45 anys. Hi ha 2511 nous casos cada any, esdevenint el 10è càncer més freqüent en el

total de "dones" i 2on en "dones" de 15 a 44 anys. Cada any es produeixen 848 morts, representant la 13ena causa de mort per càncer en el total de "dones" i 3a en "dones" de 15 a 44 anys. És la infecció de transmissió sexual més freqüent i el 80% de les "dones" sexualment actives adquireixen almenys una infecció abans dels 50 anys. Al voltant del 14% de les "dones" espanyoles estan infectades actualment, i aquest percentatge arriba al 30% en "dones" d'entre 18 i 25 anys que són sexualment actives.

A partir de la base de dades "International Agency for Research on Cancer (IARC) - World Health Organisation (WHO) - Cancer Today" [35], i dels Indicadors de "The Global Health Observatory (GHO)" [36], m'ha semblat interessant avaluar a nivell mundial l'epidemiologia. A continuació explico les dades extretes i analitzades.

En els primers tres mapes (Figures 15 a 17) podem veure la incidència, prevalença i mortalitat del càncer cervical a nivell mundial. Dels mapes podem extreure que una de les zones més afectades pel càncer cervical és la part del sud del continent africà, on tant la incidència, prevalença i mortalitat destaquen respecte altres països. Si ens fixem en les dues primeres Figures, la 15 i la 16, podem observar que els valors són molt similars, és a dir, que en general no hi ha països amb una gran incidència però que la mortalitat sigui molt baixa, o al revés.

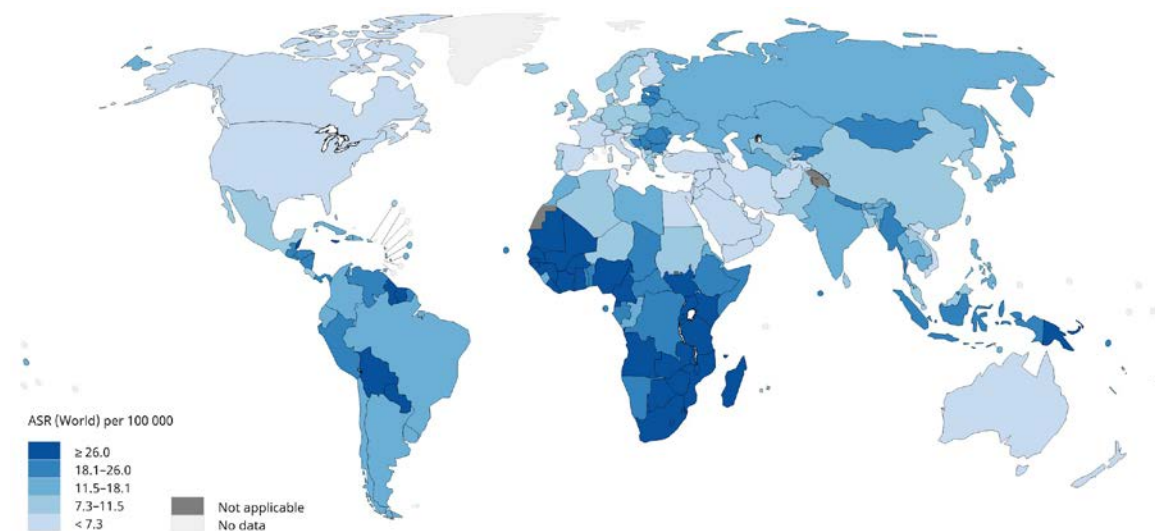


Figura 15. Incidència del càncer cervical a l'any 2018 de totes les edats ASR¹¹. Extreta de la base de dades [35].

¹¹ L'ASR (Age-Standardised Rate) s'utilitza per comparar la incidència o mortalitat d'una malaltia entre diferents poblacions quan aquestes difereixen en el grau d'envelliment, ja que l'edat té una poderosa influència en el risc de morir de càncer.

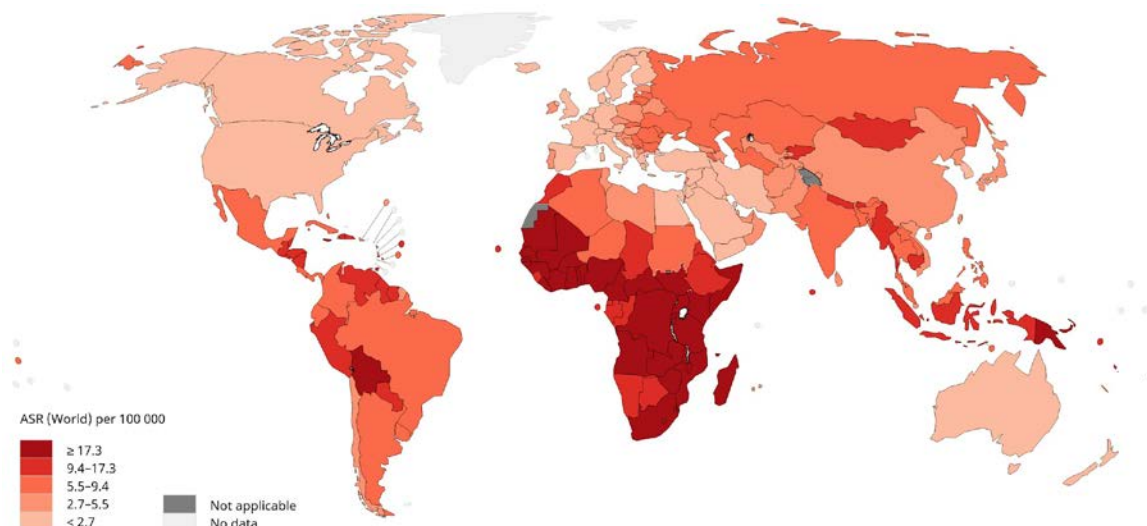


Figura 16. Mortalitat per casos de càncer cervical de totes les edats a l'any 2018. Extreta de la base de dades [35].

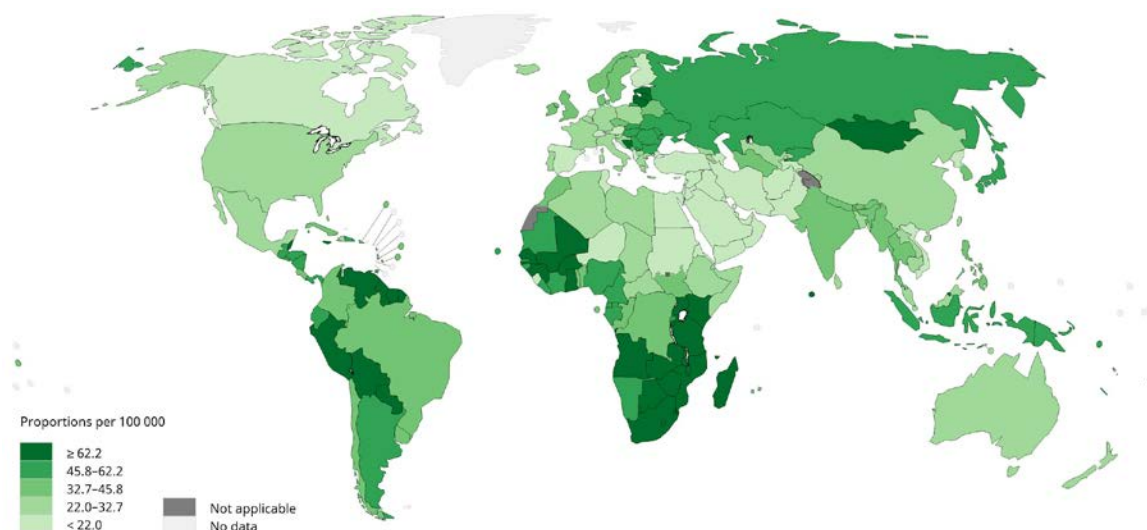


Figura 17. Prevalença de casos de càncer cervical durant 5 anys de totes les edats. Extreta de la base de dades [35].

A les Figures 18 a 20, es mostra l'existència i tipus de cribratge en cada país. En el primer mapa es pot veure clarament que la majoria de països que no tenen un programa nacional de cribratge pel càncer cervical es troben al continent africà. En el segon mapa, que ens mostra si en cas d'haver cribratge es basa en una organització poblacional o oportunista, veiem que les dues opcions s'equiparen. He intentat relacionar el cribratge amb la prevalença, incidència i mortalitat i he extret les següents conclusions respecte el càncer cervical:

- ▶ On la seva incidència (Figura 15) és alta, la mortalitat (Figura 16) és alta i no es pot concloure que el fet de tenir cribratge o no (Figura 18) sigui un aspecte determinant. Aquest fet m'ha sorprès, ja que pensava que el fet de fer cribratge reduiria si més no la mortalitat.

- ▶ El mètode de cribratge més estès és el frotis de Papanicolau (o PAP a la figura).
- ▶ El mètode de cribratge més nou, el test del VPH (o HVP a la figura), no està estès com a mètode principal en el cribratge nacional de cada país. Tal com diu la OMS, hi ha diversos factors per determinar el mètode més eficaç (cost, infraestructura necessària, recursos humans i econòmics, beneficis i danys pel pacient entre d'altres) que no he pogut analitzar en detall per falta de dades.



