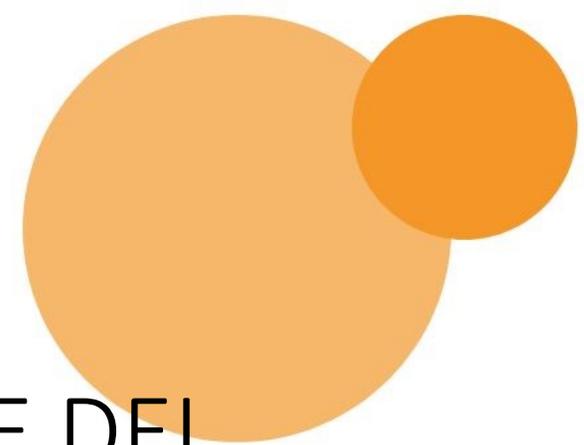


Sala "20 maggio 2012" Terza Torre - Viale della Fiera 8, Bologna



# 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



COME CAMBIA LO SCREENING DEL TUMORE DELLA CERVICE UTERINA  
PER LE DONNE VACCINATE CONTRO L'HPV



# Argomenti trattati

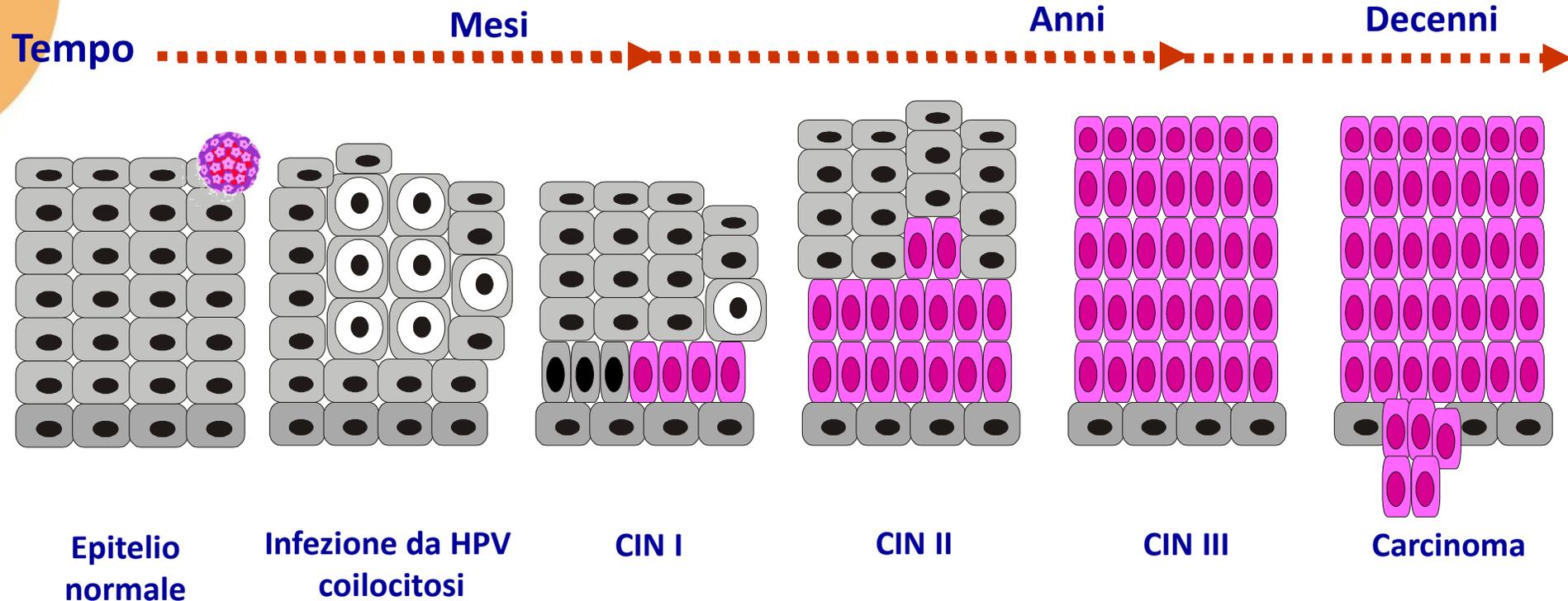


- HPV e cancro della cervice uterina
- L'efficacia del vaccino
- L'impatto della vaccinazione
- Lo studio «Consensus»
- Lo screening nelle vaccinate

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)

