

Torino, Italy

Studio autoprelievo nelle donne trattate per HSIL cervicale



Mario Preti

Dipartimento di Scienze Chirurgiche
Università degli Studi di Torino

Nessun conflitto di interessi

Contenuti



- 1) **Definizione, vantaggi e adesione allo screening con l'autoprelievo**
- 2) Evidenza scientifica ed efficacia
- 3) I benefici nel post trattamento
- 4) Il nostro protocollo di studio

Che cos'è l'autoprelievo?



Il self sampling, 'autoprelievo', è il prelievo di cellule per il test HPV eseguito direttamente dalla donna, in completa autonomia, senza la supervisione di un operatore sanitario



GISCI

Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma



Vantaggi per le pazienti

- Autonomia nell'eseguire la prestazione, senza recarsi in ospedale
- Rimozione dell'eventuale imbarazzo legato alla visita ginecologica
- Minore percezione di dolore





Vantaggi per il programma di screening

- Possibile aumento dell'adesione allo screening
- Incremento dell'estensione dello screening, in caso di problemi organizzativi (carenza di personale)



Tipi di dispositivi

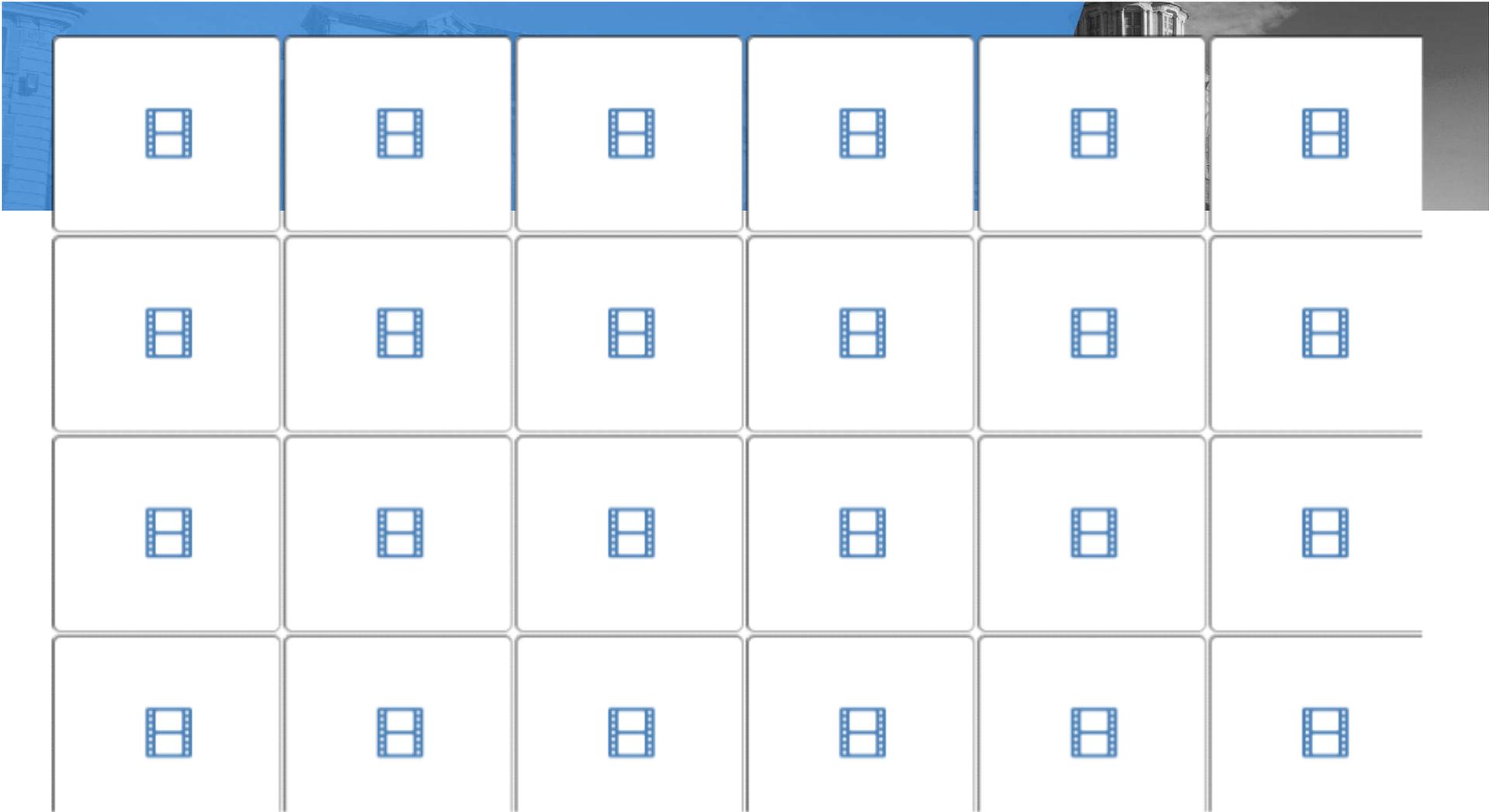
TYPE OF DEVICE	LAVAGE	BRUSH	SWAB
APPEARANCE			
DESCRIPTION	The lavage-based device is pre-filled with sterile saline which is released into the vagina after insertion. The saline then flows back into the device, thus exfoliating cells from the cervix and vagina.	The brush is attached to a plastic applicator stick or stored inside a plastic applicator. The brush is inserted into the vagina, pushed out of the plastic applicator if needed and rotated to collect the cells, then removed and stored back into the plastic applicator or removed from the applicator stick to be stored in a separate container.	A swab device consists of a plastic applicator stick with a dry or flocked swab tip that a woman inserts into the vagina without touching the external genitalia and rotates before removal.
SENSITIVITY TO DETECT CIN2+/PCR assay ¹²	0.95 (95%CI 0.87 to 1.04)	0.98 (95%CI 0.95 to 1.02)	0.98 (95%CI 0.93 to 1.03)
COMMERCIALY AVAILABLE DEVICES	Delphi Screener (Rovers Medical Devices B.V., Oss, The Netherlands)	Viba Brush, Evalyn Brush (Rovers Medical Devices B.V., Oss, The Netherlands)	HerSwab (Eve Medical, Toronto, Ontario, Canada), FLOQSwab (Copan Diagnostics, Italy), Coari (Kolplast, Sao Paulo, Brazil), Qvintip (Approvix, Uppsala, Sweden)