Figura 18. Existència de programa nacional de cribratge per càncer cervical a nivell mundial a l'any 2017. Extreta de la base de dades [36].

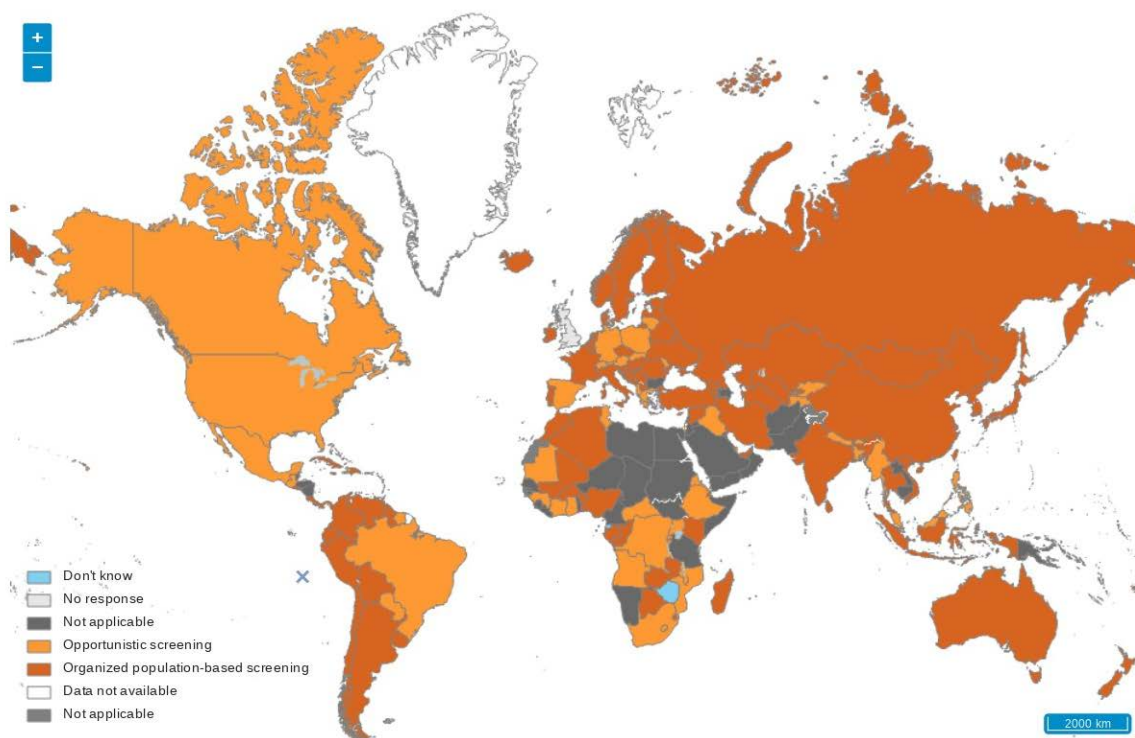


Figura 19. Tipus d'organització del cribratge de càncer cervical a nivell mundial. Extreta de la base de dades [36].

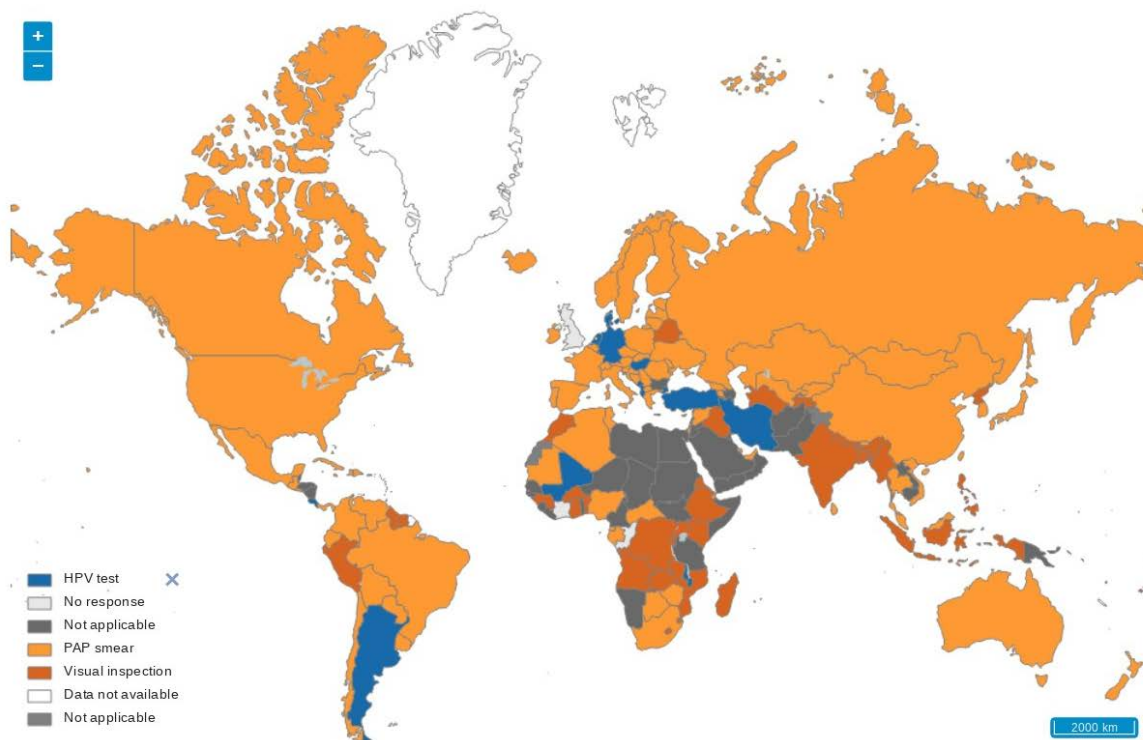


Figura 20. Mètode més utilitzat en el programa nacional de cribratge de càncer cervical a nivell mundial. Extreta de la base de dades [36].

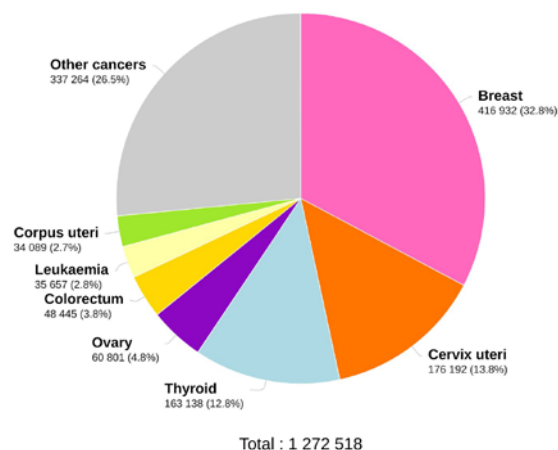


Figura 21. Incidència de càncer a l'any 2018 entre persones de sexe femení d'entre 15 i 44 anys a nivell mundial. Extretra de la base de dades [35].

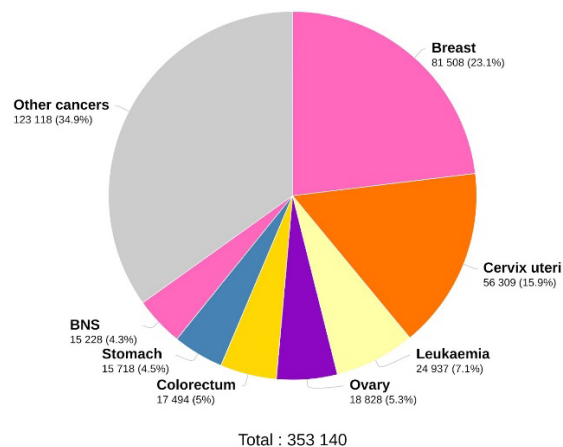


Figura 22. Mortalitat per càncer a l'any 2018 entre persones de sexe femení d'entre 15 i 44 anys a nivell mundial. Extretra de la base de dades [35].

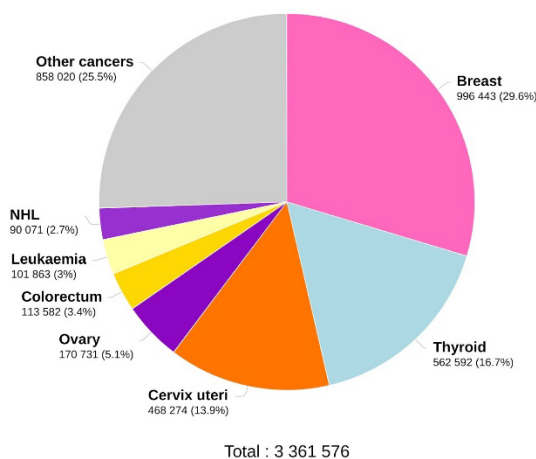


Figura 23. Prevalença de càncer a l'any 2018 entre persones de sexe femení d'entre 15 i 44 anys a nivell mundial durant 5 anys. Extretra de la base de dades [35].

A les Figures 21, 22 i 23, es representen respectivament la incidència, mortalitat i prevalença dels diferents tipus de càncers en persones de sexe femení d'entre 15 i 44 anys. En podem extreure que el càncer de cèrvix és el segon en incidència i en mortalitat, només superat pel càncer de mama. En el gràfic on es mostra la prevalença (Figura 23) podem veure que és el tercer. El nombre ha disminuït respecte les altres dues gràfiques degut a l'alta mortalitat del càncer.

