

Le attività dei gruppi trasversali del GISCI: presentazioni dei documenti GISCI

Follow-up post-trattamento

Anna Iossa

Istituto per lo studio e la Prevenzione oncologica
Firenze

Premessa

Le donne trattate per CIN2/3 sono a rischio di recidive e hanno un maggior rischio di ammalarsi e di morire per carcinoma della cervice

- Kocken M et al. High-risk human papillomavirus testing versus cytology in predicting post-treatment disease in women treated for high-grade cervical disease: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2012 May;125(2):500-7.
- Reboli M, et al. Risk of cervical cancer after completed post-treatment follow-up of cervical intraepithelial neoplasia: population based cohort study. *BMJ* 2012;345:e6855.
- Cecchini S, Ciatto S, Iossa A, Ventura L, Zappa M. Re: Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after treatment: long-term follow-up from the British Columbia Cohort Study. *J Natl Cancer Inst* 2009
- Strander B, Hällgren J, Sparén P. [Effect of ageing on cervical or vaginal cancer in Swedish women previously treated for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study of long term incidence and mortality.](#) *BMJ.* 2014

Documento GISCI 2012 da aggiornare la sezione dedicata al follow-up dopo trattamento



Obiettivo del documento

- definire un protocollo basato sulle migliori evidenze prodotte dalla letteratura internazionale per seguire le donne che hanno subito un trattamento per CIN2, CIN3, AIS, Ca squamoso microinvasivo.

Documento Follow-up post-trattamento

- Il documento è contestualizzato nei programmi con HPV primario, ma è applicabile anche a programmi che ancora utilizzano in parte il Pap test primario.

Obiettivi del documento

- Si è deciso di includere nell'obiettivo di queste raccomandazioni non solo l'uso del test HPV, ma l'uso combinato di tutti i test disponibili e dunque di definire l'intero percorso del follow up post trattamento.

Obiettivi del documento

- Le raccomandazioni sono pensate per percorsi organizzati e controllati con un programmi di controllo della qualità permanente e basati sull'invito attivo della popolazione in tutte le sue fasi, incluso il follow up

Obiettivi del documento

- Le raccomandazioni riguarderanno i test e le loro combinazioni, gli intervalli fra test e la durata dell'intero follow up fino al ritorno nel normale screening o al termine degli controlli necessari.

Obiettivi del documento

- Il documento prevede anche una sezione dedicata ai **principali determinanti di rischio per le recidive** post trattamento delle CIN 2/3

Obiettivi del documento

- Oltre alle raccomandazioni generali, espresse con una gradazione della loro forza, il documento presenterà anche un protocollo contestualizzato ai programmi di screening.

Metodi

Costituzione del gruppo di lavoro

- Su mandato dell'assemblea GISCI si è aperta una call di tutti i professionisti attivi nei programmi di screening italiani nella prevenzione del carcinoma cervicale (epidemiologi, ginecologi, anatomopatologi, citologi, molecolari, organizzatori e manager di sanità pubblica).
- Si è costituito un gruppo di lavoro che si è riunito a febbraio e ad ottobre 2015

Metodi

- Dopo una prima revisione della letteratura e un confronto sui protocolli regionali in uso (Regione Emilia Romagna e Toscana) il gruppo di lavoro ha steso una prima bozza di protocollo di follow-up dopo trattamento

Metodi

- Alla stesura della bozza ha fatto seguito un dibattito per mail fra i componenti del gruppo

Metodi

- E' emersa la necessità di una metodologia che consentisse la stesura di raccomandazioni basate sull'evidenza

Nel livello delle evidenze veniva esplicitato il 'livello di prova'

NEL TRIAGE DELLE ASC-US.

La qualità delle evidenze rifletteva sostanzialmente il disegno degli studi e la loro conduzione

La forza delle raccomandazioni dipendeva dal disegno e dalla qualità metodologica degli studi

Mancavano le considerazioni sull'entità dell'effetto e sulla trasferibilità dei risultati

DAL GRADING AL GRADE

Metodologia GRADE*

(GRADE= Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation)

Il GRADE è un metodo per sviluppare le raccomandazioni nel contesto di linee guida per decisioni informate

Il GRADE Working Group è nato nel 2000 come una collaborazione informale di ricercatori con un interesse a migliorare i sistemi di grading applicati nell'assistenza sanitaria

Metodologia GRADE*

(GRADE= Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation)

Come giungere a una raccomandazione con il metodo GRADE

Il primo passaggio di un processo di produzione di una raccomandazione presuppone la formulazione di una **domanda chiara e definita basata su quattro componenti**: i pazienti, l'intervento, il confronto e l'esito di interesse (PICO:Patients, Intervention, Comparison,Outcomes).