- 1) Lavage : lavaggio
- 2) Brush : spazzolino
- 3) Swab : tampone

Cervical Cancer Screening Postpandemic: Self-Sampling Opportunities to Accelerate the Elimination of Cervical Cancer

Taja Lozar et al

2021



Distribuzione e raccolta del kit

**Approcci di
Distribuzione**



Opt-out o mail to all: dispositivo inviato a tutte le donne

Opt-in: dispositivo inviato solo alle donne che ne fanno richiesta

**Modalità di distribuzione e
raccolta**



Posta

Porta a porta

Centri sanitari

Farmacie

MMG



Con il self-sampling c'è un **aumento**
dell'adesione allo screening?

Self-sampling for human papillomavirus (HPV) testing: a systematic review and meta-analysis

Ping Teresa Yeh,¹ Caitlin E Kennedy,¹ Hugo de Vuyst,^{2,3} Manjulaa Narasimhan³

BMJ Global Health

2019

- Analisi di 33 studi, comprendenti 369.017 pazienti
 - Tutti gli studi confrontano 2 gruppi: un gruppo di controllo che segue lo screening territoriale e un gruppo di pazienti che effettua l'autoprelievo vaginale dell' HPV
 - 93% delle pazienti in analisi deriva da un high-income country





L'autoprelievo raddoppia l'adesione allo screening

(RR 2.13)



Ma dipende dalla modalità di distribuzione e raccolta del kit



Kit inviato a casa mediante posta (approccio opt-out)

Europa
Canada
Nigeria

Adesione allo screening

X 2

RR: 2.27, 95% CI (1.89 to 2.71)



Kit raccolto da personale sanitario di casa in casa (opt-out)



- USA
- Argentina
- Uganda
- Messico

Adesione allo screening



X 3



RR: 2.37, 95% CI (1.12 to 5.03)

Kit richiesto dalle pazienti e ritirato in farmacia (approccio opt-in)

Europa

Nessun aumento dell'adesione allo screening



RR: 1.28, 95% CI (0.90 to 1.82)

COST-EFFECTIVENESS STUDIES OF HPV SELF-SAMPLING: A SYSTEMATIC REVIEW

Colin Malone^a, Ruanne V. Barnabas^b, Diana S.M. Buist^c, Jasmin A. Tiro^d, Rachel L. Winer^{a,c}



2020

L'autoprelievo è una strategia costo-efficace

Ma dipende dalla modalità di distribuzione del kit



Maggiore rapporto costo efficacia nell'approccio **OPT-OUT**

Tipologia di pazienti a cui viene offerto



Maggiore rapporto costo-efficacia nelle pazienti **non responders**

Experience with HPV self-sampling and clinician-based sampling in women attending routine cervical screening in the Netherlands

Nicole J. Polman^{a,*}, Yanne de Haan^a, Nienke J. Veldhuijzen^b, Daniëlle A.M. Heideman^a, Henrica C.W. de Vet^b, Chris J.L.M. Meijer^a, Leon F.A.G. Massuger^c, Folkert J. van Kemenade^d, Johannes Berkhof^b



2019

Le donne che partecipano agli studi sull'autoprelievo riferiscono **un'esperienza positiva**, con particolare riferimento alle non aderenti: **più confortevole, meno imbarazzante, più comodo e meno doloroso** del prelievo effettuato dall'operatore sanitario