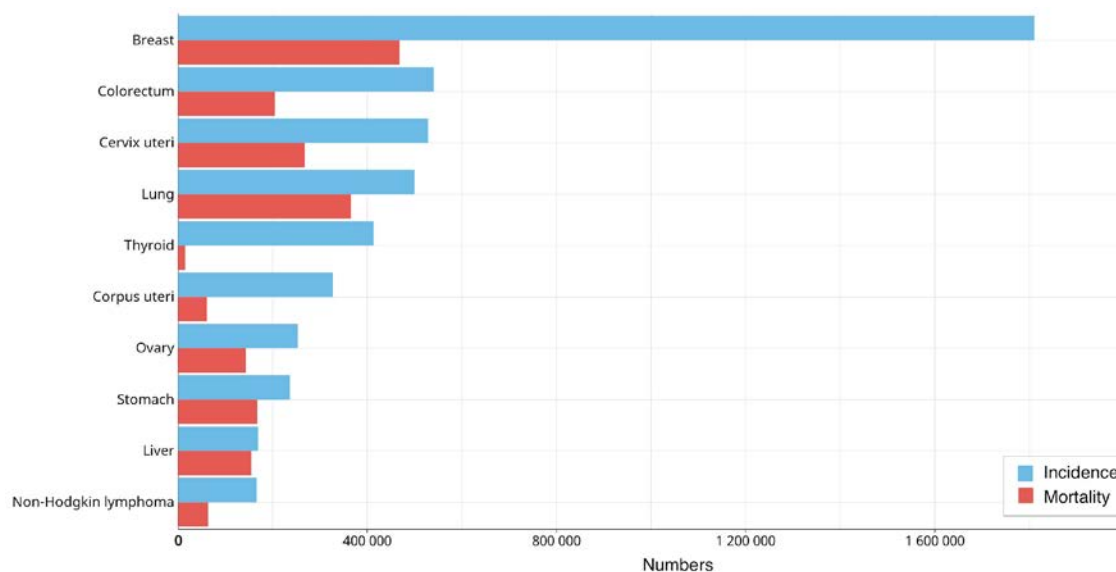


Figura 24. Incidència i mortalitat segons el càncer en sexe femení de totes les edats. Dades de l'any 2018 extretes de la base de dades [35].

A la Figura 24 es representen la **incidència** i la **mortalitat** d'una sèrie de càncers en persones del sexe femení de totes les edats. Fixant-nos en el càncer cervical podem veure que està en quart lloc respecte els altres càncers en quant a la incidència. És interessant observar que la mortalitat d'aquest càncer és bastant elevada respecte la seva incidència, ja que suposa una mica més de la meitat. Aquest cas és comparable amb el del càncer de mama, el qual té una incidència molt gran però la mortalitat no supera una tercera part d'aquest.

Com a conclusió, en quant a epidemiologia puc destacar que hi ha un elevat grau d'incidència del càncer de cèrvix a tot el món, i que la majoria de països consten de programes nacionals de cribratge. En quant a la prevenció, cal incidir més en la població jove.

7 Part pràctica

Durant el desenvolupament del meu treball de recerca he desenvolupat diferents parts pràctiques que es detallen a continuació.

7.1 Consulta ginecològica amb una especialista

El dia 25 de juliol d'aquest any 2019 vaig tenir l'oportunitat d'anar a la consulta d'una metgessa especialista en patologia del tracte genital inferior de la unitat de patologia cervical i colposcòpia del servei de ginecologia i obstetrícia de la Fundació Althaia a l'hospital de Sant Joan de Déu de Manresa. Vam estar tota la tarda a la consulta veient en total vuit pacients.

Les dues primeres pacients, de 75 i 54 anys, venien a la consulta per a controlar un líquen que tenien, i revisar que tot estigués en ordre. El líquen esclerós és un tipus de malaltia de la pell que sol afectar la zona vaginal o anal i que causa erupcions, picor, dolor i cicatrius. Es creu que una afectació en el sistema immunitari o un desequilibri hormonal poden incidir en el desenvolupament d'aquesta malaltia. La consulta d'aquestes dues pacients va consistir en un examen visual de la zona afectada sense fer cap prova o anàlisi.

Les sis altres pacients van venir per a confirmar el diagnòstic d'una infecció per VPH o bé per a fer un seguiment de l'estat de les seves lesions. A totes elles excepte una, que explicaré més endavant, la doctora va realitzar un examen visual, una colposcòpia i els va agafar mostres per analitzar. D'entre aquestes, només una tenia un condiloma genital, causat pel VPH. Finalment, l'última pacient que va atendre va ser una dona de 23 anys que venia per fer el seguiment, ja que, portava anys amb una lesió molt avançada al cèrvix produïda pel VPH. Em va sorprendre que a una edat tan jove ja tingués una lesió d'aquella magnitud. Les causes de la desfavorable evolució del seu estat eren degudes a que havia començat a tenir relacions sexuals a una primerenca edat, concretament als 13 anys. Tanmateix, aquestes relacions sempre havien estat sense protecció, factor clau a l'hora de progressar cap a una lesió maligna. Per últim, com s'ha mencionat abans, el tabaquisme és un factor que augmenta les possibilitats de que la malaltia no desaparegui amb el temps, i en el cas d'aquesta pacient, fumava aproximadament un paquet de tabac al dia. També em va sorprendre el fet que, malgrat que la doctora l'havia estat advertint sobre aquestes conductes de risc, ella semblava no acabar de canviar-les. Finalment, degut a l'estat de la seva lesió, la doctora li va proposar els tractaments possibles amb els seus avantatges i desavantatges. El més indicat era fer una conització, intervenció quirúrgica que consisteix en extreure la part afectada del cèrvix. El principal inconvenient d'aquest tractament és que pot causar dificultats en el cas de voler quedar-se embarassada, fent fins i tot que això resulti impossible. És per això que és important parlar-ho amb el pacient.

Aquesta experiència em va servir molt per entendre, més enllà del paper, els temes en els que havia estat treballant. A més, a part de veure com la doctora passava consulta, també em va explicar alguns dubtes que tenia o algun aspecte que no m'havia acabat de quedar clar. També, durant les proves que va fer a les pacients, em va anar mostrant les coses que m'havia explicat anteriorment i vaig poder observar tot el procediment.

7.2 Enquesta

Després d'haver analitzat les bases de dades públiques i mundials sobre el VPH i les malalties que ocasiona, he cregut adient realitzar una enquesta.

7.2.1 Objectius

L'objectiu de l'enquesta ha estat avaluar el coneixement sobre el VPH i els riscos que aquest comporta, i concloure així què cal fer al respecte o a on cal incidir i educar.

7.2.2 Disseny de l'enquesta

L'enquesta ha estat realitzada entre els dies 3 i 8 d'Octubre de l'any 2019. El format de l'enquesta ha estat "*online*" creada amb l'eina "**google forms**" [37]. Aquesta eina m'ha permès la creació d'un formulari o enquesta (que en el meu cas ha estat anònim) i el processat dels resultats en un full de càlcul o directament a la mateixa eina de *google*. Jo he optat per processar posteriorment els resultats en un full de càlcul, per poder fer un anàlisi més exhaustiu de les respostes i extreure'n conclusions.

He triat el format d'enquesta "*online*" perquè té els següents avantatges:

- ▶ Té un cost reduït, ja que no cal cap impressió dels formularis.
- ▶ La persona enquestada pot contestar en anonimat absolut i pot fer-ho en el moment que li sigui més convenient.
- ▶ Pots arribar en un temps reduït a un gran nombre de persones.
- ▶ Pot difondre's per medis telemàtics de forma ràpida i eficient.

Els modes de difusió que he utilitzat han estat *WhatsApp* i *Instagram*, entre el meu entorn social i familiar. El reenviament de missatges ha permès estendre l'enquesta a altres entorns per fer més ric l'anàlisi. Un dels desavantatges que he trobat en aquest mètode és el fet que, al ser una difusió per xarxes socials, es pot perdre el control sobre l'univers de la mostra, és a dir el conjunt d'individus sobre el que he cregut interessant fer l'estudi. Aquest ha estat, en principi, en persones de més de 15 anys de qualsevol sexe biològic, i entorn social i econòmic.

Els idiomes utilitzats en l'enquesta han estat el Català, el Castellà i l'Anglès, per tal de que aquest fet no fos una barrera a l'hora de contestar-la. Val a dir que això ha implicat realitzar tres formularis a partir de la pregunta base de l'idioma, i posteriorment agrupar les respostes.

Les franges d'edat que he cregut adients escollir han estat les següents: menys de 16, entre 16 i 18, entre 19 i 25, entre 26 i 35, entre 36 i 45 i més de 45 anys. Vaig escollir dividir-ho així perquè les franges d'entre 16 i 45 anys eren les que més m'interessava separar en franges més petites. A més, també vaig trobar interessant que les dues primeres fossin més petites que la resta, per a que les dades en el col·lectiu de joves fossin més precises.

També he cregut convenient, que l'enquestat es trobés amb un missatge d'agraïment i informatiu respecte al VPH al finalitzar l'enquesta, concretament:

“El VPH és un factor de risc a l'hora de desenvolupar càncer de coll d'úter i orofaringe entre d'altres. És una infecció de transmissió sexual que es pot prevenir amb la vacunació i evitant conductes sexuals de risc. Moltes gràcies per la teva col·laboració.”

