

Follow up post trattamento per CIN: quale strategia?

P. Cattani, G. Dall'Oglio*, R. Colombari^o, N. Papadopoulos, S. Giudici, M. Franchi

Clinica Ostetrico Ginecologica, Università degli studi di Verona

* D.E.S.I. – Sezione Statistica, Università di Verona.

^o U.O.C. Anatomia Patologica, Polo Ospedaliero dell'Est Veronese

La Colposcopia in Italia Anno XXI – N. 2 pagg. 4-9

Introduzione

Nella gestione della patologia preneoplastica cervico vaginale il follow-up (F.U.) delle pazienti trattate per CIN ha acquisito un ruolo di notevole importanza. Tali pazienti infatti hanno un rischio aumentato di ripresentare una CIN o, a distanza di anni, anche un carcinoma invasivo (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10). Questo rischio va, oggi, attentamente valutato in considerazione della chirurgia estremamente conservativa che usualmente si adotta per il trattamento di questa patologia. Il F.U. rappresenta un momento importante per il counselling consentendo di offrire alla donna supporto psicologico, spinte motivazionali e consigli comportamentali utili ad una appropriata prosecuzione dell'iter ginecologico (11, 12, 13).

A fronte di queste indiscusse certezze che confermano essere il F.U. un momento imprescindibile nella gestione delle CIN, sorgono dubbi sulle modalità della sua esecuzione. La letteratura infatti non offre adeguati contributi vista la carenza di studi finalizzati alla valutazione dell'efficacia del F.U. stesso (di solito la valutazione è rivolta all'efficacia della terapia ed il follow-up, effettuato secondo schemi dettati da esperienze personali o da abitudini cliniche, rappresenta solo il mezzo per ottenere queste informazioni) (24). Inoltre molte pazienti interrompono i controlli o garantiscono un'adesione solo parziale ai programmi stabiliti (14, 15, 16).

A conferma delle difficoltà che caratterizzano la gestione del F.U., le Società Scientifiche Internazionali hanno proposto nelle loro linee guida percorsi che, sia pur con denominatori comuni, si diversificano in quanto alle metodiche impiegate (citologia, colposcopia, HPV Test), agli intervalli tra i controlli ed alla durata del percorso totale (7, 8, 10, 17, 18, 19).

La Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico Vaginale ha fin dal 1997 (9) ritenuto la colposcopia un

momento indispensabile nel F.U. post trattamento delle CIN suggerendo:

- colposcopia e citologia ogni 6 mesi per 2 anni;
- se negativi ritorno a screening o, se ritenuto opportuno, controlli annuali per altri 5 anni.

Pur mantenendosi coerente con questa impostazione clinica, nelle più recenti linee guida (2006) (20) ha proposto un secondo percorso, alternativo al primo, che comporta l'introduzione dell'HPV test a fianco della citologia e della colposcopia con le seguenti cadenze:

- colposcopia, citologia e HPV test dopo 6 mesi;
- se negativi, citologia e HPV test dopo 12 mesi e ritorno a screening (se ancora negativi);
- se colposcopia e/o citologia negativi ma Hpv test positivo, controllo dopo 6 mesi con ritorno a screening solo dopo 2 controlli negativi.

La nostra valutazione dei due percorsi di follow-up post trattamento

Il Centro di Ginecologia Oncologica Preventiva della Clinica Ostetrica Ginecologia dell'Università degli Studi di Verona fino ad ora ha adottato nel controllo longitudinale dei trattamenti eseguiti per CIN una frequenza semestrale per 2 anni proseguendo, solo in pochi casi, in funzione del grado di rischio, con controlli annuali per altri 5 anni.

La seconda opzione di F.U. proposta dalle nuove Linee Guida della Società ci ha imposto una valutazione dei 2 percorsi per scegliere quello che possa offrire maggiori vantaggi nell'applicazione quotidiana. Per fare questo abbiamo preso in considerazione 4 parametri: la sicurezza clinica, l'impatto sull'attività del centro, i costi e la compliance della paziente.

Sicurezza clinica

L'affidabilità diagnostica del primo percorso è stata dimostrata negli anni durante i quali si è adottato questo schema con ottimi risultati clinici. Ulteriore conforto deriva

anche dal confronto con i protocolli delle altre Società Scientifiche rispetto ai quali quello proposto dalla SICPCV è certamente più prudente e prolungato nel tempo (17).

