

Aderenza allo screening per il cancro della cervice uterina in una coorte italiana di donne affette da LES

Adherence to cervical cancer screening in an Italian SLE cohort

C. Tani, L. Carli, M. Mosca, C. Baldini, A. Consensi, M. Doveri, R. Talarico, S. Bombardieri

Dipartimento di Medicina Interna, Università di Pisa, Italia

SUMMARY

Objective: Papanicolau (Pap) smear abnormalities are more frequently observed in systemic lupus erythematosus (SLE) respect to the general population. The primary objective of the present study was to evaluate the adherence to cervical cancer (CC) screening in an Italian cohort of SLE patients and, secondly, to evaluate the disease-related factors possibly influencing the patients' behavior.

Methods: Consecutive 25 to 64 year old SLE patients and aged- matched healthy women were enrolled for the study. All patients were interviewed during ambulatory visits, at admission to the clinic or by a telephone contact; disease related variables were also collected from the clinical charts.

Results: 140 SLE patients (mean age 48.3±12 years) and 70 controls matched for demographic and socio-cultural characteristics were enrolled. Ninety-three SLE patients (66.4%) declared to perform the Pap test at least every three years (23.6% yearly and 42.8% when asked by the screening programs) while 47 (33.6%) did not perform regular CC screening (16.4% never did the test and 17.1% only occasionally). No significant differences were observed between patients and controls in cancer screening adherence. No significant associations were observed between the screening program behaviours and disease-related variables.

Conclusions: Despite the growing evidence of an increased risk of CC in SLE, and regardless of the broad availability of screening programs and official recommendations, our results show insufficient CC surveillance among SLE patients and emphasize to rheumatologists and/or general practitioners the importance to discuss with patients this aspect during routine evaluations in order to encourage compliance to the recommended preventive measures.

Reumatismo, 2011; 63 (1): 11-17

■ INTRODUZIONE

È noto che donne affette da lupus eritematoso sistemico (LES) presentano un maggiore rischio di sviluppare neoplasie; infatti in queste pazienti è descritta una maggiore incidenza di neoplasie polmonari, della sfera ematologica, della mammella e della cervice uterina rispetto alla popolazione generale (1). Fra queste, in particolare, il carcinoma della cervice uterina (CC) è riportato con una frequenza di oltre otto volte superiore rispetto alle donne sane e, più genericamente, le alterazioni al Pap test comprendenti anche displasie cervica-

li e lesioni squamose intraepiteliali, sono significativamente più comuni rispetto a quanto osservato nella popolazione generale (2). Inoltre, le pazienti con LES sembrano essere esposte a un rischio maggiore di infezione da HPV, attualmente considerata la causa principale di CC attraverso la trasformazione delle cellule e l'insorgenza di lesioni precancerose. Peraltro, infezioni da HPV 16, ad alto rischio cancerogeno, sono state riportate più frequentemente nelle donne affette da LES che nei controlli (3, 4). Il disordine immunologico di base da un lato, e l'esposizione ad immunosoppressori dall'altro sono verosimilmente i

Indirizzo per la corrispondenza:
Dott.ssa Chiara Tani
U.O. Reumatologia,
Dipartimento di medicina Interna
Università degli studi di Pisa
Via Roma, 67 - 56127 Pisa
Chiaratani78@gmail.com

maggiori responsabili del maggior rischio di infezione da HPV e della inefficace clearance dell'agente infettivo.

D'altra parte, una prolungata immunosoppressione, analogamente a quanto osservato nei pazienti affetti da HIV o sottoposti a trapianto di organo, può associarsi ad un maggior rischio di progressione delle lesioni precancerose verso una malattia invasiva e ad una minore probabilità di risposta al trattamento (5-8).

Da queste considerazioni emerge l'importanza in tali pazienti di una stretta sorveglianza delle lesioni precancerose e di un loro tempestivo trattamento.

Nella popolazione generale, l'introduzione del test di screening di Papanicolau (Pap test) ha determinato una significativa riduzione del numero di CC invasivi in quanto ha consentito una diagnosi precoce e l'impostazione del trattamento delle lesioni precancerose.

