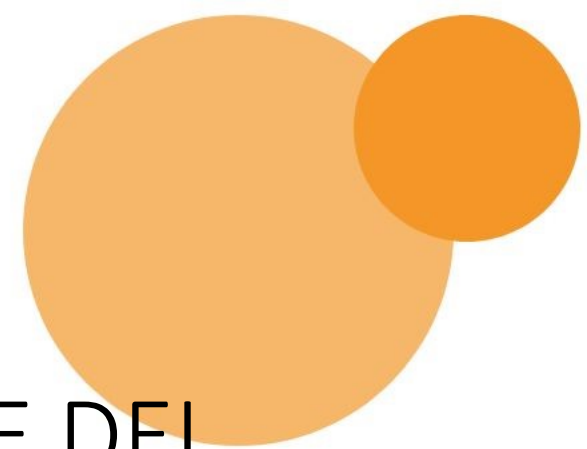


Sala "20 maggio 2012" Terza Torre - Viale della Fiera 8, Bologna



IL RAZIONALE DELLA RIMODULAZIONE DEL PROGRAMMA DI SCREENING NELLE VENTICINQUENNI VACCINATE

Paolo Giorgi Rossi

AUSL-IRCCS di Reggio Emilia

Con la collaborazione di Marco Zappa,
già direttore Osservatorio Nazionale Screening



6 FEBBRAIO 2023

Argomenti trattati

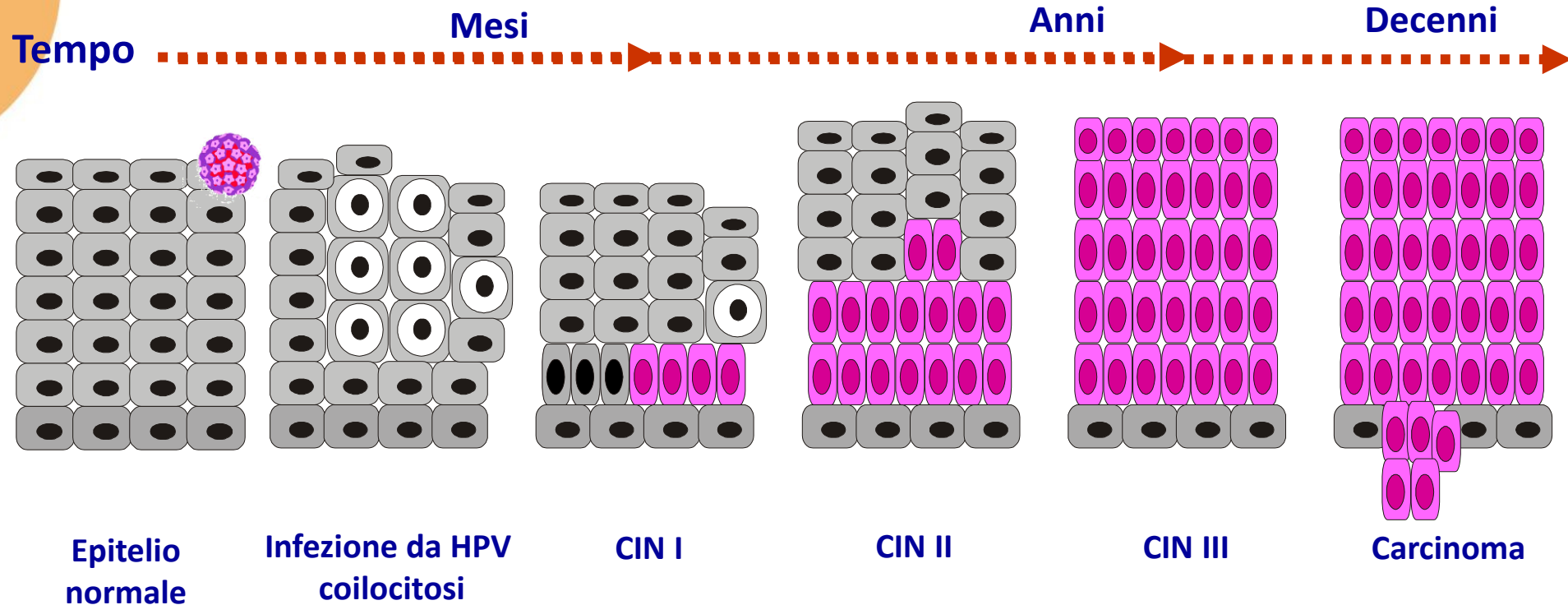


- HPV e cancro della cervice uterina
- L'efficacia del vaccino
- L'impatto della vaccinazione
- Lo studio «Consensus»
- Lo screening nelle vaccinate

Conflitti d'interesse: come PI di uno studio finanziato dal Ministero della Salute, ho condotto trattative con Hologic, Roche e Becton Dickinson per ottenere reagenti a prezzi ridotti o gratis.

6 FEBBRAIO 2023

Progressione della malattia



Lesioni squamose intra-epiteliali di basso grado (LSIL)

Lesioni di alto grado (HSIL)