Il fattore di rischio più importante di persistenza/recidiva della CIN è dimostrato essere la persistenza dell'infezione da HPV (1, 3): è questo il razionale per cui l'HPV test trova impiego nel F.U. post trattamento. L'alto VPN dell'HPV Test consente di selezionare con sicurezza le pazienti con infezione persistente verso le quali andranno dirette le attenzioni e le risorse per più lungo tempo. La letteratura concorda inoltre che la sensibilità (96,5%) ed il VPN (98,8%) dell'HPV test sono superiori a quelli della citologia in fase liquida (21, 22, 23).

Queste considerazioni ci consentono pertanto di ritenere entrambi i percorsi affidabili a garanzia di una buona sicurezza clinica per le pazienti.

Impatto sull'attività del Centro

Per valutare il differente carico di lavoro che i due percorsi comportano per un Centro di colposcopia di II livello abbiamo ipotizzato uno scenario di:

- 100 nuovi trattamenti all'anno (50 per semestre);
- 90% di remissione completa della CIN a 6 mesi (secondo gli standard di qualità in colposcopia) (10);
- 0% di pazienti perse nel tempo;
- 0% di ripresa a distanza di tempo della CIN.

La curva della clearance dell'infezione da HPV dopo trattamento risolutivo della CIN da noi adottata è stata quella proposta dall'Australian Cervical Screening Program del 2005 e riportata nel grafico della Figura 1 (7).

Il primo percorso di F.U. comporta il controllo (Pap test + colposcopia) nel 2° semestre del 1° anno di tutte le 50 pazienti trattate nel semestre precedente: di queste 45 (90%) risulteranno libere da SIL e pertanto andranno a controllo dopo ulteriori 6 mesi e così per 3 volte. L'altro 10% (5 pz.), in cui si ipotizza la persistenza della CIN, seguirà un altro iter diagnostico-terapeutico. Queste modalità di controllo si ripeteranno uguali anche per le pazienti dei semestri successivi.

La distribuzione nel tempo ed il numero totale dei controlli effettuati con questo percorso di F.U. sono riportati nelle Tabelle 1A e 1B che differiscono per l'invio o meno della paziente al 1° livello dopo 2 anni di controlli semestrali.

Anche il 2° percorso di F.U. comporta nel 2° semestre del 1° anno il controllo delle 50 pazienti trattate nel primo semestre. Delle 45 che si ipotizza siano state trattate con successo e quindi risultino libere da CIN, 33 (il 72% secondo la stima della clearance dell'infezione) saranno negative anche all'HPV test e verranno controllate pertanto dopo un anno, con Pap test ed HPV test, per poi essere rinviate a screening. Le altre 12 pazienti (28%), risultate positive all'HPV test, saranno controllate anche con la colposcopia dopo 6 mesi. Seguendo la curva di clearan-

ce da noi adottata, 8 (il 18% del totale) saranno positive mentre 4 (10%) si saranno negativizzate. Si prosegue così per 24 mesi con una progressiva negativizzazione dell'HPV test. Le pazienti ancora positive dopo questo periodo nel nostro scenario vengono ritenute con HPV persistente e pertanto indirizzate a controlli annuali o ad altri percorsi diagnostici. Nei semestri successivi l'attività di controllo si ripeterà uguale secondo queste cadenze anche per le nuove pazienti.

La Tabella 2 è esplicativa di questi dati ed evidenzia la distribuzione nel tempo ed il numero di controlli che questo percorso comporta: nelle colonne a sinistra sono riportati i controlli semestrali (colposcopia + Pap + Hpv test), in quelle a destra quelli annuali (Pap + HPV).

Come si evince dal confronto delle Tabelle 1A, 1B e 2, l'impatto che i controlli del F.U. hanno sull'attività dei Centri di 2° livello è diverso a seconda del percorso scelto. A prescindere dall'opzione con ulteriori controlli annuali per 5 anni, che comporta un carico di lavoro difficilmente sostenibile nella nostra realtà sanitaria, anche tra gli altri due percorsi la differenza è significativa. Dopo 5 anni, quando il ritmo dei controlli del F.U. avrà raggiunto il pieno regime, il numero di visite che i 2 percorsi comportano sarà rispettivamente di 370 e di 256, con una differenza di 114 prestazioni all'anno.

I costi del follow-up

L'Unità di Controllo di Gestione della nostra Azienda Ospedaliera ha eseguito un'analisi dei costi delle prestazioni effettuate nel F.U.. I risultati sono riportati dettagliatamente nelle Tabelle 3, 4 e 5 che evidenziano come la colposcopia risulti avere un costo totale di € 46,23, il PAP test di € 16,84, l'HPV test HC2 di € 38,13. Un controllo che comprenda la colposcopia e la citologia ha pertanto un costo di € 63,17; se questi esami vengono integrati con l'HPV DNA test il costo sale a € 91,30; il Pap test e l'HPV test insieme costano infine € 54,97.