Experience with HPV self-sampling and clinician-based sampling in women attending routine cervical screening in the Netherlands

Nicole J. Polman^{a,*}, Yanne de Haan^a, Nienke J. Veldhuijzen^b, Daniëlle A.M. Heideman^a, Henrica C.W. de Vet^b, Chris J.L.M. Meijer^a, Leon F.A.G. Massuger^c, Folkert J. van Kemenade^d, Johannes Berkhof^b



2019

In alcuni studi emerge una **maggiore fiducia nell'attendibilità e correttezza del prelievo fatto da un operatore**, nonché la paura di ferirsi durante l'autoprelievo e l'impossibilità di confrontarsi con un operatore sanitario

Da ciò deriva l'importanza di un adeguato counselling



Contenuti



- 1) Definizione, vantaggi e adesione allo screening con l'autoprelievo
- 2) Evidenza scientifica ed efficacia**
- 3) I benefici nel post trattamento
- 4) Il nostro protocollo di studio

Meta-analysis of agreement/concordance statistics in studies comparing self- vs clinician-collected samples for HPV testing in cervical cancer screening

Marc Arbyn^{1,2} | Philip E. Castle^{3,4} | Mark Schiffman⁴ |
Nicolas Wentzensen⁴ | Brandy Heckman-Stoddard³ | Vikrant V. Sahasrabudhe³



- Analisi di 26 studi , in cui più di 10000 pazienti sono incluse
- Valutazione della concordanza tra HPV test eseguiti con autoprelievo e quelli eseguiti dal clinico
- Comparazione tra l'efficacia di diversi modelli di analisi di HPV

Meta-analysis of agreement/concordance statistics in studies comparing self- vs clinician-collected samples for HPV testing in cervical cancer screening

Marc Arbyn^{1,2} | Philip E. Castle^{3,4} | Mark Schiffman⁴ |
Nicolas Wentzensen⁴ | Brandy Heckman-Stoddard³ | Vikrant V. Sahasrabudhe³

IJC INTERNATIONAL JOURNAL of CANCER LICC



**NON C'E' ALCUNA DIFFERENZA STATISTICAMENTE
SIGNIFICATIVA TRA I DUE TIPI DI PRELIEVO, ANCHE
VALUTANDO SITUAZIONI CLINICHE DIVERSE**

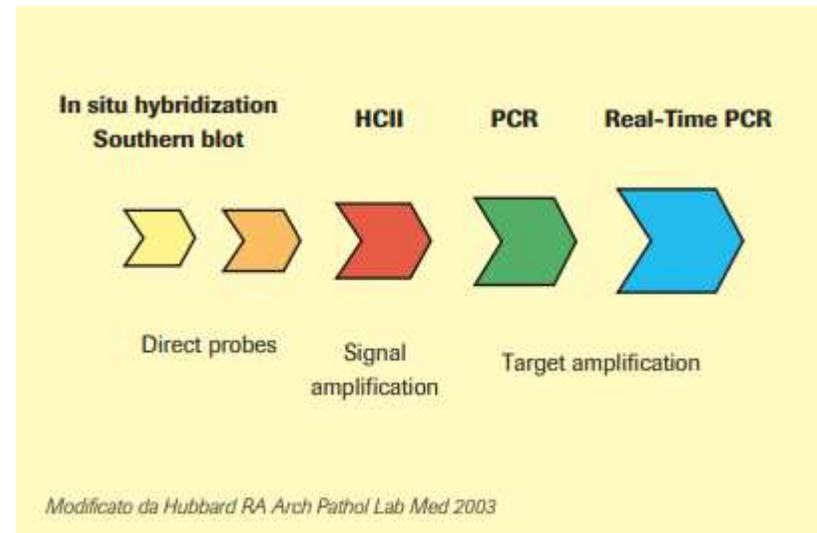


**MA NON TUTTI I METODI DI ANALISI PER
HPV TEST SONO UGUALI**





- I metodi di **amplificazione target** sono rappresentati dalla **PCR** (Polimerase Chain Reaction) che consiste nell'amplificazione enzimatica di una singola sequenza di DNA. Per HPV le sequenze tuttora validate corrispondono a regioni altamente conservate del genoma, ovvero L1 , E1 o E6/E7.