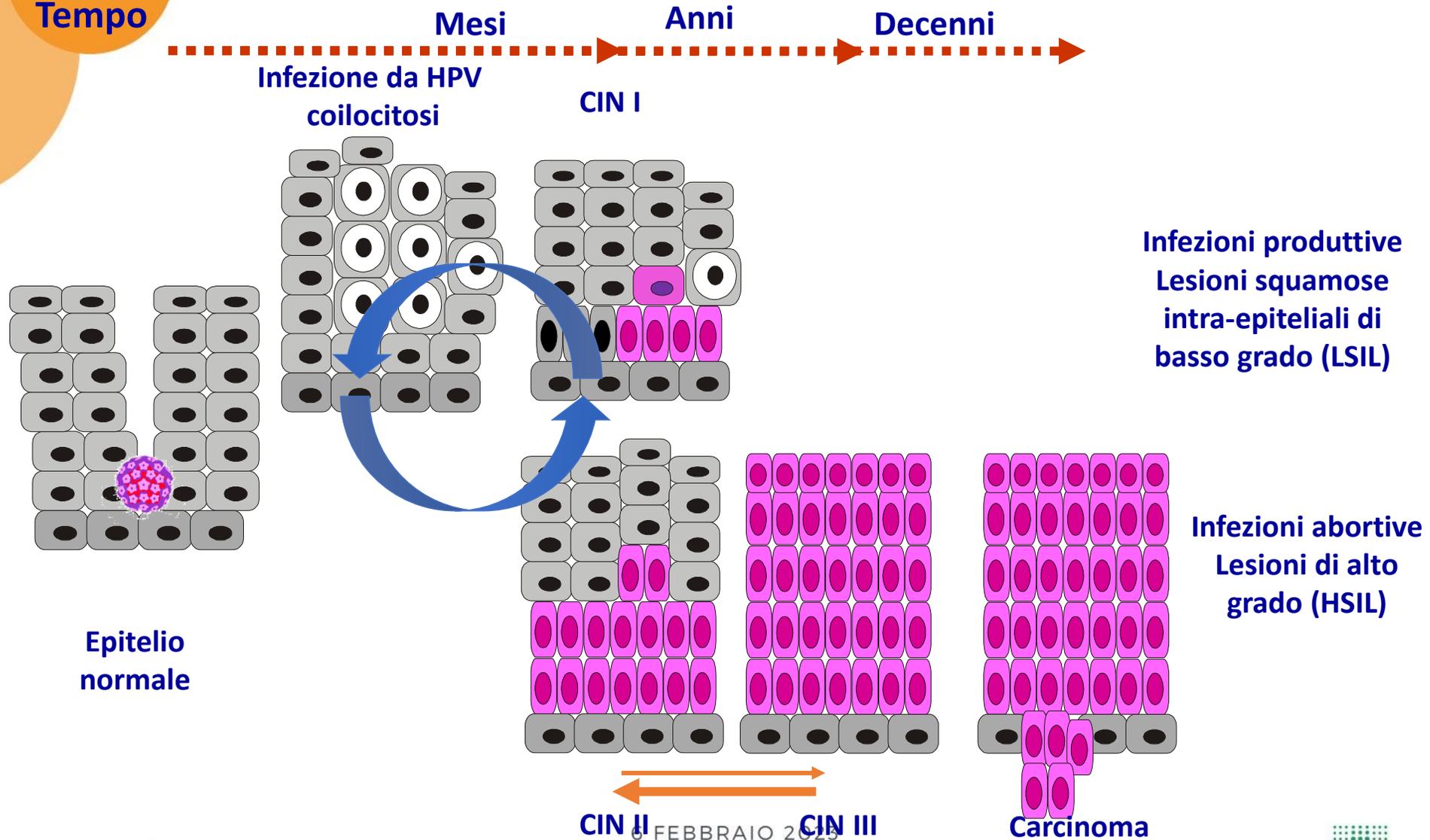
Screening

Trattamento

6 FEBBRAIO 2023

# Progressione della malattia

Tempo



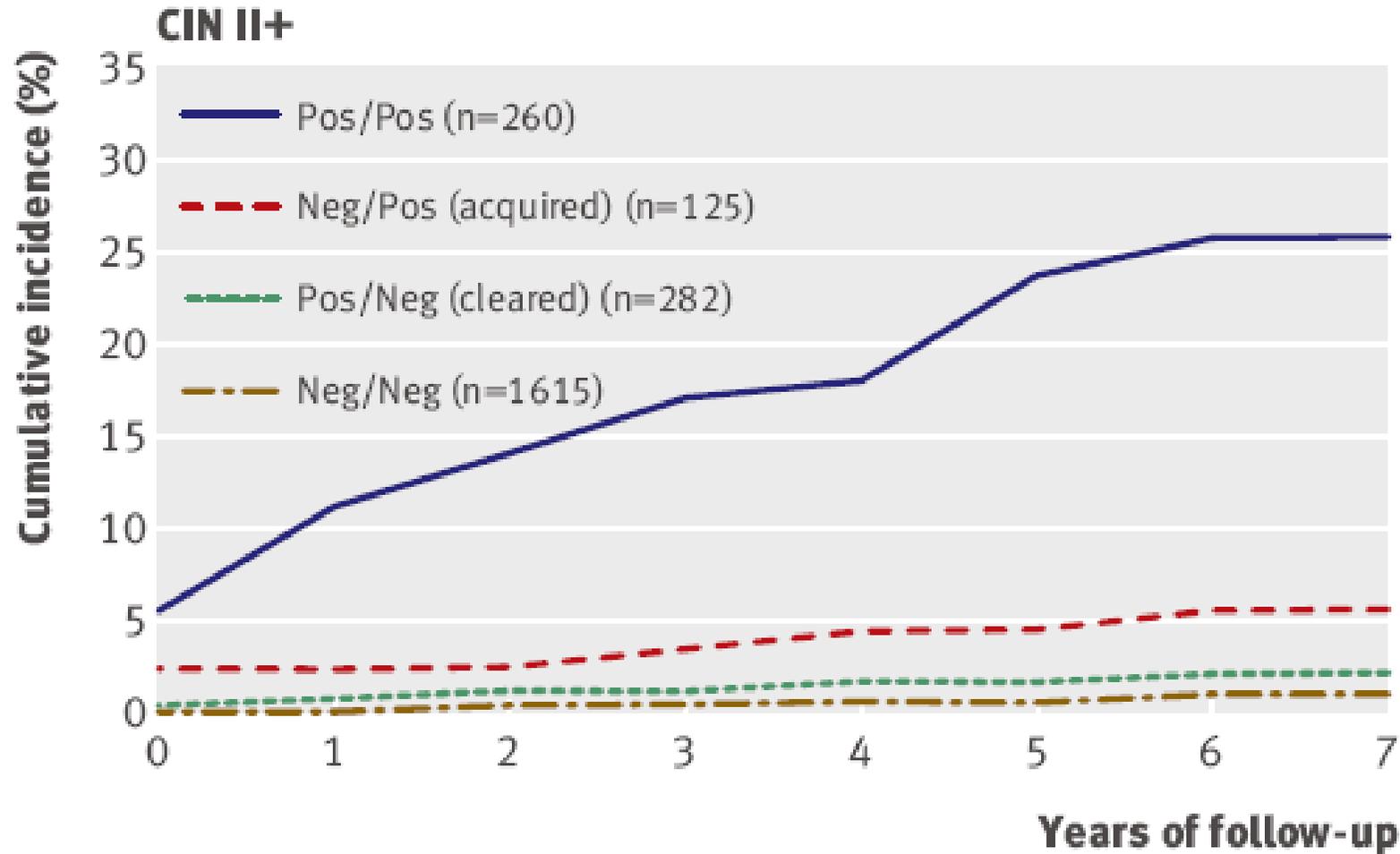
Regione Emilia-Romagna  
**Screening**  
**Trattamento**

6 FEBBRAIO 2013  
COME CAMBIA LO SCREENING DEL TUMORE DELLA CERVICE UTERINA  
PER LE DONNE VACCINATE CONTRO L'HPV

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA

# 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?

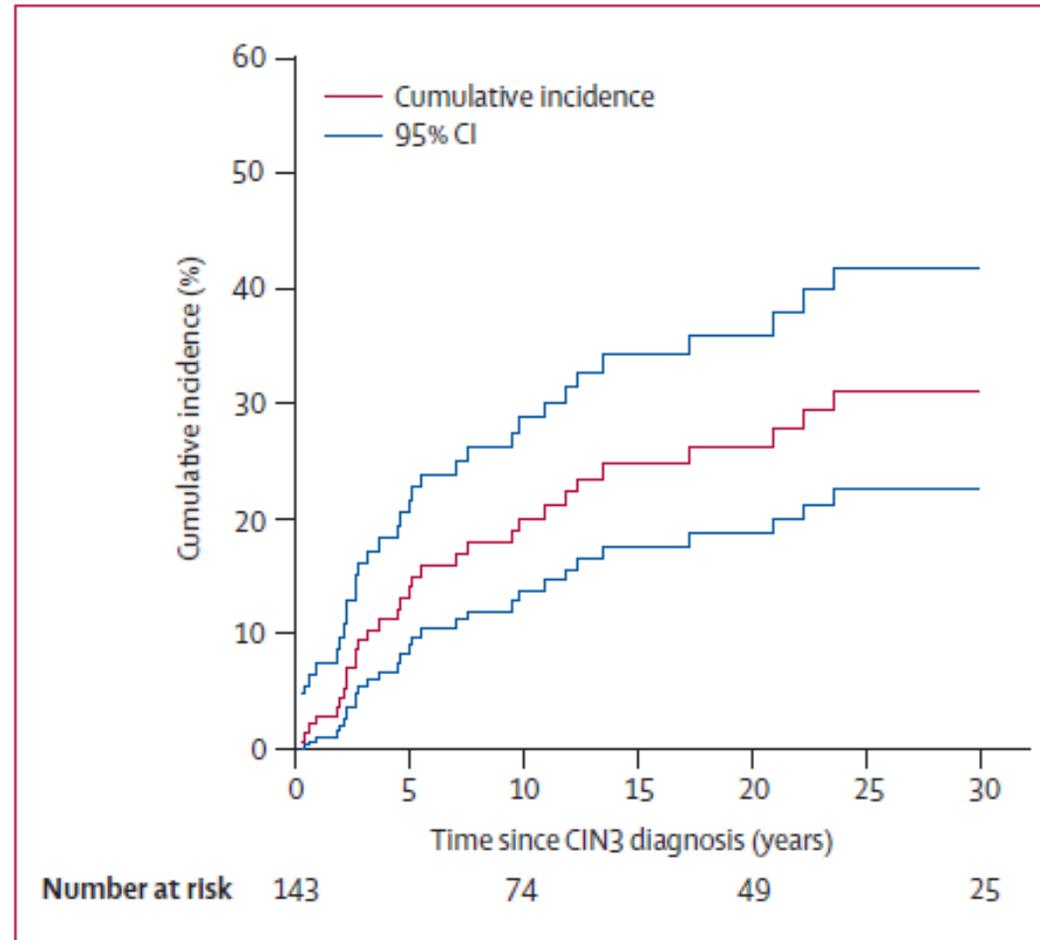
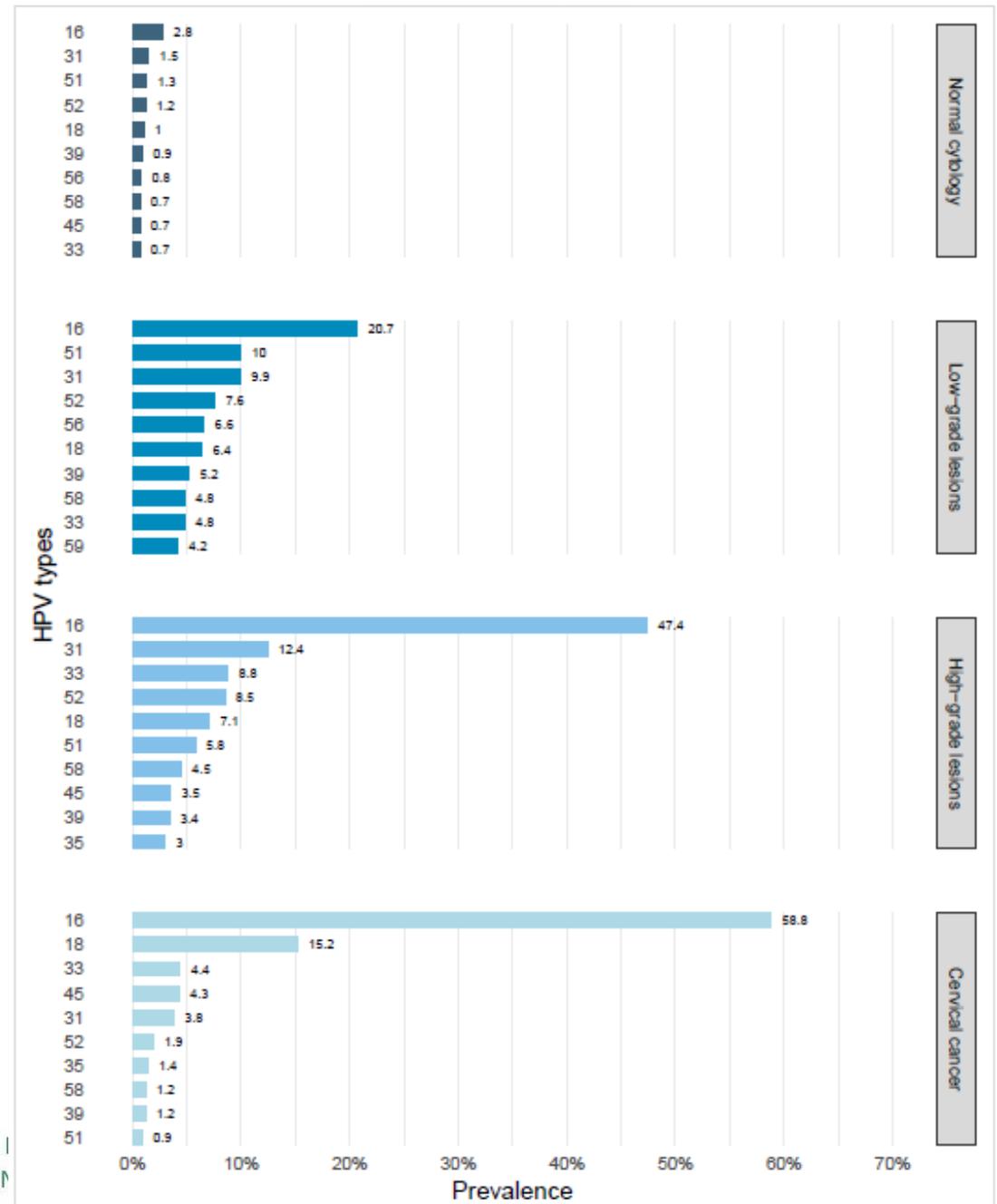