A l'Annex he inclòs les preguntes que he realitzat.

Tots els anàlisis mostrats en aquest apartat es basen en els resultats obtinguts en l'enquesta realitzada.

7.2.2.1 Anàlisi de la mostra i representativitat

He obtingut una mostra de 504 individus, dels quals el 21% de sexe biològic masculí i el 79% femení tal i com mostra la Figura 25.

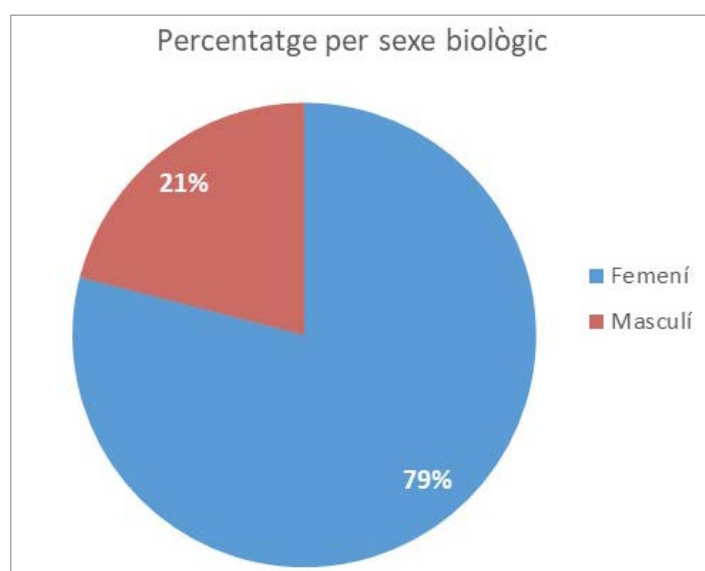


Figura 25. Percentatge de la mostra per sexe biològic.

Si ens fixem més detalladament, en la Figura 26, el nombre de mostres a totes les franges d'edat, excepte la de fins als setze anys, és de més de cinquanta individus. Considero que aquest fet determina que la mostra és representativa en totes les franges d'edat.

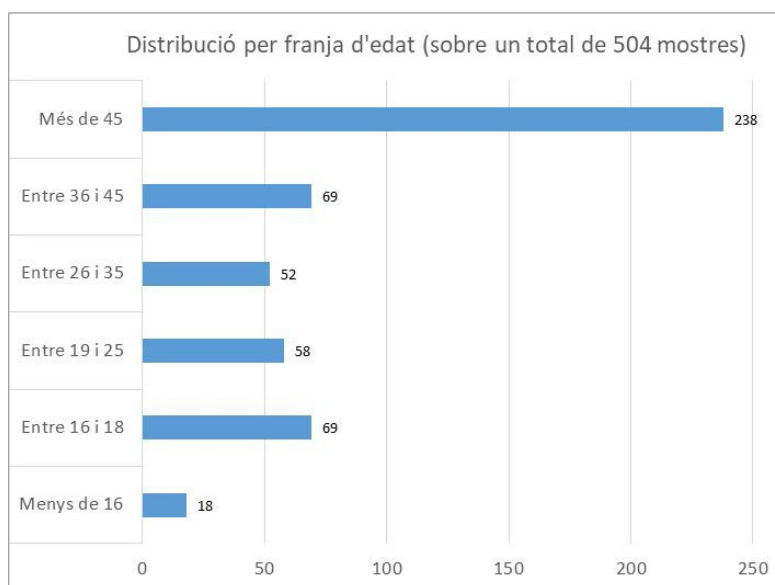


Figura 26. Nombre d'individus per franja d'edat.

Per poder valorar també per cada sexe biològic el nombre de mostres per a cada franja d'edat, a la Figura 27 es mostra la distribució de la mostra per franja d'edat i sexe biològic.

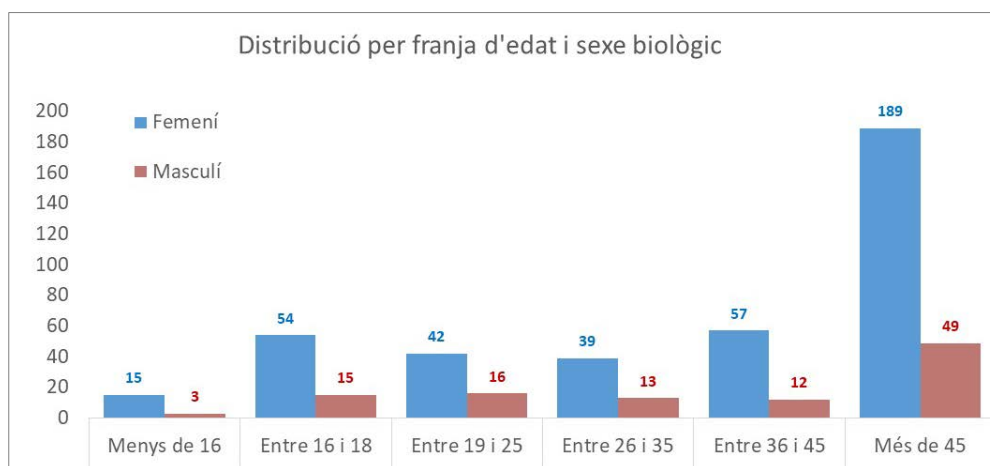


Figura 27. Distribució de la mostra per franja d'edat i sexe biològic.

Si ens fixem en el sexe biològic femení, dins de cada franja d'edat per sobre dels setze anys, el nombre de respostes obtingudes continua sent representatiu. En el cas del masculí, el nombre d'individus és limitat, tot i que està per sobre de deu en tots els casos excepte un.

Analitzant les dades anteriors, puc afirmar que la mostra és representativa i per tant generalitzable pel sexe biològic femení, però pel masculí pot estar esbiaixada pel baix nombre de mostres. Cal dir que considero que les respostes de la franja per sota del setze anys no són

rellevants pel meu estudi. Tenint en compte les respostes contestades a les preguntes formulades, puc considerar que els resultats són vàlids, ja que no he percebut que hi hagi hagut manca de sinceritat. A la capçalera de l'enquesta, vaig insistir que era anònima.

En resum, en termes generals, la recopilació de les mostres permet realitzar un anàlisi prou acurat en quant a la informació del virus a la nostre societat. En els següents apartats en mostro els resultats.

7.2.3 Anàlisi dels resultats

7.2.3.1 Anàlisi del grau de coneixement sobre el VPH

Responent a la pregunta formulada “**Saps què és el Virus del Papil·loma Humà (VPH)?**”, el 76% han contestat que sí, mentre que el 24% restant han dit que no o que no n'estaven segurs, tal i com es veu a la Figura 28.

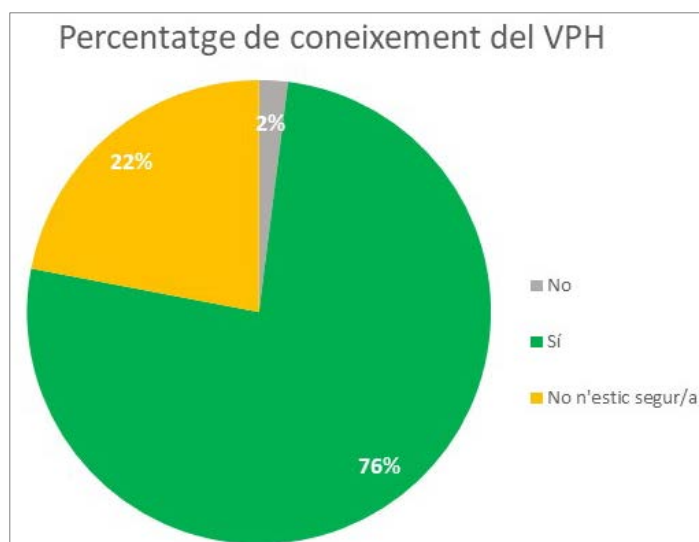


Figura 28. Percentatge de persones que coneixen o no què és el VPH.

Si ens fixem en els que han contestat que sí, la distribució per sexe biològic i franja d'edat és la mostrada en la Figura 29. Veiem doncs que, dins del col·lectiu de persones del sexe biològic femení, saben què és el VPH el 82% d'elles, mentre que en el cas dels de sexe biològic masculí només és del 54%. Penso que aquesta dada és rellevant de cara a concloure que cal més campanyes d'informació entre les persones del sexe biològic masculí sobre el VPH.

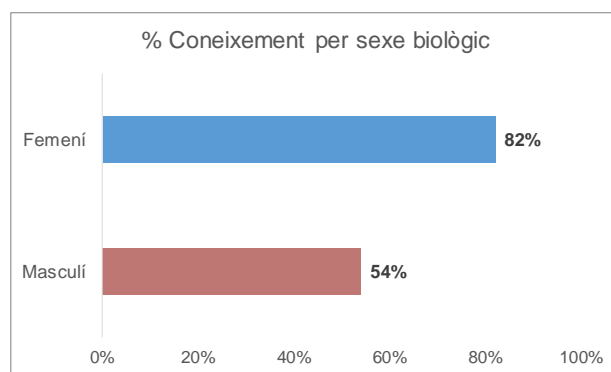


Figura 29. Percentatge per sexe biològic dels individus que saben què és el VPH.

