



**PREVENZIONE SERENA**

# Gestione sperimentale con test per la ricerca del DNA di papilloma virus umano delle donne di età inferiore ai 30 anni

Ministero della Salute – Ricerca Finalizzata 2013

Dott.ssa Paola Armaroli  
S.S.D. Epidemiologia Screening – CPO  
AOU Città della Salute e della Scienza di Torino  
Via Cavour, 31, 10123 Torino, Italy



## PREVENZIONE SERENA

Lo screening cervicale basato sul test per la ricerca del DNA di tipi oncogeni di papilloma virus (HPV) come **test primario** è attualmente raccomandato dal Ministero della salute per le **donne tra 30 e 64 anni** con intervalli di **5 anni** tra test negativi

Per le **donne tra 25 e 29 anni** è raccomandato lo screening basato sulla **citologia**



## PREVENZIONE SERENA

Un'analisi combinata dei trial randomizzati europei ha dimostrato che:

- lo screening basato sul **test HPV** è in grado di **ridurre** ulteriormente il del **60-70%** il rischio di tumore invasivo del collo uterino rispetto allo screening basato sulla **citologia**.
- il **rischio di tumore** invasivo della cervice entro **5.5** anni dopo un test **HPV negativo** è circa la **metà** del rischio di tumore invasivo della cervice **entro 3.5 anni dopo** una **citologia negativa**



## PREVENZIONE SERENA

	All randomised women			Women with negative test at entry*
	Overall	≤2.5 years from enrolment	>2.5 years from enrolment†	
NTCC	0.37 (0.17-0.80)	0.72 (0.29-1.80)	0.08 (0.01-0.58)	0.07 (0.01-0.56)
POBASCAM	0.72 (0.40-1.27)	1.34 (0.57-3.18)	0.42 (0.18-0.96)	0.36 (0.14-0.91)
Swedescreen	0.71 (0.23-2.25)	0.17 (0.01-3.33)	1.25 (0.34-4.65)	0.50 (0.09-2.73)
ARTISTIC	0.83 (0.26-2.66)	0.42 (0.11-1.55)	3.33 (0.18-60.98)	2.06 (0.10-41.19)
Pooled rate ratio (fixed effects)	0.60 (0.40-0.89)	0.79 (0.46-1.36)	0.45 (0.25-0.81)	0.30 (0.15-0.60)
I <sup>2</sup> (p for heterogeneity between studies)	0.0% (0.52)	12.3% (0.33)	56.8% (0.074)	21.4% (0.23)

Data are rate ratio (95% CI), unless otherwise stated. Rate ratio is the cancer detection rate in the experimental vs control arm. \* Observations are censored 2.5 years after CIN2 or CIN3, if any. † Of cases in the experimental arm, 0/1 in NTCC, 5/8 in POBASCAM, 3/5 in Swedescreen, and 3/5 in ARTISTIC were HPV-positive at baseline.

**Table 3: Study-adjusted pooled relative detection rate of invasive cervical carcinoma**



## PREVENZIONE SERENA

When considering **all randomised women**, **cumulative detection** of **invasive** cervical carcinoma was similar in both arms up to about 2 years from enrolment, but diverged thereafter, reaching 46.7 per  $10^5$  (95% CI 32.1–65.5) in the experimental arm and 93.6 per  $10^5$  (70.5–121.8) in the control arm 8 years after enrolment. The corresponding **overall rate ratio** was **0.60** (95% CI 0.40–0.89)

