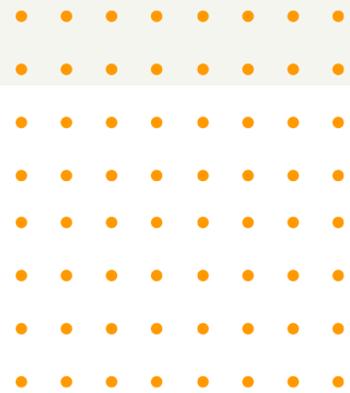




Centro di Riferimento per l'Epidemiologia  
e la Prevenzione Oncologica in Piemonte



WORKSHOP ANNUALE  
CPO PIEMONTE  
7 MAGGIO 2024

Un approccio basato sul  
rischio per la prevenzione  
e il trattamento dei  
tumori

20  
24

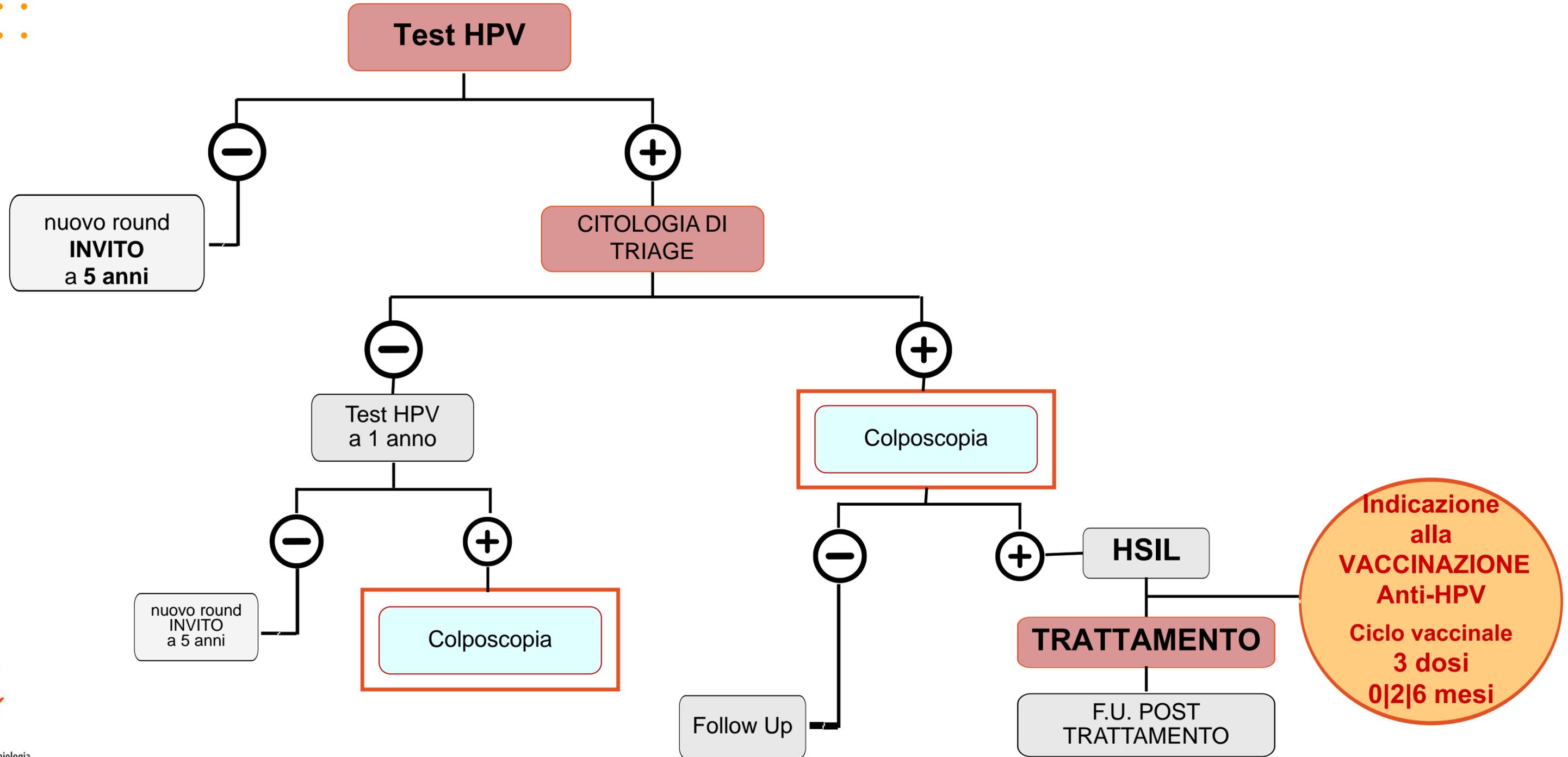
# LA VACCINAZIONE ANTI-HPV in donne trattate ad aumentato rischio di carcinoma della cervice

**Cristina Larato,**

Cecilia Leissdeleimburg, Elisa Camussi, Paola Armaroli

SSD Epidemiologia Screening - CRPT, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

# DGR 21-5705 del 23 aprile 2013 introduce, per le donne di età 30-64 anni, il test per la ricerca del DNA del Papillomavirus (HPV)





Le donne **trattate per CIN2 e CIN3** hanno un **rischio aumentato** di sviluppare il carcinoma della cervice uterina ed altri tumori HPV correlati rispetto alla popolazione generale.