Da alcuni anni in Italia sono attive campagne di screening rivolte alle donne di età compresa fra i 25 e i 64 anni che vengono invitate personalmente dal Sistema Sanitario Nazionale ad eseguire gratuitamente un Pap test ogni tre anni mediante un sistema di chiamata del tipo call-recall.

È noto che l'aderenza ai programmi di screening per tumori è in genere scarsa nella popolazione generale; tale tendenza sembra ancora più netta nei pazienti affetti da patologie croniche quali il diabete (9).

Tale atteggiamento potrebbe trovare una spiegazione nel fatto che strategie di prevenzione a lungo termine possono apparire meno importanti ai pazienti che già si sottopongono a numerosi accertamenti e visite a causa della patologia di base.

D'altra parte, dal punto di vista del medico, misure di screening tumorale potrebbero risultare di superflua utilità in soggetti con patologie croniche severe con limitata prospettiva di sopravvivenza (10).

A testimonianza dell'importanza del ruolo svolto dal medico specialista nella promozione delle misure di screening e di prevenzione tumorale nei pazienti con LES, soprattutto nelle fasi di remissione della malattia, anche le raccomandazioni EULAR affrontano tale aspetto ed enfatizzano

l'importanza di un attento monitoraggio (11).

L'obiettivo principale di questo studio è stato valutare l'aderenza allo screening per il CC in una coorte italiana di donne affette da LES e, in secondo luogo, valutare la presenza di fattori correlati con la malattia, potenzialmente in grado di influenzare il comportamento delle pazienti.

■ PAZIENTI E METODI

Pazienti

Da Maggio a Novembre 2009 sono state arruolate in modo consecutivo donne con diagnosi di LES in accordo con i criteri classificativi dell'American College of Rheumatology, regolarmente seguite presso l'U.O. di Reumatologia dell'Università degli studi di Pisa.

Donne sane, omogeneamente distribuite per età, reclutate tra amiche o parenti delle pazienti e tra il personale variamente impiegato nella nostra U.O. sono state arruolate come gruppo di controllo.

Sono state escluse dall'arruolamento donne di età inferiore ai 25 anni o superiore ai 64 anni, poiché non comprese entro i limiti di età della campagna di screening.

Inoltre, considerato che i programmi di screening non sono ancora attivi in maniera uniforme in tutta Italia, è stato deciso di includere soltanto soggetti residenti in regioni con programmi di screening in atto.

Infine, sono stati considerati criteri di esclusione una pregressa isterectomia e una storia personale di CC, di lesioni precancerose o di infezione nota da HPV.

Il protocollo dello studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'Università di Pisa, e tutte le pazienti e i controlli hanno accettato di partecipare allo studio tramite accordo verbale sia durante intervista telefonica, che durante colloquio diretto con il medico.

Raccolta dei dati

Le pazienti sono state intervistate dallo stesso reumatologo durante le visite ambulatoriali di routine, al momento del ricovero, o telefonicamente e i dati sono stati rac-

colti in apposite cartelle preparate ad hoc. Pazienti e controlli sono state intervistate circa dati demografici generali, scolarità, storia personale e familiare di tumori femminili.

Per indagare l'aderenza ai programmi di screening, sono state formulate le seguenti domande:

1. Sa che cosa è il Pap test?
2. Ha ricevuto l'invito del Sistema Sanitario Nazionale a recarsi a fare il Pap test gratuitamente?
3. È andata a fare il Pap test? Quando è andata l'ultima volta? È andata ogni volta che la hanno chiamata?
4. Se non è andata, perché?
5. Se va più spesso, chi glielo ha consigliato e per quale motivo?

Nelle pazienti sono state valutate retrospettivamente le seguenti variabili ricavate dalle cartelle cliniche personali: durata di malattia (anni), severità di malattia (malattia lieve-moderata o severa), precedente esposizione ad immunosoppressori (qualunque; azatioprina, ciclofosfamide, micofenolato, ciclosporina, metotressato), dose totale di glucocorticoidi, numero di ricoveri in ospedale e danno cumulativo di malattia (espresso dallo SLICC-DI).