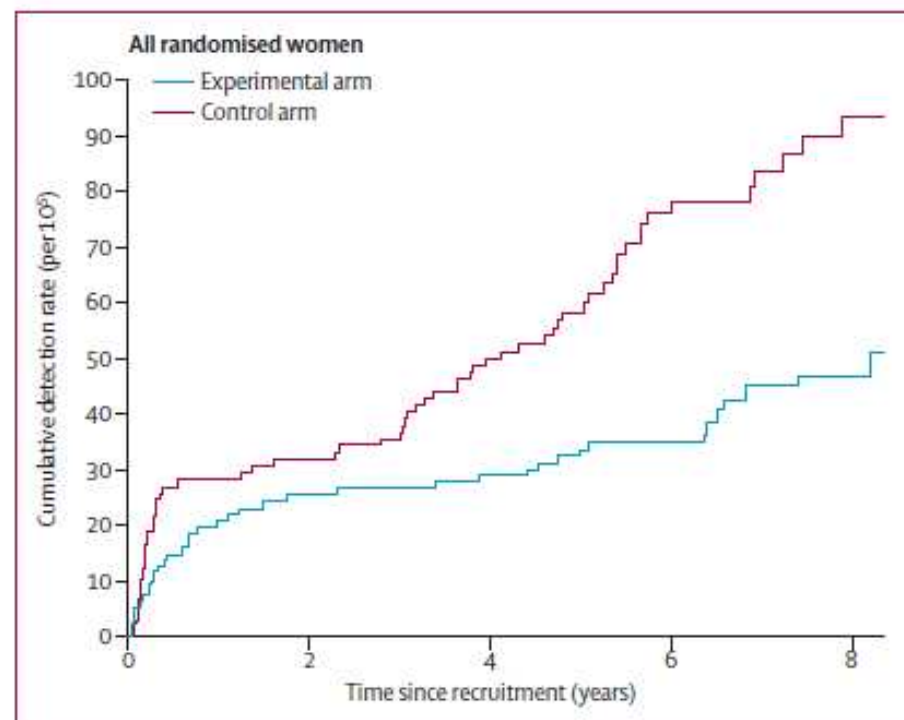


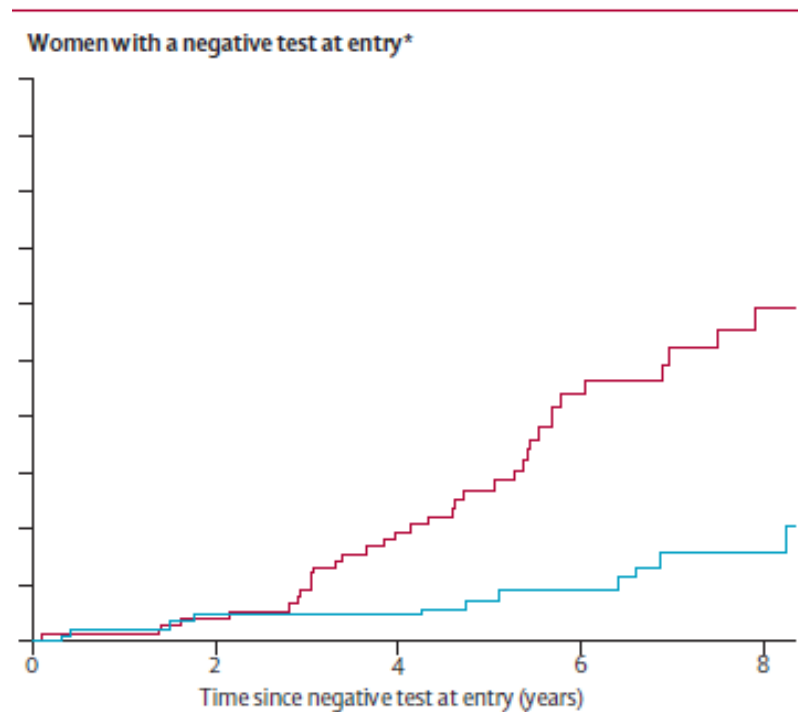
Figure 2: Cumulative detection of invasive cervical carcinoma

**Ronco et al Lancet 2014; 383: 524–32**



## PREVENZIONE SERENA

Cumulative incidence of invasive cervical cancer was 15.4 per  $10^5$  (95% CI 7.9–27.0) and 36.0 per  $10^5$  (23.2–53.5), respectively, 3.5 and 5.5 years after a **negative cytology test on entry** versus 4.6 per  $10^5$  (1.1–12.1) and 8.7 per  $10^5$  (3.3–18.6), respectively, 3.5 and 5.5 years after a **negative HPV test on entry**



**Ronco et al Lancet 2014; 383: 524–32**



## PREVENZIONE SERENA

Il test HPV non è attualmente **raccomandato** per le donne in età **inferiore a 30 anni** perché uno studio suggerisce **maggiore sovradiagnosi** di **CIN3** e specialmente di **CIN2** con il test HPV alle età più giovani.

Una sovradiagnosi rilevante è peraltro presente **anche con lo screening citologico** specialmente alle età più giovani

**30%** circa delle **CIN3 progrediscono** a Ca invasivo in **30 anni**



## PREVENZIONE SERENA

Both phases pooled			
	HPV group	Cytology group	RD (95% CI)†‡
<b>CIN2</b>			
Women enrolled (invited to round two)	12 939 (12 338)	12 596 (12 483)	
Screening round one, N (%)*	126 (87+395) (0.97%)	27 (21+65) (0.21%)	4.54 (3.00–6.88)
Screening round two, N (%)*	8 (0.06%)	15 (0.12%)	0.54 (0.23–1.27)
Total over both rounds, N (%)*	134 (1.04%)	42 (0.33%)	3.11 (2.20–4.39)

For young women, both with cytological triage (phase one) and with direct referral (phase two) the **detection of CIN2** was much **higher** in the HPV than cytology group at **round one**, but only **slightly lower** at **round two**, suggesting that a **large number of regressive CIN2 lesions were identified and treated**.