Il tasso di recidiva dopo trattamento in letteratura varia fra il 5% e il 10% (Arbyn 2017).

Una Meta-analisi condotta dal Gisci nel 2018 stima per le donne trattate per CIN2 e CIN3 un rischio pari all'**8.4%** di sviluppare una lesione CIN2+ a 24 mesi.

Tale rischio è diverso in base a:

- esito del test HPV
- esito della citologia
- stato di indennità dei margini

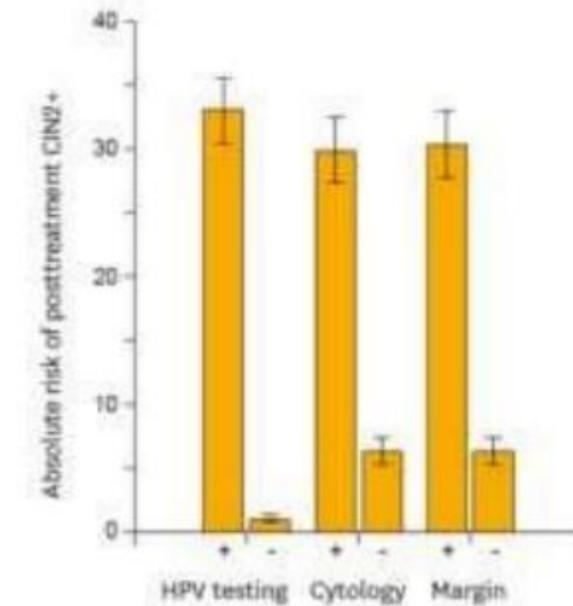
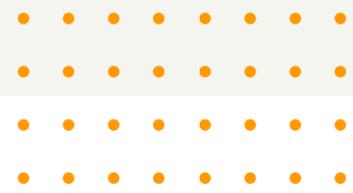


Fig.1

Il rischio di avere una recidiva nelle donne trattate per lesioni CIN2+, negative al primo controllo con test HPV (6/12 mesi) è stimato allo 0,9% a 2 anni, mentre supera il 30% in chi è HPV positiva Figura 1 (Onuki 2016).





**MARZO 2023 in Piemonte**  
viene **attivato il F.U. Post**  
**trattamento** secondo le  
Linee Guida Ministeriali  
(14 ottobre 2021)

■ **ESITO DEL TEST HPV AL PRIMO CONTROLLO POST TRATTAMENTO**

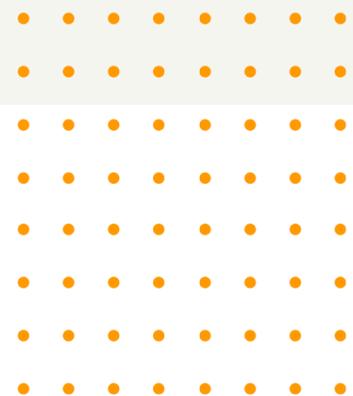
La probabilità di andare incontro a clearance virale dopo il trattamento è del **76,5%**  
**a 6 mesi** (Meta-analisi GISCi 2018)

■ **ESITO DEL TEST HPV AL PRIMO CONTROLLO POST TRATTAMENTO**  
DATI RELATIVI AL PIEMONTE aprile 2024

| HPV POSITIVI | HPV NEGATIVI | TOTALE |
|--------------|--------------|--------|
| 364          | 725          | 1.089  |
| 33,4%        | 66,6%        |        |

**QUALI STRATEGIE PER RIDURRE  
IL RISCHIO DI RECIDIVE?**





**Nel 2020**  
esce la prima  
raccomandazione  
sulla **vaccinazione**  
**post-trattamento**



SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ



**Linee guida condivise per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina.**

Follow-up post trattamento CIN2 e CIN3

**Raccomandazione: vaccinazione anti-HPV post trattamento**

Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida

Roma, 21 luglio 2020

---

*Linee guida condivise per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina. Raccomandazione: vaccinazione anti-HPV post trattamento*

GISCI in collaborazione con AIO, AOGOI, SIAPEC-IAV, SICI, SICPCV, SIGO, SITI, SIV-ISV