**MA QUALI TEST SONO
VALIDATI OGGI NELLA
PRATICA CLINICA?**

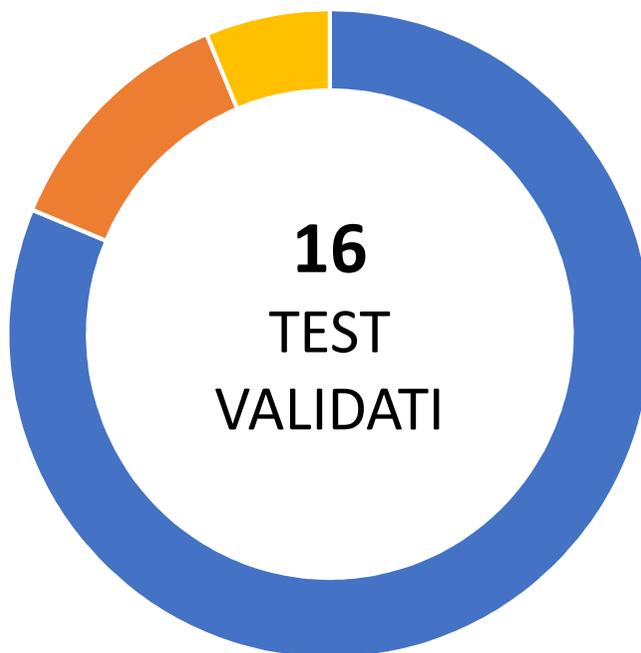




HPV TEST VALIDATI

Hybrid Capture 2
Cervista HPV HR test

Alinity m HR HPV assay



- GP5+/6+ PCR-EIA
- Cobas 4800 HPV test
- PapilloCheck HPV screening test
- BD Onclarity HPV assay
- HPV-Risk assay
- Anyplex II HPV HR Detection
- Xpert HPV assay
- Cobas 6800 HPV test
- EUROArray HPV
- RealQuality RQ-HPV
- HPVIR high-risk HPV test
- HBRT-H14

■ PCR ■ Ibridizzazione con amplificazione del segnale ■ Test qualitativo in vitro



**QUALI TEST
POSSIAMO USARE
PER L'AUTOPRELIEVO?**



Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self samples: updated meta-analyses

Marc Arbyn,¹ Sara B Smith,² Sarah Temin,³ Farhana Sultana,^{4,5} Philip Castle,^{2,6} on behalf of the Collaboration on Self-Sampling and HPV Testing



- Nel gruppo di pazienti in cui è utilizzato un test basato **PCR** la sensibilità dell'autoprelievo è **PARI** a quella del prelievo fatto dal medico.