**Ronco et al Lancet 2010**





## PREVENZIONE SERENA

L'utilizzo del test HPV come “filtro” per **preselezionare** le donne al primo round che hanno bisogno di screening fino a 30 anni, le quali verrebbero successivamente **sottoposte unicamente a citologia**, **non** implicherebbe un **aumento** della **sovradiagnosi**.

L'aumento di sovradiagnosi è legato alle lesioni **HPV positive ma citologicamente normali**.



# PREVENZIONE SERENA

	Phase one			Phase two		
	HPV group	Cytology group	RD (95% CI)†	HPV group	Cytology group	RD (95% CI)†
<b>CIN2</b>						
Women enrolled (invited to round two)	6602 (5761)	5808 (5769)	--	6937 (6577)	6788 (6714)	--
Screening round one, N (%)*	55 (0.92%)	13 (0.22%)	4.09 (2.24-7.48)	71 (1.02%)	14 (0.21%)	4.96 (2.80-8.79)
Screening round two, N (%)*	3 (0.05%)	7 (0.12%)	0.43 (0.11-1.66)	5 (0.08%)	8 (0.12%)	0.64 (0.21-1.95)
Total over both rounds, N (%)*	58 (0.97%)	20 (0.34%)	2.81 (1.69-4.66)	76 (1.10%)	22 (0.32%)	3.38 (2.11-5.43)

For young women, both with cytological triage (phase one) and with direct referral (phase two) the **detection of CIN2** was much **higher** in the HPV than cytology group at **round one**, but only **slightly lower at round two**, suggesting that a **large number of regressive CIN2 lesions were identified and treated**.

**Ronco et al Lancet 2010**



## PREVENZIONE SERENA

Questo approccio, evitando un round di screening citologico, **ridurrebbe** il **numero di test e colposcopie** (quindi il disturbo per le donne ed i costi) e plausibilmente anche la sopradiagnosi.

Dati la **bassissima incidenza di tumore** invasivo tra **25 e 29** anni ed il **bassissimo rischio di tumore** invasivo osservato nelle donne **HPV negative entro 5.5 anni**, il richiamo dopo 5 anni delle donne HPV negative, come avviene già nelle donne di età superiore, **non implica una riduzione di protezione** rispetto allo screening citologico attualmente in uso.



## PREVENZIONE SERENA

Questo approccio avrebbe anche notevoli **vantaggi organizzativi** in quanto evita prelievi differenziati per fascia di età.

Il “protocollo di screening basato sul test HPV come test primario”, allegato A della DGR 21-5705/2013 di cui è parte sostanziale e integrante, **prevede la presente gestione sperimentale** delle donne di età inferiore ai 30 anni, affidandone il **coordinamento all’Unità di Epidemiologia dei Tumori, CPO Piemonte.**



## PREVENZIONE SERENA

Lo studio prevede l'arruolamento di circa 20000 donne all'interno del programma di screening in **Piemonte** (17000) e in **Toscana** (3000). In **Toscana**, lo studio verrà coordinato da **ISPO – Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica** – Firenze, S.S. Laboratorio Regionale HPV e Biologia Molecolare, S.C. Laboratorio Regionale Prevenzione Oncologica, coordinatore Francesca Carozzi, sperimentatori: Marco Zappa, Paola Mantellini, Anna Iossa, Simonetta Bisanzi, Cristina Sani.



## PREVENZIONE SERENA

### Obiettivo

Valutare se, tra le donne di età tra **25 e 29 anni**, l'utilizzo del **test HPV** come **“filtro”** per preselezionare le donne al primo round di screening che hanno bisogno di screening fino a 30 anni **riduca il numero di test** e **colposcopie** e la **sopradiagnosi** rispetto allo screening **citologico triennale**



## PREVENZIONE SERENA

### Popolazione, inviti, adesione ed assegnazione casuale

Saranno eleggibili donne che si presentano per il prelievo al **primo round** di screening all'interno del programma di screening "prevenzione Serena" in Piemonte. Non sono previste esclusioni.

Saranno eligibili inoltre le donne che si presentano al **secondo round** di screening e che al primo round non sono state sottoposte a screening con test HPV.

Verranno **escluse dalla randomizzazione** le donne in cui sono state individuate CIN di alto grado confermate istologicamente.



## PREVENZIONE SERENA

Al momento della presentazione presso le unità di prelievo verrà richiesto da parte delle ostetriche, **consenso informato scritto** alla partecipazione allo studio.