•••••••••• : **QUESITO**

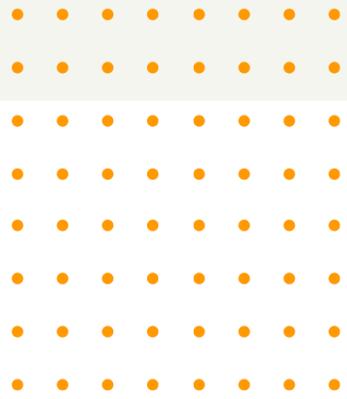
•••••••••• : **Nelle donne con  
CIN2 e CIN3 la  
vaccinazione  
anti-HPV  
post trattamento  
migliora gli esiti  
valutati nel follow-up  
post trattamento?**

Dalla revisione sistematica della letteratura sono emersi **6 studi** eleggibili, di cui **1 RCT e 2 studi** di coorte che valutavano l'efficacia della vaccinazione anti HPV **post trattamento** e **3 RCT** che valutavano l'efficacia della vaccinazione **pre-trattamento** nel ridurre le recidive.

Il totale delle donne incluse nella revisione sistematica è di 1427 nel gruppo di intervento e 1663 nel gruppo di controllo.

Negli studi inclusi non è stato identificato nessun cancro invasivo motivo per il quale questo outcome è stato escluso dalla valutazione della qualità delle prove di efficacia.





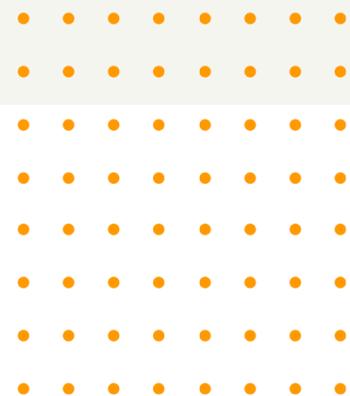
Dal confronto tra rischi di recidiva misurati utilizzando come endpoint CIN2 e CIN3, l'intervento è risultato associato ad una riduzione significativa del rischio in tutti gli studi inclusi, con stime consistenti tra loro.

Le stime combinate mostrano un **RR di 0.32** (IC95% 0.15 – 0.66) **per i RCT** con vaccinazione **pre- trattamento**, **RR 0.00** (0.00 – 1.45) nel RCT con vaccinazione **post trattamento** e **RR 0.30** (0.15-0.58) **nei due studi di coorte**.

Le stime combinate di RR per le lesioni associate ai tipi d HPV inclusi nel vaccino mostrano una maggiore riduzione del rischio nelle donne vaccinate rispetto alle non vaccinate.

| AUTORI  | Tipo studi           | Timing           | Vaccinazione anti HPV | No intervento  | RR (IC 95%)      |
|---|----------------------|------------------|-----------------------|----------------|------------------|
| Joura 2012,<br>Garland 2016,<br>Hildesheim 2016 | Studi randomizzati   | Pre-trattamento  | 9/806 (1.1%)          | 36/1025 (3.5%) | 0.32 (0.15-0.66) |
| Pieralli 2018,                                  | Studio randomizzato  | Post-trattamento | 0/89 (0.00%)          | 4/89 (4.5%)    | 0.00 (0.00-1.45) |
| Kang 2013,<br>Ghelardi 2018                     | Studi osservazionali | Post-trattamento | 11/532 (2.1%)         | 38/549 (6.9%)  | 0.30 (0.15-0.58) |





### **Il rapporto costo-efficacia risulta a favore dell'intervento.**

Sebbene non siano disponibili valutazioni dirette della costo-efficacia della vaccinazione sono stati valutati trascurabili i costi relativi all'acquisto della vaccinazione e al counselling vaccinale (costi evitati derivanti da trattamenti ripetuti)

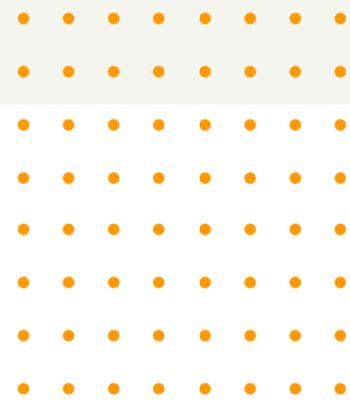
### **Gli eventi indesiderati da vaccinazione anti-HPV sono stati giudicati irrilevanti.**

Basandosi sulle evidenze riportate da una revisione Cochrane pubblicata nel 2018 sulla sicurezza della vaccinazione anti-HPV nella popolazione generale, i risultati sono stati considerati trasferibili alla popolazione delle donne trattate. (Arbyn 2018)

Il **timing** della vaccinazione negli studi considerati era a ridosso del trattamento (da prima ad entro tre mesi dalla chirurgia). Al momento non ci sono evidenze per vaccinazioni somministrate dopo questo lasso di tempo.







