

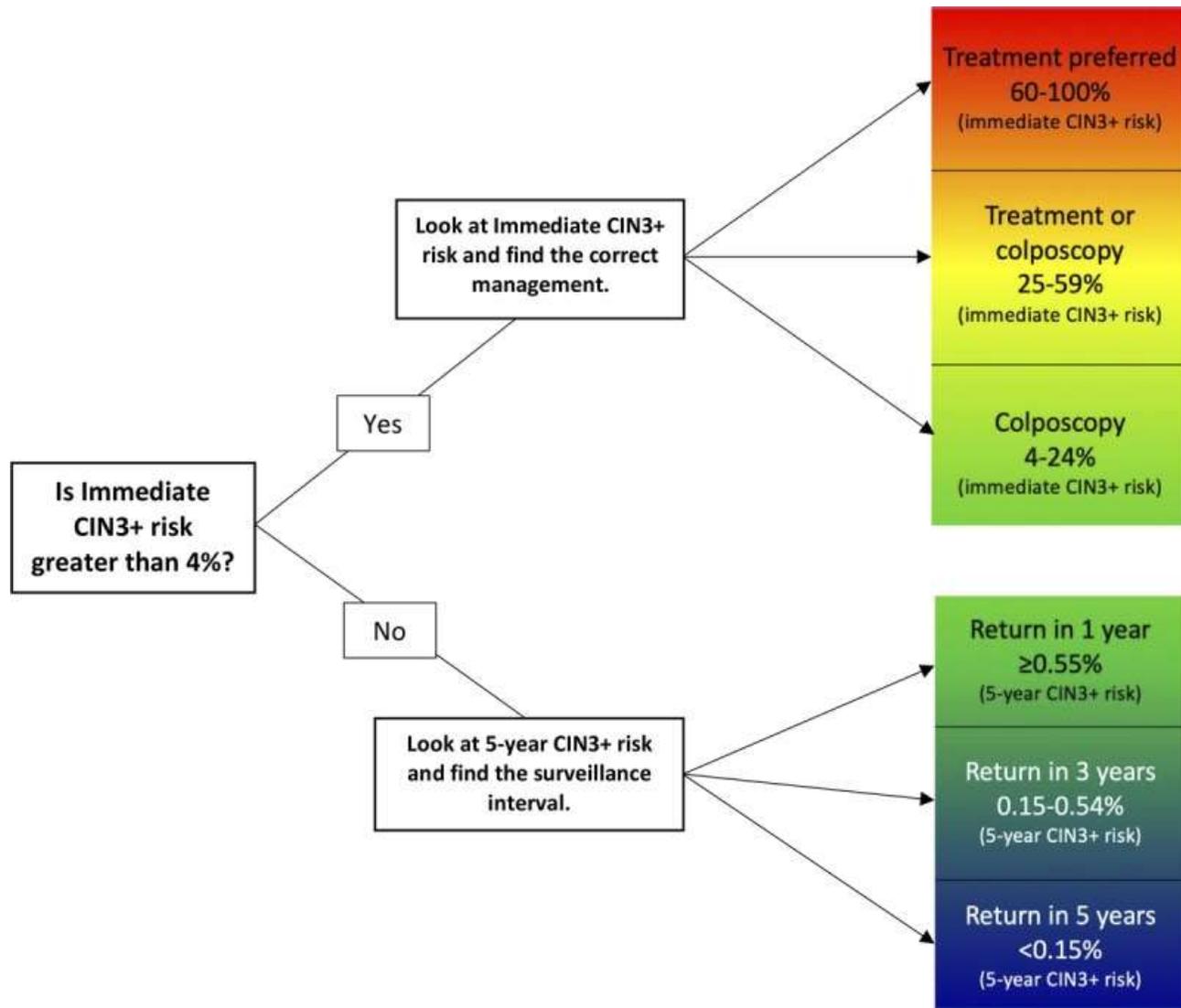
UN APPROCCIO TAILORED SUL RISCHIO
Primo livello

Guglielmo Ronco

Progetto RISCC

(Risk-based screening for cervical cancer)

- Finanziato UE (Horizon 2020) Durata 60 mesi
- VUMC Amsterdam, Karolinska Inst. Stoccolma, IARC Lione, Pirkamma Hosp. (FIN), ICO Barcellona, Sciensano Bruxelles, CPO Torino, ESGO
- WP1: General coordination
- WP2: Disease risk profiles based on screening history
- WP3: Screening in populations with different vaccination coverage
- WP3: Meta-analysis: other risk factors and harms associated with screening and treatment
- WP4: Algorithms for effective and cost-effective risk-based screening
- WP5: Sviluppo di una piattaforma e-ealth e m-health
- WP6: Communication and dissemination