Metodi

- Formulazione delle domande

Metodi

- Le domande in realtà erano già emerse nei lavori di gruppo , le abbiamo esplicitate

Formulazione delle domande

- Quale test o combinazione di test è più accurato nell'individuare la recidiva (lesioni CIN2+) nel follow up post trattamento?

Formulazione delle domande

- Quanto deve durare il follow up prima che una donna possa rientrare nello screening?
- Cioè quando il rischio di diagnosticare una lesione pre-invasiva di alto grado diventa comparabile a quello della popolazione generale?

Formulazione delle domande

- Quale intervallo può essere adottato fra l'intervento e il primo episodio di follow up?

Formulazione delle domande

- Quale intervallo fra i test di follow-up può essere adottato per minimizzare la possibilità di un cancro invasivo mantenendo una detection rate accettabile (detection rate alla fine del follow-up = detection rate nella popolazione generale)?

Formulazione delle domande

- Quali sono i principali fattori predittivi della recidiva di lesione di alto grado dopo trattamento ?

Formulazione delle domande

- Le domande sono basate su quattro componenti (PICO)

P= population/popolazione

I= intervention/intervento

C=Comparison/comparazione

O= Outcomes/esiti

- Dalla teoria alla pratica

Esempio : 1° PICO quali sono i principali determinanti di rischio?

Population: donne che hanno fatto trattamento per CIN 2+

Intervention: donne con fattori di rischio (marginari , età, persistenza del virus ecc)

Comparison: Comparazione con donne senza fattori di rischio

Outcomes: numero di recidive

Esempio : 2° PICO

Esempio : 2° PICO - Quale test o combinazione di test è più accurato nell'individuare la recidiva (lesioni CIN2+) nel follow up post trattamento?

Population: donne che hanno fatto trattamento per CIN 2+

Intervention: test utilizzato per il follow-up

Comparison: Pap test, test HPV o Co-testing

Outcomes: accuratezza del test (sensibilità, specificità, VPP); consumo di risorse (numero di colposcopie).

Metodi

- I PiCO hanno guidato la revisione della letteratura

Metodi

- Per ognuna delle revisioni della letteratura sono stati definiti criteri di inclusione ed esclusione degli studi individuati dalla stringa di ricerca.

METODI

Sono state costruite delle griglie che sono state compilate partendo dai full text degli articoli selezionati

Griglia utilizzata per revisione letteratura

Tipo test di follow up

Autore - Anno pubblicazione	rivista	titolo	tipo studio	periodo studio	Paese Studio	Setting	criteri inclusione	criteri di esclusione	Numero di donne	outcome	modalità follow up (test e intervalli)
Kreimer anno 2012	IJ Cancer	Long-term risk of recurrent cervical human papillomavirus Infection and precancer and cancer following excisional treatment	coorte	1993- 2001	Costa Rica	popolazione	donne con pregresso trattamento per CIN2/3 durante l'annullamento o follow up dello studio " Guanacaste Natural History Study	isterectomizzate, cancro, inadeguato follow up	347 (162 CIN2 + al trattamento)	rischio di cin2+ in donne HPV positive	
Mo LZ 2015	Asian Pac J Cancer Prev	Pap Smear Combined with HPV Testing: A Reasonable Tool for Women with High-grade Cervical Intraepithelial Neoplasia Treated by LEEP	retrospettivo	LEEP fra gen 2011-ottobre 2012	China	ospedale	CIN2/3 trattate con LEEP, almeno 3 visite di follow up a 3, 6 e 12 mesi	gravidenza, immunodeficienza, HIV+	158 donne, mediana 35,1 anni (19-57 anni)	malattia residuale o recidiva CIN2+	Pap e test HPV HC2 (genotipo e carica virale) 3-6-12-18 mesi e dopo visita annuale fino a 2 test HPV+cito negativi
Wang L & 2013	Journal of medical test	Diagnosis of		2003-2010	California	ospedale	donne dai 25 anni	donne cancer			tre strategie