## VACCINAZIONE ANTI-HPV NELLE DONNE TRATTATE IN PIEMONTE

Obiettivo dell'analisi:

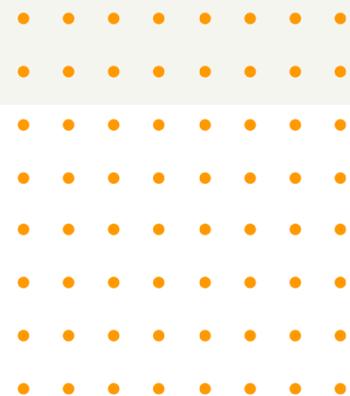
**STIMARE QUANTE DONNE HANNO INIZIATO UN CICLO VACCINALE DOPO IL TRATTAMENTO**

### LINKAGE TRA SISTEMA INFORMATIVO REGIONALE PER LA GESTIONE DELLE VACCINAZIONI (SIRVA) E APPLICATIVO SCREENING

- Donne aderenti al Programma Prevenzione Serena nella regione Piemonte nel periodo 2015–2023 sottoposte ad un singolo trattamento escissionale.
- Stima della proporzione di donne vaccinate prima della colposcopia, entro 1 anno e dopo 1 anno dalla colposcopia di invio a trattamento
  - Andamento negli anni 2015–2022, stratificati per tempo tra la colposcopia di invio e la 1<sup>a</sup> dose
  - Proporzione di donne vaccinate, per Dipartimento
  - Proporzione di donne vaccinate con ciclo completo



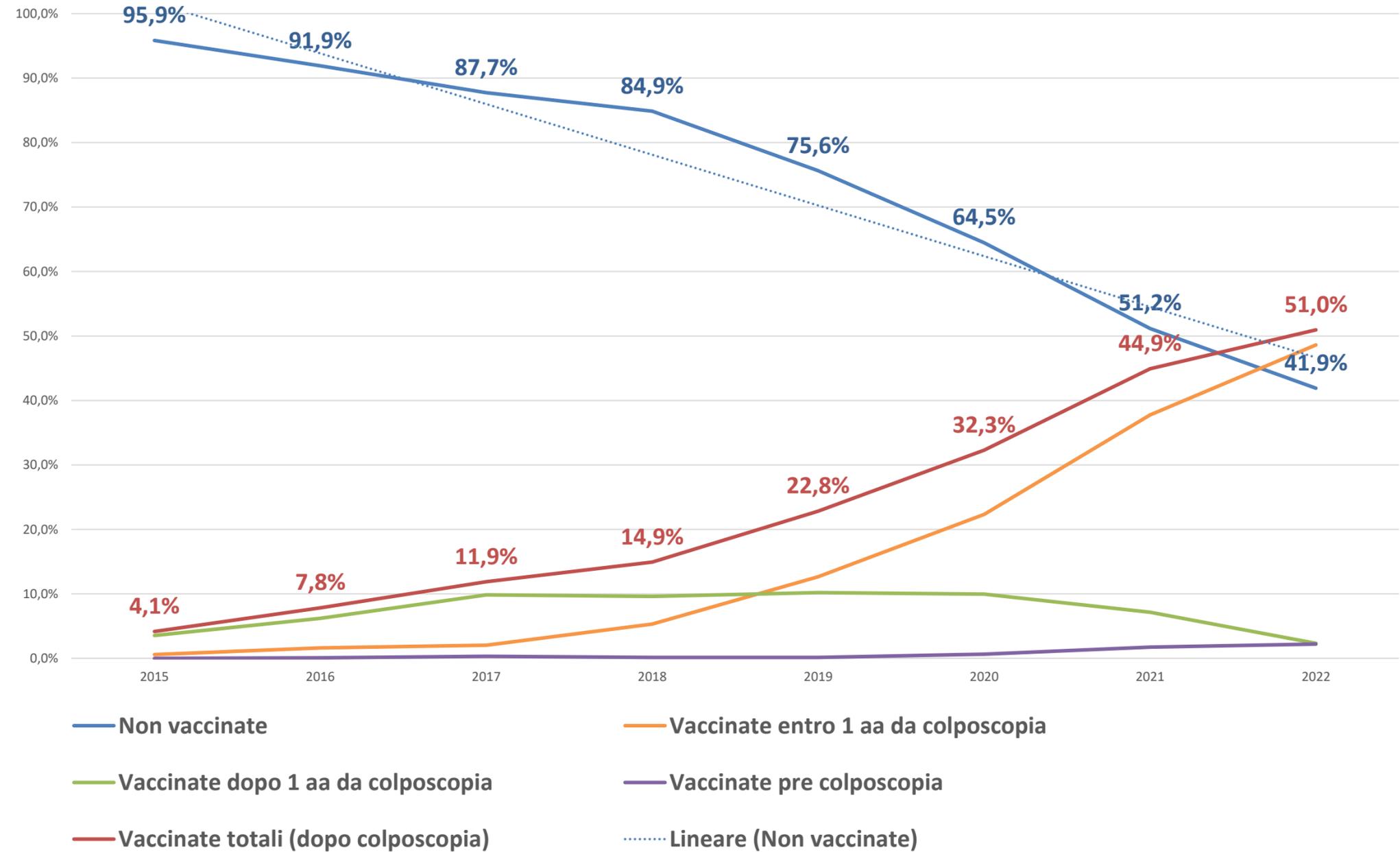
## Donne con singolo trattamento, con colposcopia di invio a trattamento nel periodo 2015-2023: 10666