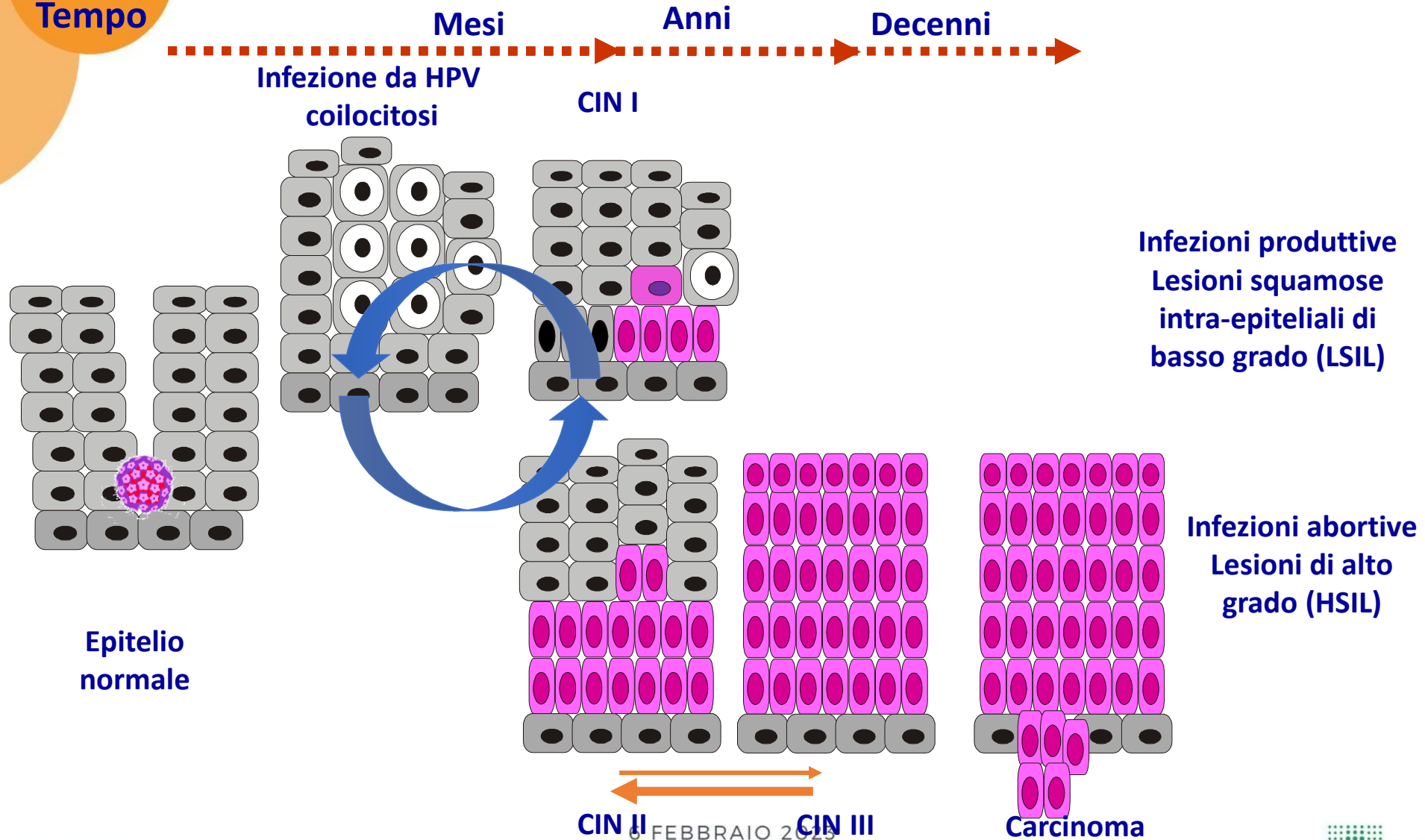
Screening

Trattamento

6 FEBBRAIO 2023

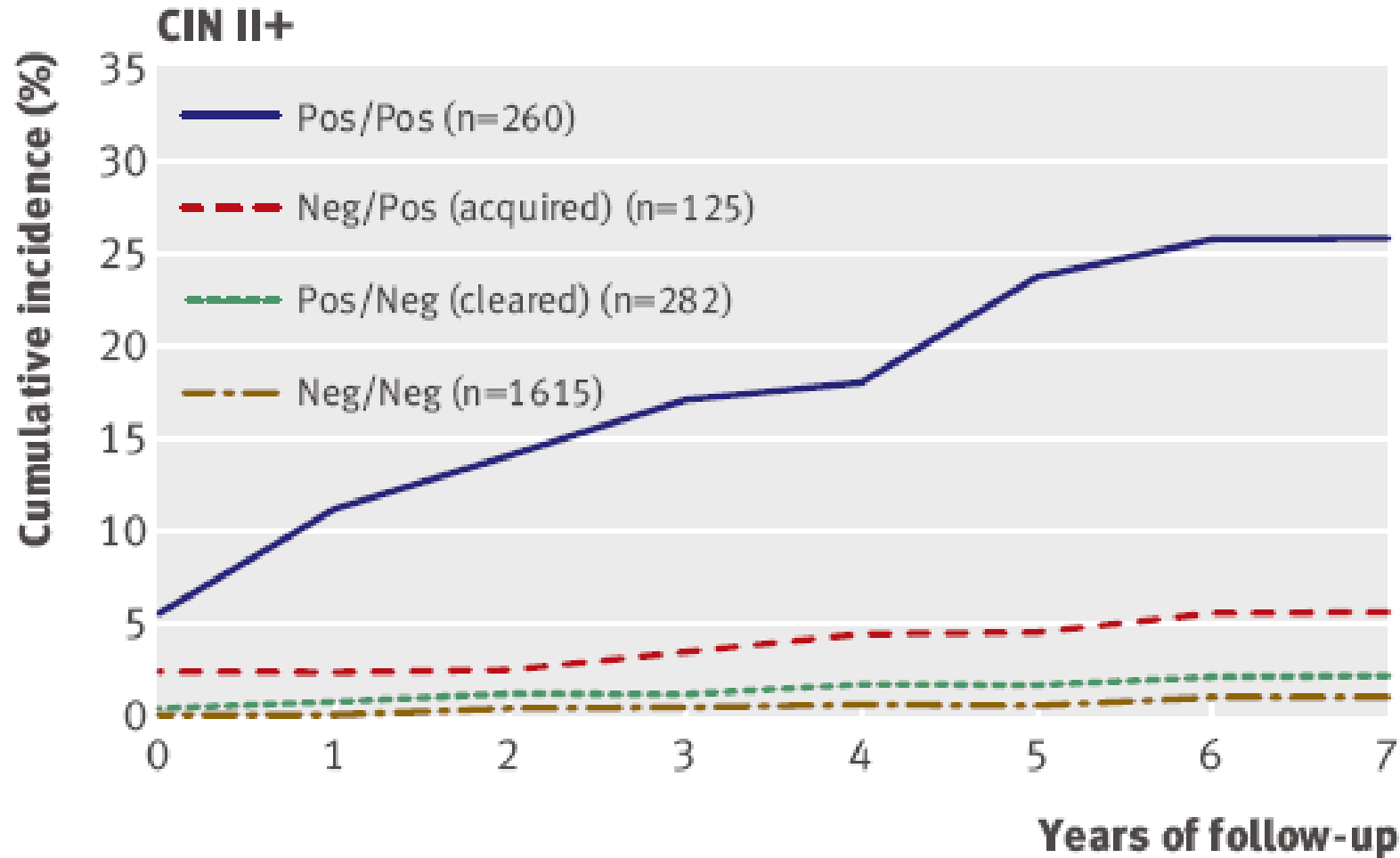
Progressione della malattia

Tempo



Quanto tempo intercorre fra infezione e lesione?

Incidenza cumulativa di CIN2+ per esito di test HPV ripetuti ad un anno



Quanto tempo passa dal CIN3 al cancro?

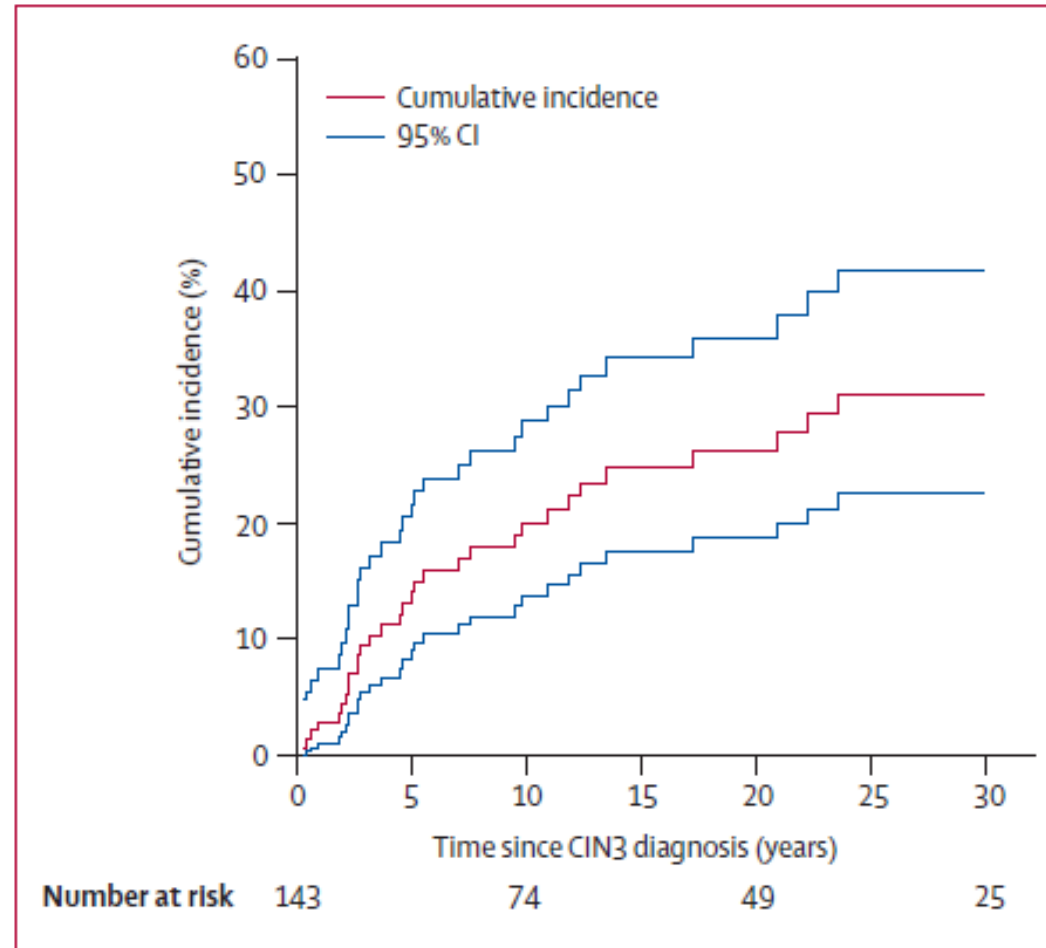
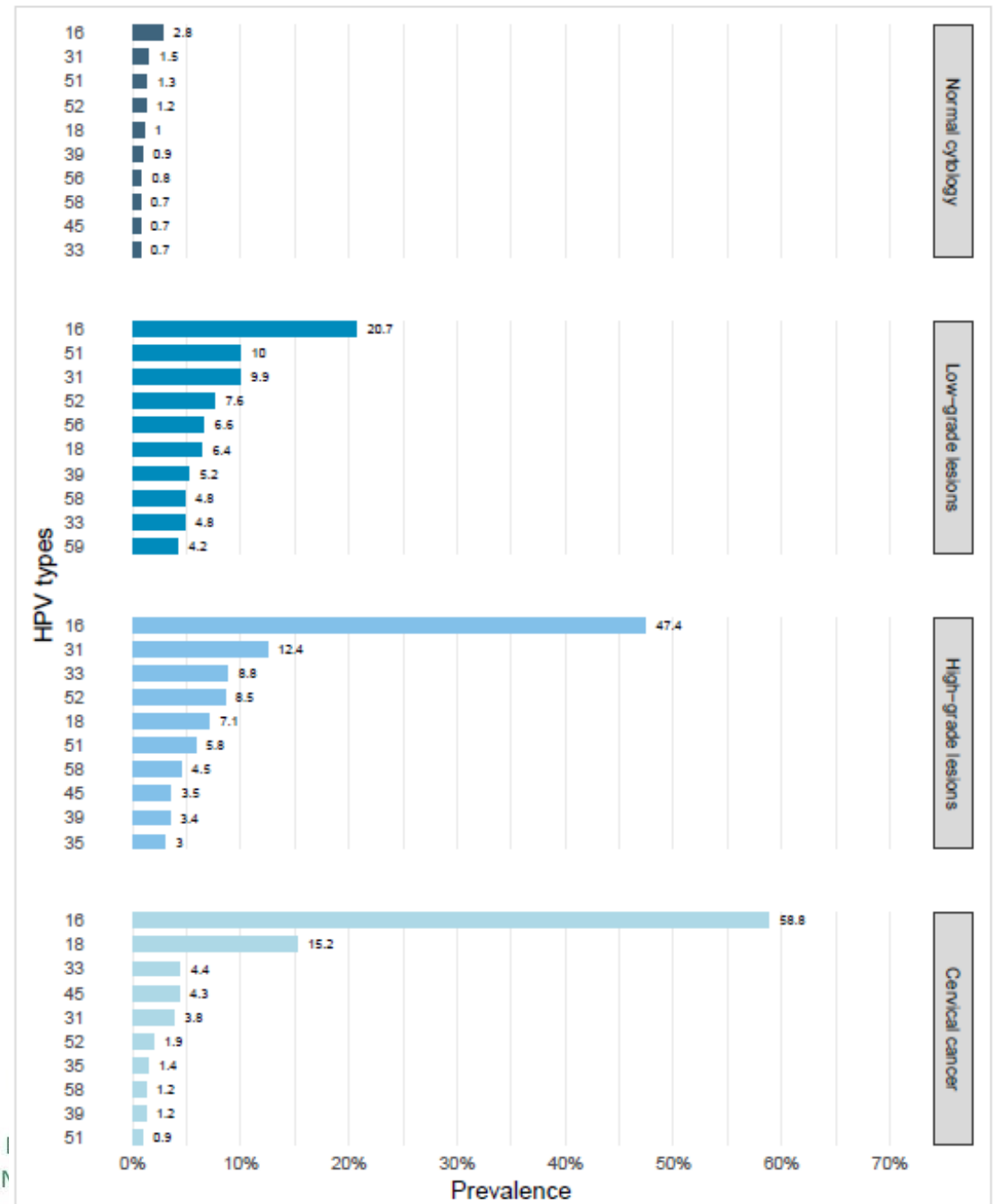