Perkins et al. - 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursor- J Low Genit Tract Dis. 2020

ASCCP GUIDELINES 2019

- Obiettivo dichiarato: bilanciamento tra benefici e danni
- Principio: stesso rischio = stesse azioni raccomandate
- Rischio di CIN3+

Soglie

- per colposcopia/ trattamento : rischio immediato >4%
- per screening a 5 aa rischio cumulativo a 5aa < 0.15%
- per fascia intermedia sorveglianza a meno di 5aa

Cosa intendo per «primo livello»

- Test primario (inclusa frequenza dello screening senza risultati anomali)
- Triage
- Ripetizioni a breve termine
- Fino ad invio ad intervallo standard (per il gruppo di rischio) o a colposcopia

- Certamente il rapporto tra benefici e costi/danni è tanto migliore quanto più alto è il rischio di ciò che si vuole prevenire (i Ca invasivi)
- I Ca invasivi tra le donne screenate sono rari ed è difficile usarli sistematicamente per calcolare il rischio, ad esempio, in base al risultato di test primari o di triage.
- Si ha un beneficio se una CIN destinata a progredire viene individuata e trattata prima della progressione
- Quindi probabilità che una CIN progressiva sia presente è assolutamente rilevante per l'invio a colposcopia/trattamento (di fatto una prevalenza ma OK chiamarla rischio immediato).
- Peraltro anche il rischio di progressione da CIN a Ca è rilevante, soprattutto perché l'invio in colposcopia deve essere tempestivo se il rischio di progressione è alto.
- Individuare caratteristiche che implicano alto rischio di progressione.

Progressione da CIN3 a Ca

- Il miglior studio disponibile (Mc Credie et al. Lancet Oncol.) osserva che 1/3 delle donne con CIN3 non trattata ha sviluppato Ca invasivo in 30 anni.
- Le CIN da HPV16 progrediscono più rapidamente (cfr. maggiore frequenza nelle più giovani De Sanjosè et al. Lancet Oncol, Giorgi Rossi et al. Prev. Med.)
- Le lesioni negative a p16/Ki67 o a RNA hanno alta probabilità di regressione in un anno (Giorgi Rossi et al. JNCI)
- Diversi dati mostrano che il rischio di hgCIN diminuisce drasticamente con l'età della donna ma non quello di Ca invasivo (es. Rebolji et al BMJ). Una modellizzazione soddisfacente dell'incidenza di Ca era possibile solo se la progressione aumentava con l'età della lesione (Baussano et al. PLOS One). Ciò sarebbe consistente con i meccanismi di progressione (accumulo di mutazioni).

Effetti della ripetizione a breve del test HPV

- Nel protocollo italiano le donne HPV+ triage negative ripetono test HPV a 12 mesi e vengono inviate in colposcopia se il test è ancora positivo
- Dato che circa metà delle infezioni dura più di 12 mesi, ciò causa un alto numero complessivo di invii in colposcopia.
- Questo è abbastanza invariante a sensibilità e VPP dei test di triage (Ronco et al. Eur.J.Cancer) così come lo è la detection complessiva di lesioni (e plausibilmente il rischio di Ca).
- Per ridurre il carico di colposcopie è necessario aumentare l'intervallo prima della ripetizione. Questo richiede alta sensibilità del (dei) test di triage e basso rischio di progressione.

Fattori di rischio considerati

- Età ($<$ o \geq di 50 anni)
- Vaccinate/non vaccinate
- Storia di screening
 - Screening precedente con test HPV agli intervalli dovuti
 - Altro (non screening o screening con citologia)

Protocollo	Donne incluse
1	Donne non vaccinate senza screening con HPV documentato a intervalli stabiliti, indipendentemente dall'età
2	Donne non vaccinate con screening con HPV documentato agli intervalli stabiliti ed età ≥ 50 aa
3	Donne non vaccinate con screening con HPV documentato agli intervalli stabiliti ed età < 50 aa
4	Donne vaccinate con screening con HPV documentato agli intervalli stabiliti, indipendentemente dall'età
5	Donne vaccinate a primo invito
6	Donne vaccinate senza screening con HPV documentato agli intervalli stabiliti, indipendentemente dall'età

Protocollo 1 Donne non vaccinate senza screening con HPV documentato a intervalli stabiliti, indipendentemente dall'età

HPV	Positive 16	Colposcopia						
	Positive altri tipi	Triage citologia o p16	positive	colposcopia				
			negative	HPV 2 aa	positive	colpo		
		negative			HPV 3 aa	positive	Colpo	
	negative	HPV 5 aa						