En quant a la distribució per franja d'edat, a la Figura 30, veiem que hi ha dues franges d'edat (menys de 16 anys i entre 16 i 18) on el percentatge de coneixement és baix, del 22% i 54% respectivament. L'objectiu a assolir penso que hauria de ser proper al 100% en les franges d'edat sexualment actives.

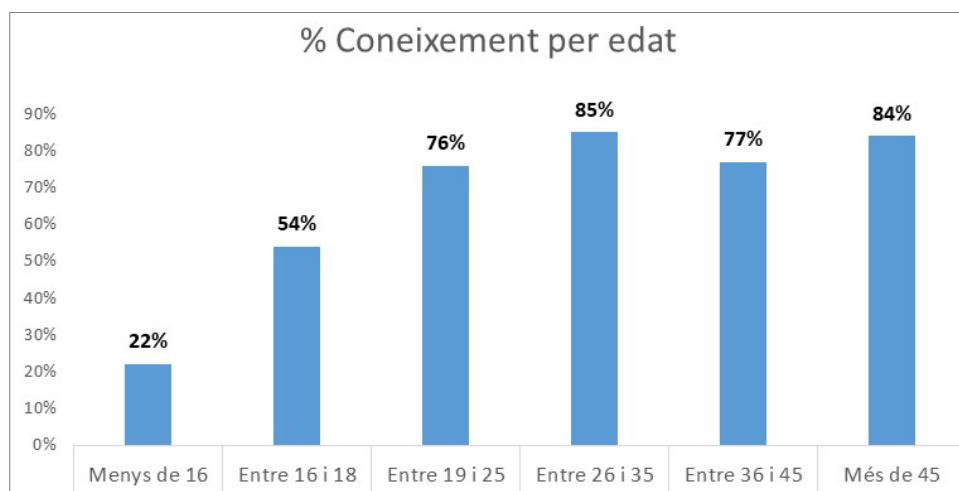


Figura 30. Percentatge per franja d'edat dels individus que saben què és el VPH.

La Figura 31 mostra les fonts d'informació sobre el VPH per franja d'edat. Hi ha una franja d'edat, els majors de 45 anys, en la que destaca com a font d'informació l'àmbit sanitari. La raó que trobo a això és que, relacionat amb el tema de vacunació que veurem més endavant, aquesta part de la mostra s'ha informat per la vacunació dels seus fills. Una altra raó seria el contagi del VPH, però aquest aspecte no ha estat tractat en aquest estudi.

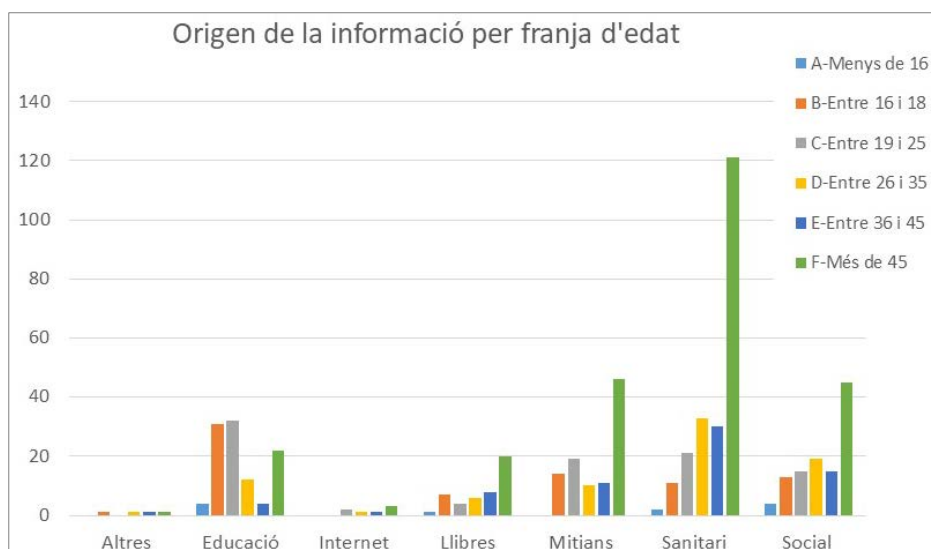


Figura 31. Fonts d'informació sobre el VPH per franja d'edat

Relacionat amb la vacunació sobre el VPH que veurem més endavant, és coherent que l'educació sigui un mitjà de coneixement del VPH en les franges de 19 a 35, tot i que no s'entén com els menors de 16 anys (vacunats als 12 anys a l'entorn escolar) no manifestin aquest mitjà com a font d'informació.

Un altre indicador del nivell de coneixement del VPH ha estat analitzar el nombre de persones que saben com prevenir la infecció per al VPH. He separat l'anàlisi de l'anterior per la importància que cal fer en la prevenció de la infecció. A la Figura 32 es mostra la distribució per sexe biològic i per franja d'edat. Cal destacar que, a la pregunta “**Saps com prevenir la infecció del VPH?**”, pel que fa al sexe biològic masculí estem al voltant del 50%, xifra molt baixa, mentre que el sexe biològic femení, en algunes franges d'edat no s'assoleix ni tan sols el 60%. La resta també són baixes per sota del 80%, per tant penso que cal fer més esforç d'informació.

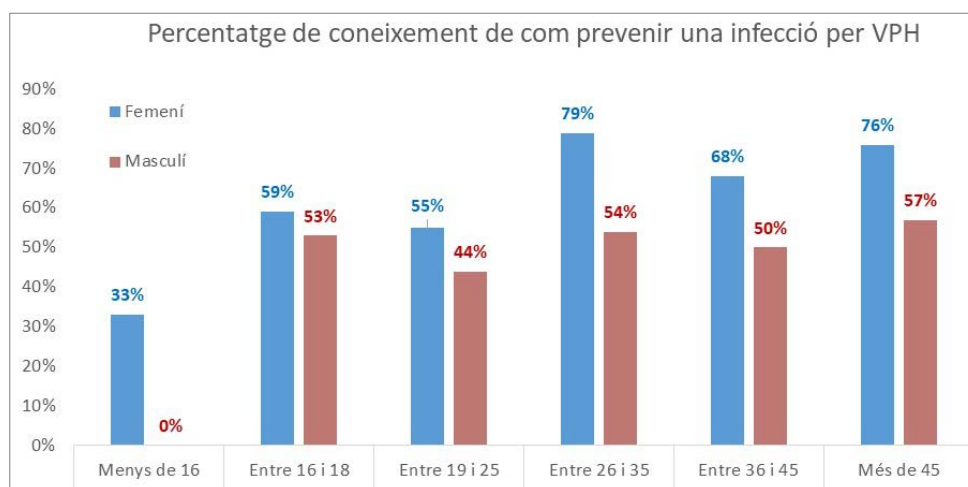


Figura 32. Percentatge dels que coneixen la forma de prevenció, per sexe biològic i per franja d'edat.

7.2.3.2 Anàlisi sobre el grau de vacunació contra el VPH

Per fer l'anàlisi dels resultats, no he tingut en compte les respostes "no ho sé", que són 76 respostes sobre la mostra de 504.

El resultat per franja d'edat és el mostrat a la Figura 33. La franja d'edat fins als 22 anys inclouen les persones que han tingut l'opció de vacunar-se en el programa de vacunació del Sistema Nacional de Salut (SNS) a Catalunya des dels nascuts a l'any 1997 (actualment de 22 anys), que inclou només les noies. Els percentatges en aquestes franges del 78%, 68% i 57% m'han semblat baixes i per això he analitzat en més detall les dades.

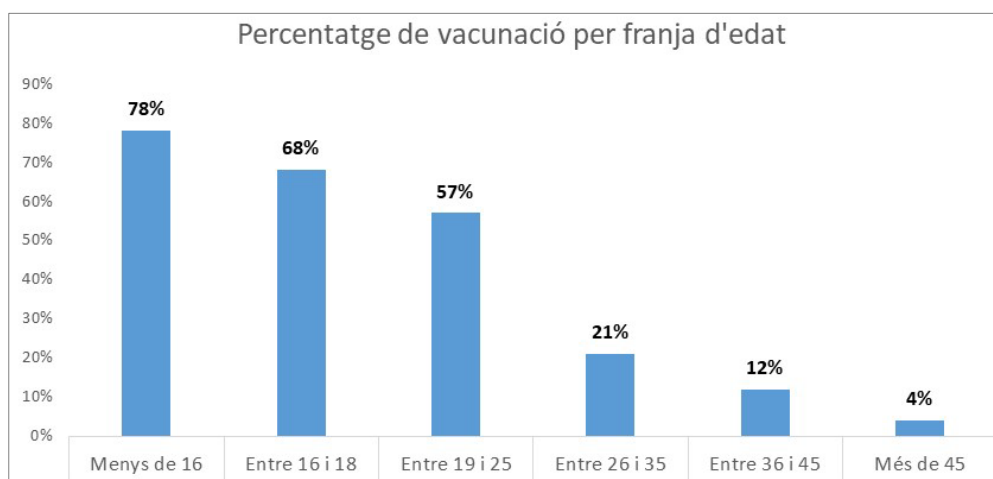


Figura 33. Percentatge de vacunació contra el VPH per franja d'edat

A la Figura 34 mostro aquest percentatge per franja d'edat i sexe biològic. Veiem doncs que, si ens fixem en el sexe femení, estem en el 87%, 83% i 79% respectivament, uns percentatges bastant elevats. Veiem doncs que la vacunació és exhaustiva en la franja de joves.