Figure 3: Cumulative incidence of cancer of the cervix or vaginal vault in women with minimum disturbance of the CIN3 lesion (no more than a punch or wedge biopsy)

Genotipi e cancro

Figure 49: Comparison of the ten most frequent HPV oncogenic types in Europe among women with and without cervical lesions



Bruni et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Europe. Summary Report 22 October 2021.

6 FEBBRAIO 2023



L'impatto della vaccinazione

Efficacia e impatto della vaccinazione anti HPV

Paolo Giorgi Rossi e Marco Zappa

6 FEBBRAIO 2023

Vaccinazione e CIN2+: Effetto sulla popolazione in paesi con campagna multi-coorte e alta copertura

2-0 | Girls 15-19 years | Women 20-24 years | Women 25-29 years | Women 30-39 years

In questi studi le donne sono state vaccinate tutte dopo i 16 anni

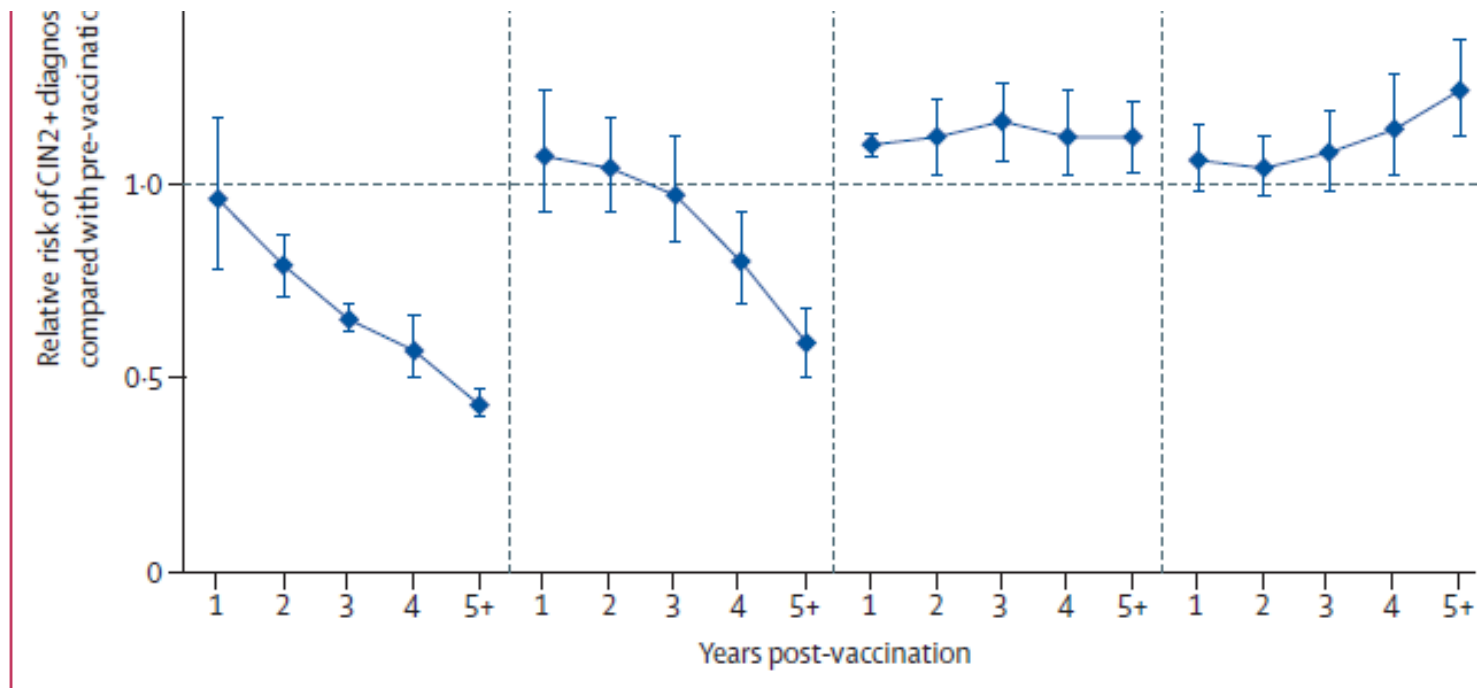


Figure 6: Changes in CIN2+ among screened girls and women during the first 7 years after the introduction of girls-only human papillomavirus vaccination, in countries with multi-cohort vaccination and high vaccination coverage

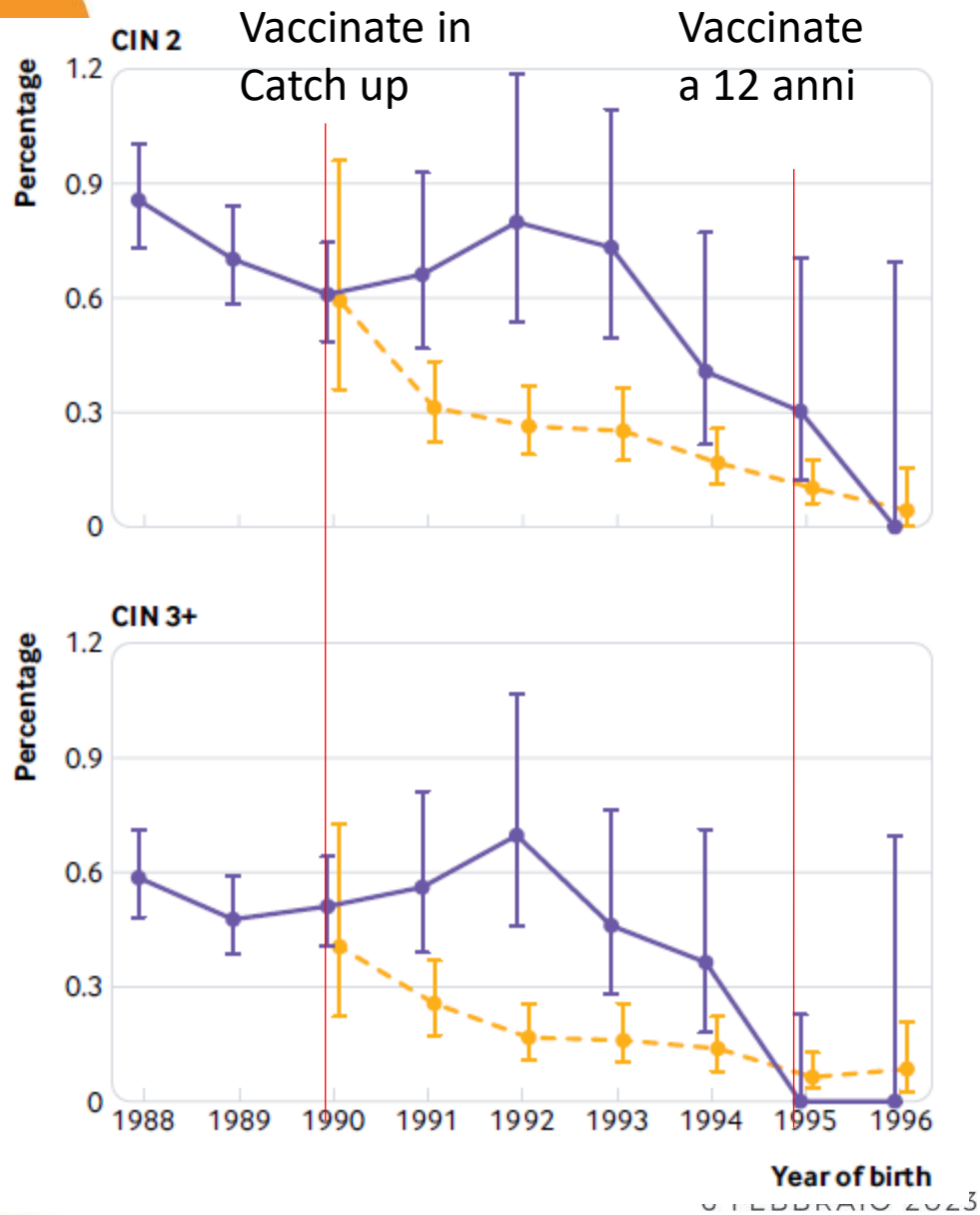
Studio Ancona: riduzione positività Pap e CIN

Table 3. Odds ratios (95% confidence intervals) of ASC-US+ Pap smears, LSIL+ Pap smears, CIN1+ histology, and CIN2+ histology, for unvaccinated women of cohorts 1991, 1992, 1993, and 1991-3 versus cohort 1990.