| Anno della colposcopia che ha inviato in trattamento | Non vaccinate | Vaccinate prima della colposcopia (età 1° dose dopo i 25 anni) | Vaccinate entro 1 aa dalla colposcopia | Vaccinate dopo 1 aa dalla colposcopia | Totale donne vaccinate dopo la colposcopia | Totale donne trattate |
|--|---------------|--|--|---------------------------------------|--|-----------------------|
| 2015   | 809           | 0  | 5                                      | 30                                    | 35   | 844                   |
| 2016   | 1021          | 1  | 18                                     | 69                                    | 87   | 1111                  |
| 2017   | 1123          | 4  | 26                                     | 126                                   | 152  | 1280                  |
| 2018   | 1245          | 2  | 78                                     | 141                                   | 219  | 1467                  |
| 2019   | 1084          | 2  | 181                                    | 146                                   | 327  | 1432                  |
| 2020   | 713           | 7  | 247                                    | 110                                   | 357  | 1106                  |
| 2021   | 679           | 23   | 501                                    | 95                                    | 596  | 1327                  |
| 2022   | 591           | 31   | 686                                    | 33                                    | 719  | 1411                  |
| 2023   | 511           | 26   | 131                                    | 0                                     | 131  | 688                   |
| <b>Totale</b>  | <b>7.776</b>  | <b>96</b>  | <b>1.873</b>                           | <b>750</b>                            | <b>2.623</b>                               | <b>10.666</b>         |