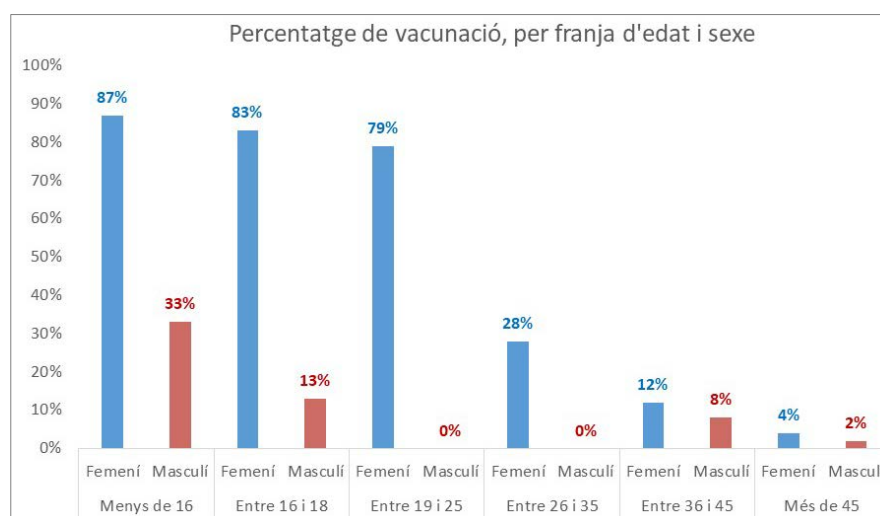


Figura 34. Percentatge de vacunació del VPH per franja d'edat i sexe biològic.

7.2.3.3 Anàlisi del risc de contraure una infecció per VPH

Finalment, per avaluar el risc de contraure una infecció pel VPH he analitzat les respostes obtingudes a diferents preguntes i he quantificat el risc que cadascuna pot provocar a contraure el VPH. Llavors he classificat en segura o no cada resposta i finalment he avaluat el nivell de seguretat globalment, on si hi ha dubte, he considerat que es tracta d'una situació de risc. Cal tenir en compte que és una aproximació que he fet basant-me en els factors explicats a continuació:

- ▶ Coneixement sobre els **medis de transmissió** del VPH tenint en compte:
 - ▶ Ha contestat que el medi és el sexual, i no ha indicat cap altra opció → **es considera segur.**
 - ▶ En qualsevol altre cas → **no es considera segur.**
- ▶ Adopció de **mesures de protecció**, tenint en compte:
 - ▶ Utilitza sempre el preservatiu i cap altre mètode → **es considera segur.**
 - ▶ En qualsevol altre cas → **no es considera segur.**
- ▶ Estar **vacunat**, tenint en compte:
 - ▶ Està vacunat → **es considera segur** (cal a dir que la vacunació no actua sobre tots els tipus de VPH, però és considera una aproximació al grau de risc).
 - ▶ En qualsevol altre cas → **no es considera segur.**

L'anàlisi s'ha limitat sobre aquelles persones que mantenen o han mantingut relacions sexuals (419 casos dels 504 de la mostra) perquè els que no n'han mantingut no estan en risc.

S'ha qualificat la seguretat per cadascun dels paràmetres dels casos anteriors, i s'ha mesurat de la següent forma:

- ▶ 0 = segur
- ▶ 1 = no segur

A continuació, he sumat les tres classificacions, obtenint un valor final entre 0 (situació de baix risc) i 3 (situació de màxim risc). Els resultats els mostro a la Figura 35.

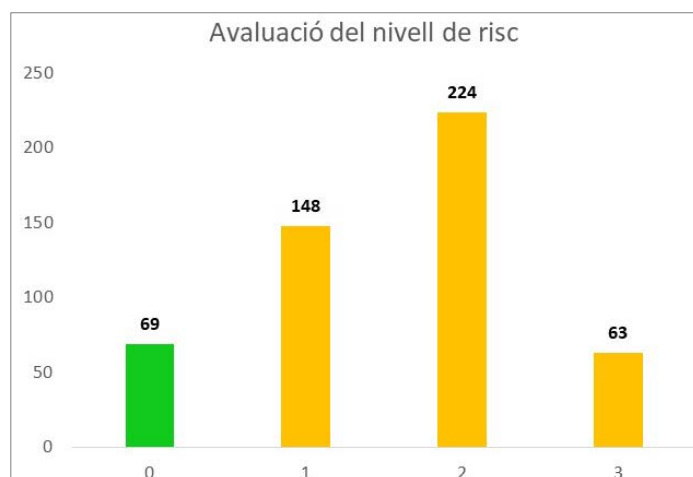


Figura 35. Avaluació del Nivell risc de ser infectat pel VPH

El baix risc només aplica a 69 dels 419 casos, és a dir, un 16%, essent un valor alarmant i per la qual cosa considero que cal fer una tasca important d'informació i prevenció.

7.2.4 Conclusions

Com a conclusions d'aquest apartat sobre el coneixement del VPH puc destacar:

- ▶ Les persones amb sexe biològic femení estan més informades.
- ▶ Millor informació a partir dels 19 anys.

M'ha sorprès la poca informació sobre el VPH que té el col·lectiu de la franja entre 16 i 18 anys, malgrat estar vacunats en la majoria dels casos, i essent aquesta vacunació en l'àmbit escolar, on es dona la informació.

Per les persones per sobre dels 26 anys, la informació s'obté principalment de l'entorn sanitari, i, en segon lloc, dels medis (televisió, premsa, ...) i de l'entorn social.

En la franja d'entre els 16 i els 25 anys, destaca el factor educació com a principal font d'obtenció de la informació, essent sorprenent que Internet no jugui un paper rellevant en aquest estudi.

8 Conclusions

Com he explicat en aquest treball de recerca, la infecció pel VPH és la malaltia de transmissió sexual més freqüent. No obstant això, hi ha una gran mancança d'informació i penso que els perills que comporta no són massa coneguts entre les persones que es troben en una situació de risc.

Al principi del treball, em vaig plantejar uns objectius concrets per així dirigir la meva recerca als àmbits que m'havia proposat conèixer. Primer de tot, a nivell teòric crec que he assolit tots els coneixements que vaig considerar fonamentals envers el tema que vaig triar, i fins i tot n'he assolit d'altres. He pogut estudiar els virus i també centrar-me en el VPH. Això m'ha permès relacionar aquest virus amb l'aparició de certs tipus de càncer, cosa que vaig pensar que no acabaria d'entendre. Aquest treball, a part d'aportar-me informació acadèmica, també m'ha fet adonar de la importància d'aquest virus, i m'ha permès comprendre les formes d'evitar-lo o prevenir-lo. A més, vaig tenir l'oportunitat de fer una interessant part pràctica que va consistir en acompanyar una metgessa. Aquesta experiència em va ajudar tant per a completar el meu treball, com per veure realment com és la professió de les persones que s'hi dediquen. Finalment, crec que l'enquesta que vaig elaborar, enviar i analitzar va ser una part molt important del meu treball. Aquesta enquesta, tot i que al principi no estava molt segura de fer-la, em va permetre obtenir exactament les dades que a mi em semblaven interessants per a poder analitzar-les i extreure unes conclusions. En resum, realment crec que he aconseguit assolir els objectius plantejats en el moment d'iniciar el treball.

La part més difícil que he hagut d'afrontar a l'hora de fer el treball ha estat organitzar i estructurar aquest. M'ha resultat altament complicat el fet de tenir moltíssima informació i haver de donar un ordre i una continuïtat a totes les dades obtingudes de la meva recerca.

Per acabar, les conclusions que puc extreure d'aquest treball són diverses. Primer de tot, he après molt sobre el VPH i allò relacionat amb ell. En un principi, malgrat haver sentit a parlar sobre el Virus del Papil·loma Humà, no era gens conscient de la rellevància que té i de l'elevat nombre d'infeccions que causa. M'ha sorprès que hi hagi un elevat nombre de persones que es troben en risc d'infectar-se, ja sigui perquè no tenen coneixement sobre aquest virus, o perquè no se'n protegeixen. És per tot això que crec que s'hauria d'informar més sobre aquest virus i donar-li més importància, ja que, després de fer aquest treball puc concloure que és això és clau a l'hora d'acabar amb aquesta infecció i amb totes les conseqüències que comporta.

9 Agraïments

Primer de tot, m'agradaria agrair a l'Albert Cervera Rucabado, el meu tutor de recerca, per haver-me orientat durant la progressió d'aquest treball, per haver-me acompanyat en tot moment i haver resolt els meus dubtes.

En segon lloc, també m'agradaria agrair a la doctora Joana Calveras Augé, metgessa especialista en patologia del tracte genital inferior de la unitat de patologia cervical i colposcòpia del servei de ginecologia i obstetrícia de la Fundació Althaia a l'hospital de Sant Joan de Déu de Manresa, per haver fet possible que hagi pogut conèixer de primera mà la tasca mèdica en l'àmbit del VPH i el càncer cervical. També li agraeixo la documentació que em va proporcionar en el moment de començar el meu treball, ja que, m'ha resultat molt útil per a elaborar la part teòrica i resoldre els meus dubtes.