Protocollo 2 Donne non vaccinate con screening con HPV documentato agli intervalli stabiliti ed età ≥ 50 aa

HPV	positive	HPV dopo 1 aa	Positive	Colposcopia		
			negative	HPV dopo 3 aa	Positive	Colposcopia
		Negative				
	negative	HPV dopo 10 aa				

Tra le donne oltre i 50 anni il tasso di identificazione di hgCIN è minore che tra le più giovani (intervalli di screening più lunghi) ma il rischio di progressione è aumentato (quindi tutte le HPV+ ri-testate a 12 mesi)

Protocollo 3 Donne non vaccinate con screening con HPV documentato agli intervalli stabiliti ed età <50 aa

HPV	Positive 16	HPV dopo 1 aa	positive	Colposcopia		
			negative	HPV dopo 2 aa	Positive	Colposcopia
	Negative	HPV dopo 5 aa				
	Positive altri tipi	HPV dopo 2 aa	positive	Colposcopia		
			negative	HPV dopo 3 aa	Positive	colposcopia
					Negative	HPV dopo 5 aa
negative	HPV dopo 5 aa					

Basso rischio di hgCIN presenti da lungo tempo permette di invitare le donne con infezioni non da HPV 16 per nuovo screening dopo 2 aa (in gran parte regredite a quell'intervallo). Comunque, dato che non sono vaccinate l'intervallo di screening è più breve che nelle vaccinate.

Protocollo 4 Donne vaccinate con screening con HPV documentato agli intervalli stabiliti, indipendentemente dall'età

HPV	positive tipi 16 e 18	Triage	Positive	colposcopia		
			Negative	HPV dopo 2 aa	Positive	Colposcopia
					negative	HPV dopo 10 aa
	positive altri tipi	HPV dopo 2 aa	Positive	Colposcopia		
			Negative	HPV dopo 3 aa	Positive	Colposcopia
					negative	HPV dopo 10 aa
Negative	HPV dopo 10 aa					

Rischio di infezione fortemente ridotto (lunghi intervalli di screening) e, dato il precedente screening con HPV le lesioni hanno bassa probabilità di essere presenti da lungo tempo.

Protocollo 5 Donne vaccinate a primo invito

HPV	positive 16/18	Colposcopia					
	positive altri tipi	HPV dopo 2aa	Positive	Colposcopia			
			Negative	HPV after 3 yrs	Positive	Colposcopia	
					negative	HPV dopo 10 aa	
Negative	HPV dopo 10 aa						

Rischio fortemente ridotto (lunghi intervalli di screening ma le infezioni da tipi vaccinali potrebbero essere state acquisite molto tempo prima dello screening (colposcopia a positive per esse).

Protocollo 6 Donne vaccinate senza screening con HPV documentato a intervalli stabiliti, indipendentemente dall'età

HPi	Positive 16	Colposcopia						
	Positive altri tipi	Triage citologia o p16	positive	colposcopia				
			negative	HPV 2 aa	positive	colposcopia		
	negative	HPV 3 aa			positive	Colpo		
negative	HPV 10 aa							

Rischio di infezione fortemente ridotto (lunghi intervalli di screening) ma, data l'assenza di precedente screening con HPV, le lesioni potrebbero essere presenti da molto tempo. Rischio di protezione aumentato con HPV16.

Costi e danni :

proporzionali a numero di trattamenti, biopsie, colposcopie, test di triage e test primari

Beneficio: se CIN2/3 destinato a progredire a Ca viene individuato e trattato prima di progressione

Ignorando see-and treat, viene ottenuto se donna fa colposcopia

1. **mentre** CIN presente e individuabile da colposcopia (altrimenti costo colposcopia ma non beneficio) e

2. **prima** di progressione degli stessi a Ca

Dipende da

- CIN2/3
- Rischio di progressione degli stessi a Ca invasivo prima di successiva colposcopia



Original Research

Impact of variations in triage cytology interpretation on human papillomavirus–based cervical screening and implications for screening algorithms

Guglielmo Ronco ^{a,*}, Marco Zappa ^b, Silvia Franceschi ^c, Sara Tunesi ^{a,d}, Adele Caprioglio ^a, Massimo Confortini ^b, Annarosa Del Mistro ^e, Francesca Carozzi ^b, Nereo Segnan ^a, Manuel Zorzi ^f, Paolo Giorgi-Rossi ^{g,h} the Italian HPV Survey Working Group¹

1. Reducing the referral to colposcopy of the immediate triage test has little effect on overall colposcopy consumption
2. Relevant reductions in colposcopy consumption possible only by increasing the interval to HPV re-testing.
3. For this purpose higher sensitivity of the immediate triage test is needed