Il costo totale per anno dei 2 percorsi di F.U. (anche per i costi il percorso che comporta il mantenimento della paziente al 2° livello per ulteriori 5 anni è difficilmente proponibile) è riportato nel dettaglio nelle Tabelle 6 e 7.

Ad eccezione del primo anno, in cui i costi dell'HPV Test non sono controbilanciati dalla riduzione del numero dei controlli, negli anni successivi la differenza economica tra i 2 protocolli risulta essere sempre a favore del percorso comprendente l'HPV test, con un risparmio nel 5° anno (cioè a pieno regime di controlli) di circa € 3.000: se si considera invece l'intero arco temporale dei 5 anni il risparmio totale sale a circa € 18.500.

Questa valutazione dei costi è eseguita in stretta osservanza delle nuove linee guida che prevedono i controlli successivi al primo negativo costituiti solo dal Pap test e dall'HPV test. L'eventuale introduzione in questi controlli della colposcopia (grande tentazione per un centro di 2° livello) modificherebbe ovviamente l'aspetto economico:

anche in questo caso tuttavia i costi non supererebbero comunque quelli del primo percorso ma li eguaglierebbero, raggiungendo € 23.380.

Compliance

L'introduzione dell'HPV nel F.U. comporta per quasi tutte le pazienti una riduzione del numero dei controlli con minor rischio di abbandono del percorso. A questo va aggiunto che l'HPV test, in caso di negatività, offre alla donna un maggior senso di sicurezza ed in caso di positività una maggiore spinta motivazionale all'esecuzione dei controlli. Come conseguenza è logico pensare che le indagini cliniche vengano affrontate con maggior disponibilità e puntualità e siano percepite come meno gravose. Per quelle pazienti che invece traggono tranquillità e sicurezza dal ripetuto e frequente contatto con lo specialista, il precoce abbandono dei controlli potrebbe essere causa di ansia e di insoddisfazione: in questi casi sarà compito del ginecologo porre particolare attenzione nel fornire informazioni dettagliate ed esaurienti che sostituiscano e compensino la riduzione del numero dei controlli.

Conclusioni

I due percorsi di F.U. hanno evidenziato alla nostra analisi una buona validità, fattibilità ed accettabilità.

Riteniamo pertanto che entrambi possano essere utilizzati e che la scelta tra l'uno e l'altro dipenda da quegli equilibri che ciascun Centro ha e che sono legati a risorse economiche, logistiche, di personale e di attrezzature.

La nostra indagine, tuttavia, ha evidenziato, a favore dell'utilizzo dell'HPV test, una riduzione dei carichi di lavoro e dei costi di gestione a cui va aggiunto, essendo il nostro obiettivo il benessere globale della paziente sia fisico sia psicologico, anche il miglioramento del rapporto medico-paziente dovuto alle più dettagliate informazioni che il ginecologo è indotto a fornire ed alla migliore comprensione da parte della paziente dell'utilità dei controlli nel tempo.

Qualunque sia la strategia di F.U. adottata rimane comunque compito primario di un Centro di 2° livello assicurarsi che le proprie pazienti eseguano i controlli programmati e, alla fine di questi, garantire loro un sicuro rientro al 1° livello

Figura 1. - **Rischio di persistenza di infezione da HPV dopo trattamento risolutivo della CIN (Australian National Health and Medical Research - 2005)**