Birth year	Vaccination uptake, %	ASC-US+, AOR (95% CI)	LSIL+, AOR (95% CI)	CIN1+, AOR (95% CI)	CIN2+, AOR (95% CI)
1990 (<i>n</i> = 1,353)	1.9	1.00	1.00	1.00	1.00
1991 (<i>n</i> = 915)	28.3	0.79 (0.55-1.12)	0.86 (0.51-1.43)	0.89 (0.49-1.63)	1.07 (0.45-2.54)
1992 (<i>n</i> = 759)	28.3	0.30 (0.19-0.48)	0.24 (0.12-0.50)	0.31 (0.13-0.75)	0.66 (0.21-2.11)
1993 (<i>n</i> = 520)	45.3	0.27 (0.16-0.46)	0.23 (0.10-0.50)	0.22 (0.07-0.69)	0.47 (0.11-2.00)
1991-3 (<i>n</i> = 2,194)	24.0	0.50 (0.37-0.69)	0.47 (0.29-0.75)	0.51 (0.29-0.90)	0.73 (0.33-1.62)

6 FEBBRAIO 2023

Acuti Martellucci et al CEBP 2022



Primo studio con donne vaccinate a 12 anni

Studio pilota HPV UK

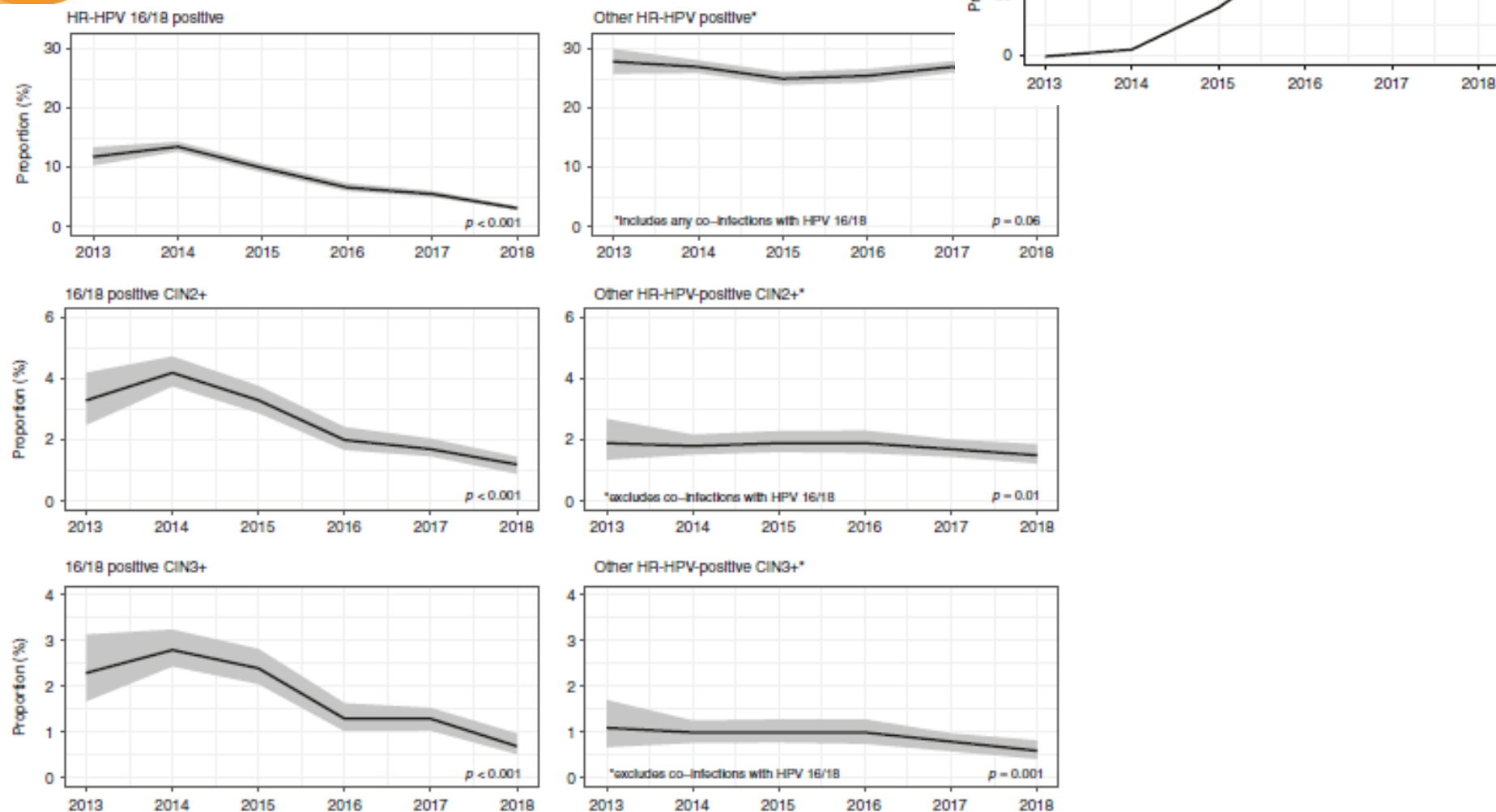


Fig. 2 Time trends in HR-HPV genotyped screening outcomes in women aged 24–25 years (data available from 4 out of the 6 pilot laboratories). Grey areas: 95% confidence intervals for proportions. All reported values for screening outcomes were calculated as proportions per 100 screened women. CIN2+ and CIN3+ denote lesions detected at baseline colposcopy after an HR-HPV-positive screening sample with abnormal cytology.

Studio piloti HPV UK



Fig. 3 Time trends in overall HR-HPV positivity and CIN2+ and CIN3+ detected at baseline colposcopy after an HR-HPV-positive screening sample with abnormal cytology aged 24–25 years, by deprivation status. Least deprived: IMD deciles 6–10. Most deprived: IMD deciles 1–5. All reported values for screening outcomes were calculated as proportions per 100 screened women.

6 FEBBRAIO 2023

Studio piloti HPV UK

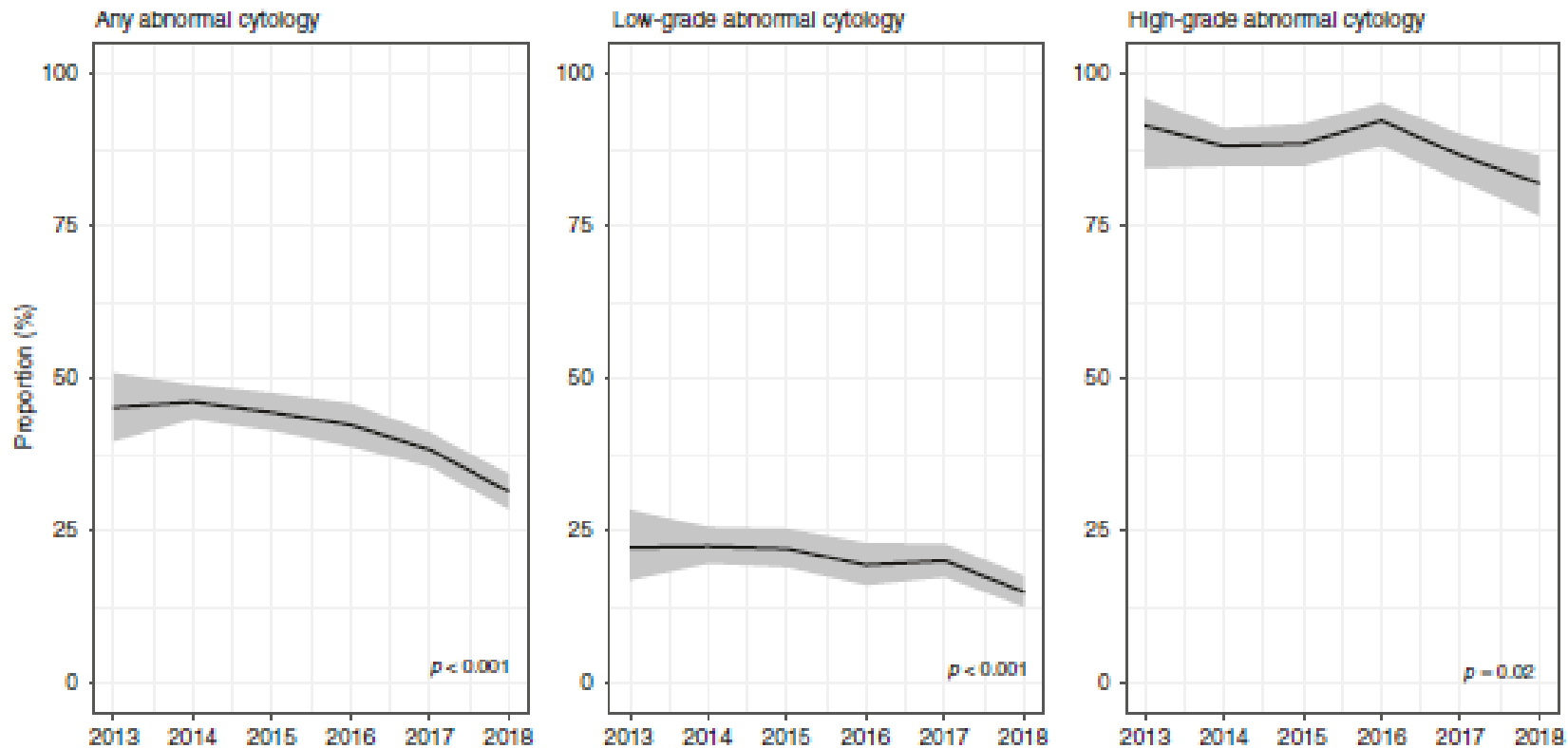


Fig. 4 Time trends in the positive predictive value for CIN2+ at baseline colposcopy after an HR-HPV-positive screening sample with abnormal cytology in women aged 24-25 years. Grey areas: 95% confidence intervals for proportions. All reported values for screening outcomes were calculated as proportions per 100 screened women.