Figure 3: Cumulative incidence of cancer of the cervix or vaginal vault in women with minimum disturbance of the CIN3 lesion (no more than a punch or wedge biopsy)

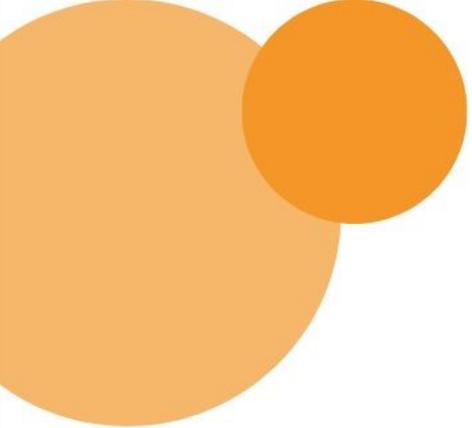
# Genotipi e cancro

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



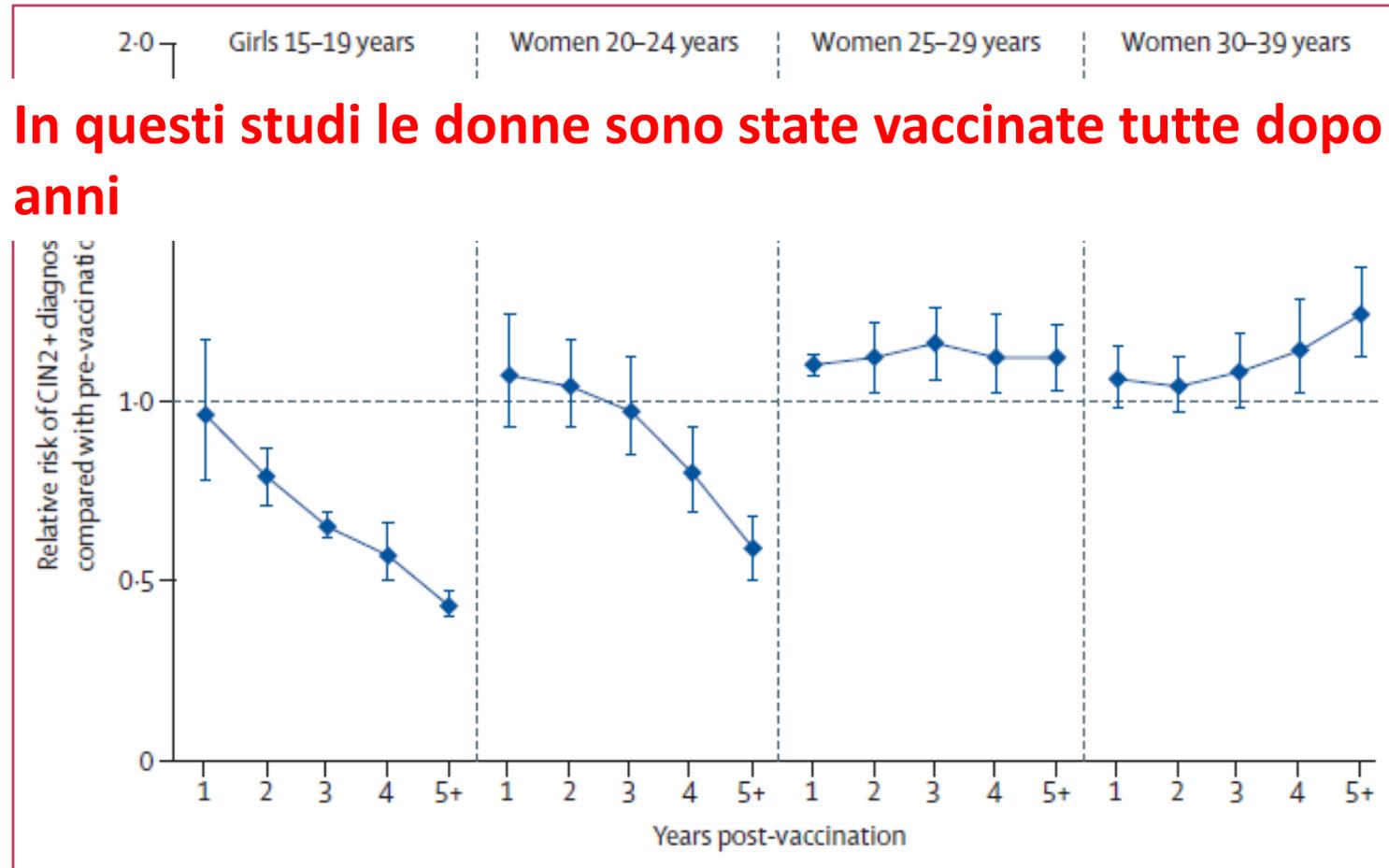
# L'impatto della vaccinazione

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



**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

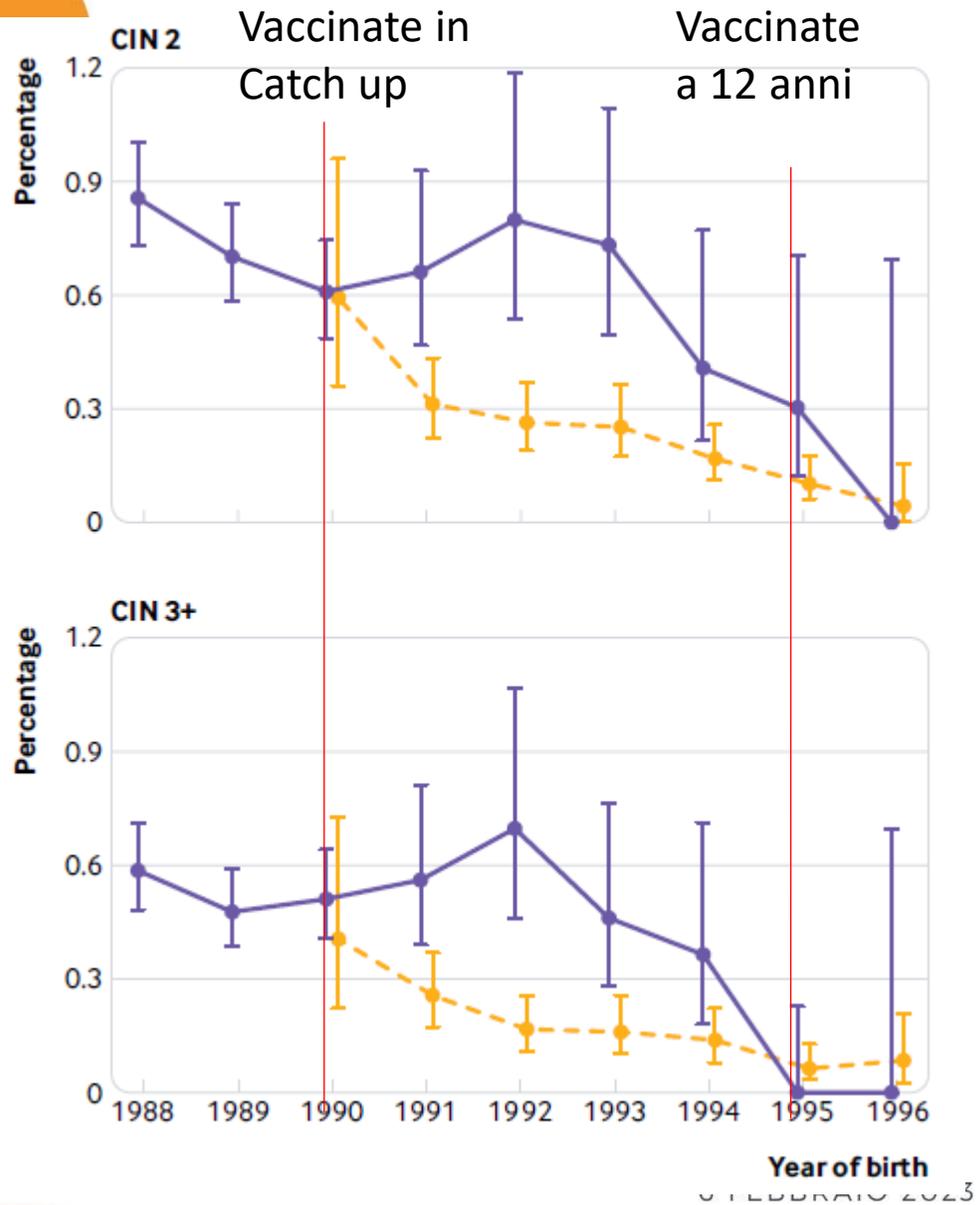
# Studio Ancona: riduzione positività Pap e CIN

