Azienda USL di Bologna

in collaborazione con
Regione Emilia-Romagna
Assessorato politiche per la salute

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

**La sorveglianza epidemiologica
dello screening dei tumori del collo dell'utero
nella Regione Emilia-Romagna**

Seminario di studio

Bologna, 29 marzo 2011

**Auditorium Regione Emilia-Romagna
Via A. Moro, 18 – Bologna**

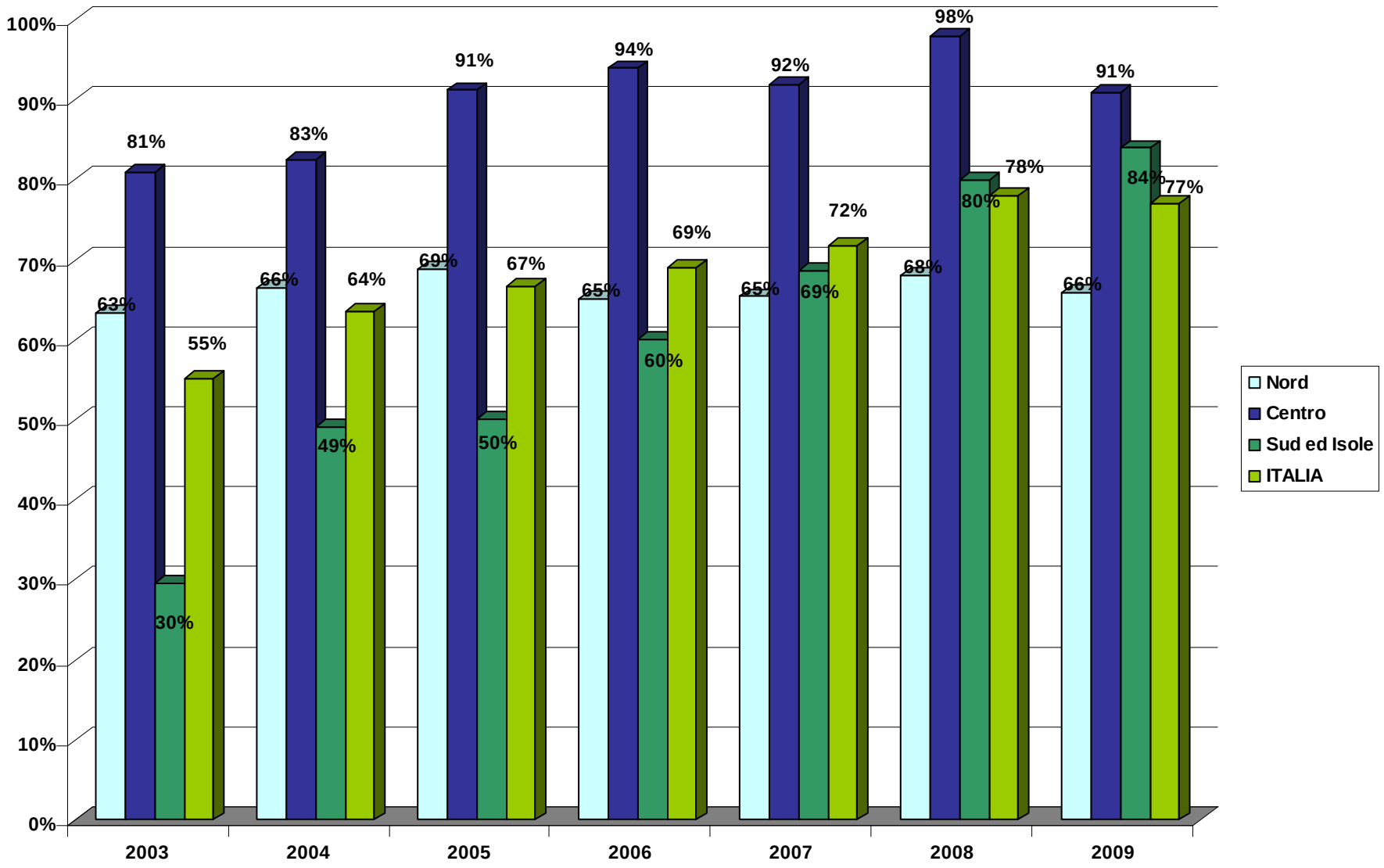
L'estensione e l'adesione ai programmi in Emilia-Romagna e in Italia