Le donne che hanno fornito consenso informato verranno **assegnate casualmente** ad uno dei due bracci dello studio. L'assegnazione casuale verrà eseguita in modo centralizzato dal computer del **CSI Piemonte**.

Sia le donne che le ostetriche **saranno informate** del braccio a cui la donna è stata assegnata. Le donne assegnate al braccio sperimentale potranno in qualsiasi momento richiedere di ritornare alla gestione convenzionale.





## PREVENZIONE SERENA

### Procedure

### A) Gestione convenzionale

Le donne verranno invitate **al primo round e secondo round e gestite secondo il protocollo attualmente valido per la citologia**, cioè:

- verrà eseguito prelievo citologico
- se la citologia sarà ASC-US o più grave la donna verrà inviata a colposcopia
- se la citologia sarà inferiore ad ASC-US:
  - le donne verranno invitate ad eseguire nuova citologia dopo 3 anni. In tale occasione verrà inviata a colposcopia se la citologia è ASC-US o più grave.
  - Le donne del secondo round faranno HPV a 31 anni.



## PREVENZIONE SERENA

### Procedure

### B) Gestione sperimentale I

Alle donne verrà fatto un **prelievo di cellule cervicali per test HPV e citologia** che verrà trasferito in mezzo di trasporto per citologia in fase liquida.

In Piemonte le donne verranno testate per HPV con il test **Hybrid Capture 2**, che ricerca la presenza di almeno uno dei 12 tipi classificati come oncogeni (16,18,31,33,35,39,45,51,52, 56,58,59) e del tipo 68, classificato come probabilmente oncogeno. Verranno considerate positive le donne con Relative Light Units (RLU)  $\geq 1$  come raccomandato dal produttore.



## PREVENZIONE SERENA

### Procedure

### B) Gestione sperimentale

Le donne con **HPV negativo** verranno invitate ad eseguire un **HPV all'età di 31 anni (primo e secondo round)**

Alle sole donne **HPV positive** verrà allestita e letta la **citologia**. Queste donne verranno **gestite in base al solo risultato citologico** come le donne assegnate al braccio convenzionale. **Non** verrà effettuata **ripetizione ad un anno** del test **HPV** per le donne con **citologia normale**.



## PREVENZIONE SERENA

### Procedure

### B) Gestione sperimentale

#### Primo round

Le donne reclutate a **26 anni** con test **HPV positivo** ma **citologia normale** verranno invitate ad eseguire nuova **citologia all'età di 29 anni**. In tale occasione verranno inviate in colposcopia se la citologia è ASC-US o più grave.

Le donne reclutate a **27 e 28 anni** con test **HPV positivo** ma **citologia normale** verranno inviate a **nuovo round a 30 anni (HPV test)**.