També agraeixo totes aquelles persones que van contestar la meva enquesta i van fer possible tot el treball d'anàlisi basat en les respostes em van proporcionar.

Finalment, crec necessari agrair a la meva família tot el suport i coneixement que m'han ofert durant tot el procés.

10 Annex. Formulari Google Forms

Virus del Papiloma Humà (VPH)

Les vostres respostes són completament anònimes i em servirán per al meu treball de recerca de segon de Batxillerat.

Vuestras respuestas son completamente anónimas y me ayudarían en mi trabajo de investigación de segundo de Bachillerato.

Your answers are completely anonymous and they will be useful for my research work.

Gràcies/Gracias/Thanks

* Obligatòria

1. Idioma *

Maqueu només un oval.

- Català *Passeu a la pregunta 2.*
- Castellano *Passeu a la pregunta 15.*
- English *Passeu a la pregunta 28.*

2. Quina edat tens? *

Maqueu només un oval.

- Menys de 16
- Entre 16 i 18
- Entre 19 i 25
- Entre 26 i 35
- Entre 36 i 45
- Més de 45

3. Quin és el teu sexe biològic? *

Maqueu només un oval.

- Femení
- Mascull
- Altres: _____

4. Quin nivell màxim de formació acadèmica has assolit? *

Maqueu només un oval.

- Primària
- ESO (Educació Secundària Obligatòria) o equivalent
- Batxillerat/cicles formatius o equivalent
- Estudis universitaris

5. Saps què és el virus del Papiloma humà (VPH)? *

Maqueu només un oval.

- Sí *Passeu a la pregunta 6.*
- No *Passeu a la pregunta 7.*
- N'he sentit a parlar però no n'estic segur/a *Passeu a la pregunta 6.*

6. D'on has obtingut la informació? *

Seleccioneu totes les opcions que corresponguin.

- Escola
- Xerrades
- Àmbit sanitari (metge, centres d'informació sexual...)
- Llibres
- Amics o família
- Altres: _____

7. Quins penses que són els riscos del VPH? *

Seleccioneu totes les opcions que corresponguin.

- Desenvolupar algun tipus de càncer (coll d'úter, orofaringe...)
- Aparició de berrugues
- Cap
- No ho sé

8. Quins creus que són els mitjans de transmissió del VPH? *

Seleccioneu totes les opcions que corresponguin.

- Transmissió sexual
- Transmissió parenteral (compartir xeringues...)
- Contacte directe amb una persona infectada
- No ho sé

9. Mantens o has mantingut relacions sexuals? *

Maqueu només un oval.

- Sí *Passeu a la pregunta 10.*
- No *Passeu a la pregunta 12.*
- Prefereixo no respondre *Passeu a la pregunta 12.*

10. Utilitzeu algun mètode anticonceptiu o de protecció? *

Maqueu només un oval.

- Sí *Passeu a la pregunta 11.*
- No *Passeu a la pregunta 12.*
- A vegades *Passeu a la pregunta 11.*

11. Quin/s utilitzeu habitualment? *

Seleccioneu totes les opcions que corresponguin.

- Preservatiu
- Píndora anticonceptiva
- DIU hormonal
- DIU de coure
- Anell vaginal
- Pegat hormonal
- Diafragma
- Lligadura de trompes
- Vasectomia
- Banda de làtex
- Altres: _____

12. Estàs vacunat/da contra el VPH? *

Maqueu només un oval.

- Sí *Passeu a la pregunta 14.*
- No *Passeu a la pregunta 13.*
- No ho sé *Passeu a la pregunta 14.*

13. Per què no has estat vacunat/da? *

Seleccioneu totes les opcions que corresponguin.

- Desconeixia la seva existència
- Té un cost molt elevat
- Tinc una parella estable
- La meua família/tutors legals no ho han considerat adient
- No crec en la seva efectivitat
- Els riscos de la vacunació
- No se m'ha plantejat l'opció
- Altres: _____

14. Saps com prevenir una infecció per VPH? *

Maqueu només un oval.

- Sí *Deixeu d'emplenar el formulari.*
- No *Deixeu d'emplenar el formulari.*

15. ¿Qué edad tienes? *

Maqueu només un oval.

- Menos de 16
- Entre 16 y 18
- Entre 19 y 25
- Entre 26 y 35
- Entre 36 y 45
- Más de 45

16. **¿Cuál es tu sexo biológico? ***

Maqueu només un oval.

- Femenino
 Masculino
 Altres: _____

17. **¿Cuál es el nivel máximo de formación académica que has obtenido? ***

Maqueu només un oval.

- Primaria
 ESO (Educación Secundaria Obligatoria) o equivalente
 Bachillerato/ciclos formativos o equivalente
 Estudios universitarios

18. **¿Sabes qué es el Virus del Papiloma humano (VPH)? ***

Maqueu només un oval.

- Sí *Passeu a la pregunta 19.*
 No *Passeu a la pregunta 20.*
 He oído a hablar sobre el tema pero no estoy seguro/a *Passeu a la pregunta 19.*

19. **¿De dónde has obtenido la información? ***

Seleccioneu totes les opcions que corresponguin.

- Escuela
 Conferencias
 Ámbito sanitario (médico, centros de información sexual...)
 Libros
 Amigos o familia
 Altres: _____

20. **¿Cuáles piensas que son los riesgos de haberse infectado con VPH? ***

Seleccioneu totes les opcions que corresponguin.

- Desarrollar algún tipo de cáncer (cuello de útero, orofaringe...)
 Aparición de verrugas
 Ninguno
 No lo sé

21. **¿Cuáles crees que son los medios de transmisión del VPH? ***

Seleccioneu totes les opcions que corresponguin.

- Transmisión sexual
 Transmisión parenteral (compartir jeringas...)
 Contacto directo con una persona infectada
 No lo sé

22. **¿Mantienes o has mantenido relaciones sexuales? ***

Maqueu només un oval.

- Sí *Passeu a la pregunta 23.*
 No *Passeu a la pregunta 25.*
 Prefiero no contestar *Passeu a la pregunta 25.*

23. **¿Utilizas algún método anticonceptivo o de protección? ***

Maqueu només un oval.

- Sí *Passeu a la pregunta 24.*
 No *Passeu a la pregunta 25.*
 A veces *Passeu a la pregunta 24.*

24. **¿Cuáles utilizas normalmente? ***

Seleccionen totes les opcions que corresponguin.

- Preservativo
- Píldora anticonceptiva
- DIU hormonal
- DIU de cobre
- Anillo vaginal
- Parche hormonal
- Diafragma
- Ligadura de trompas
- Vasectomía
- Banda de látex
- Otros: _____

25. **¿Estás vacunado/da contra el VPH? ***

Maqueu només un oval.

- Sí *Passeu a la pregunta 27.*
- No *Passeu a la pregunta 26.*
- No lo sé *Passeu a la pregunta 27.*

26. **¿Por qué no has estado vacunado/da? ***

Seleccionen totes les opcions que corresponguin.

- Desconocía su existencia
- Tiene un coste muy elevado
- Tengo una pareja estable
- Mi familia/tutores legales no lo han considerado oportuno
- No creo en su efectividad
- Por los riesgos de la vacunación
- No se me ha planteado la opción
- Otros: _____

27. **¿Sabes cómo prevenir una infección por VPH? ***

Maqueu només un oval.

- Sí *Deixeu d'emplenar el formulari.*
- No *Deixeu d'emplenar el formulari.*

28. **How old are you? ***

Maqueu només un oval.

- Younger than 16
- Between 16 and 18
- Between 19 and 25
- Between 26 and 35
- Between 36 and 45
- Older than 45

29. **What's your biological sex? ***

Maqueu només un oval.

- Female
- Male
- Otros: _____

30. **What are your studies? ***

Maqueu només un oval.

- Primary education
- General Certificate of Secondary Education (GCSE)
- General Certificate of Education (GCE)
- University Degree

31. **Do you know what the Human Papillomavirus (HPV) is? ***

Maqueu només un oval.

- Yes *Passeu a la pregunta 32.*
- No *Passeu a la pregunta 33.*
- I've heard about it but I'm not sure *Passeu a la pregunta 32.*

32. Where have you heard about it? *

Seleccioneu totes les opcions que corresponguin.

- School
- Conference
- Health environment (doctors, sexual information centers...)
- Books
- Friends or family
- Altres: _____

33. What do you think the risks of being infected by HPV are? *

Seleccioneu totes les opcions que corresponguin.

- Developing some types of cancer (cervix, oropharynge...)
- Appearance of warts
- It has no risks
- I don't know

34. Which of these do you think are the ways of getting infected by HPV? *

Seleccioneu totes les opcions que corresponguin.

- Sexual transmission
- Parenteral transmission (syringe sharing ...)
- Direct contact with an infected person
- I don't know

35. Have you had sexual relations? *

Maqueu només un oval.

- Yes *Passeu a la pregunta 36.*
- No *Passeu a la pregunta 38.*
- I prefer not to answer *Passeu a la pregunta 38.*

36. Do you use any contraceptive method? *

Maqueu només un oval.