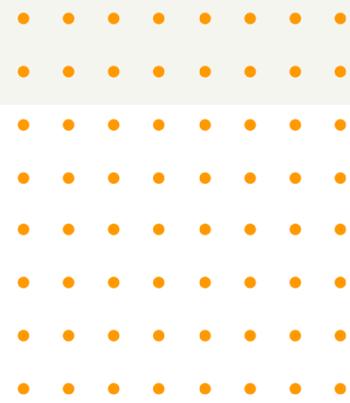


## Andamento negli anni 2015-2022, stratificato per tempo tra la colposcopia di invio e la 1<sup>a</sup> dose

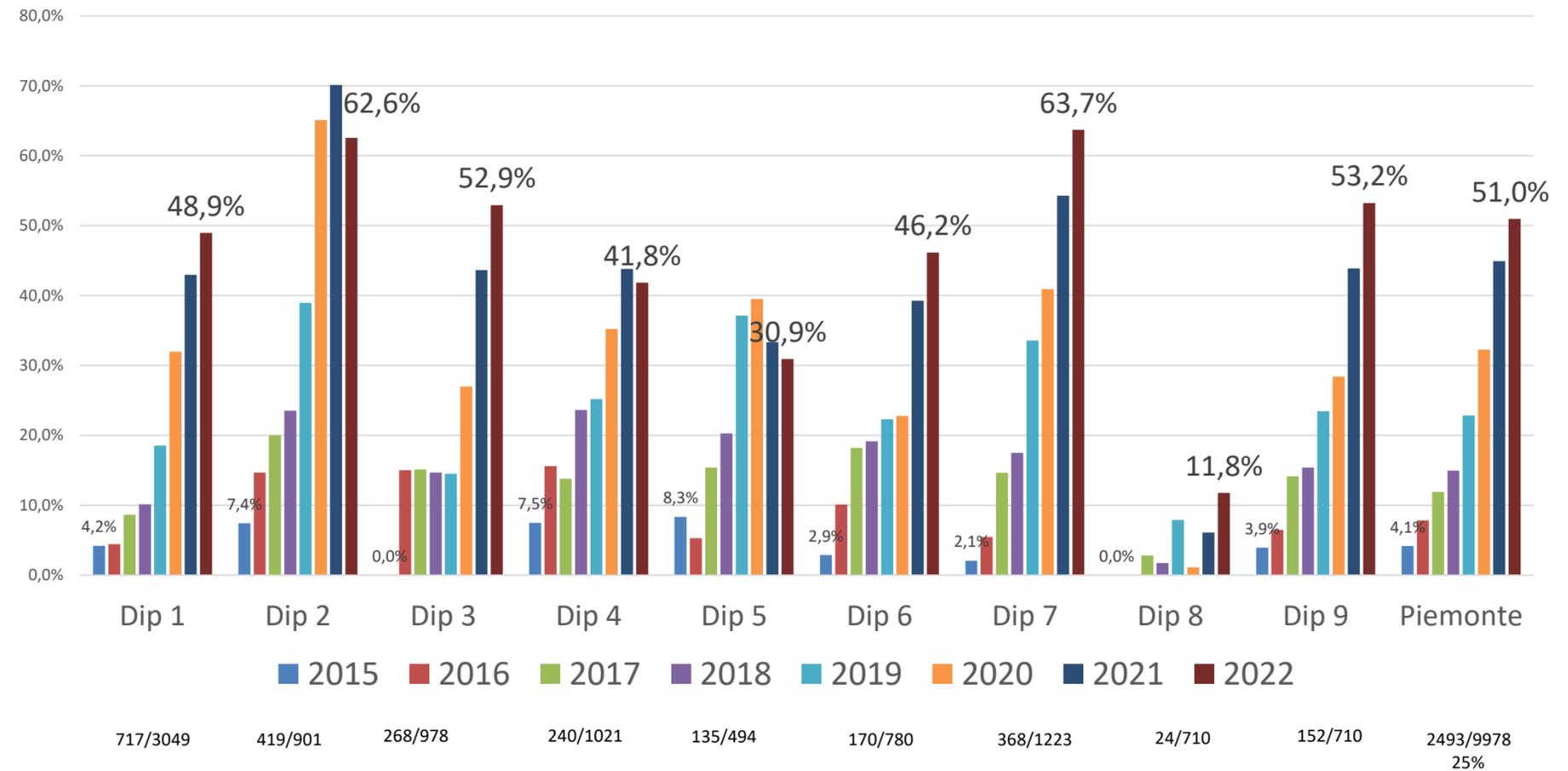


Non vaccinate: P trend <0.05



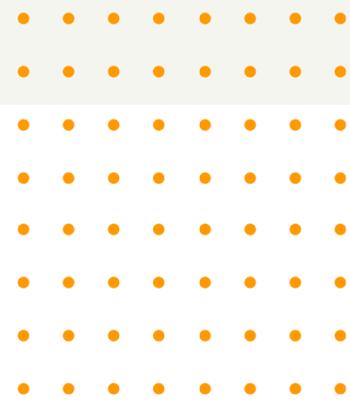


**Donne con singolo trattamento con colposcopia di invio a trattamento periodo 2015-2022: 9978**

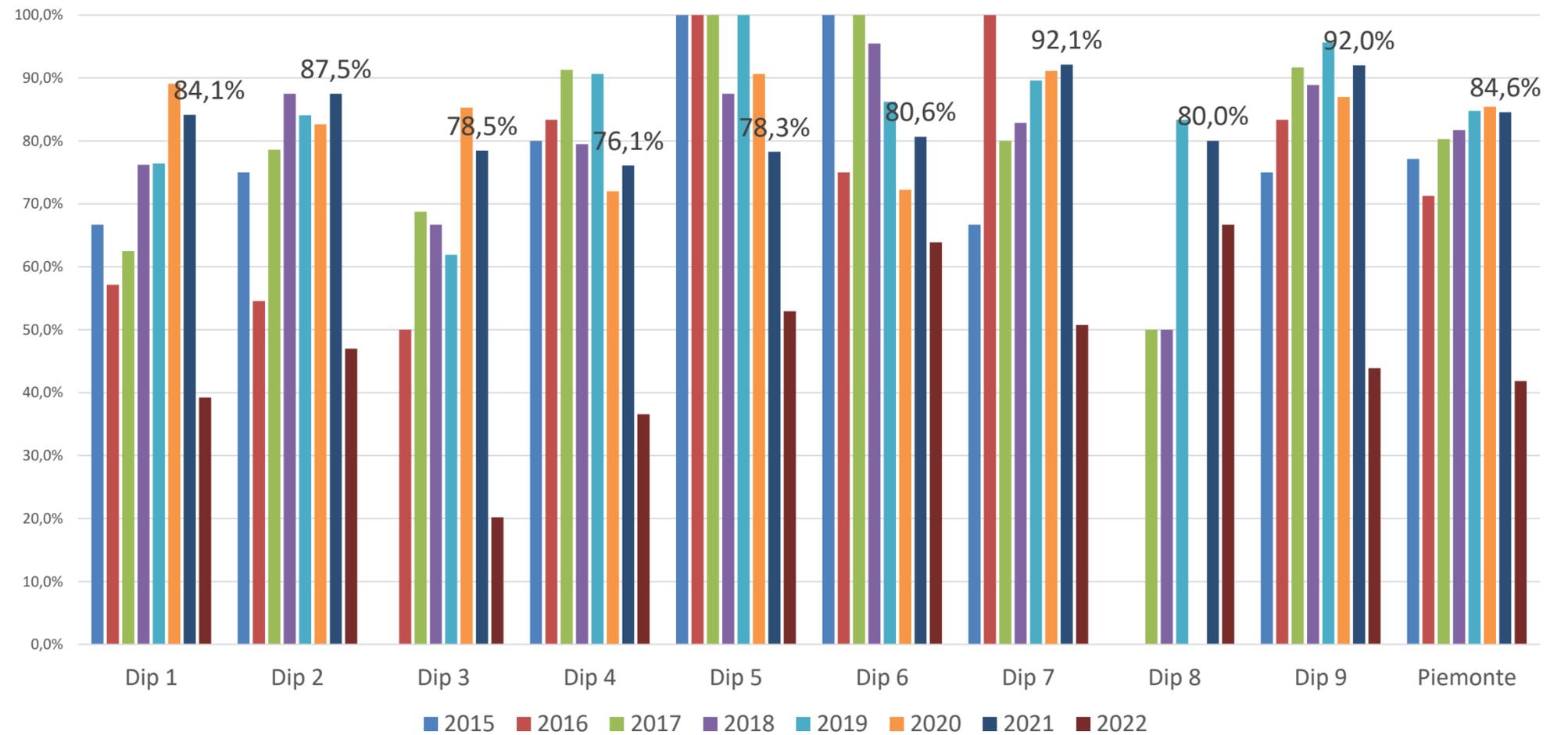


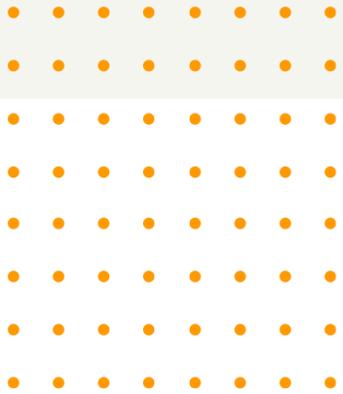
N.ro donne vaccinate con almeno 1 dose dopo la colposcopia sul totale delle trattate nel periodo 2015-2022





Proporzione delle  
donne con ciclo  
vaccinale completo  
(3 dosi), sul totale  
delle donne con  
1<sup>a</sup> dose dopo la  
colposcopia  
per dipartimento e  
anno di colposcopia



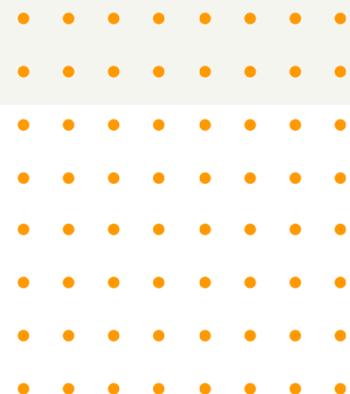


## Piemonte: Nota regionale n. 40830 del 17 novembre 2021

Alla luce delle raccomandazioni contenute nelle **“Linee guida condivise per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina. Follow-up post trattamento CIN2 e CIN3. Raccomandazione: vaccinazione anti-HPV post trattamento”** (pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida, 21 luglio 2020) che hanno evidenziato l'efficacia di questo vaccino nel ridurre le recidive nelle donne trattate per CIN2 e CIN3, si ritiene di estendere l'offerta, in modo gratuito, anche:

