



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”.

Centro Nazionale per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie – CCM 2016

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

Centro Nazionale per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie – CCM 2016

1) COORDINAMENTO SCIENTIFICO DEL PROGETTO:

SC Epidemiologia Clinica, Istituto per lo Studio e la Prevenzione
Oncologica (ISPO) – Firenze

2) S.S.D. Epidemiologia Screening – CPO Piemonte AOU Città della
Salute e della Scienza di Torino

3) SC Epidemiologia Clinica IRCCS AOU San Martino IST - Istituto
Nazionale per la Ricerca sul Cancro- Liguria

4) Ufficio Prevenzione Primaria Dipartimento Politiche della Persona -
Regione Basilicata

5) Immunologia Diagnostica Molecolare Oncologica - Istituto Oncologico
Veneto (IOV) – IRCCS - Padova

6) UOC Interaziendale di Epidemiologia e Comunicazione del rischio,
Azienda USL Reggio-Emilia – Regione Emilia-Romagna



PREVENZIONE SERENA

Nel **2017-2018** sono arrivate in età di chiamata di screening le coorti di donne a cui è stata offerta la **vaccinazione contro HPV a 15-16 anni**, nel **2021-2022** arriveranno 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 S E R E N A

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



Ambito di approfondimento

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** a 15-16 anni **HPV negative** al **primo test di screening**



PREVENZIONE SERENA

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**.

Successivamente il presente progetto questa modalità potrà essere reiterata in coorti successive



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 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)†‡
CIN2			
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 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)†
CIN2						
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

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.

Non verrà effettuata ripetizione ad un anno del test HPV per le donne con citologia normale.



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 dopo **5 anni**, all'età di **30 anni**



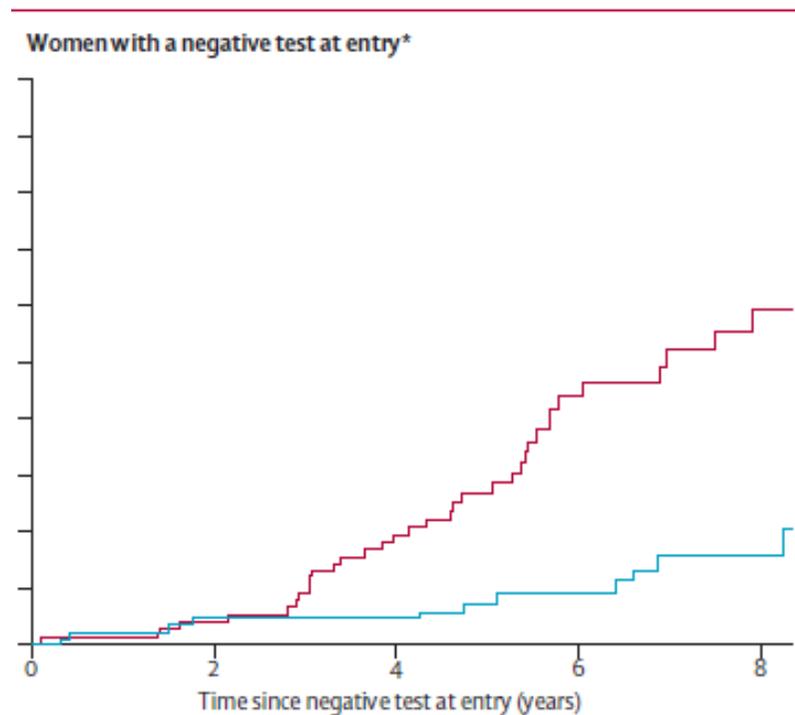
PREVENZIONE SERENA

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

Cumulative incidence of invasive cervical cancer was 15.4 per 10⁵ (95% CI 7.9–27.0) and 36.0 per 10⁵ (23.2–53.5), respectively, 3.5 and 5.5 years after a **negative cytology test on entry** versus 4.6 per 10⁵ (1.1–12.1) and 8.7 per 10⁵ (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