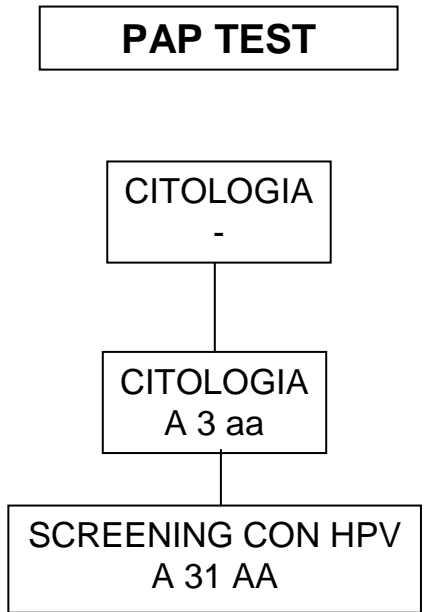
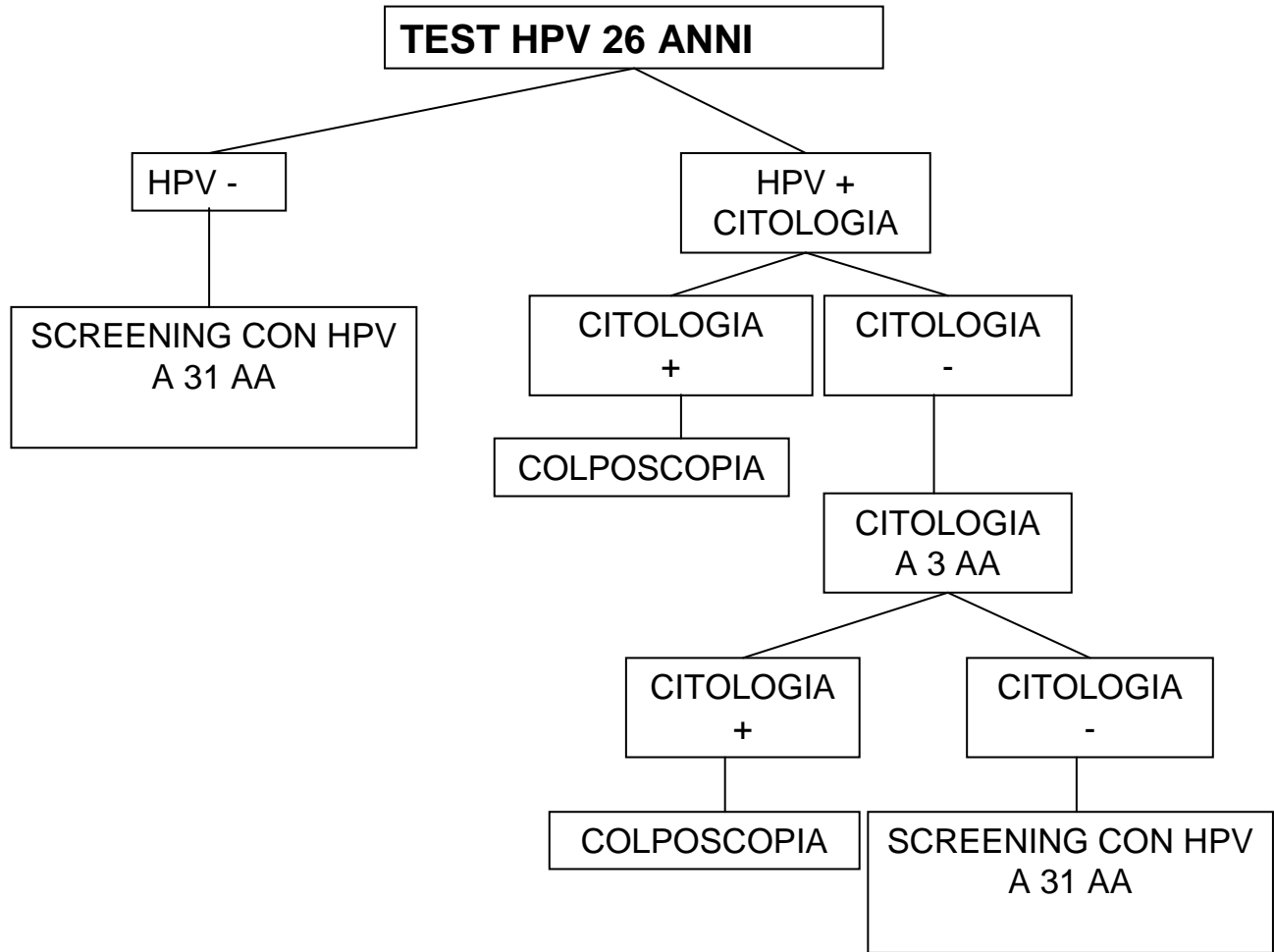
## PREVENZIONE SERENA

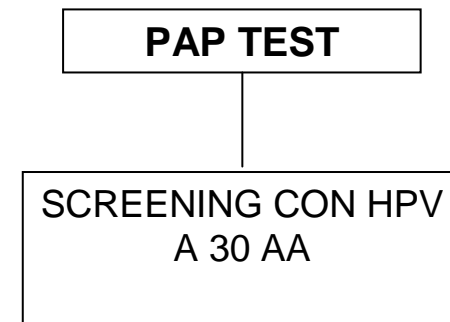
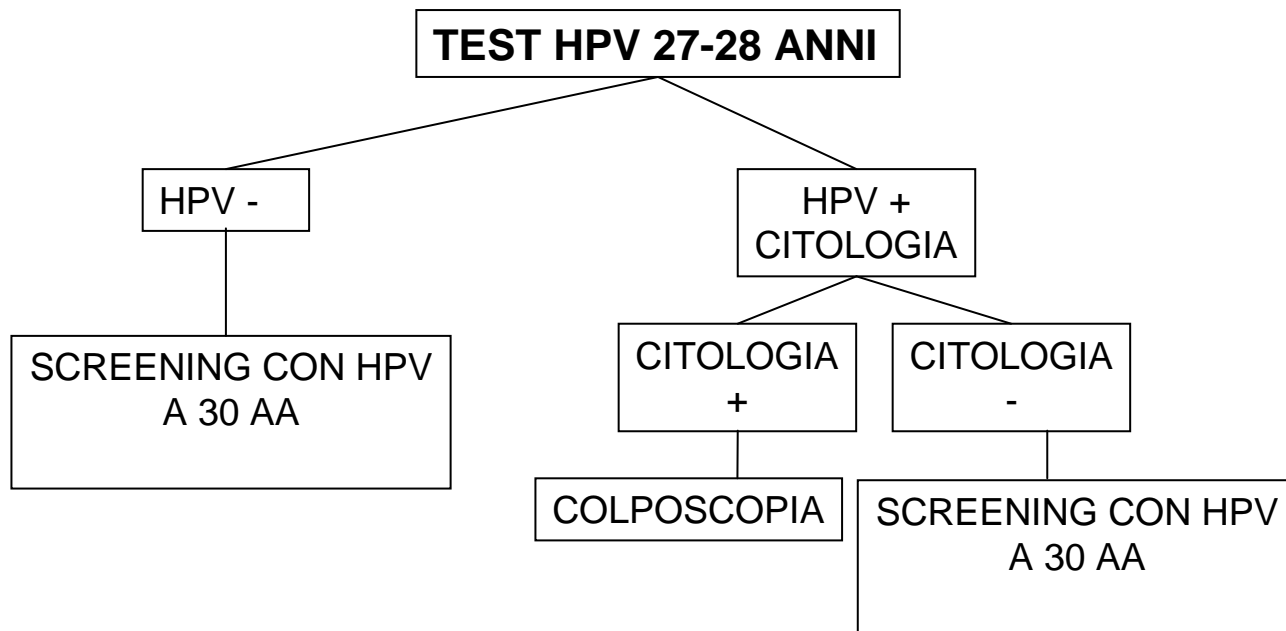
### Procedure