Abbiamo definito arbitrariamente come "severa" una malattia con accertato impegno renale o neurologico.

Analisi statistica

I dati sono stati espressi come media e deviazione standard per variabili continue. Per i confronti fra gruppi sono stati utilizzati, dove appropriato, il Chi-square test, il test di Mann-Whitney o il test di Student.

■ RISULTATI

Sono state arruolate 140 pazienti e 70 controlli sani soddisfacenti i criteri di inclusione dello studio con età media di 48,3 ±12 anni (min 27- max 64; mediana 45,1) e di 44,8±12 (min 26 - max 65) rispettivamente.

Il livello di scolarità è risultato distribuito in maniera omogenea tra le pazienti con 66

Tabella I - Dati demografici.

	LES (140)	Controlli sani (70)	p
Età media±DS (min- max)	48,3±12 (27-64)	44,8±12 (26- 65)	n.s.
Origine etnica	100% Caucasica	100% Caucasica	
Familiarità (%) per neoplasie femminili (mammella, utero,ovaio)	18/70 (25,7%)	38/140 (27,1%)	n.s.
Scolarità elevata (più di 8 anni)	74/140 (52,8%)	34/61 (55,7%)	n.s.

(47,1%) che avevano meno di otto anni di istruzione e 74 (55%) più di otto anni che, in Italia, può essere considerato un cut-off ragionevole per differenziare un livello di scolarità basso o alto.

Trentotto pazienti (27,1%) hanno riferito familiarità per neoplasie femminili.

Analoga distribuzione per caratteristiche socio- culturali e di familiarità neoplastica è stata osservata nel gruppo dei controlli.

I dati demografici delle pazienti e dei controlli sono riassunti nella Tabella I.

Per quanto riguarda le caratteristiche cliniche delle pazienti, la durata media di malattia è risultata di 18,2 anni (±12,5; 6-32) e il 50% presentava una malattia "severa" caratterizzata da impegno renale o neurologico. Il danno, le terapie effettuate e i ricoveri ospedalieri sono stati presi in considerazione in quanto parametri "indiretti" dell'impatto della malattia sulle pazienti. L'indice di danno SLICC- DI è risultato in media di 2,3 (0-6), oltre la metà delle pazienti aveva avuto più di un ricovero ospedaliero (60,1%) ed una esposizione ad immunosoppressori (63%) nel corso della storia clinica.

La dose totale media di glucocorticoidi è risultata di 23 g ±19 (0-110 g).

Aderenza allo screening per il cancro della cervice uterina

Novantatre pazienti (66,4%) hanno dichiarato di eseguire il Pap test almeno ogni tre anni: 33 (23,6%) si sottopongono allo screening ogni anno presso il proprio ginecologo di fiducia, mentre 60 lo eseguono regolarmente quando richiamate in base ai programmi di screening.

Al contrario, 47 pazienti (33,6%) non si sottopongono regolarmente al Pap test: 23

Tabella II - Aderenza allo screening per CC.

Tasso di aderenza al Pap test	LES (140)	Controlli sani (70)	p
Aderenti	93 (66,4%)	50 (71,4%)	n.s.
1) Annualmente	33 (23,6%)	12 (17,1%)	
2) Quando richiesto dal SSN	60 (42,8%)	38 (54,3%)	
Non aderenti	47 (33,6%)	20 (28,6%)	n.s.
1) Mai	23 (16,4%)	7 (10%)	
2) Occasionalmente	24 (17,1%)	13 (18,6%)	

(16,4%) non lo hanno mai eseguito nonostante siano state regolarmente e ripetutamente chiamate dal Sistema Sanitario Nazionale e 24 (17,1%) lo hanno eseguito solo occasionalmente, in presenza di disturbi ginecologici (comunque non più frequentemente di ogni tre anni).

La causa più frequentemente riportata come fattore limitante l'aderenza allo screening consiste nella necessità di strette valutazioni cliniche cui le donne affette da LES devono sottoporsi.

D'altro canto, le pazienti che si sottopongono ogni anno al Pap test, hanno dichiarato di farlo non in seguito a una raccomandazione medica, ma per scelta personale.