**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

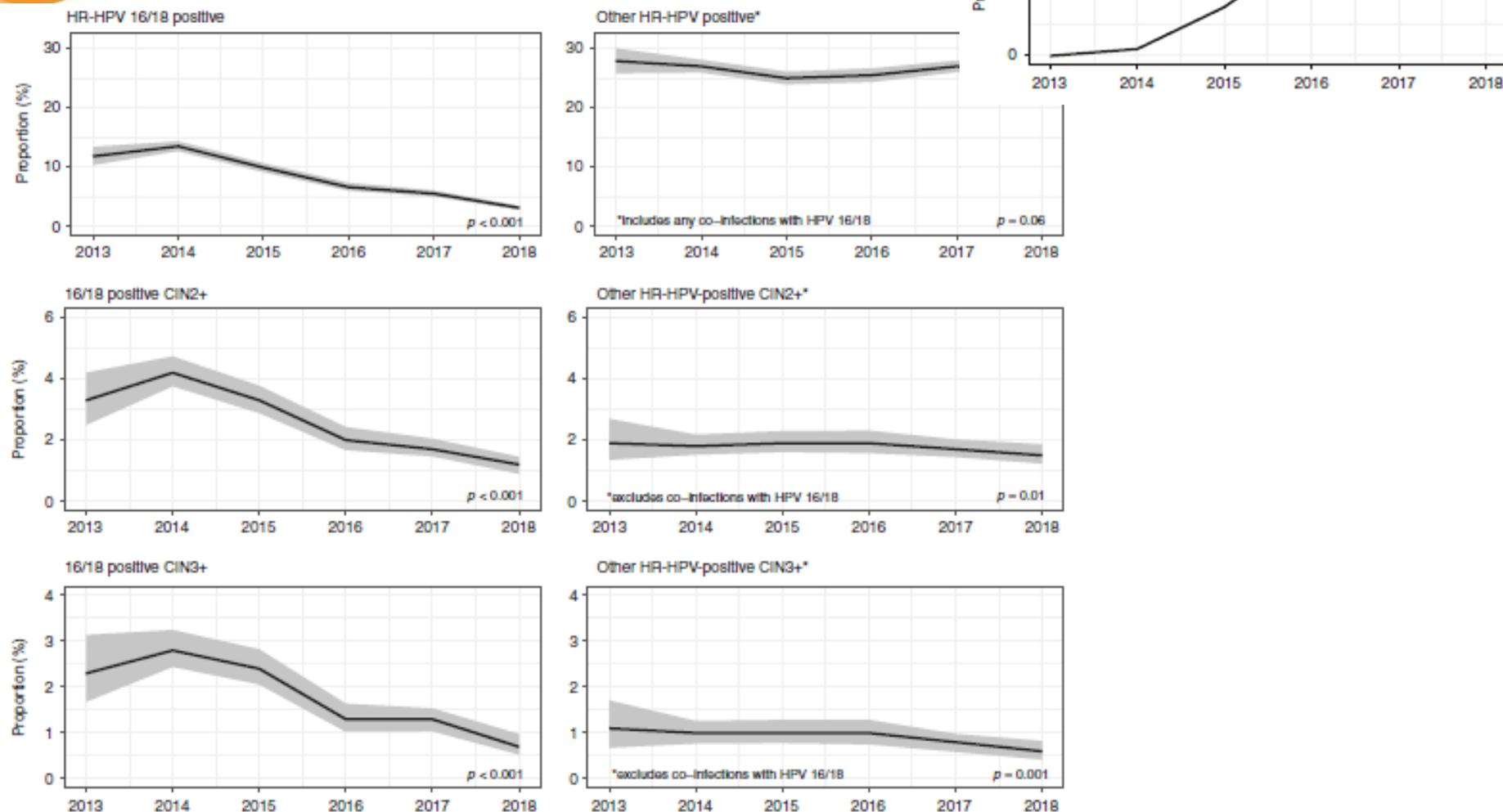


Fig. 2 Time trends in HR-HPV genotyped screening outcomes in women aged 24–25 years (data available from 4 out of the 6 pilot laboratories). Grey areas: 95% confidence intervals for proportions. All reported values for screening outcomes were calculated as proportions per 100 screened women. CIN2+ and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

# Studio piloti HPV UK

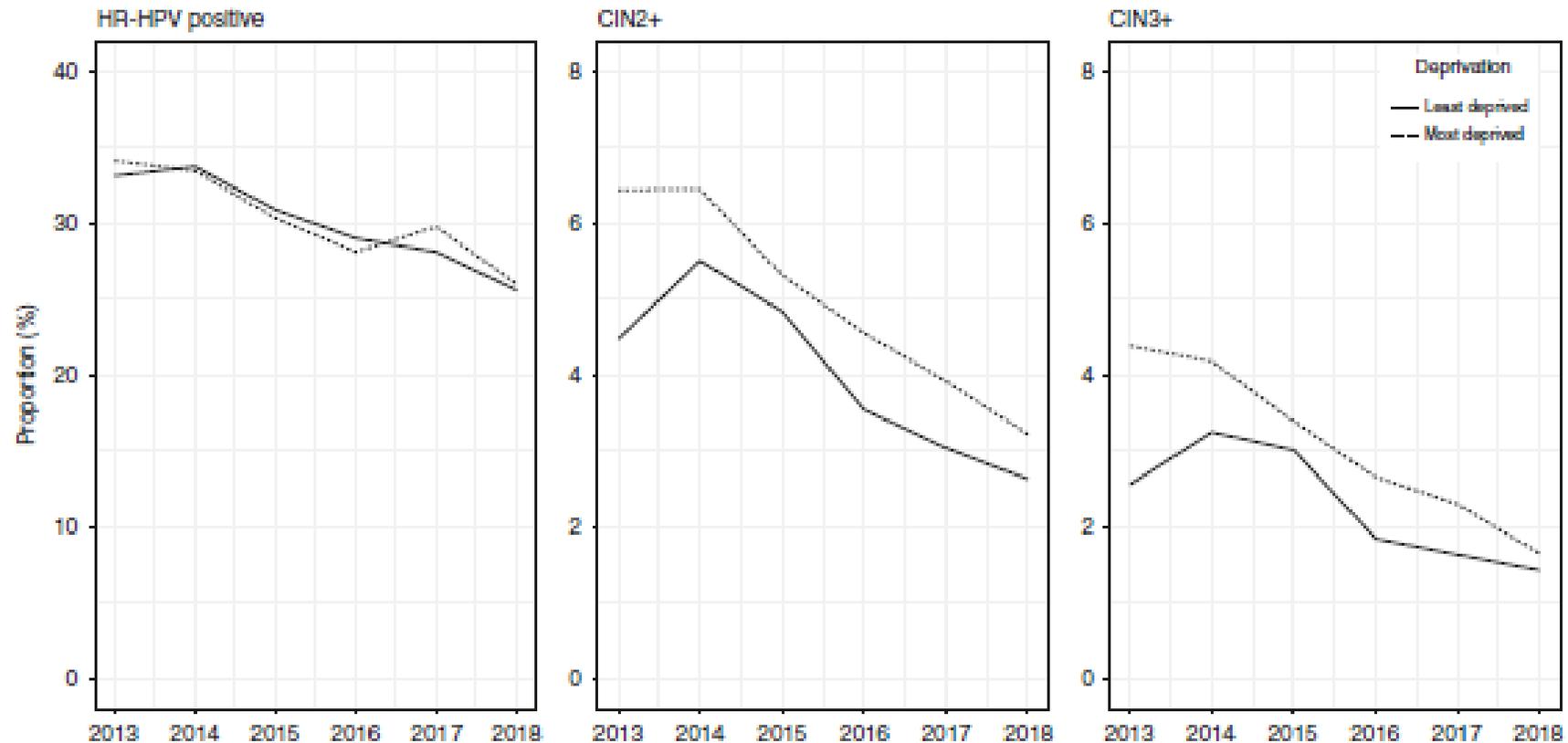


Fig. 3 Time trends in overall HR-HPV positivity and CIN2+ and CIN3+ detected at baseline colposcopy after an HR-HPV-positive screening sample with abnormal cytology aged 24–25 years, by deprivation status. Least deprived: IMD deciles 6–10. Most deprived: IMD deciles 1–5. All reported values for screening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