### B) Gestione sperimentale

#### Secondo round

Le donne reclutate a 27 e 28 anni con test HPV positivo ma citologia normale verranno inviate a nuovo round a 30 anni (HPV test).







## Procedure

All'età di **30-31 anni** tutte le donne di entrambe le gestioni verranno invitate a effettuare screening con **HPV** secondo il protocollo in vigore nella Regione Piemonte per le donne di età 30-64 anni





## **Analisi dei dati I**

I due bracci di studio verranno paragonati per gli indicatori riportati di seguito.

- a) **detection rate di CIN2+** determinate istologicamente al **round di screening di entrata**. Se essa non sarà inferiore nel braccio sperimentale si dimostrerà la sicurezza della stessa
- b) **detection rate di CIN2+** determinate istologicamente a **30 anni**. Se essa non sarà superiore nel braccio sperimentale ciò confermerà la sua sicurezza.



## **Analisi dei dati**

- c) **invio cumulativo a colposcopia** dal reclutamento a 30 anni (incluso lo screening a 28 anni se fatto).
- d) detection rate **cumulativa** di **CIN2+** dal reclutamento a 30 anni. Una riduzione nel braccio sperimentale dimostrerebbe una ridotta sopradiagnosi



## PREVENZIONE SERENA

“Integrazione dei programmi di vaccinazione e di screening per la prevenzione del cervicocarcinoma: interventi per definire e implementare nuovi protocolli di screening per le donne vaccinate prima dell’età d’inizio dello screening”.



## PREVENZIONE S E R E N A

Nel prossimo futuro arriveranno in età di screening (25 anni) le prime coorti di donne a cui è stata offerta la **vaccinazione contro HPV**.

In particolare dal **2017-2018** arriveranno in età di chiamata di screening le ragazze **vaccinate a 15-16 anni**, nel **2021-2022** le ragazze vaccinate nel **12° anno di età**

I programmi di screening organizzati hanno la **necessità di predisporre sistemi e procedure** che consentano di farsi carico di questa nuova situazione poichè

non tenere conto della differente epidemiologia dell'HPV e delle lesioni cervicali nella popolazione vaccinata comporterebbe **un'allocazione inefficiente** delle risorse



## PREVENZIONE SERENA

La riorganizzazione dello screening in funzione della vaccinazione in Italia è una **questione complessa** poiché la **copertura di screening** e la **copertura vaccinale** anti HPV **varia da Regione a Regione**

Per affrontare i problemi derivanti da questa situazione nel 2015 si è svolta su mandato del Ministero della Salute una **Consensus Conference (CC)** per

- definire le **modalità di screening** migliori nelle donne **vaccinate** e in quelle **non vaccinate**
- identificare azioni e bisogni conoscitivi per operare scelte evidence-based



## PREVENZIONE SERENA

### Obiettivo generale dello studio:

costruire un sistema di valutazione e monitoraggio che permetta **l'integrazione** di programmi di prevenzione primaria (**vaccini**) con quelli prevenzione secondaria (**screening**) come previsto dalla Consensus Conference

per definire qual è il **miglior test** di screening (test HPV o Pap test) e il **miglior intervallo** fra test, per le ragazze **vaccinate** contro l'HPV e per quelle **non vaccinate**