- **a tutte le donne, indipendentemente dalla loro età, in cui vengono riscontrate lesioni cervicali di grado CIN2 o superiore, la vaccinazione potrà essere somministrata prima del trattamento o successivamente, fino ad un massimo di 3 anni dal trattamento stesso.**





Le Linee Guida raccomandano che nell'implementazione della vaccinazione è opportuno definire il percorso assistenziale e i ruoli dei vari servizi: chi e quando individua le donne a cui proporre la vaccinazione e fa la prima proposta (referring), chi e quando effettua il counselling e chi somministra la vaccinazione

### PROBLEMI DI UNIFORMITÀ TRA I VARI CENTRI VACCINALI DELLA REGIONE PIEMONTE RISPETTO ALL' OFFERTA GRATUITA

- *Displasie di grado NAS*
- *Istologici negativi al trattamento*
- *Discrepanza cito/istologica*
- *Lesioni vaginali...*



**NECESSITÀ DI UN DOCUMENTO UNIFORME E CONDIVISO A LIVELLO REGIONALE**



**GRUPPO DI LAVORO MULTIDISCIPLINARE DEL II LIVELLO DELLO SCREENING DELLA CERVIC**



## INFORMATIVA PER LE ASSISTITE

- La vaccinazione:
- è raccomandata dalle linee guida nazionali
  - riduce le recidive
  - è sicura



### INFORMATIVA PER LE ASSISTITE

Gentile Signora,

sulla base dell'esito della coloscopia da lei effettuata all'interno del Programma Prevenzione Serena le è stato raccomandato di effettuare un intervento. In questi casi Le Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità così come il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) del Ministero della Salute raccomandano la vaccinazione anti-papilloma virus (HPV).