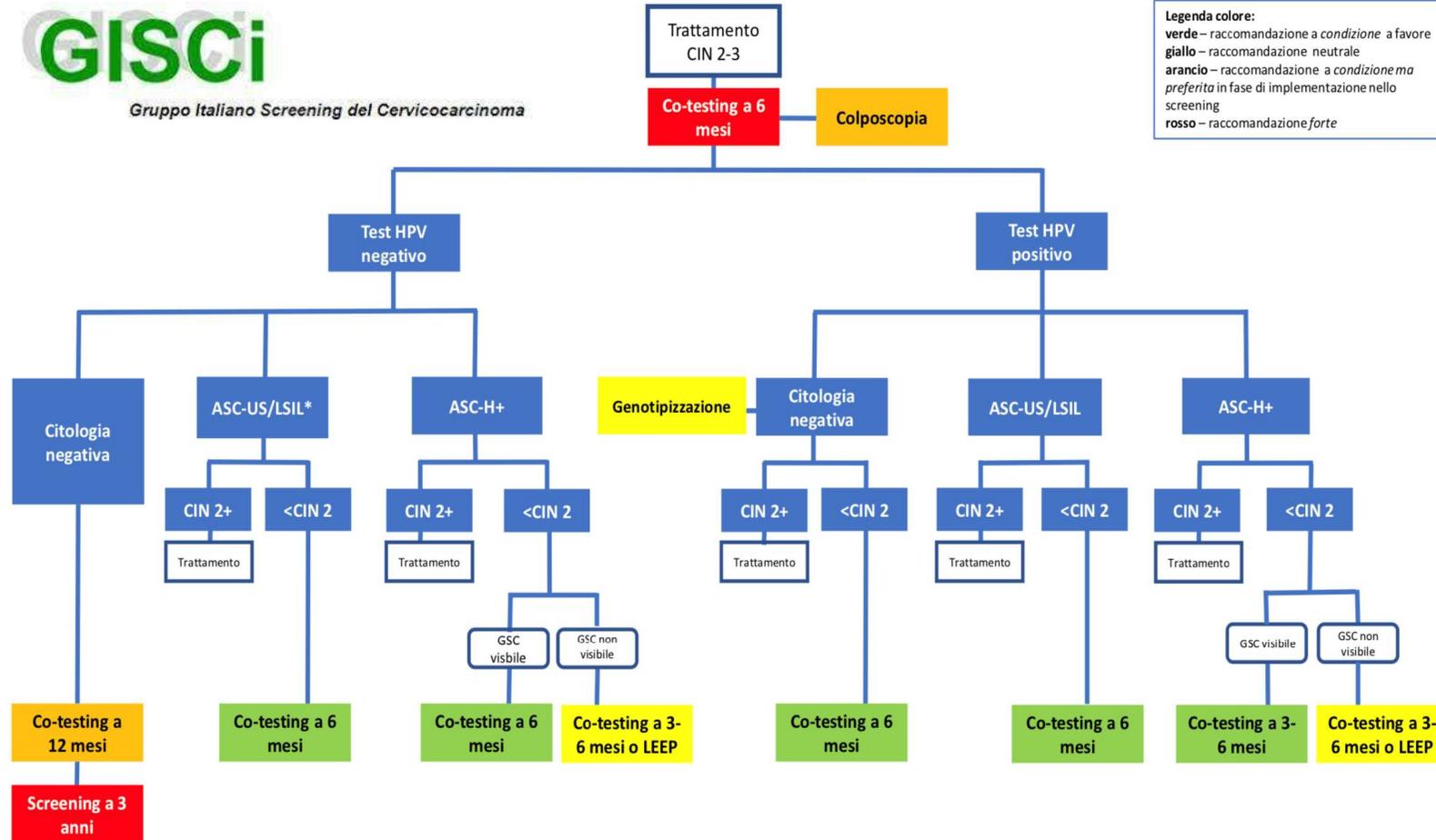


Contenuti

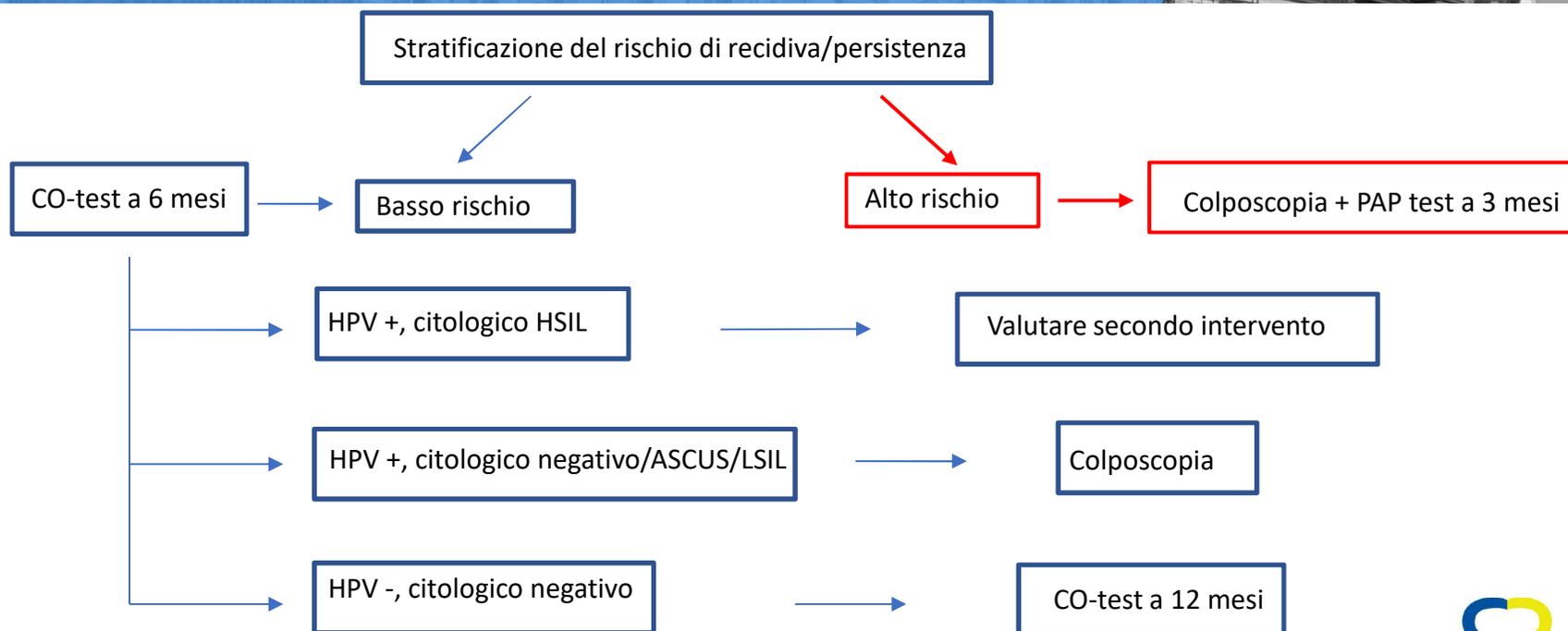


- 1) Definizione, vantaggi e adesione allo screening dell'autoprelievo
- 2) Evidenza scientifica ed efficacia
- 3) I benefici nel post trattamento**
- 4) Il nostro protocollo di studio

Legenda colore:
verde – raccomandazione a *condizione* a favore
giallo – raccomandazione neutrale
arancio – raccomandazione a *condizione* ma *preferita* in fase di implementazione nello screening
rosso – raccomandazione *forte*