6 FEBBRAIO 2023

Studio Ferrara: riduzione positività al Pap

Table 2. Odds ratios (95% confidence interval) of cervical abnormalities for all cohorts and cohorts 1986–1989 and 1990–1993 by dose number

Dose	All cohorts, OR (95% CI) (<i>n</i> = 7785)	All cohorts, AOR (95% CI) (<i>n</i> = 7785)	Cohorts 1986–1989, AOR (95% CI) (<i>n</i> = 4477)	Cohorts 1990–1993, AOR (95% CI) (<i>n</i> = 3308)
0	1.00	1.00	1.00	1.00
1	0.57 (0.34–0.97)*	0.52 (0.30–0.91)*	0.61 (0.29–1.29)	0.43 (0.17–1.05)
2	0.80 (0.39–1.67)	0.61 (0.28–1.37)	0.75 (0.26–2.12)	0.65 (0.20–2.16)
3	0.33 (0.12–0.89)*	0.40 (0.15–1.11)	0.33 (0.04–2.49)	0.44 (0.14–1.43)
≥1	0.56 (0.38–0.83)**	0.52 (0.34–0.79)**	0.61 (0.34–1.09)	0.47 (0.26–0.88)*

AOR, adjusted odds ratios from logistic regression adjusted for year of birth, being born abroad, residential area, number of screens and test kit; OR, unadjusted odds ratios from logistic regression.

* $P < 0.05$.

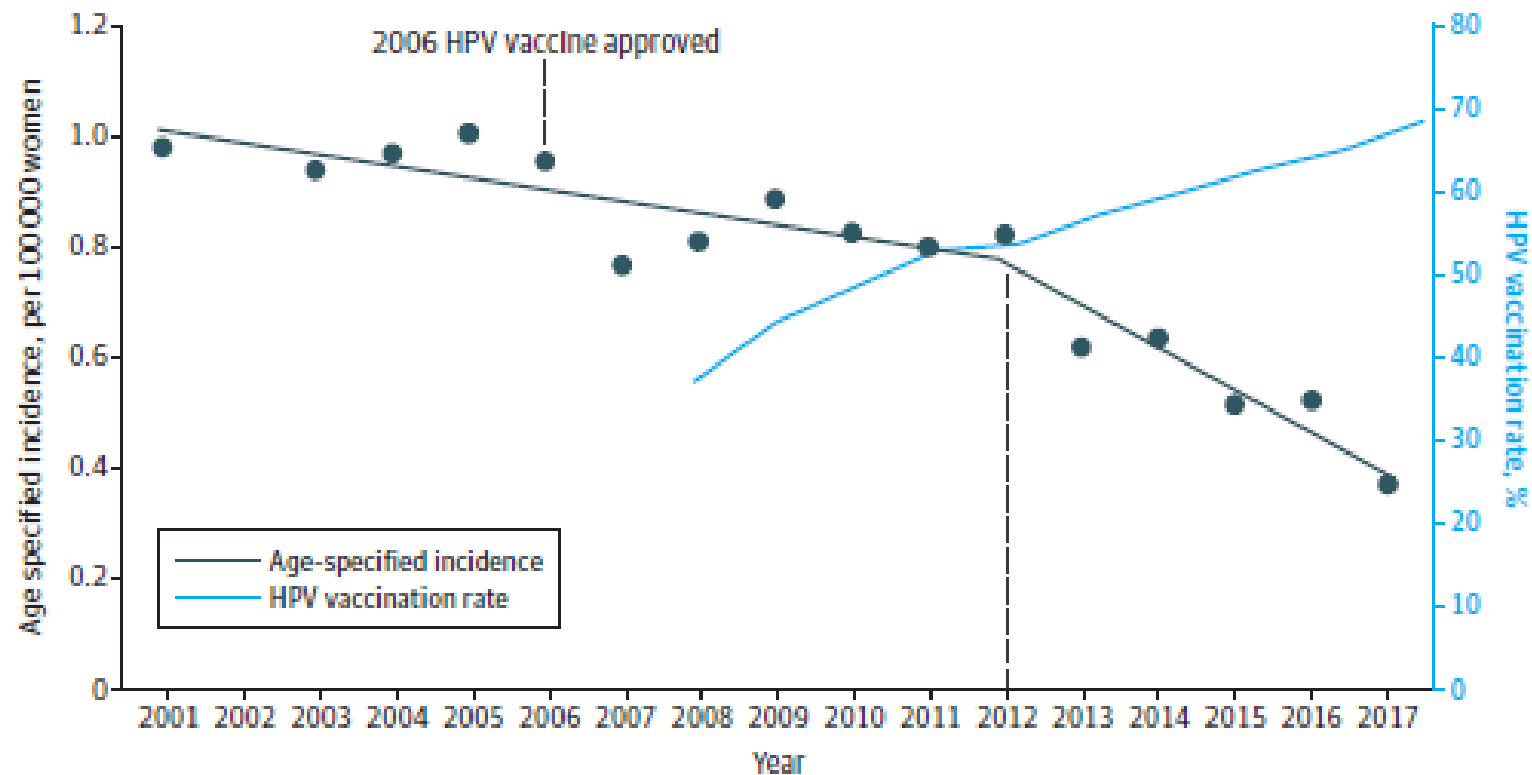
** $P < 0.01$.

6 FEBBRAIO 2023

Acuti Martellucci et al BJOG 2021

Incidenza USA

Figure 2. Age-Specified Incidences and Trends of Cervical Squamous Cell Carcinoma in Individuals Aged 20 to 24 Years and Human Papillomavirus Virus (HPV) Vaccination Rate (>1 Dose) in Adolescents Aged 13 to 17 Years