L'infezione di tipi di HPV ad alto rischio è la causa della maggior parte delle lesioni pre-tumorali e tumorali del collo dell'utero. La vaccinazione anti HPV oltre a essere uno strumento efficace contro l'infezione è altamente consigliata nelle donne con indicazione a trattamento perché migliora gli esiti di follow-up riducendo le recidive delle lesioni pre-tumorali CIN2-CIN3 e gli esiti avversi degli interventi chirurgici ripetuti.

Il vaccino è dimostrato essere sicuro ed è continuamente sottoposto alla vigilanza delle autorità di sanità pubblica italiana ed europea. Gli effetti avversi della vaccinazione sono minimi, correlati principalmente al sito di iniezione (es. dolore, arrossamento, gonfiore...).

La somministrazione del vaccino è consigliata a ridosso del trattamento (prima oppure entro tre mesi dalla chirurgia).

Per saperne di più può consultare il sito della REGIONE PIEMONTE inquadrando il QRcode

(<https://www.regione.piemonte.it/web/temi/sanita/prevenzione/malattie-prevenibili-vaccinazione-papilloma-virus-hpv>)



Potrà prenotare la sua vaccinazione contattando il suo centro vaccinale di riferimento:

*SISP ASL della città di Torino Via della Consolata 10*

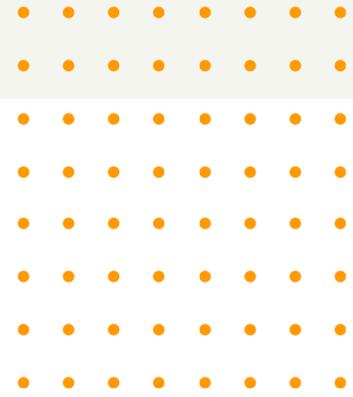
*Telefono 800.880.080*

*Email: [vaccinazioni@aslcitytorino.it](mailto:vaccinazioni@aslcitytorino.it)*

*Al momento della vaccinazione si ricordi di portare con sé il modulo firmato dal ginecologo da consegnare al medico vaccinatore e copia del referto con indicazione al trattamento.*

*Le ricordiamo inoltre che la vaccinazione sarà gratuita se lei non risulta essere già stata vaccinata con un ciclo vaccinale completo anti HPV.*

**Anche dopo la vaccinazione è molto importante aderire ai controlli di follow-up e continuare lo screening periodico.**



## MODULO PER IL MEDICO VACCINATORE

### MODULO PER IL MEDICO VACCINATORE

Torino,

Alla cortese attenzione del Dipartimento di Prevenzione S.C Igiene e Sanità Pubblica *ASL della città di Torino*  
*Via della Consolata 10*

Egregi colleghi,

La Sig.ra \_\_\_\_\_ nata il \_\_\_\_\_

**ha avuto indicazione a trattamento** a seguito degli approfondimenti per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina eseguiti presso la nostra struttura.

Le recenti evidenze scientifiche e le raccomandazioni contenute nelle *"Linee guida condivise per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina. Follow-up post trattamento CIN2 e CIN3. Raccomandazione: vaccinazione anti-HPV post trattamento"* (pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida, 21 luglio 2020) hanno confermato l'efficacia del vaccino anti HPV nel ridurre le recidive.

Sulla base delle indicazioni contenute nel PNPV 2023-2025 e della Nota regionale n. 40830 del 17 novembre 2021 (prot. n. 0313801) è raccomandata la vaccinazione anti HPV in regime di gratuità.

La vaccinazione potrà essere somministrata **prima del trattamento o successivamente**, fino ad **un massimo di 3 anni dal trattamento stesso**.

**La vaccinazione è gratuita solo se l'assistita non risulta essere già stata vaccinata** con un ciclo vaccinale completo anti HPV.

Timbro e firma del ginecologo in originale



## •••••••••• : Obiettivi

•••••••••• : per il futuro:

•••••••••• • verificare l'**aumento**  
•••••••••• • **dell'adesione** alla  
•••••••••• • **vaccinazione post**  
•••••••••• • **trattamento**

■ Analizzare l'impatto della vaccinazione post trattamento sulla riduzione del rischio CIN2+, CIN3+

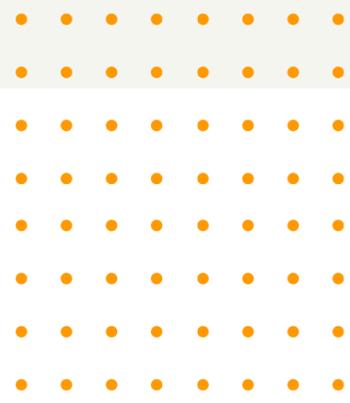
■ Valutare il timing ottimale per la somministrazione del vaccino (studi osservazionali utilizzando dati correnti)

*Includere nelle analisi i trattamenti e le recidive extra screening: importanza della collaborazione con il Registro Tumori.*





Centro di Riferimento per l'Epidemiologia  
e la Prevenzione Oncologica in Piemonte



# WORKSHOP CPO 2024

GRAZIE PER L'ATTENZIONE!