Percorso delle donne con esito post conizzazione HSIL



FU post – conizzazione

STATO DEI MARGINI			COINVOLGIMENTO DEGLI SFONDATI GHIANDOLARI		TIMING DEL FOLLOW-UP
ESOCERVICALE	ENDOCERVICALE	PROFONDO	ASSENTE/FOCALE	MASSIVO	
+/-	-	-	+	/	6 MESI
-	+	-	+	/	6 MESI
+	+	-	+	/	3 MESI
+/-	+/-	-	/	+	3 MESI
+/-	+/-	+	+/-	+/-	RITRATTAMENTO

Self-sampling for high-risk human papillomavirus as a follow-up alternative after treatment of high-grade cervical intraepithelial neoplasia

ELLINOR ÖSTENSSON¹, KAREN BELKIC²⁻⁴, TORBJÖRN RAMQVIST²,
MIRIAM MINTS^{1,5} and SONIA ANDERSSON¹

Oncology
Letters

2021

531 pazienti sottoposte a conizzazione per CIN2 +, eseguono FU a 6 e 12 mesi con **colposcopia e CO-TEST + autoprelievo vaginale e urinario**

Concordanza tra autoprelievo vaginale e HPV test in ospedale: **71% per HPV18 e 89% per HPV16**

Concordanza tra autoprelievo urinario e HPV test in ospedale: **36% per HPV18 e 85% per HPV16**

L'autoprelievo urinario ha una più bassa sensibilità rispetto al campione vaginale

HPV self-sampling in the follow-up of women after treatment of cervical intra-epithelial neoplasia: A prospective study in a high-income country

Manuela Viviano^{a,*}, Pierre Vassilakos^{a,b}, Ulrike Meyer-Hamme^a, Lorraine Grangier^a, Shahzia Lambat Emery^a, Manuela Undurraga Malinverno^a, Patrick Petignat^a



2021

- 127 donne sottoposte a conizzazione cervicale per CIN2+
- FU a 6 e 12 mesi con **colposcopia e cotest in ospedale + autoprelievo vaginale**



Concordanza a **6 mesi** tra autoprelievo e HPV test dell'operatore sanitario : **87.6%**

Concordanza a **12 mesi** tra autoprelievo e HPV test dell'operatore sanitario : **90.9%**



A 6 mesi dal cono

il 20.4 % di autoprelievi positivi



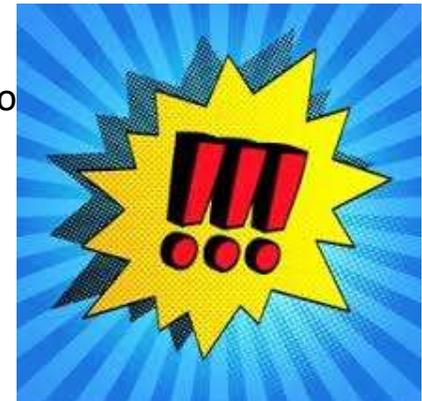
79.6% di colposcopie evitate se fossero state inviate solo le pazienti con test positivo

A 12 mesi dal cono

il 15.7 % di autoprelievi positivi



84.3% di colposcopie evitate se fossero state inviate solo le pazienti con test positivo



Contenuti



- 1) Definizione, vantaggi e adesione allo screening dell'autoprelievo
- 2) Evidenza scientifica ed efficacia
- 3) I benefici nel post trattamento
- 4) **Il nostro protocollo di studio**



“L’autoprelievo per il test HPV nel percorso di sorveglianza post-trattamento escissionale conservativo per le donne con una diagnosi istologica di neoplasia intra-epiteliale cervicale (CIN) di grado 2 o superiore”



PRIMARI

Risultato autoprelievo **VS** risultato operatore
(a 6 mesi e a 18 mesi post-cono)



OBJECTIVES

SECONDARI

- 1.** Valutare la **fattibilità** dell'implementazione del test HPV-DNA su autoprelievo in un gruppo selezionato di donne
- 2.** Valutare la **performance clinica** del test HPV-DNA su autoprelievo e del test HPV-DNA effettuato da personale sanitario (GOLD STANDARD: prelievo effettuato in colposcopia e recidive di malattia evidenziate al prelievo bioptico)
- 3.** Valutare la **partecipazione** all'effettuazione del test HPV-DNA su autoprelievo in generale e con un particolare riferimento alla visita di controllo di secondo follow-up a 18 mesi
- 4.** Valutare l'**atteggiamento** delle donne rispetto a questa metodica alternativa di esame attraverso questionari

Il questionario

- **Gradimento** rispetto all'autoprelievo e fiducia in merito al risultato del test
- **Preferenza** per i successivi esami di controllo e motivazioni
- **Qualità, completezza e comprensibilità** delle informazioni fornite per l'esecuzione del test
- **Variabili socio-demografiche, storia di screening e stili di vita;**
- **Pregresse/attuali abitudini** che possono favorire la compliance all'uso dell'autoprelievo