6 FEBBRAIO 2023

# Studio piloti HPV UK

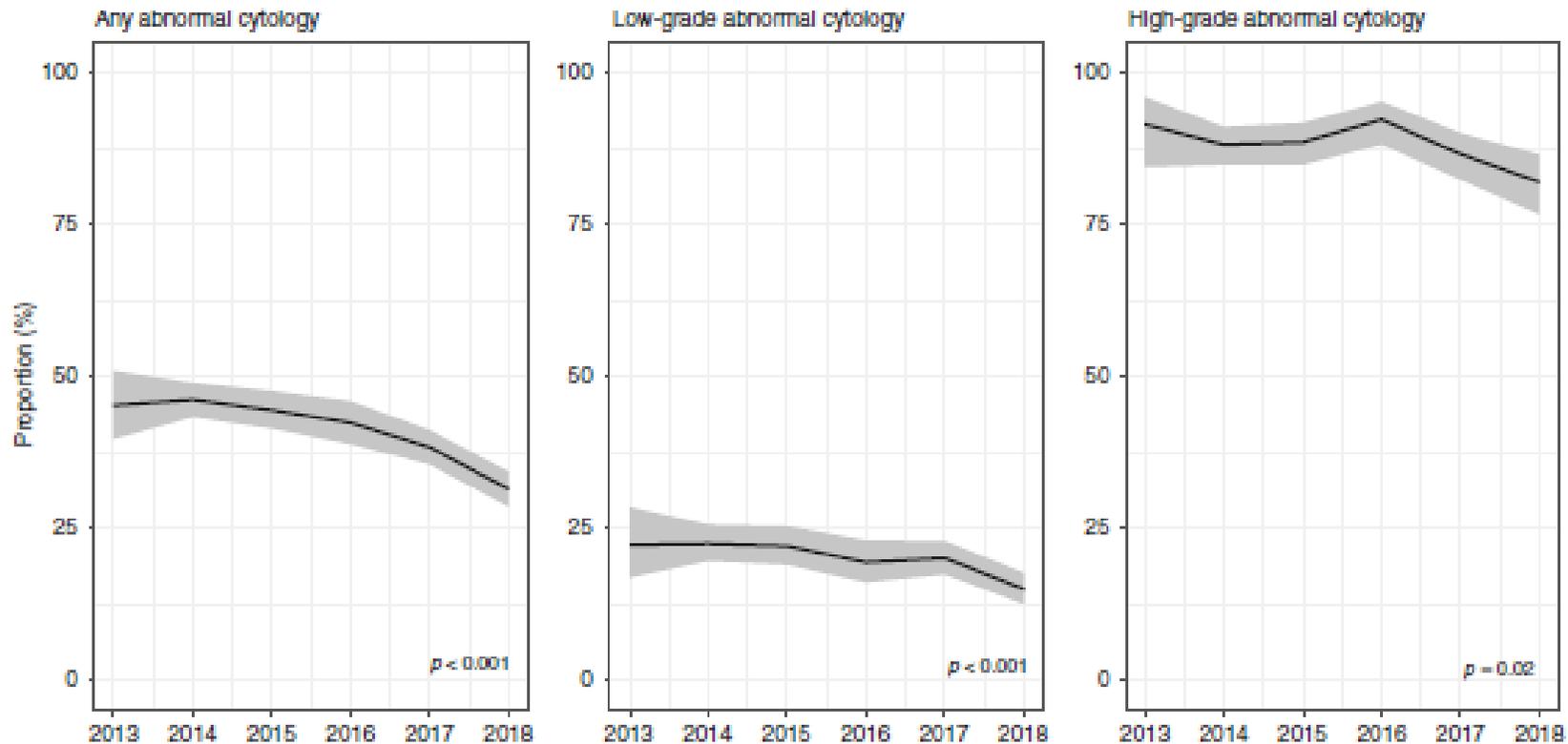


Fig. 4 Time trends in the positive predictive value for CIN2+ at baseline colposcopy after an HR-HPV-positive screening sample with abnormal cytology in women aged 24-25 years. Grey areas: 95% confidence intervals for proportions. All reported values for screening outcomes were calculated as proportions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

\* $P < 0.05$ .

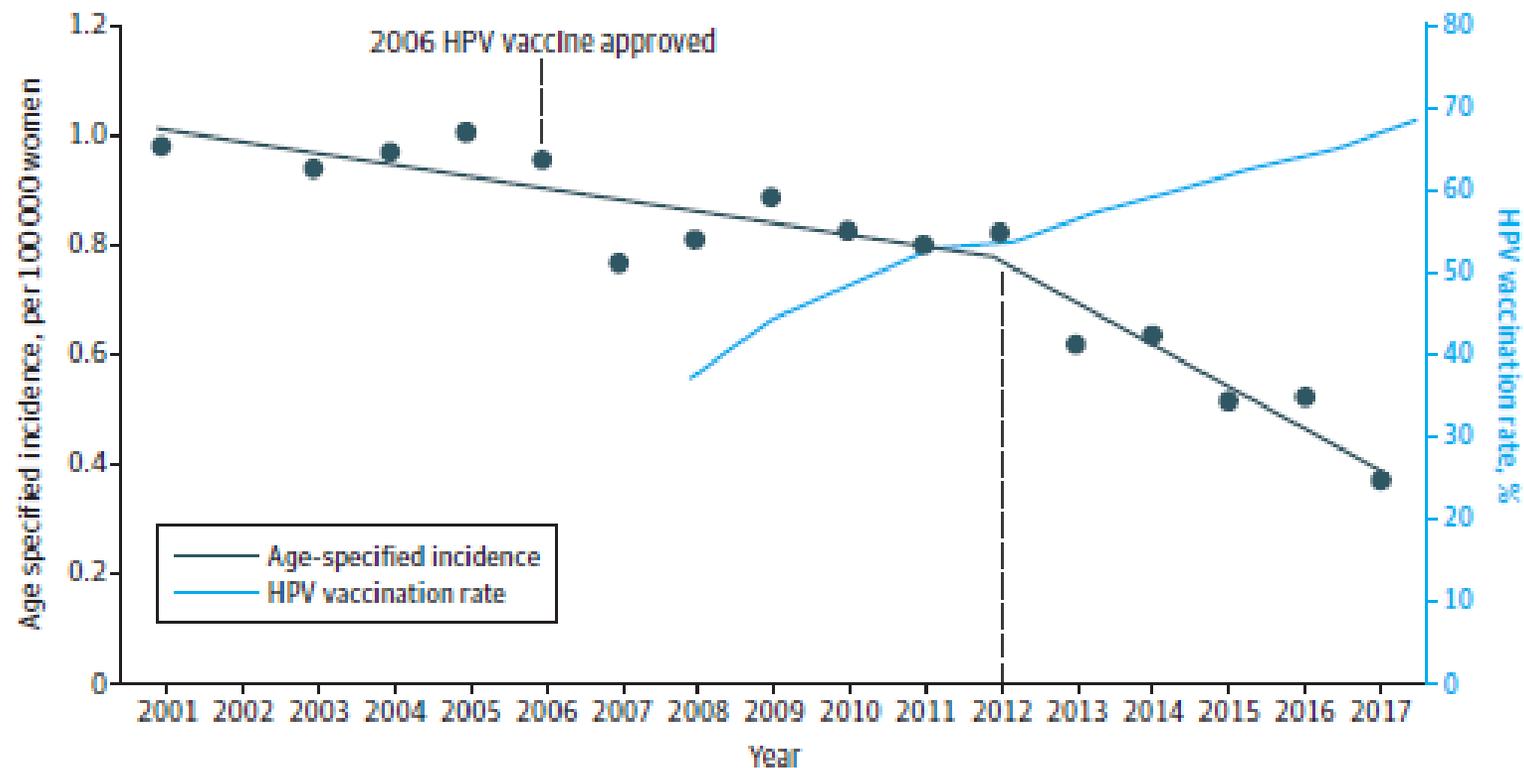
\*\* $P < 0.01$ .