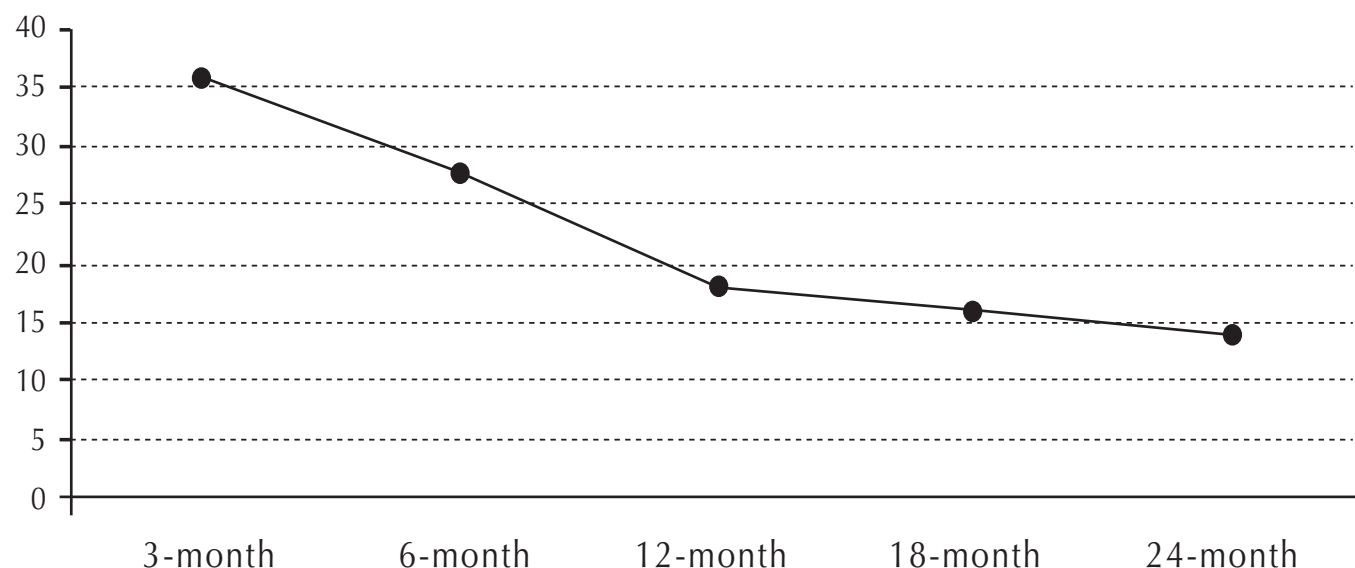


Tabella 1A. - 1° protocollo di F.U.: Pap test + colposcopia semestrali per 2 anni

Anno		Pazienti osservate (Pap test + colposcopia) per semestre				Pazienti osservate per semestre
1°	1° semestre	--				50
	2° semestre	50				
2°	1° semestre	45	50			235
	2° semestre	45	45	50		
3°	1° semestre	45	45	45	50	370
	2° semestre	45 45 45 50				
4°	1° semestre	45 45 45 50				370
	2° semestre	45 45 45 50				

**Tabella 1B. - 1° protocollo di F.U.: Pap test + colposcopia semestrali per 2 anni
+ controlli annuali per 5 anni**

Anno		Pazienti osservate (Pap test + colposcopia) per semestre					Pazienti osservate per semestre				
1°	1° semestre	--					50				
	2° semestre	50									
2°	1° semestre	45	50				235				
	2° semestre	45	45	50							
3°	1° semestre	45	45	45	50		370				
	2° semestre	45 45 45 50									
4°	1° semestre	45	45	45	45	50	460				
	2° semestre	45 45 45 45 50									
5°	1° semestre	45	45	45	45	45	50	550			
	2° semestre	45 45 45 45 45 50									
6°	1° semestre	45	45	45	45	45	45	50	640		
	2° semestre	45 45 45 45 45 45 50									
7°	1° semestre	45	45	45	45	45	45	45	50	710	
	2° semestre	45 45 45 45 45 45 45 45 50									
8°	1° semestre	45	45	45	45	45	45	45	45	50	820
	2° semestre	45 45 45 45 45 45 45 45 45 50									

Tabella 2. - 2° Protocollo di FU: Pap test + colposcopia + HPV Test - secondo linee guida

Anno		Pazienti osservate per semestre										Pazienti osservati per anno			
1°	1° semestre	--										50			
	2° semestre	50													
2°	1° semestre	12	50								235				
	2° semestre	8	33	12	50										
3°	1° semestre	7	4	8	33	12	50					370			
	2° semestre	6	1	7	4	8	33	12	50						
4°	1° semestre	1 6 1 7 4 8 33 12 50										460			
	2° semestre	6	1 6		1	7	4	8	33	12	50				
5°	1° semestre	6		1	6	1	7	4	8	33	12	50	550		
	2° semestre	6			1	6	1	7	4	8	33	12		50	
6°	1° semestre	6				1	6	1	7	4	8	33	12	50	640
	2° semestre	6		1	6	1	7	4	8	33	12	50			

Tabella 3. - Costi della coloscopia

	€
Personale (Medico + infermiere: 20 min.)	32,40
Materiale	3,00
Ammortamento attrezzature	3,13
Spese generali struttura (20%)	7,70
Totale	46,23

Tabella 4. - Costi del PAP Test

	€
Personale (tecnico: 12min; medico: 3 min)	8,64
Allestimento preparato	5,40
Spese generali struttura (20%)	2,80
Totale	16,84

Tabella 5. - Costi dell'HPV Test HC2

	€
Determinazione qualitativa alto rischio	28,00
Set Prelievo	2,52
Personale (tecnico: 3 min; medico)	1,26
Spese generali struttura (20%)	6,35
Totale	38,13