Nel gruppo di controllo, 50 donne (71,4%) hanno dichiarato di eseguire lo screening almeno ogni tre anni: 12 (17,1%) vi si sottopongono annualmente e 38 (54,3%) quando chiamate in base ai programmi di screening.

Tra le 20 donne (28,6%) che non eseguono regolarmente il Pap test, 7 (10%) non lo hanno mai eseguito e 13 (18,6%) lo eseguono soltanto occasionalmente, in presenza di disturbi ginecologici.

Non sono state evidenziate differenze significative fra pazienti e controlli circa l'aderenza allo screening per il CC (Tabella II);

è interessante notare come le pazienti con LES tendano ad eseguire il Pap test di propria iniziativa più frequentemente (23,6% vs 17,1%) rispetto ai controlli sani le quali, invece, più frequentemente rispondono all'avviso del Sistema Sanitario Nazionale (54,3% vs 42,8%).

Le pazienti che eseguono regolarmente il test (almeno ogni tre anni) risultano più anziane in maniera significativa ($p=0,02$), mentre non sono state evidenziate differenze significative nell'aderenza delle pazienti allo screening sulla base di familiarità per cancro o scolarità.

Non sono state osservate differenze statisticamente significative fra il comportamento nei confronti del programma di screening e durata o severità di malattia, esposizione ad immunosoppressori, numero di ricoveri in ospedale, o danno cumulativo di malattia (Tabella III).

■ DISCUSSIONE

In questo studio abbiamo valutato l'aderenza allo screening per il cancro della cervice uterina (CC) in una coorte di 140 donne affette da LES, regolarmente seguite presso la nostra U.O.

Il 66% delle pazienti esegue regolarmente il Pap test, rispondendo ai programmi regionali di screening (42,8%) o autonomamente dal proprio ginecologo (23,6%).

D'altra parte, il 33,6% delle nostre pazienti non esegue controlli adeguati per il CC.

La percentuale di aderenza allo screening per CC nella nostra coorte è risultato simile a quello del gruppo dei controlli di pari età.

È interessante notare come le pazienti non aderenti siano risultate più giovani rispetto a quelle aderenti; tale risultato si discosta significativamente dalle linee guida ufficiali che raccomandano controlli più serrati proprio nelle donne più giovani (soprattutto fra i 21 e i 29 anni) considerato che, in caso di negatività di molteplici controlli, la probabilità di un sottostante CC decresce considerevolmente con l'avanzare dell'età (12).

Non abbiamo osservato nessun'altra as-

Tabella III - Caratteristiche cliniche delle pazienti aderenti vs non-aderenti.

Pazienti	Età media	Durata media di malattia	Malattia severa (%)	Esposizione ad IS (%)	Ricoveri ospedalieri (media)
Aderenti	53 aa	19,8 aa	48,5%	62%	1,7
Non aderenti	41 aa	17,9 aa	51%	65%	1,5
P	0,02	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

sociazione con variabili demografiche o socio-culturali che sono ritenute universalmente noti fattori predittivi dell'aderenza ai programmi di screening (13).

Sorprendentemente, non abbiamo trovato nessuna correlazione neppure fra percentuale di aderenza allo screening e variabili correlate con il LES. Ciò potrebbe suggerire che la durata e la severità di malattia e il "carico" di impegno personale gravato dalla malattia (rappresentato dal numero di ricoveri) non influenza l'atteggiamento in nessun senso né nell'aumentare né nel ridurre il numero di accertamenti preventivi da parte del paziente.

D'altra parte, le stesse variabili correlate con il LES (in particolare l'esposizione a terapia immunosoppressiva), non sembrano stimolare i medici curanti a incoraggiare l'aderenza allo screening. Infatti, quando è stato chiesto il motivo alla base di valutazioni più frequenti del Pap test, il 23,6% delle pazienti che lo eseguono annualmente ha riferito di ripetere una visita ginecologica annuale per scelta personale (indipendentemente dal suggerimento del medico). Per quanto ci risulti, questo è il primo studio che valuti la aderenza allo screening per il CC in una coorte italiana di donne affette da LES.