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

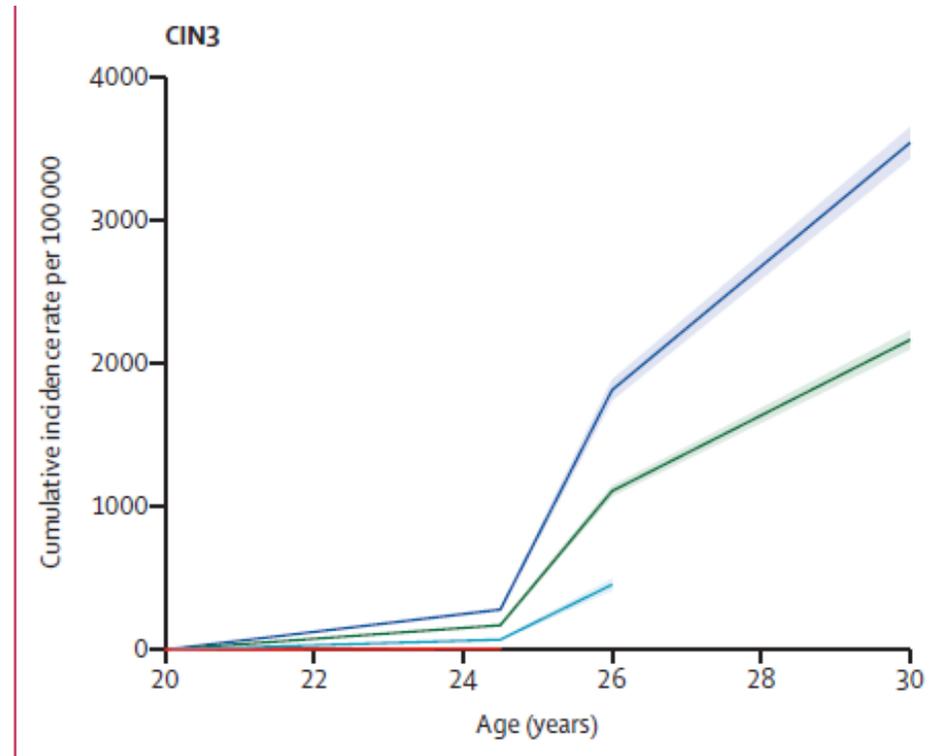
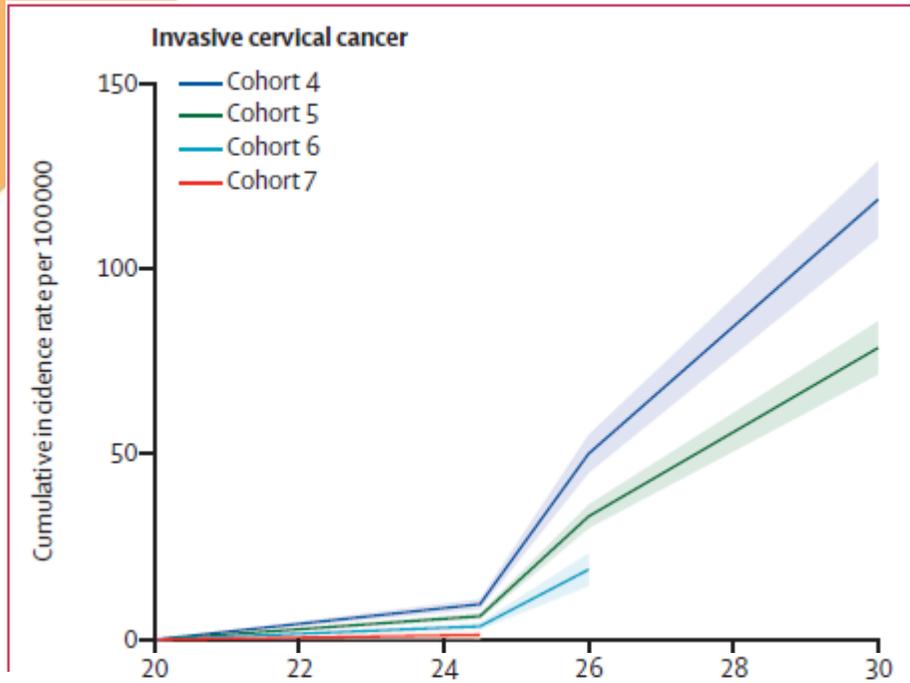
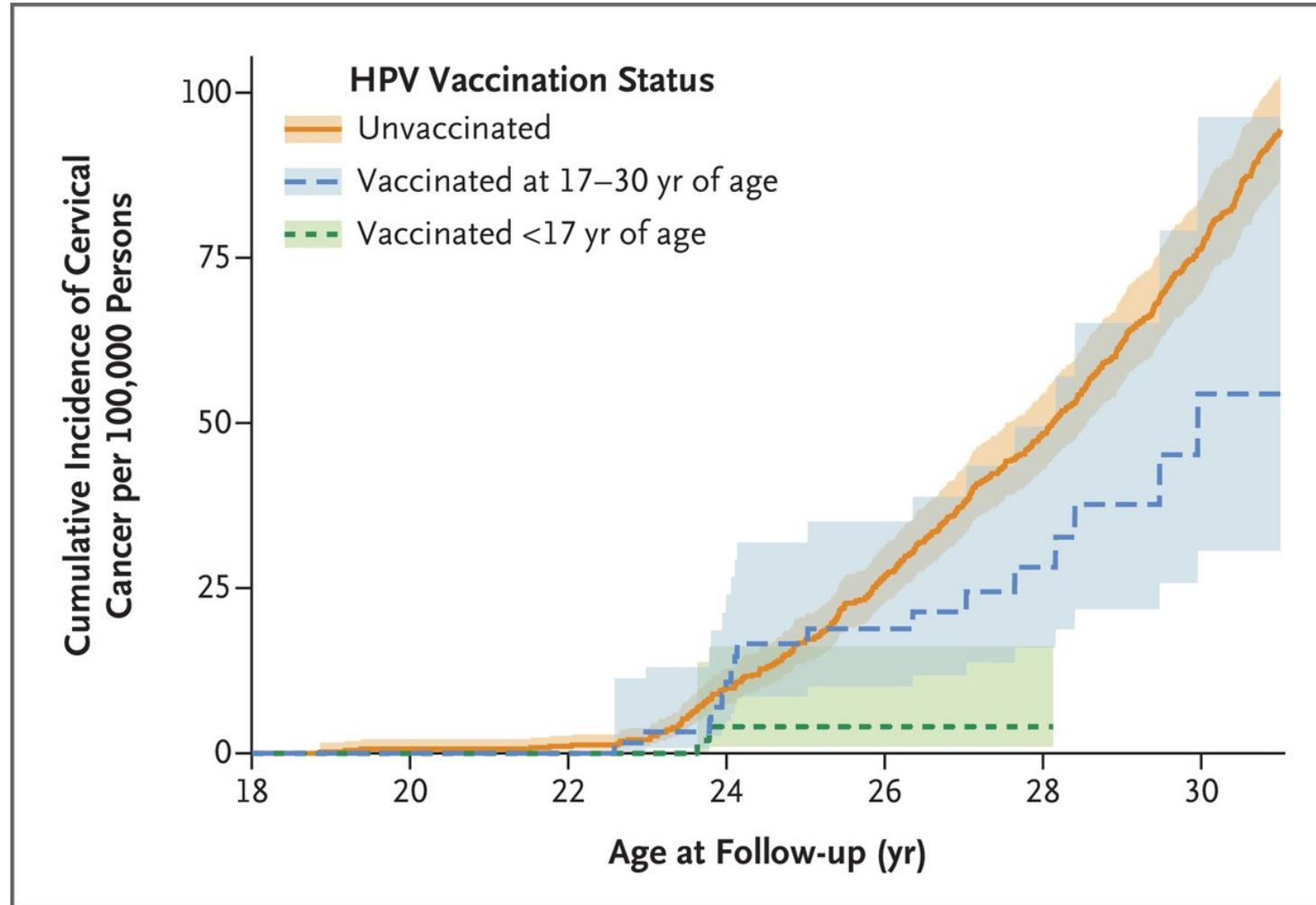