- Yes *Passeu a la pregunta 37.*
- No *Passeu a la pregunta 38.*
- Sometimes *Passeu a la pregunta 37.*

37. Which one/s do you usually use? *

Seleccioneu totes les opcions que corresponguin.

- Condom
- Birth control pill
- Hormonal IUD
- Copper IUD
- Vaginal ring
- Hormone patch
- Diaphragm
- Tubal ligation
- Latex band
- Altres: _____

38. Are you vaccinated against HPV? *

Maqueu només un oval.

- Yes *Passeu a la pregunta 40.*
- No *Passeu a la pregunta 39.*
- I don't know *Passeu a la pregunta 40.*

11 Referències

Per ordre d'aparició en el text i vigents a Desembre de l'any 2019.

- [1] Francisco Javier Ochoa-Carrillo. Virus del papiloma humano. Desde su descubrimiento hasta el desarrollo de una vacuna. Parte I/III. Gaceta Mexicana de Oncología. Elsevier. Vol. 13. Núm. 5. páginas 308-315. Setembre 2014.
- [2] Virus del Papiloma Humano y Prevención. Artículo de la Dra. Pilar Tajada, médico especialista en Ginecología y Obstetricia del Hospital Quirónsalud Zaragoza. <https://www.quironsalud.es/blogs/es/ellas/virus-papiloma-humano-prevencion>
- [3] Luis M. Puig-Tintoré. Curso de Formación Continuada. Prevención del Cáncer Cervical: Vacunación y Colposcopia. AEPCC.
- [4] Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC). Guías. <http://www.aepcc.org/aepcc-guias/>
- [5] Llibre de Text Biologia 2n Batxillerat. Grup Promotor Santillana. Projecte la casa del Saber. ISBN: 0788479183493.
- [6] Introducción a los virus. Qué es un virus. La estructura de un virus y cómo infecta la célula. Creado por Sal Khan. Khan Academy. <https://es.khanacademy.org/science/biology/biology-of-viruses/virus-biology/a/intro-to-viruses>
- [7] Llibre de Text nou Biocontext 2. Biologia. Batxillerat. Editorial Teide. ISBN: 9788430753864.
- [8] Venegas, Víctor & Bedoya, Astrid Milena & Sanchez, Gloria. (2010). Estructura molecular y antigénica de la vacuna contra el virus del papiloma humano 16 (VPH 16). Antigenic and Molecular Structure of Human Papillomavirus (HPV) 16 Vaccine. Acta Biológica Colombiana. 13. <http://www.scielo.org.co/pdf/abc/v13n3/v13n3a3.pdf>
- [9] Contreras, William, & Venegas, Bernardo. (2015). Virus Papiloma Humano en Cáncer Oral y Orofaringeo: Revisión de la Literatura. International journal of odontostomatology, 9(3), 427-435. <https://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2015000300012>
- [10] ViralZone. <https://viralzone.expasy.org/>
- [11] HPV Information Centre. <https://hpvcentre.net/>
- [12] Histopathology of the uterine cervix - digital atlas. Normal ectocervix. https://screening.iarc.fr/atlashisto_detail.php?flag=0&lang=1&ld=hexocole&cat=B2
- [13] National Cancer Institute (NCI). Cáncer de Cuello Uterino. Tratamiento del cáncer de cuello uterino (PDQ®)–Versión para pacientes. <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cuello-uterino/paciente/tratamiento-cuello-uterino-pdq>
- [14] Nicolás, I., Marimon, L., Barnadas, E. et al. HPV-negative tumors of the uterine cervix. Mod Pathol 32, 1189–1196 (2019) [doi:10.1038/s41379-019-0249-1](https://doi.org/10.1038/s41379-019-0249-1)
- [15] Notícia: El càncer cervical és més agressiu quan no hi ha presència del virus del papil·loma humà. Els tumors VPH-negatius són poc freqüents però tenen un pitjor pronòstic. <https://www.isglobal.org/ca/-/el-cancer-cervical-es-mas-agresivo-cuando-no-hay-presencia-del-virus-del-papiloma-humano>. Abril 2019.
- [16] Un nou programa de cribratge poblacional de càncer de coll uterí permetria millorar-ne l'eficàcia i la qualitat a Catalunya. <http://ico.gencat.cat/ca/detall/noticia/Nova-Noticia-11060>
- [17] Dades del Programa de Recerca en Epidemiologia del Càncer (PREC), Institut Català d'Oncologia (ICO) http://ico.gencat.cat/ca/professionals/serveis_i_programes/prec/
- [18] Barut MU, Kale A, Kuyumcuoğlu U, et al. Analysis of Sensitivity, Specificity, and Positive and Negative Predictive Values of Smear and Colposcopy in Diagnosis of Premalignant and Malignant Cervical Lesions. Med Sci Monit. 2015;21:3860–3867. 2015. [doi:10.12659/msm.895227](https://doi.org/10.12659/msm.895227)
- [19] Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A et al. The 2001 Bethesda system: terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA 2002;287(16):2114-9. DOI:doi.org/10.1001/jama.287.16.2114
- [20] Vademecum. Informació i prospectes medicaments i principis actius. <https://www.vademecum.es/>

- [21] Serrano B, Alemany L, Tous S, et al. Potential impact of a nine-valent vaccine in human papillomavirus related cervical disease. *Infect Agent Cancer*. 2012;7(1):38. Published 2012 Dec 29. [doi:10.1186/1750-9378-7-38](https://doi.org/10.1186/1750-9378-7-38)
- [22] Peng Guan Rebecca Howell-Jones Ni Li Laia Bruni Silvia de Sanjosé Silvia Franceschi Gary M. Clifford. Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: A meta-analysis from cervical infection to cancer. *International Journal of Cancer*. Wiley Online Library. February 2012 <https://doi.org/10.1002/ijc.27485>
- [23] Laia Bruni, Beatriz Serrano, Xavier Bosch, Xavier Castellsagué. Vacuna frente al virus del papiloma humano. Eficacia y seguridad. *Formación Médica Continuada: Actualización de Vacunas. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica Elsevier*. Vol. 33. Núm. 5. páginas 342-354. Maig 2015. DOI: [10.1016/j.eimc.2015.03.018](https://doi.org/10.1016/j.eimc.2015.03.018)
- [24] Organització Mundial de la Salut (OMS). World Health Organisation (WHO). Emergencias sanitarias. Diez cuestiones de salud que la OMS abordará este año. <https://www.who.int/es/emergencias/ten-threats-to-global-health-in-2019>
- [25] Diversos Autors. Manual de Vacunació. Apartat 4.12. Vacuna anti-virus del papil·loma humà (vacuna VPH). Agència de Salut Pública de Catalunya (ASPCAT). Generalitat de Catalunya. http://salutpublica.gencat.cat/web/.content/minisite/aspocat/promocio_salut/vacunacions/00manual_de_vacunacions/capitols_i_annexos_manual/apartat_4_vacunes_disponibles/Manual-Vacunacions-apartat-4_12.pdf
- [26] Notícia: La Generalitat deixa de finançar la vacuna del papiloma a homosexuals i prostitutes. *eldiario.es* Setembre 2019. https://www.eldiario.es/catalunya/Generalitat-financiar-papiloma-trabajadoras-sexuales_0_940706309.html
- [27] Notícia: La Generalitat no ha deixat de finançar la vacuna del Papil·loma humà a homosexuals. Setembre 2019. <http://orgull.cat/la-generalitat-no-ha-deixat-de-financar-la-vacuna-del-papil%C2%B7loma-a-homosexuals>
- [28] Encuesta nacional sobre sexualidad y anticoncepción entre los jóvenes españoles (16-25 años). http://hosting.sec.es/descargas/Encuesta2019_SEXUALIDAD_ANTICONCEPCION_JOVENES.pdf
- [29] Encuesta de Anticoncepción en España, 2018. Hábitos de la población femenina en relación al uso de los métodos anticonceptivos. <http://hosting.sec.es/descargas/encuesta2018.pdf>
- [30] Evolución de Cáncer de Cérvix. Asociación Española Contra el Cáncer (AECC). <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-cervix/evolucion-cancer-cervix>
- [31] Diversos Autors. 4a Monografía de la Sociedad Española de Epidemiología. Virus del papiloma humano y cáncer: epidemiología y prevención. Sociedad Española de Epidemiología. Editores: Silvia de Sanjosé Llongueras.Ana M. García García. <https://www.seepidemiologia.es/documents/dummy/4monografiaVirusPapilomaYCancer.pdf>
- [32] International Association of Cancer Registries (IACR). <http://www.iacr.com.fr/>
- [33] Noitícia: Latest global cancer data: Cancer burden rises to 18.1 million new cases and 9.6 million cancer deaths in 2018. GLOBOCAN database (September 2018). https://www.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/09/pr263_E.pdf
- [34] Global Cancer Observatory (GCO). <https://gco.iarc.fr/>
- [35] International Agency for Research on Cancer (IARC). World Health Organisation (WHO). Cancer Today. <https://gco.iarc.fr/today/home>
- [36] World Health Organisation (WHO). The Global Health Observatory (GHO). Indicators. <https://www.who.int/data/gho/data/indicators>
- [37] Formularis Google. <https://www.google.com/forms/about/>