Dati nazionali UK

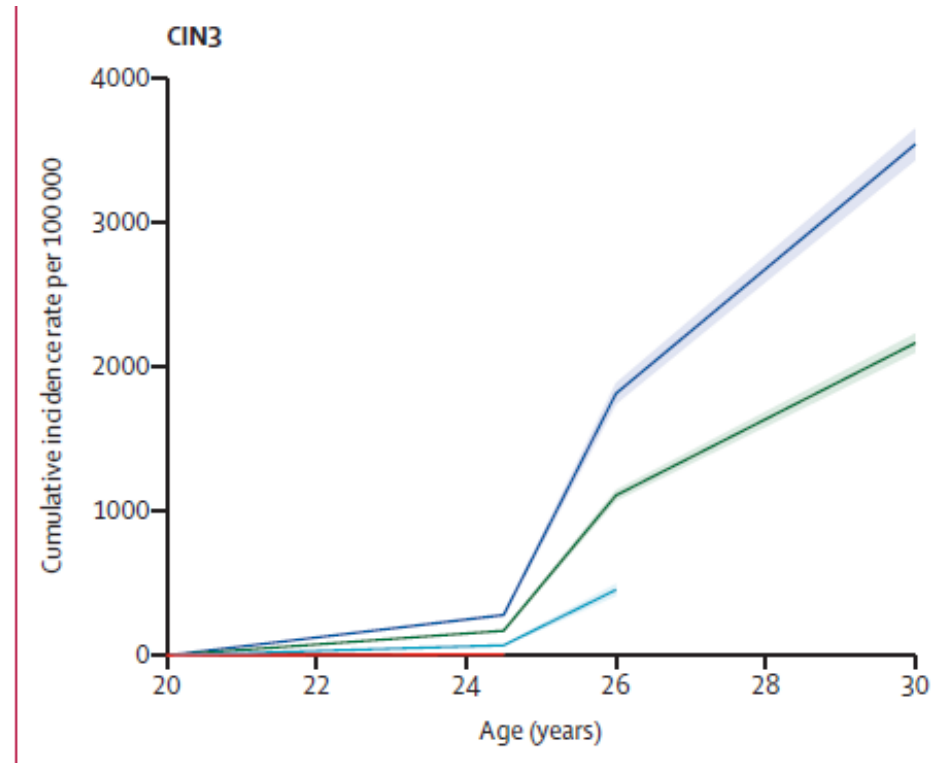
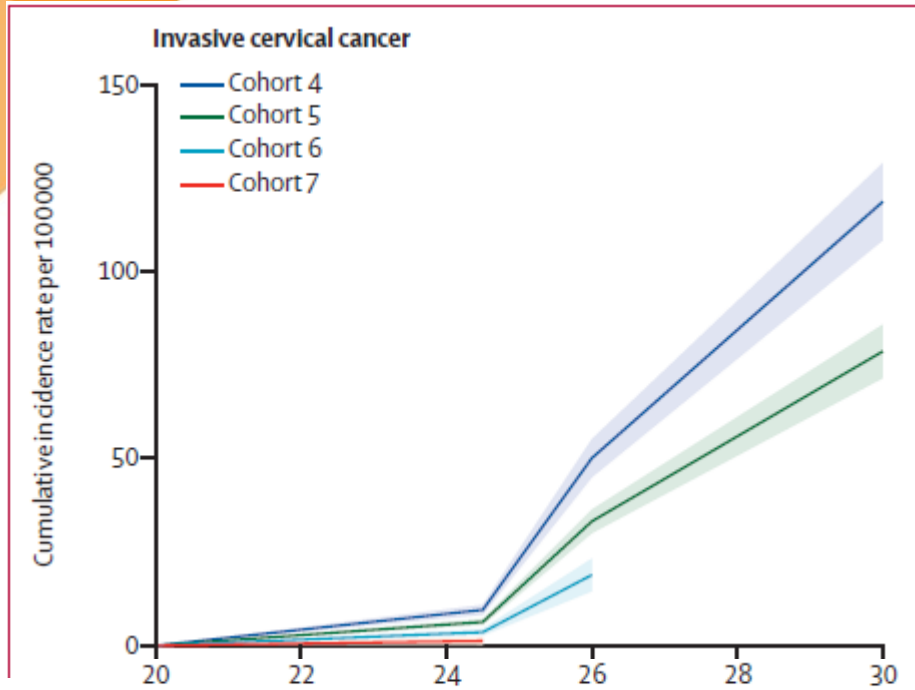
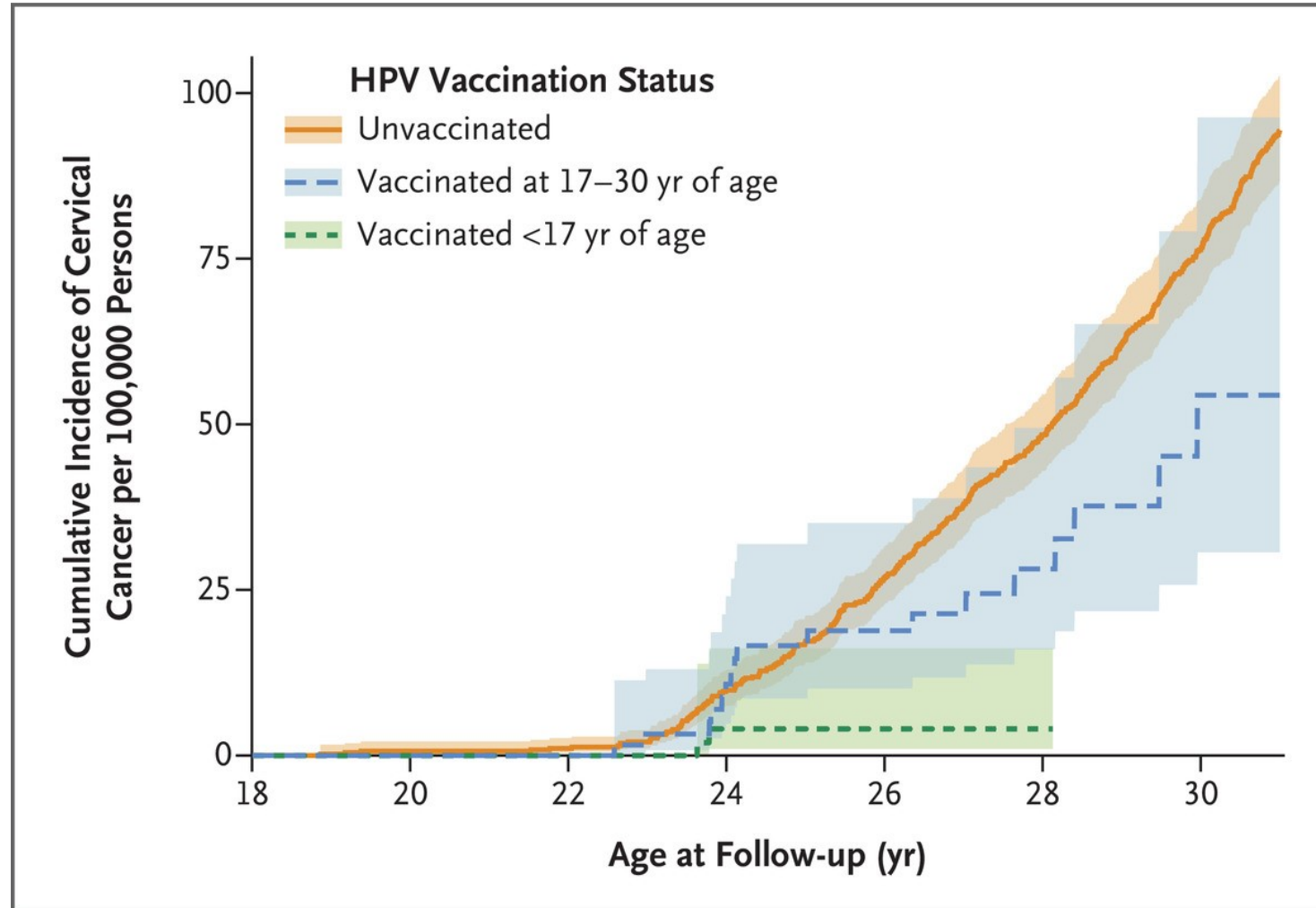


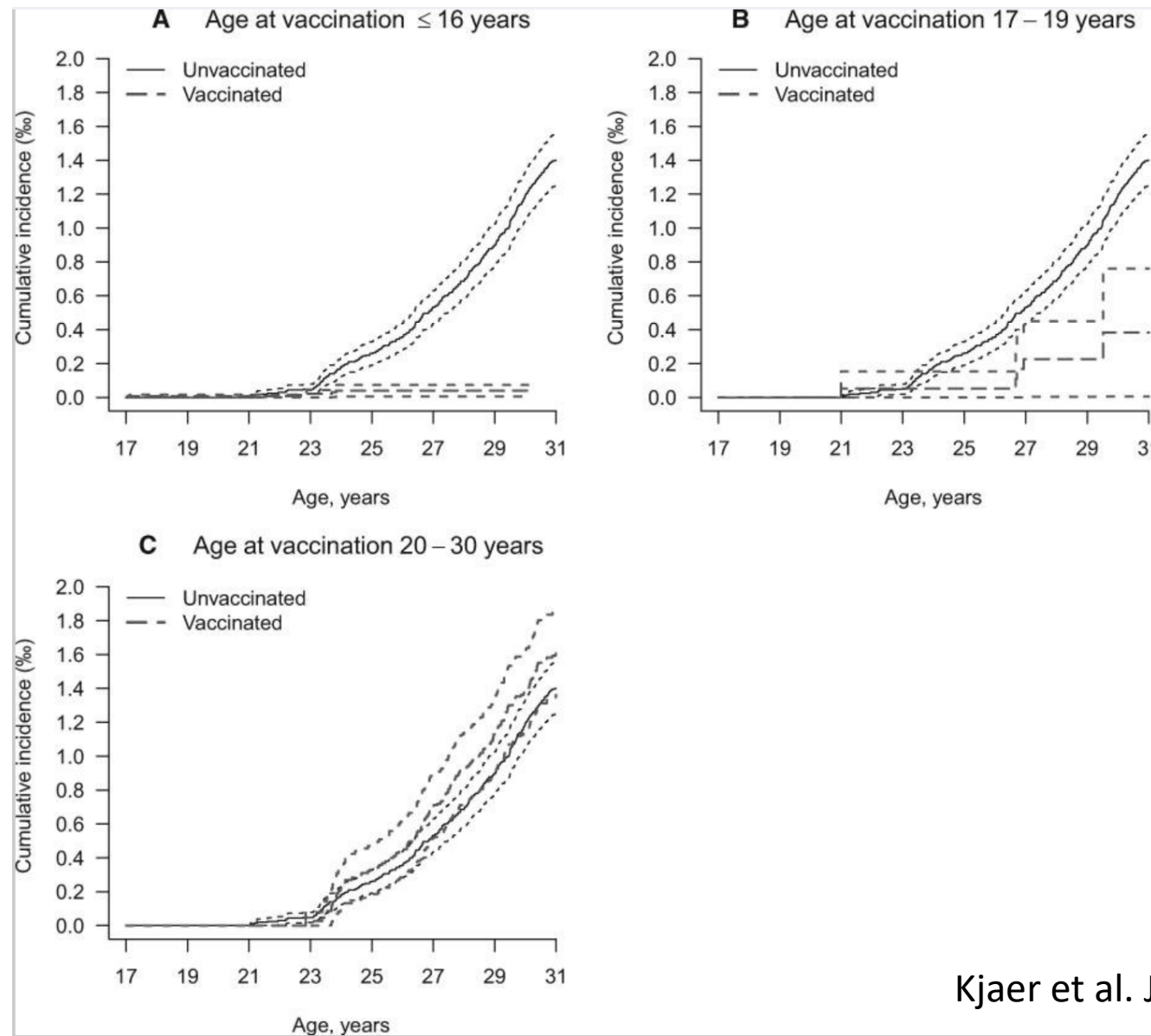
Figure 2: Cumulative incidence rates of cervical cancer and CIN3 by birth cohort

	Date of birth			
	May 1, 1989	Sept 1, 1990	Sept 1, 1993	Sept 1, 1995
Birth cohort	4	5	6	7
Age at first invitation to screening (years)	24-5	24-5	24-5	24-5
Offer of HPV vaccination	No	Yes	Yes	Yes
School years		12-13	10-11	8
Age (years)		16-18	14-16	12-13
Coverage*				
At least 1 dose		60.5%	80.1%	88.7%
3 doses		44.8%	73.2%	84.9%

Cumulative Incidence of Invasive Cervical Cancer According to HPV Vaccination Status, Sweden.