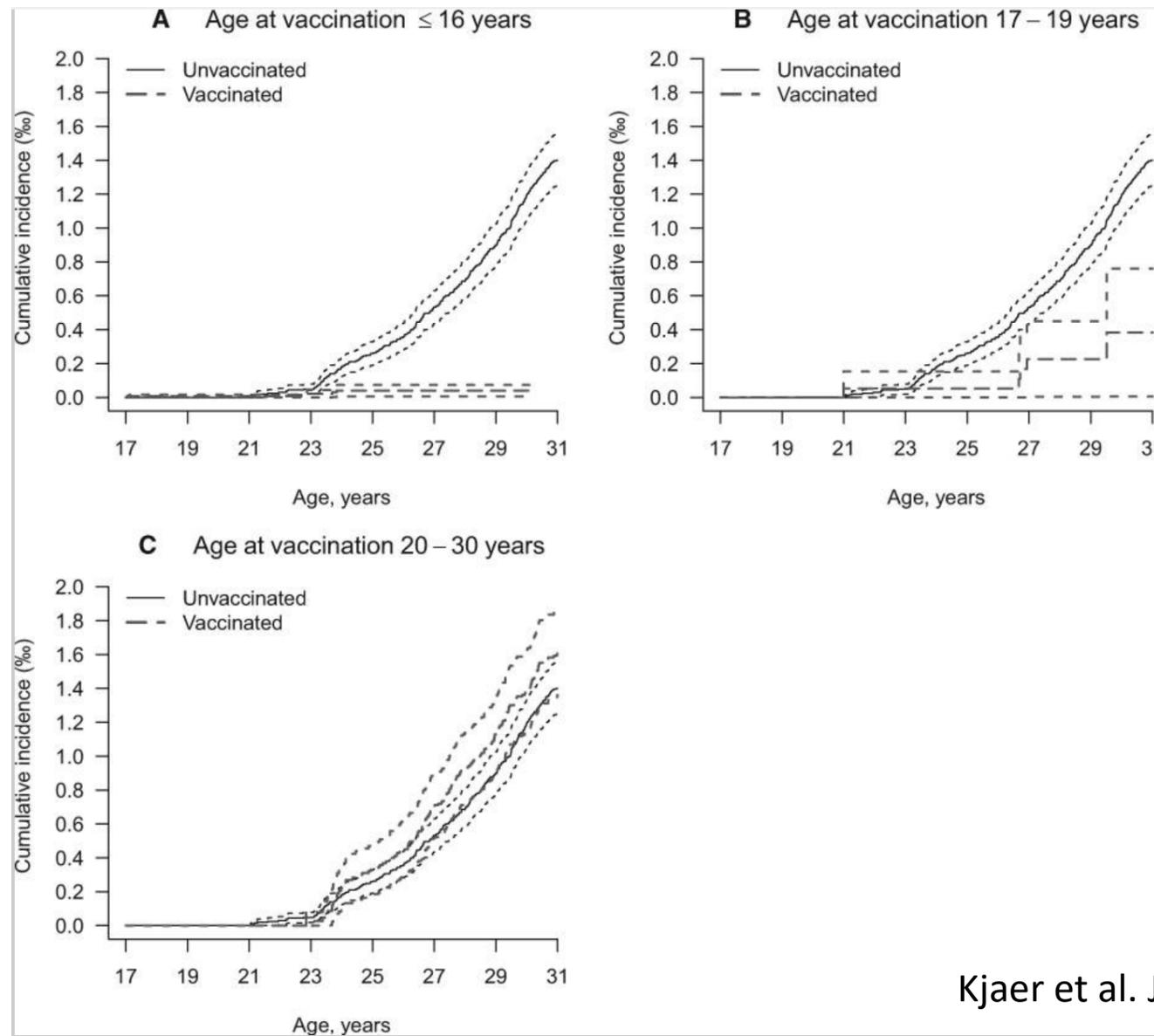
Figure 2: Cumulative incidence rates of cervical cancer and CIN3 by birth cohort

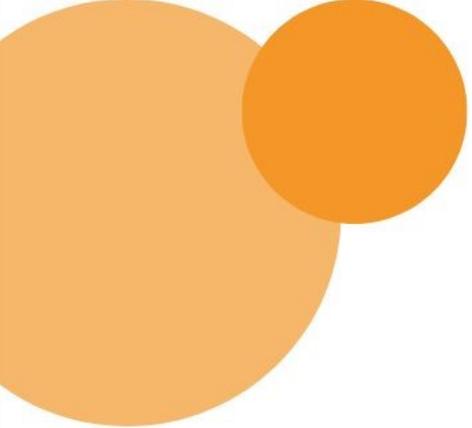
	Date of birth			
	May 1, 1989	Sept 1, 1990	Sept 1, 1993	Sept 1, 1995
Birth cohort	4	5	6	7
Age at first invitation to screening (years)	24-5	24-5	24-5	24-5
Offer of HPV vaccination	No	Yes	Yes	Yes
School years		12-13	10-11	8
Age (years)		16-18	14-16	12-13
Coverage*				
At least 1 dose		60.5%	80.1%	88.7%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





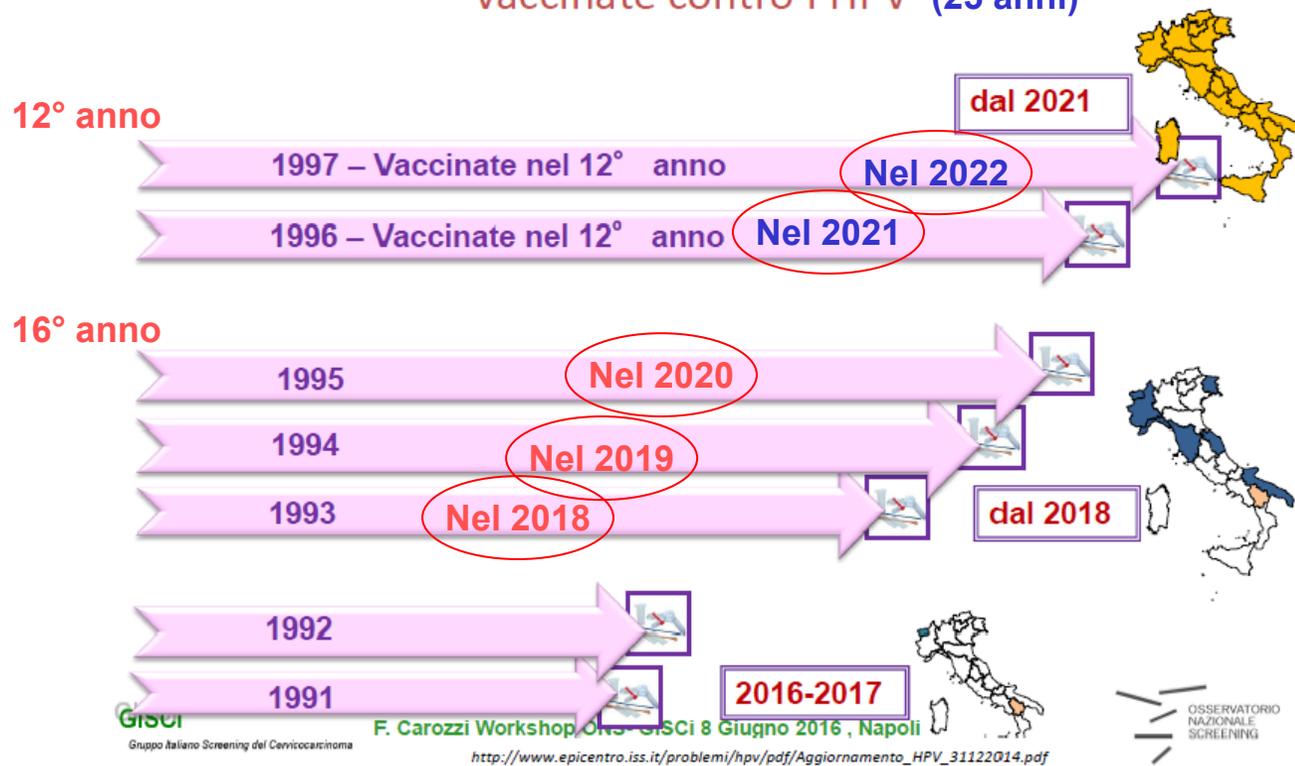
# Lo studio «consensus»