## PREVENZIONE SERENA

### Obiettivi specifici dello studio

- 1- valutare la qualità e l'integrabilità dei sistemi vaccinali con quelli di screening
- 2- individuare fra le invitate e le partecipanti la proporzione di donne vaccinate e misurarne la rispondenza, i tassi di positività ad hr-HPV generale e tipo specifico, i tassi di identificazione di CIN2+ per donne vaccinate e non
- 3- identificare una coorte di donne vaccinate a 16 anni HPV negative che fornirà la base conoscitiva per definire l'intervallo di screening da proporre per le donne vaccinate
- 5- valutare il budget impact della riorganizzazione dei programmi di screening
- 6- organizzare percorsi formativi per MMG e specialisti ginecologi e popolazione femminile



## PREVENZIONE SERENA

3- identificare una **coorte** di donne **vaccinate a 16 anni HPV negative** che fornirà la base conoscitiva per definire **l'intervallo** di screening da proporre per le donne vaccinate

La possibilità di **allungare l'intervallo** di screening oggi raccomandato a 5 anni per il test HPV nelle donne vaccinate è suggerito da:

**L'incidenza di infezioni** sarà fortemente **ridotta** nella **vaccinate** rispetto alle non vaccinate.

**L'incidenza** di **CIN2+** è **maggiore** nelle infezioni da **genotipi vaccinali** HPV 16 e 18 che negli altri genotipi, e dunque **l'occorrenza di CIN2+** nelle donne **vaccinate** sarà **ridotta** rispetto alle non vaccinate

È anche plausibile che **la progressione** delle CIN di alto grado a tumore invasivo sia **più rapida** nelle **non vaccinate** che nelle vaccinate e di conseguenza **l'incidenza cumulativa** di carcinoma **dopo** un test HPV **negativo** dovrebbe essere **inferiore** nelle vaccinate





## PREVENZIONE SERENA

Ciò equivale a dire che la **durata del periodo a basso rischio** di carcinoma **dopo** un test **HPV negativo** è **maggiore** nelle **vaccinate** che nelle non vaccinate.

Mantenere gli attuali intervalli di screening in presenza di una bassa prevalenza di CIN2+ implica una forte **perdita di efficienza** dello screening (aumento dei costi per lesione trovata) e un maggior rischio di ricevere **trattamenti non necessari** per le donne.

Tutti questi elementi ci dicono che esiste quindi una forte ragione a priori per allungare gli intervalli ma i dati disponibili non permettono di definire l'entità.

Allo scopo di acquisire le informazioni necessarie per definire in modo evidence based gli intervalli di screening a regime si propone secondo le indicazioni della CC di costituire nel 2017/18 una **coorte di donne vaccinate** da 15-16 anni **HPV negative** al **primo test di screening**



## PREVENZIONE S E R E N A

Quando questa **coorte** si presenterà per lo screening all'età di **30 anni** verrà valutato il **tasso di individuazione di neoplasie intraepiteliale cervicali di grado CIN3**.

Una **riduzione significativa** di tale tasso rispetto ad un valore predefinito verrà considerata **criterio per permettere il prolungamento dell'intervallo di almeno un anno**.



## PREVENZIONE SERENA

Il progetto di ricerca, che dovrebbe partire a **gennaio 2019**, prevede un **invito** a fare un test **HPV** alle ragazze che accedono per la **prima volta** allo screening e **un'intervista** sullo stato vaccinale.

Saranno invitate le ragazze nate nel **1993 e nel 1994**.

È possibile che il progetto si estenda ai primi mesi del 2020 con l'invito delle ragazze nate nel **1995**.

Il progetto coinvolgerà complessivamente **27.000 donne** in 2 anni.



## PREVENZIONE SERENA

Il test HPV non è ancora raccomandato per le donne di età inferiore ai 30 anni perché, nelle donne più giovani, se usato con lo stesso protocollo previsto per le donne di 30 anni o più, tende a evidenziare un maggior numero di lesioni destinate a guarire da sole.

Intervenire chirurgicamente su di esse porterebbe a un sovratrattamento che è associato al rischio di complicazioni in gravidanza.

Il test HPV in questo progetto sarà utilizzato come test di screening primario al posto del Pap test che diventerà un esame di completamento e sarà effettuato solo nelle donne con test HPV positivo.



## PREVENZIONE SERENA

Il **protocollo** dello studio prevede che:

se il test **HPV** risulterà **negativo** la ragazza riceverà una lettera di risposta a domicilio e sarà invitata ad eseguire un nuovo test HPV all'età di **30 -31anni**

se il test **HPV** risulterà **positivo** verrà preparato e letto un **Pap test** dal materiale già ottenuto dal prelievo fatto per il test HPV.