Incidenza cumulativa di Cancro della Cervice Uterina, Danimarca





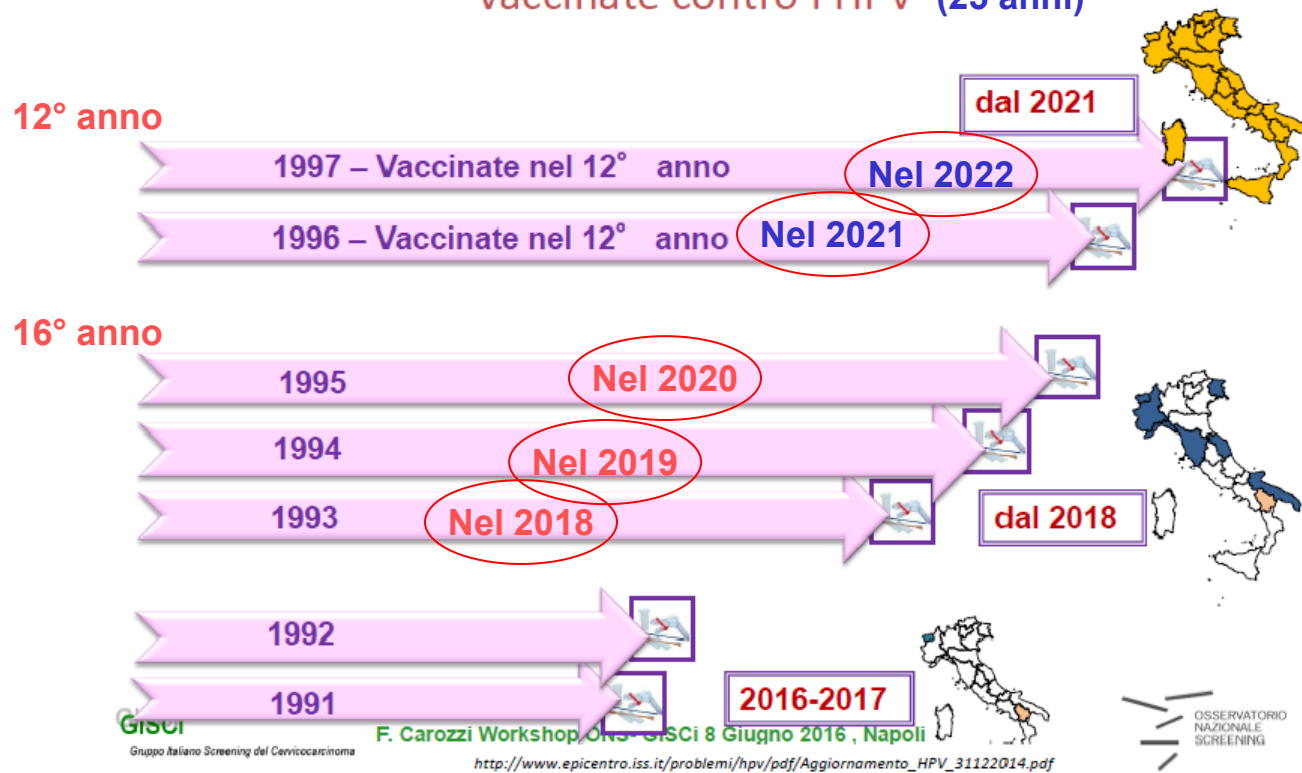
Lo studio «consensus»

Efficacia e impatto della vaccinazione anti HPV

Paolo Giorgi Rossi e Marco Zappa

6 FEBBRAIO 2023

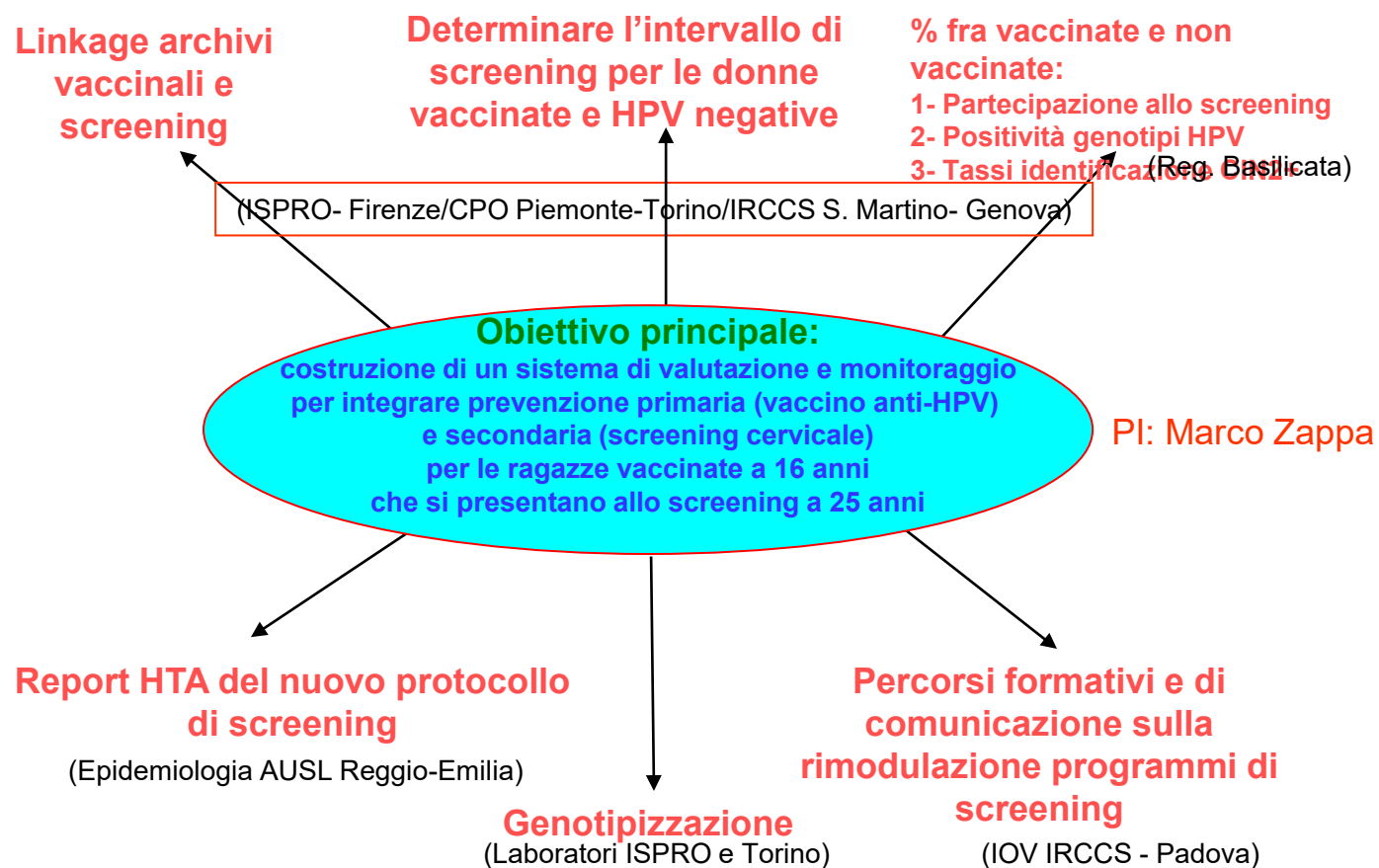
Raggiungimento dell'età di screening delle coorti vaccinate contro l'HPV (25 anni)



Cortesia dott.ssa Francesca Carozzi- modificato

6 FEBBRAIO 2023

Studio "Consensus": obiettivi/ centri partecipanti



6 FEBBRAIO 2023

Sintesi dei risultati

- **Propensione allo screening delle donne vaccinate.** Le donne vaccinate fra i 15 e i 25 anni hanno una propensione allo screening maggiore, a parità degli altri fattori, di quasi il 70% rispetto alle non vaccinate.
- La differenza è maggiore nelle donne immigrate
- Si stima che (sulla base di un solo round di screening) il **35%** di donne invitate risultano non vaccinate e non hanno aderito allo screening organizzato. Diminuiranno con i prossimi round di screening.

	vaccinate	Non vaccinate
screenate	23,6% (7.575)	18,0% (5.431)
Non screenate	23,3% (9492)	35.2% (12495)

6 FEBBRAIO 2023

Screening performance in vaccinated and non vaccinated women (3 doses)

	Vaccinate	Non Vaccinate	Totale	RR (95%CI)
Women	6,124	3,938	10,062	
HPV+	19.2%	23.1%	20.8%	0.83 (0.77-0.90)
HPV 16/18	0.1%	4.7%	1.9%	0.03 (0.01-0.06)
HPV 31/33/45	2.2%	5.4%	3.4%	0.41 (0.33-0.50)
Other HR types	15.2%	15.3%	15.2%	0.99 (0.90-1.09)
Citology triage+	27.9%	30.7%	29.1%	0.91 (0.79-1.04)
Colposcopy referral	5.4%	7.1%	6.0%	0.75 (0.65-0.88)
VPP for CIN2+	11.8%	15.1%	13.3%	0.78 (0.50-1.20)
DR for CIN2+ (#)	5.6‰	9.7‰	7.2‰	0.58 (0.36-0.91)
HPV 16/18	0	5.3‰	2.1‰	-
HPV 31/33/45	1.1‰	3.6‰	2.1‰	0.32 (0.1- 0.8)
Other HR types	4.8‰	4.8‰	4.8‰	0.98 (0.6-1.8)
DR for CIN3+ (#)	2.4‰	4.6‰	3.3‰	0.54 (0.27-1.06)

6 FEBBRAIO 2023

Sintesi dei risultati

L'efficacia del vaccino nel mondo reale :

- una riduzione quasi totale delle infezioni dovute ai ceppi 16-18;
- una riduzione marcata delle infezioni dovute ai ceppi 31-33-45;
- infezioni dovute agli altri ceppi sono stabili (no *type replacement*).
- Questa riduzione di infezioni si riflette sui tassi di identificazione di lesioni CIN2, CIN3 e cancri, che sono molto bassi.