Tabella 6. - Costi annui del Follow-up (1°Percorso)

Anno	N. prestazioni	Costo €
1°	50	3.158,00
2°	235	14.845,00
3°	370	23.373,00
4°	370	23.373,00

Tabella 7. - Costi annui del Follow-up (2°Percorso)

Anno	N. prestazioni	Costo €
1°	50	4.565,00
2°	165 (82+83)	12.048,00
3°	235 (150+75)	17.818,00
4°	250 (172+78)	19.991,00
5°	256 (178+78)	20.438,00
6°	256 (178+78)	20.438,00

Bibliografia

1. Levi F et al.: Incidence of invasive cancers following carcinoma in situ of the cervix. *Br. J. Cancer*; 74, 1321, 1996.
2. Anderson ES et al.: Follow-up in patients with cervical intraepithelial neoplasia in the cone margin. *Gynecol. Oncol.*; 39, 3287-331, 1990.
3. Nagai Y et al.: Persistence of Human papillomavirus infection after therapeutic conization for CIN 3: is it an alarm for disease recurrence? *Gynecol. Oncol.*; 79, 294, 2000.
4. Mitchell H and Hocking J: Influences on risk of recurrent high grade cervical abnormality *Int J Gynec Cancer*; 2002.
5. Soutter WP et al.: Invasive cervical cancer after conservative therapy for cervical intraepithelial neoplasia. *Lancet*; 349, 978, 1997.
6. Vikki M et al.: Risk of cervical cancer subsequent to a positive screening cytology: follow up study in Finland. *Acta Obst Gynecol Scand*; 79(7), 576, 2000.
7. Australian National Health Medical Research Council: Guidelines for the management of women with screen detected abnormalities. Biotext Pty; Camberra, 2005.
8. National Health Society Cervical Screening Program: colposcopy and programme management. Cambrian Printers; Perth, 2004.
9. Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico Vaginale: Gestione della paziente con Pap Test anormale. Linee Guida 1997. *La Colposcopia in Italia*; XV, n. 1, 1997.
10. Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico Vaginale: Gestione della paziente con Pap Test anormale. Linee Guida 2002. *La Colposcopia in Italia*; XIX, n 1, 2002.
11. Sopracordevole F.: Trattamento della CIN: analisi dei dati. In G. Mojana, C.A. Liverani, F. Boselli: *Patologia cervicale e vulvare – stato dell'arte*. Atti del Convegno Nazionale; Milano 12-13 Novembre 2004.
12. Sopracordevole F.: Trattamento della Neoplasia Intraepiteliale Cervicale. *Colposcopia Italiana*; XX, n.3, 2006.
13. Confortini M.: Screening per il cervicocarcinoma: cosa cambierà. Atti del XXI congresso Nazionale SICPCV; Milano 2006.
14. Alanen KW, et al.: Assessment of cytologic follow-up as the recommended management for patients with atypical squamous cells of undetermined significance or low grade squamous intraepithelial lesions. *Cancer*; 84(1): 5-10, 1998.
15. Baldauf JJ et al.: Cytology and colposcopy after loop electrosurgical excision: implications for follow-up. *Obstet Gynecol.*; 92(1):124-30, 1998.
16. Hogewoning CJ et al.: Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: a randomized clinical trial. *Int J Cancer*; 10;107(5):811-6, 2003.
17. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology: The Consensus Guidelines for the Management of Women with Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Am J Obstet Gynecol*; 189, 1, 2003.
18. European Commission DG V F2 "Europe against cancer Program": European guidelines for quality assurance in cervical screening; 2006.
19. New Zeland National Cervical Screening Program: Guidelines for the management of women with abnormal cervical smears, Ministry of Health. Wellington, 1999.
20. Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico Vaginale: Gestione della paziente con Pap Test anormale. Linee Guida 2006. *La Colposcopia in Italia*; XXI, n. 1, 2006 .
21. Nobbenuis MA et al.: Addition of high risk HPV testing improves the current guidelines on follow-up after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer*; 84(6), 796, 2001.
22. Paraskevaidis E et al.: Human papillomavirus testing and the outcome treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol*; 988, 833, 2001.
23. Zelinski G.D. et al.: HPV presence precedes abnormal cytology in women developing cervical cancer and signals false negative smears. *Br. J. Cancer*; 85(3), 398, 2001.
24. Maggino T. et al.: Il follow up dopo trattamento per CIN: certezze e dubbi. Convegno congiunto Osservatorio Nazionale Screening GISCI – GISMa – GISCoR. Napoli, 2006.