Questionario a 6 mesi dal trattamento (dopo l'esecuzione dell'autoprelievo in ambulatorio)

ID: _____

Esperienza personale con l'autoprelievo

Ripensando alla tua recente esperienza con l'autoprelievo, Le chiediamo di indicare quanto si sente in accordo/disaccordo con le seguenti affermazioni:

1. Ho trovato facile utilizzare il dispositivo di autoprelievo per il test dell'HPV
 - (1) Sono d'accordo
 - (2) Non sono d'accordo
 - (3) Né in accordo né in disaccordo;
2. Ho trovato l'esecuzione dell'autoprelievo più semplice di quanto mi aspettassi
 - (1) Sono d'accordo
 - (2) Non sono d'accordo
 - (3) Né in accordo né in disaccordo;
3. Mi sono sentita a mio agio ad effettuare il test HPV su autoprelievo in ambulatorio
 - (1) Sono d'accordo
 - (2) Non sono d'accordo
 - (3) Né in accordo né in disaccordo;
4. Sono sicura di aver effettuato l'autoprelievo correttamente
 - (1) Sono d'accordo
 - (2) Non sono d'accordo
 - (3) Né in accordo né in disaccordo;
5. Ho provato dolore durante l'esecuzione dell'autoprelievo
 - (1) Sono d'accordo
 - (2) Non sono d'accordo
 - (3) Né in accordo né in disaccordo;
6. Ho fiducia negli esiti di un test HPV effettuato su autoprelievo
 - (1) Sono d'accordo
 - (2) Non sono d'accordo
 - (3) Né in accordo né in disaccordo;
7. Le spiegazioni ricevute da parte del personale sanitario per l'utilizzo del dispositivo sono state chiare e complete
 - (1) Sono d'accordo
 - (2) Non sono d'accordo
 - (3) Né in accordo né in disaccordo;
8. Il funzionamento del dispositivo per l'autoprelievo è risultato conforme alle istruzioni ricevute.
 - (1) Sono d'accordo
 - (2) Non sono d'accordo
 - (3) Né in accordo né in disaccordo;



Il questionario

ABITUDINI CHE POSSONO FAVORIRE LA COMPLIANCE:

1. **Osservare** con l'ausilio di uno specchio o della fotocamera del telefono cellulare **i genitali esterni**
2. **Depilarsi** abitualmente i genitali esterni
3. Rivolgersi ad una professionista per la **depilazione** genitale oppure occuparsene **personalmente**
4. Utilizzare abitualmente **l'anello vaginale contraccettivo, assorbenti interni, coppetta mestruale e/o giocattoli sessuali**

Studio prospettico di accuratezza diagnostica, presso un singolo centro di colposcopia della SCU 1 Ospedale S. Anna di Torino

CRITERI D'INCLUSIONE:

- Età \geq 30 anni
- Lesioni screen-detected
- Inviata ad un primo trattamento escissionale conservativo ambulatoriale c/o il Servizio di colposcopia della Clinica Universitaria S. Anna
- Diagnosi istologica sul pezzo operatorio \geq CIN2
- Donne con indicazione al trattamento per diagnosi pre-operatoria di lesione di alto grado e successiva istologia negativa sul pezzo operatorio



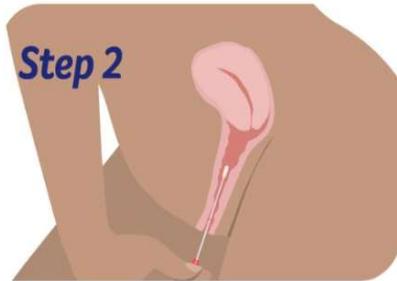
CRITERIO DI ESCLUSIONE:

- Diagnosi istologica su pezzo operatorio di lesione invasiva o micro-invasiva, in quanto tali donne seguono un percorso clinico e di sorveglianza differente





Tampone FLOQSwabs® - Copan Italia S.p.A.





Laboratorio molecolare HPV della SS Screening del Cervicocarcinoma (presidio SGAS - AOU Città della Salute e della Scienza di Torino)





Trattamento
CIN2-CIN3

- Contatto telefonico per la prenotazione della visita colposcopica
- Promemoria dell'adesione allo studio e della necessità in sede di visita di effettuare il test di autoprelievo

6 mesi

- Presentazione dello studio
- Consegna del materiale informativo
- Raccolta del consenso informato

HPV+CITO+COLPOSCOPIA*

- Prima visita:**
- Esecuzione dell'autoprelievo in clinica prima della visita colposcopica.
 - Compilazione di questionario di gradimento (supporto cartaceo o elettronico)

1 TEST POSITIVO
HPV O CITO

NEGATIVI
HPV+CITO

COLPOSCOPIA



NEGATIVI
HPV+CITO

Follow up a 12 mesi.
Contestuale invio del
dispositivo per il secondo
autoprelievo e delle istruzioni
per l'utilizzo e la riconsegna