Nel 2006, Bernatsky S et al. osservarono un tasso di adesione allo screening per il CC del 43,8% in una coorte di donne canadesi affette da LES; tale valore risultò significativamente inferiore a quanto atteso in donne di età simile residenti nel Quebec. Più recentemente, in ampio studio di popolazione, Yazdany J et al. hanno osservato un 70% di aderenza allo screening per CC in pazienti con LES, che è risultato simile a quello della popolazione generale. È importante notare che, in entrambi i casi, è stata considerata adeguata una frequenza annuale dello screening citologico e che, pertanto, le pazienti sono state classificate come aderenti o non-aderenti in base a tale riferimento (14, 15).

Nel nostro studio, invece, abbiamo classificato le pazienti come aderenti o non aderenti in base ai programmi di screening vigenti in Italia, che prevedono l'esecuzione del Pap test ogni tre anni. Per tale motivo,

probabilmente, la non aderenza osservata nelle nostre pazienti potrebbe sottostimare il problema.

Infatti, se consideriamo soltanto le pazienti che si sottopongono annualmente allo screening, la percentuale cala drasticamente al 23,6%.

Inoltre, la percentuale più elevata di pazienti che eseguono annualmente il Pap test riportata da Yazdany J et al. potrebbe derivare dal fatto lo studio arruolava soltanto pazienti di lingua inglese munite di assicurazione sanitaria; altri fattori confondenti come razza/etnia e tipo di assicurazione sanitaria potrebbero rappresentare un limite nel confronto con i nostri risultati.

Infatti, se consideriamo che il Sistema Sanitario Italiano fornisce gratuitamente il test, garantisce un appuntamento individuale e provvede a convocare personalmente le donne eleggibili allo screening per posta, il tasso di risposta che abbiamo evidenziato appare ancora più inadeguato. Il limite principale del nostro studio consiste nel fatto che i risultati provengono da colloqui faccia a faccia o telefonici e sono pertanto gravati da possibili dimenticanze da parte del paziente o con incomprensioni. Per la stessa ragione possono esserci stati bias di inclusione per inesattezze circa la storia familiare o la storia personale di CC.

In secondo luogo, essendo i pazienti afferenti ad una clinica di terzo livello, potrebbe sorgere il dubbio che il nostro campione non sia sufficientemente rappresentativo delle donne affette da LES.

Tuttavia, fra le pazienti abbiamo osservato un buon bilancio in termini di durata di malattia, severità di malattia e danno cumulativo e, quindi, possiamo ragionevolmente ipotizzare che esse rappresentino adeguatamente tutto lo spettro di malattia.

D'altra parte, per lo stesso motivo, possiamo ritenere che le pazienti che abbiamo intervistato rappresentassero un campione omogeneo in termini di qualità e accesso alle cure.

Riassumendo, malgrado la crescente evidenza di un aumentato rischio di CC nel LES e indipendentemente dall'ampia disponibilità di programmi di screening e

raccomandazioni ufficiali, i nostri risultati, in accordo con osservazioni precedenti, confermano una insufficiente sorveglianza verso il CC in tali pazienti.

L'importanza dell'aderenza alle strategie preventive contro il cancro, nel LES, è un aspetto ormai noto alla comunità scientifica come già sottolineato dalle raccomandazioni EULAR (11) che nelle pazienti con LES consigliano di eseguire lo screening per il CC almeno alla stessa frequenza di quella delle linee guida proposte per la popolazione generale.

Ad oggi, infatti, non sono ancora disponibili linee guida ad hoc per lo screening del CC in donne affette da LES; tuttavia l'American College of Obstetrics and Gynaecologist afferma chiaramente che, allo stesso modo delle donne con infezione del virus dell'immunodeficienza umana, pa-

zienti con disordini del sistema immunitario dovrebbero essere sottoposte a controlli molto più stretti rispetto a quelli previsti dalle raccomandazioni proposte per la popolazione generale (12,8).

Le pazienti con LES, specialmente se in terapia con immunosoppressori, possono senza dubbio essere considerate appartenenti a tale categoria a rischio e necessitano pertanto di una stretta sorveglianza nella prevenzione del CC.