Efficacia e impatto della vaccinazione anti HPV

Paolo Giorgi Rossi e Marco Zappa

6 FEBBRAIO 2023

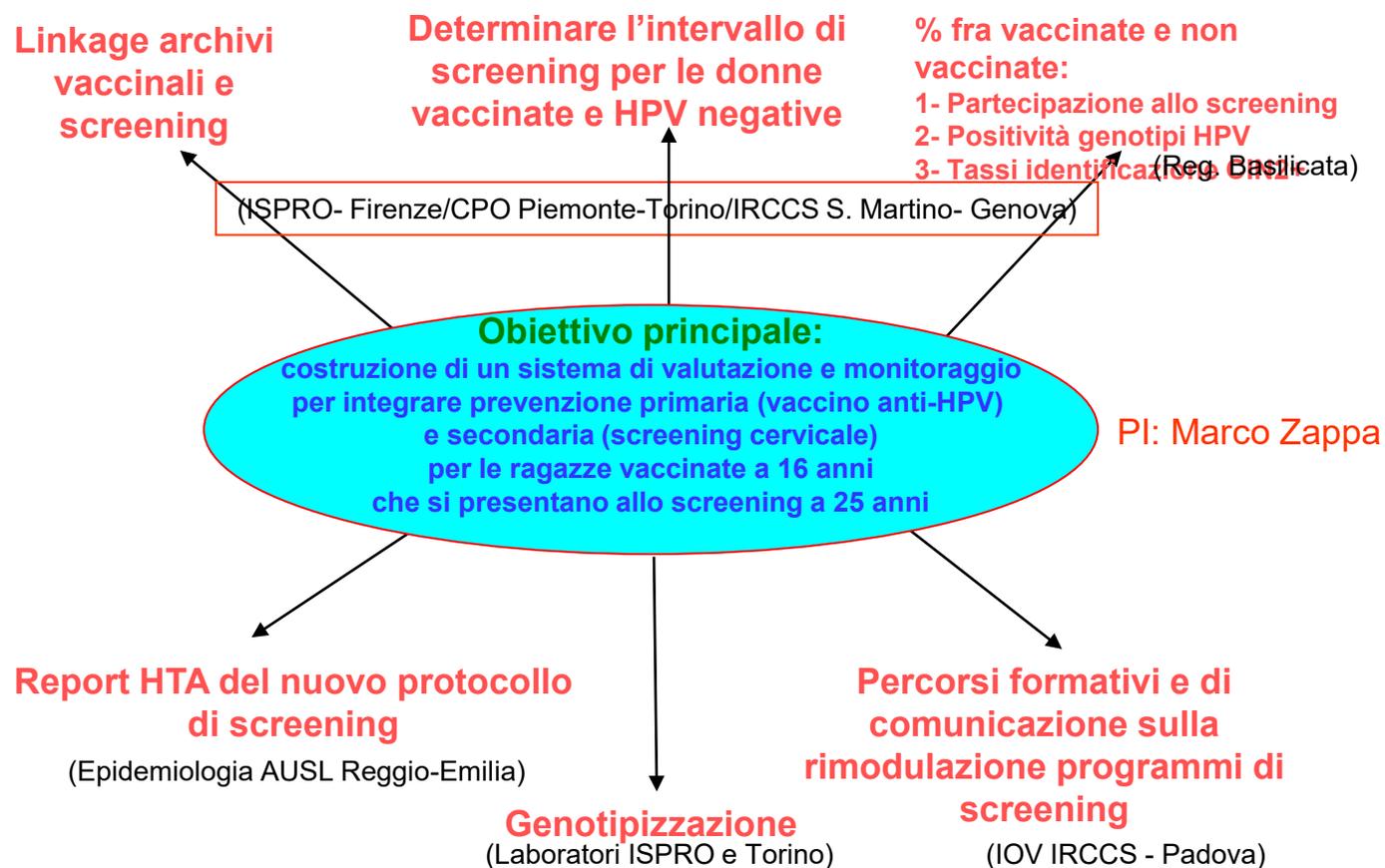
## Raggiungimento dell'età di screening delle coorti vaccinate contro l'HPV (25 anni)



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)	<b>35.2% (12495)</b>

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

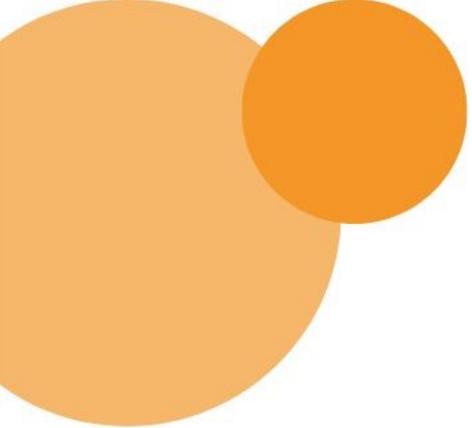
## Sintesi dei risultati

### ***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

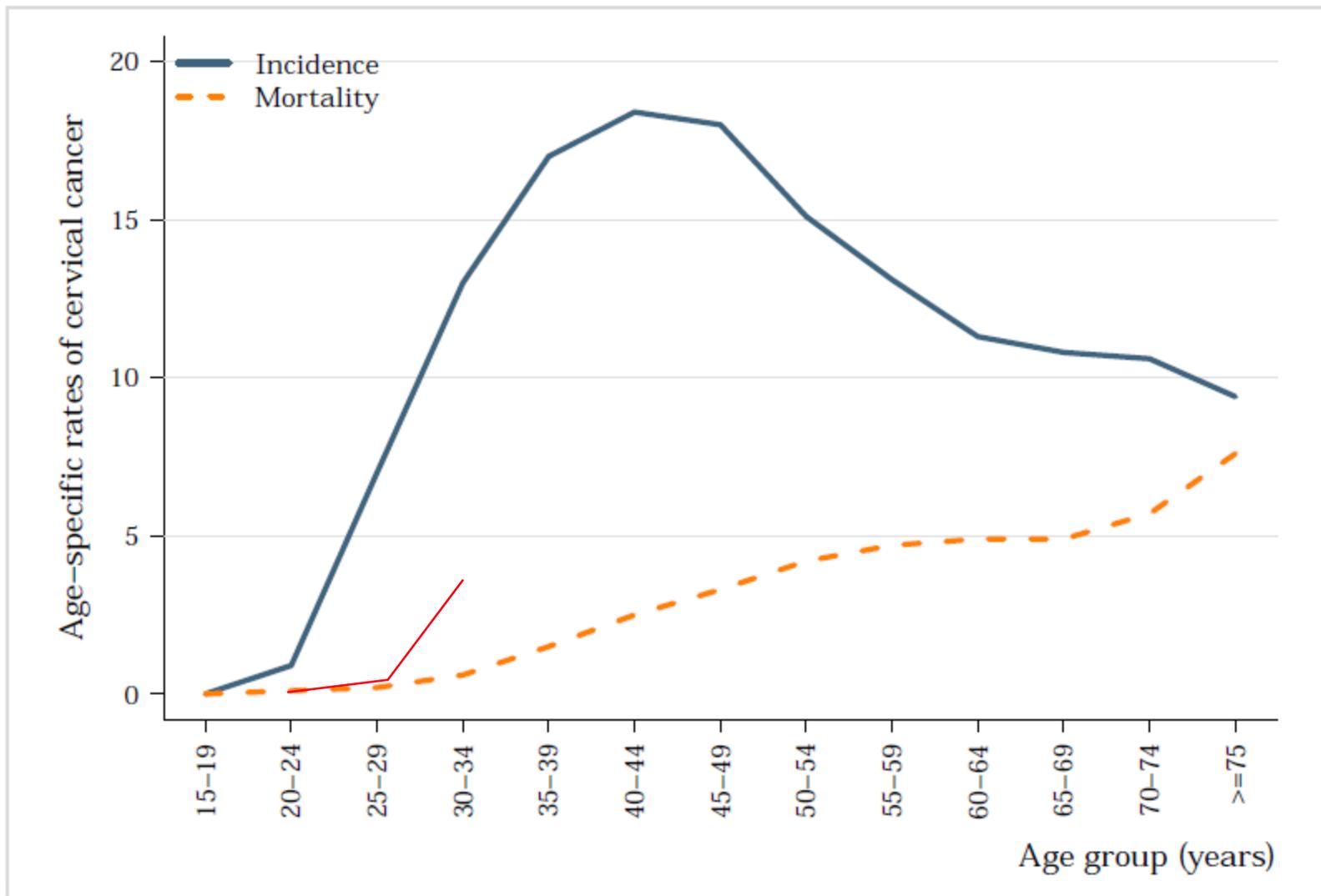
## 2.1. Quale età d'inizio

### 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**

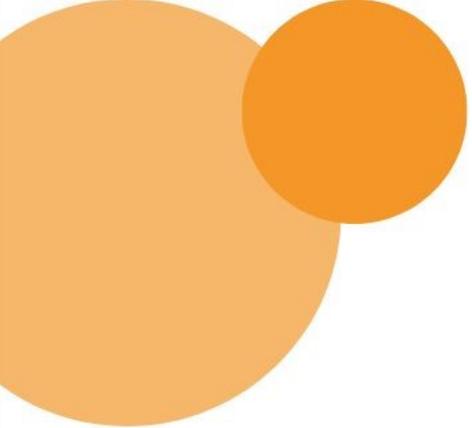
4) *Quali azioni da programmare da qui al 2021 per rendere operativamente possibile una reale integrazione tra prevenzione primaria e prevenzione secondaria?*

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