12 mesi

HPV+CITO

Seconda visita:

- Restituzione del dispositivo di autoprelievo al momento della visita colposcopica o eventuale effettuazione prima della colposcopia
- Compilazione del questionario con le medesime modalità previste a 6 mesi

1 TEST POSITIVO
HPV O CITO

NEGATIVI
HPV+CITO

COLPOSCOPIA

SCREENING

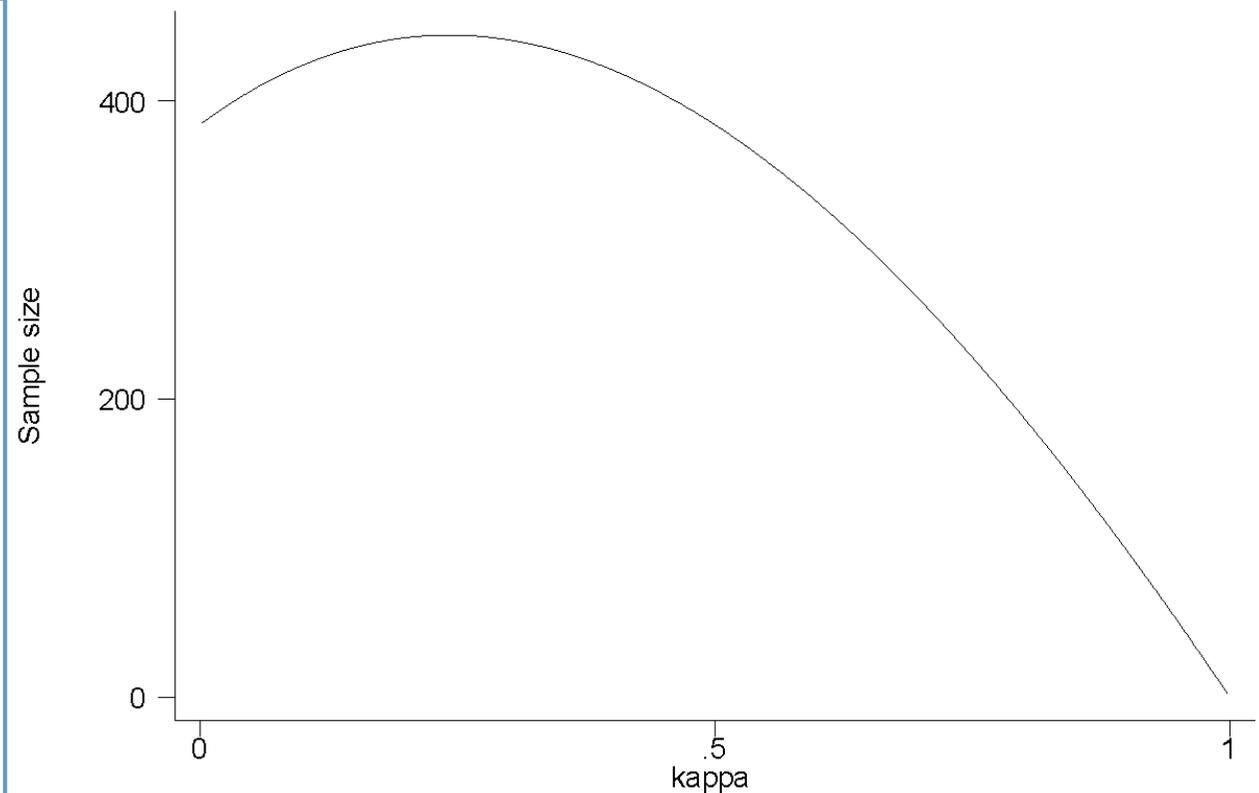
Dimensione campionaria

La previsione di dimensionamento richiesto per lo studio è stata calcolata considerando un indice di concordanza atteso (k) del 50%

Il grafico sottostante riporta la variazione della dimensione del campione richiesto al variare della concordanza attesa

Ipotizzando un volume previsto di circa **40 interventi** al mese, si stima di poter reclutare **200** donne in 10 mesi

Sample size according to kappa values ($p_1=0.25$, $p_2=0.25$)



FUTURE

LOADING ...





19 Dicembre 2022
ore 15.00 - 19.00



Nuove prospettive nel trattamento delle displasie cervicali

Con il Patrocinio di:

GISCI
Gruppo Italiano Scienze Oncologiche del Cervicocapocollare

Organizzato da:

REGIONE DEL VENETO
 **ULSS3**
SERENISSIMA



MODALITÀ DI ISCRIZIONE: Online
<https://fad.planning.it/GISCI19dicembre> e registrarsi

ASSISTENZA: e.sereni@planning.it 1

Torino, Italy

Studio autoprelievo nelle donne trattate



Mario Preti

Dipartimento di Scienze Chirurgiche
Università degli Studi di Torino

Nessun conflitto di interessi