## PREVENZIONE SERENA

La fase successiva cambia a seconda del risultato del Pap test: se il **Pap test** evidenzierà modifiche cellulari, la ragazza sarà invitata a fare una **colposcopia**.

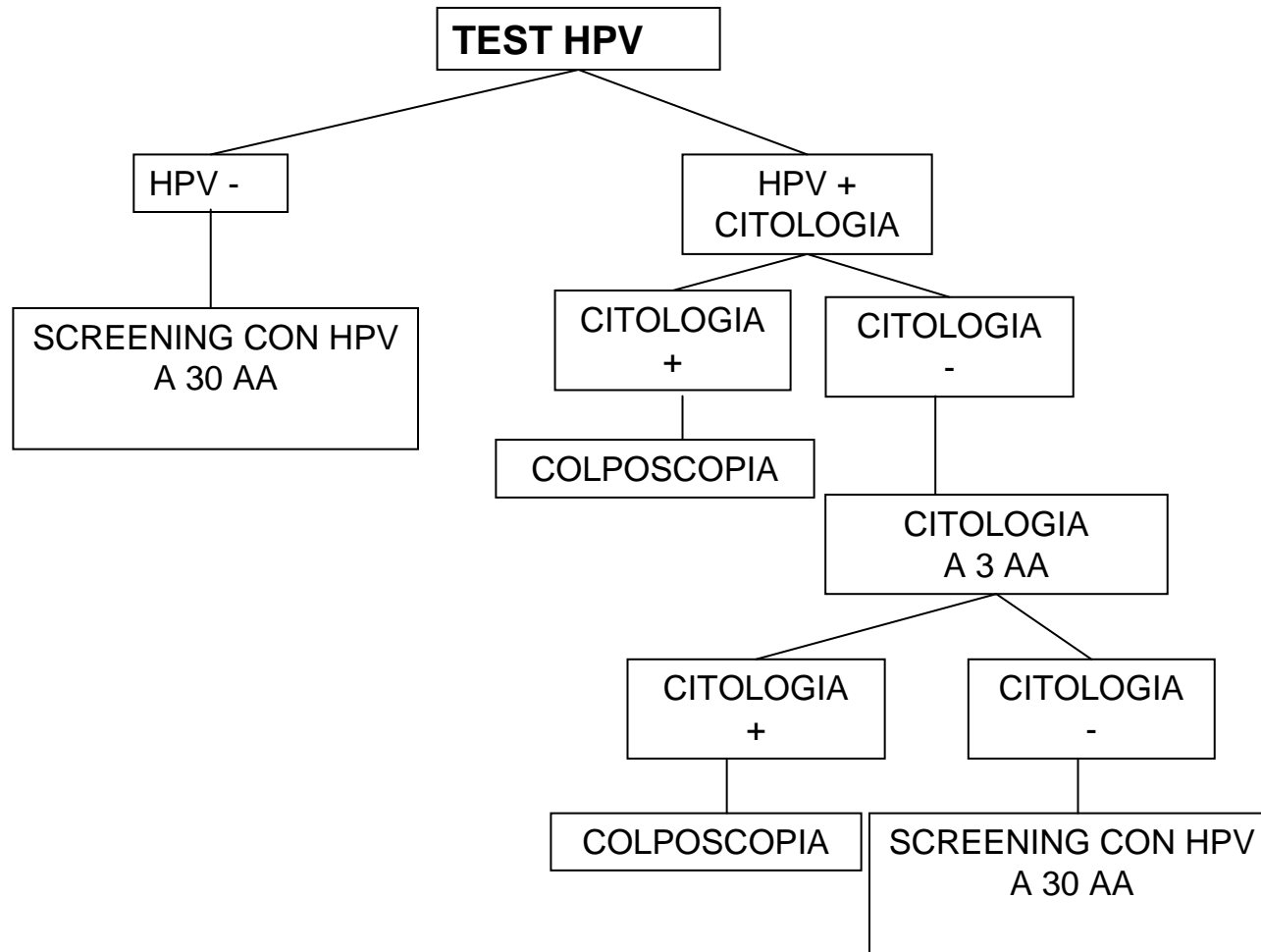
Se il **Pap test** risulterà **normale**, la ragazza riceverà una lettera di risposta a domicilio e verrà invitata a **ripetere il Pap test dopo 3 anni**, come succede normalmente nello screening con Pap test nelle ragazze di 25 anni.

Questo protocollo **eviterà il rischio di trovare lesioni destinate a guarire da sole**.

**È molto importante che le ragazze che faranno il test HPV seguano i protocolli indicati per evitare sovra diagnosi e sovra-trattamento.**



# PREVENZIONE SERENA





**PREVENZIONE SERENA**

Grazie per l'attenzione!