I determinanti del rischio di recidiva

I determinanti del rischio di recidiva che sono stati inclusi a priori erano

- Età della donna
- Grado della lesione
- Margini della lesione positivi;
- Tipi virali identificati nella lesione;
- Citologia di partenza;

I determinanti del rischio di recidiva che sono stati inclusi a priori erano

- Carica virale
- Citologia di follow up
- HPV positività durante il follow up
- HPV tipizzazione durante il follow up

Dalla revisione sono emersi anche i seguenti fattori non previsti a priori:

- fumo
- anno di calendario
- curettage intra-operatorio
- zona di trasformazione tipo 3
- profondità del cono

- **Un'anticipazione del lavoro fatto**

Accuratezza dei test

- Quale test o combinazione di test è più accurato nell'individuare la recidiva (lesioni CIN2+) nel follow-up post trattamento?

Accuratezza dei test

- È stata condotta una prima revisione sistematica della meta letteratura.
- Sono state identificate 3 revisioni sistematiche coerenti con i nostri criteri di ricerca, di cui una (Kocken 2012) si è reputato corrispondesse ai criteri di stabiliti. Dunque si è deciso di aggiornare questa revisione sistematica.

Accuratezza dei test

- Sono stati individuati 15 lavori successivi alla metanalisi di Kocken 2012 che misuravano l'accuratezza del test di follow-up (Pap test, Test HPV, Co-testing).
- Fra questi 6 presentavano i dati di sensibilità e specificità per entrambi (Pap test e test HPV). Questi vanno ad aggiungersi agli 8 inclusi nella revisione di Kocken (2012)

Accuratezza dei test

- Partendo dai full text degli 8 articoli inclusi nella revisione di Kocken 2012 abbiamo calcolato il Valore Predittivo Negativo e il Valore Predittivo Positivo non riportati nella metanalisi

Metodi

Abbiamo inserito in tabella i dati relativi a sensibilità, specificità, Valore Predittivo Negativo e Valore Predittivo Positivo di

- Citologia
- Test HPV
- Cotesting

La revisione della letteratura

I risultati degli studi più recenti sono in linea con quelli della revisione sistematica e non modificano sostanzialmente le stime riportate da Kocken (2012).

- **sensibilità test HPV 92% , specificità del 76%**
- **sensibilità citologia 79%, specificità dell'81%, PPV del 29% in entrambi i casi.**
- **sensibilità co-testing 95% , specificità del 67%,**
- **PPV del 25% (risultati meta analisi di Kocken).**

Kocken M et al. High-risk human papillomavirus testing versus cytology in predicting post-treatment disease in women treated for high-grade cervical disease: asystematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2012 May;125(2):500-7.

Metodi

- Le evidenze saranno riassunte e classificate seguendo le indicazioni del GRADE.

- Il lavoro di revisione **della** letteratura è funzionale al gruppo di lavoro per decidere insieme quali raccomandazioni fare per un protocollo di gestione delle donne trattate per CIN2+

Gruppo di lavoro “Follow up dopo trattamento”

Coordinatori

Anna Iossa , Giovanni Maina

Sottogruppo

Formulazione delle domande e revisione della letteratura secondo metodo grade

Paolo Giorgi Rossi, Anna Iossa, Carmen Beatriz Visioli

Iscritti al gruppo di lavoro

Karin Andersson, Riccardo Anselmi Angeli, Angelo Baldoni, Fausto Boselli, Francesca Maria Carozzi, Luciano Cianferoni, Campari Cinzia, Silvano Costa, Paolo Cristiani, Andrea De Ioris, Annarosa Del Mistro, Gianpiero Fantin, Concetta Fumia, Paola Garutti, Alessandro Ghelardi, Paolo Giorgi Rossi; Sarah Igidbashian, Fabio Landoni, Tiziano Maggino, Luciano Mariani, Daria Minucci, Giancarlo Petricone, Giovanna Piazzesi, Patrizio Raggi ,Raffaella Ribaldone, Maria Teresa Sandri, Gian Luigi Taddei, Maria Grazia Troncone, Simona Venturoli, Laura Viberti, Carmen Visioli.

Grazie dell'attenzione

anna.iossa@ispo.toscana.it