In conclusione, i nostri risultati evidenziano la mancanza di un attento screening fra le donne con LES e dovrebbero stimolare i reumatologi e/o i medici di medicina generale a discutere con la paziente durante i controlli di routine, specialmente durante le fasi di remissione della malattia, allo scopo di incoraggiare la aderenza verso le misure di prevenzione raccomandate.

RIASSUNTO

L'obiettivo dello studio è stato valutare l'aderenza allo screening per CC in pazienti affette da LES. Sono state intervistate 140 pazienti e 70 donne sane di pari età e livello di scolarità. Il 66,4% delle pazienti ha dichiarato di eseguire il Pap test almeno ogni tre anni mentre il 33,6% è risultata non aderente allo screening senza significative differenze con i controlli né significative associazioni con variabili correlate con la malattia. Malgrado la evidenza di aumentato rischio di CC e nonostante la disponibilità di programmi di screening e raccomandazioni ufficiali, i nostri risultati mostrano un'insufficiente sorveglianza per il CC nelle donne affette da LES e sottolineano l'importanza di affrontare con la paziente tale aspetto durante le valutazioni di routine, al fine di aumentare la aderenza verso i provvedimenti preventivi raccomandati.

Parole chiave: LES, Pap test, aderenza allo screening.

Key words: SLE, Pap test, screening adherence.

■ BIBLIOGRAFIA

1. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Rajan R, Zoma A, Manzi S, et al. An international cohort study of cancer in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1481-90.
2. Cibere J, Sibley J, Haga M. Systemic lupus erythematosus and the risk of malignancy. *Lupus* 2001; 10: 394-400.
3. Klumb EM, Pinto A, Jesus GR, Araujo M Jr, Jascione L, Gayer CR, et al. Are women with lupus at higher risk of HPV infection? *Lupus* 2010; 19: 1485-91.
4. Nath R, Mant C, Luxton J, Hughes G, Raju KS, Shepherd P et al. High risk of human Papillomavirus type 16 infections and development of cervical squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis Care Res* 2007; 57: 619-25.
5. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Gordon C, Joseph L, Boivin JF, Rajan R, et al. Factors associated with abnormal Pap results in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 1386-9.
6. Ognenovski VM, Marder W, Somers EC, Johnston CM, Farrehi JG, Selvaggi SM, et al. Increased incidence of cervical intraepithelial neoplasia in women with systemic lupus erythematosus treated with intravenous cyclophosphamide. *J Rheumatol* 2004; 31: 1763-7.
7. Bernatsky S, Joseph L, Boivin JF, Gordon C, Urowitz M, Gladman D, et al. The relationship between cancer and medication exposures in systemic lupus erythematosus: a case-cohort study. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 74-9.
8. Jordan J, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Schenck U, Baldauf JJ, Da Silva D, et al. European guidelines for clinical management of abnor-

- mal cervical cytology, Part 2. *Cytopathology* 2009; 20: 5- 16.
9. Coughlin SS, Uhler RJ, Hall HI, Briss PA. Nonhaderence to breast and cervical cancer screening: what are the linkages to chronic disease risk? *Prev Chronic Dis* 2004; 1: A04.
 10. Ippolito A, Petri M. An update on mortality in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26(5 Suppl. 51): S72-79.
 11. Mosca M, Tani C, Aringer M, Bombardieri S, Boumpas D, Brey R et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1269-74.
 12. ACOG Committee on Practice Bulletins Gynecology. December 2009: cervical cytology screening. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 1409- 20.
 13. Ross JS, Nuñez-Smith M, Forsyth BA, Rosenbaum JR. Racial and ethnic differences in personal cervical cancer screening amongst post-graduate physicians: results from a cross-sectional survey. *BMC Public Health* 2008; 8: 378.
 14. Bernatsky SR, Cooper GS, Mill C, Ramsey-Goldman R, Clarke AE, Pineau CA. Cancer screening in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2006; 33: 45- 49.
 15. Yazdany J, Tonner C, Trupin L, Panopalis P, Gillis JZ, Hersh AO, et al. Provision of preventive health care in systemic lupus erythematosus: data from a large observational cohort study. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: R84.