Questo vale per le vaccinate sopra i 15 anni (coorte di nascita: 1993-1995). L'effetto dovrebbe essere ancora più marcato nelle vaccinate entro 12 anni

6 FEBBRAIO 2023



Lo screening nelle vaccinate

Efficacia e impatto della vaccinazione anti HPV

Paolo Giorgi Rossi e Marco Zappa

6 FEBBRAIO 2023

Le domande della consensus conference

- 1) *Devono essere modificati i protocolli dei programmi di screening all'arrivo delle coorti di donne vaccinate?*
- 2) *Quale politica appare la più efficace e operativamente gestibile «One size fits all» o tailored:
 - 2.1) *a quale età iniziare lo screening?*
 - 2.2) *con quale test?*
 - 2.3) *con quale intervallo?**
- 3) *L'età di vaccinazione influenza le modifiche da apportare al programma di screening? occorre individuare strategie diversificate per le vaccinate naïve rispetto alle vaccinate dopo il debutto sessuale?*
- 4) *Quali azioni da programmare da qui al 2021 per rendere operativamente possibile una reale integrazione tra prevenzione primaria e prevenzione secondaria?*

6 FEBBRAIO 2023

2) *Quale metodologia di screening appare la più efficace e operativamente gestibile?*

Proposta del Comitato Tecnico Scientifico:

strategia combinata sequenziale:

strategia *tailored*;

strategia *one size one fit*, che potrà essere adottata quando i dati di copertura di Regione o ASL arrivano alla soglia stabilita dal Ministero per la copertura vaccinale (attualmente la soglia è il 95% per la coorte del 2003).

Consenso pieno alla proposta(...) La Giuria considera la strategia uniforme come l'obiettivo finale del processo, (...) valutato il livello di copertura minimo delle coorti vaccinali che potrebbe collocarsi ben al di sotto del 95%.

6 FEBBRAIO 2023

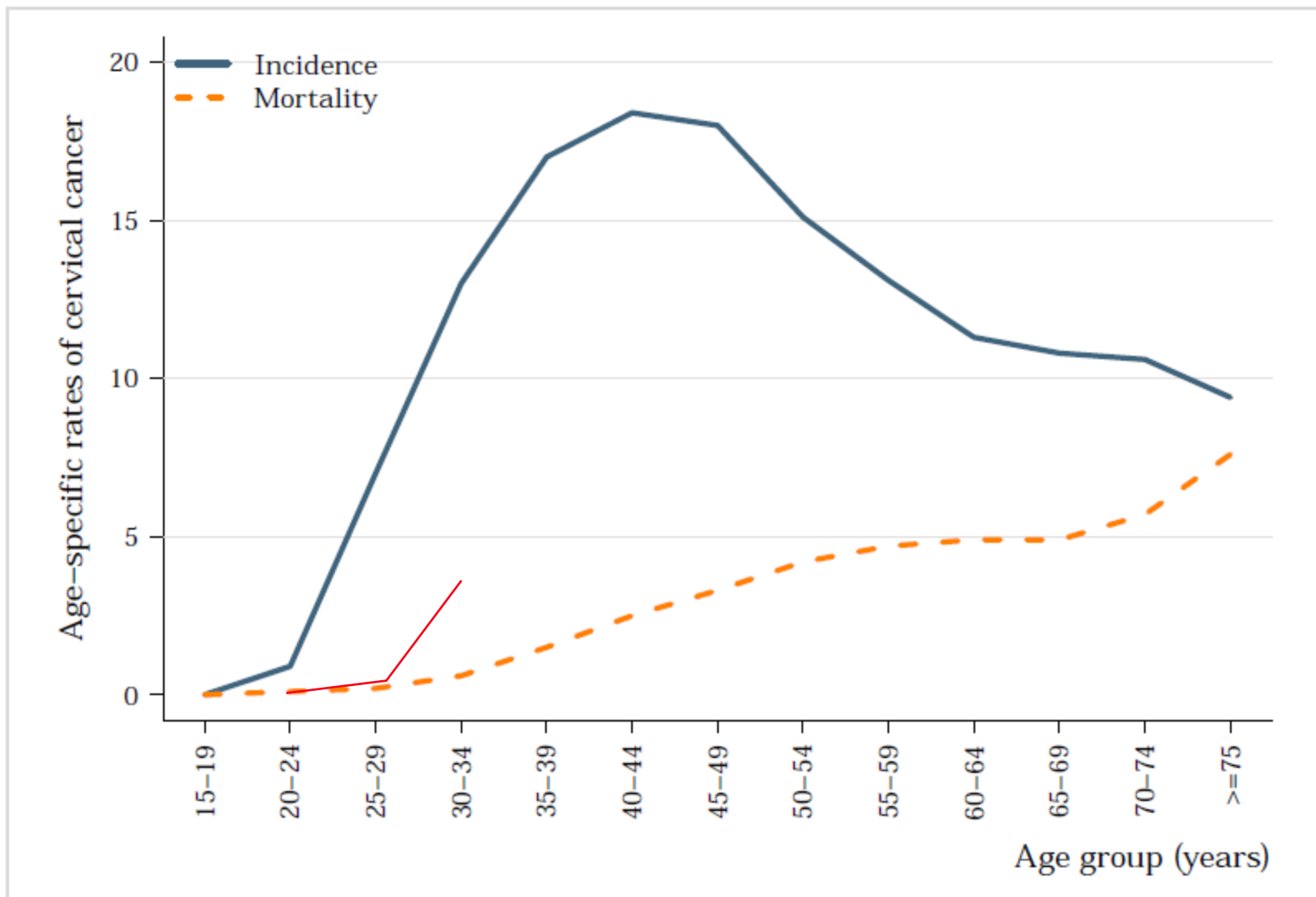
2.1. Quale età d'inizio

Razionale

- l'incidenza sotto i 30 anni in Italia molto bassa: 1.8/100.000 (AIRTum data)
- Più del 70% dei tumori in Italia sono causati da HPV 16-18 (ICO 2015)
- Nelle donne giovani la proporzione di HPV 16-18 nei tumori è ancora più alta: >80% (Carozzi 2010)

6 FEBBRAIO 2023

Figure 16: Comparison of age-specific cervical cancer incidence and mortality rates in Italy (estimates for 2018)



2.2 Quale test per lo screening delle donne vaccinate?

Proposta del Comitato tecnico scientifico

Pap test (donne vaccinate):

↓ VPP (rispetto a quello attuale)
↓ sensibilità

HPV + Pap triage (donne vaccinate):

↓ VPP (rispetto a quello attuale)
= sensibilità (?)

- Con età d'inizio a 30 anni, le donne vaccinate iniziano lo screening nell'età in cui il test HPV è già raccomandato.
- Il Pap test primario di screening rimarrebbe solo per le donne non vaccinate fra i 25 e i 29 anni.

6 FEBBRAIO 2023

Lo screening nelle donne vaccinate contro l'HPV

Le domande della consensus conference

1) *Devono essere modificati i protocolli dei programmi di screening all'arrivo delle coorti di donne vaccinate?*

Sì, è necessario definire protocolli per lo screening nelle donne vaccinate

2) *Quale politica appare la più efficace e operativamente gestibile «One size fits all» o tailored:*

Una strategia tailored fino a che non si raggiunga una copertura vaccinale >95%

2.1) *a quale età iniziare lo screening?*

Invitare le vaccinate dai 30 anni di età

2.2) *con quale test?*

HPV

2.3) *con quale intervallo?*

Sono necessari studi di coorte specifici

3) *L'età di vaccinazione influenza le modifiche da apportare al programma di screening?*

occorre individuare strategie diversificate per le vaccinate naïve rispetto alle vaccinate dopo il debutto sessuale?

La raccomandazione vale solo per le donne vaccinate prima dei 14 anni

4) *Quali azioni da programmare da qui al 2021 per rendere operativamente possibile una reale integrazione tra prevenzione primaria e prevenzione secondaria?*

6 FEBBRAIO 2023

Considerazioni

- I livelli di rischio nelle coorti vaccinate obbligano a una totale ridefinizione dello screening. L'innalzamento dell'età è solo l'inizio
- Quando disponiamo di interventi di prevenzione così efficaci il Burden of Disease non può essere usato per definire le priorità d'intervento: ciò che conta è il BoD controfattuale

6 FEBBRAIO 2023



Grazie per l'attenzione !!

Paolo.giorgirossi@ausl.re.it

6 FEBBRAIO 2023