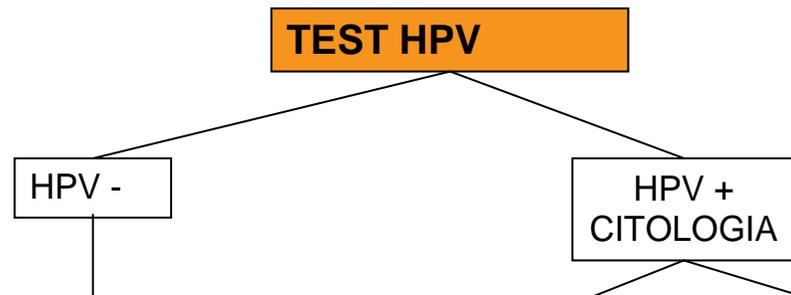
Se il test **HPV** risulterà **positivo** verrà preparato e letto un **Pap test** dal materiale già ottenuto dal prelievo fatto per il test HPV.

- 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.



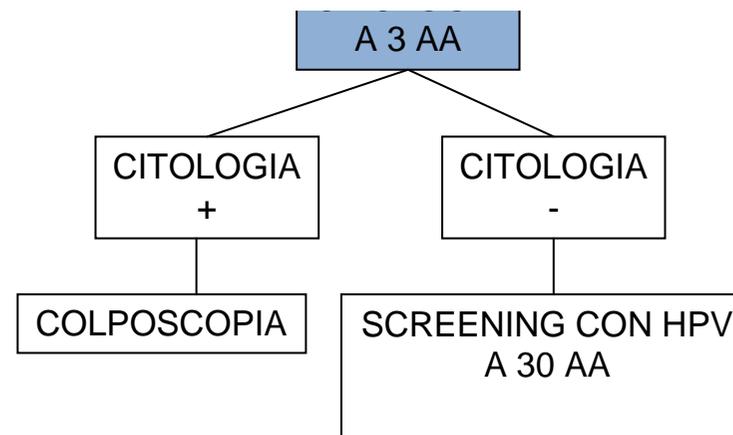
PREVENZIONE SERENA

donne che si presentano per il prelievo al primo round di screening



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





Banca biologica

In caso di positività del test HPV il residuo di materiale prelevato sarà conservato in banca biologica

Permetterà una prima valutazione dell'**impatto** della **vaccinazione** e permetterà di costruire un sistema di monitoraggio per ciò che riguarda la comparsa di **herd immunity** (riduzione del rischio anche nelle donne non vaccinate) e la comparsa di fenomeni di **type-replacement**.

Questionario

➔ Per verificare la completezza dell'informazione sulla vaccinazione anti-HPV



QUESTIONARIO INVIATO A CASA TRAMITE LETTERA A CIRCA 500 DONNE
CHE RISULTANO NON VACCINATE

Il questionario potrà essere compilato:

- e-mail
- online su pagina web con codice di accesso personale
- per telefono

Questionario

- effettuazione della vaccinazione contro l'HPV (sì/no)
- tipo vaccino: bivalente, quadrivalente, 9-valente, altro
- pubblico su invito, pubblico su iniziativa della donna, privato
- sede
- numero dosi
- data di vaccinazione per dose



OSSERVATORIO
NAZIONALE
SCREENING

GISCI

Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma

AGGIORNAMENTO:
MAGGIO
2018

Le 100
DOMANDE
sull'HPV

HPV

Female icon

Female icon and test tube

Medical cross icon

http://gisci.it/documenti/documenti_gisci/100D_HP_V_2018_Def.pdf



GISCI

Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma

Consensus Conference

per la definizione del percorso di screening del
cervicocarcinoma nelle donne vaccinate contro l'HPV

http://gisci.it/documenti/documenti_gisci/consensus-conference.pdf



PREVENZIONE SERENA

Ringrazio

Mimmo Ronco

ed il gruppo di lavoro: Raffaella, Cristina,
Anna, Laura, Linda, Laura



PREVENZIONE SERENA

Grazie per l'attenzione!