C. Naldoni

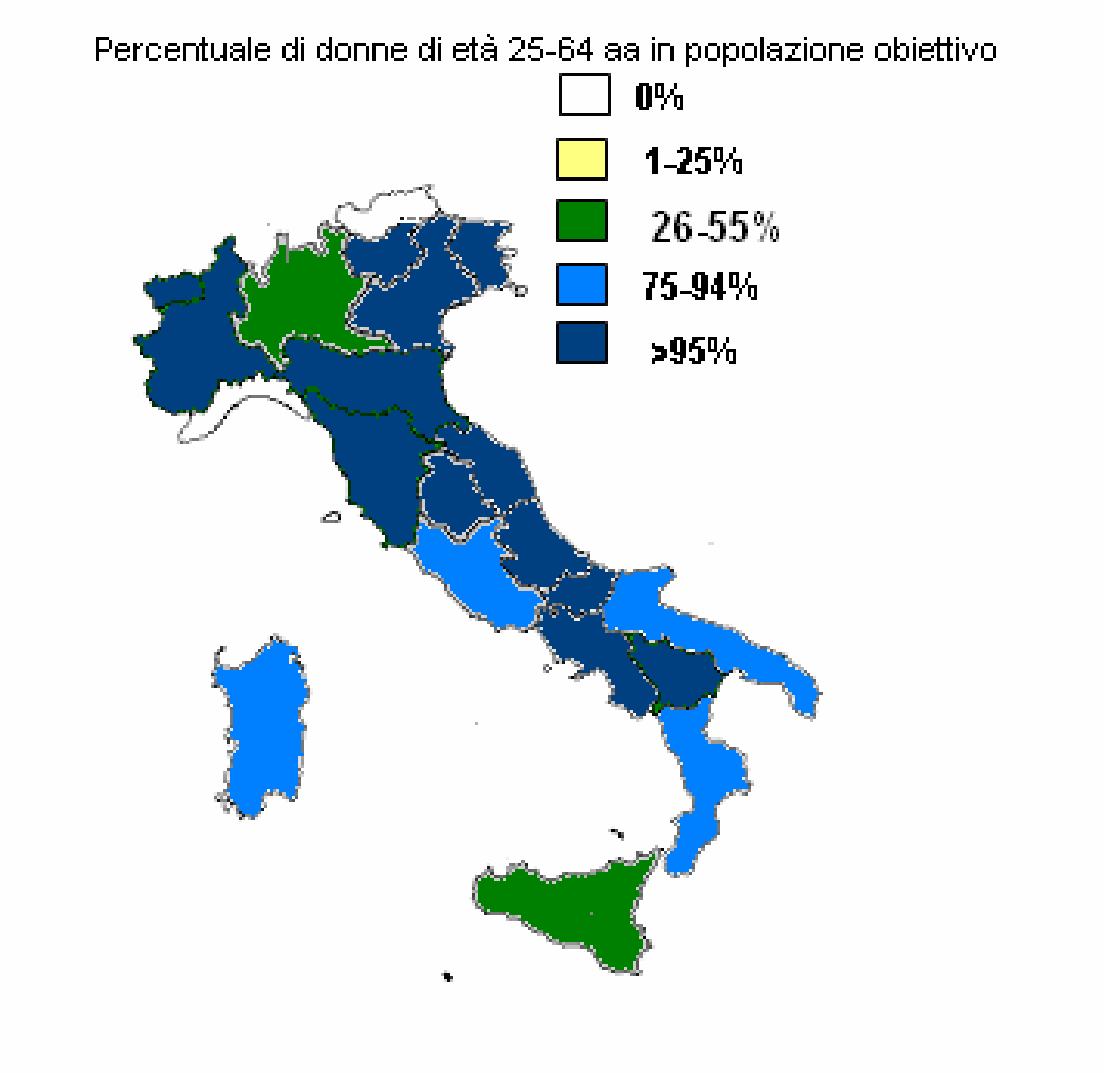
Screening per la diagnosi precoce dei tumori della cervice uterina

Test	Pap test
Età	25-64
Periodicità	3-5 anni
Efficacia	certa
Livello delle conoscenze	- studi caso-controllo
	- studi descrittivi
Riduzione della mortalità	>75%
Problemi	- sovradiagnosi
	- sovratrattamento
Questioni aperte	- test HPV (nuovo modello)
	- liquid-based cytology
	- lettura automatica
	- limiti di età

Estensione (Teorica= residenti ISTAT annuali 25-64/ popolazione obiettivo 25-64/) programmi di screening cervicale per zona geografica 2003-2009

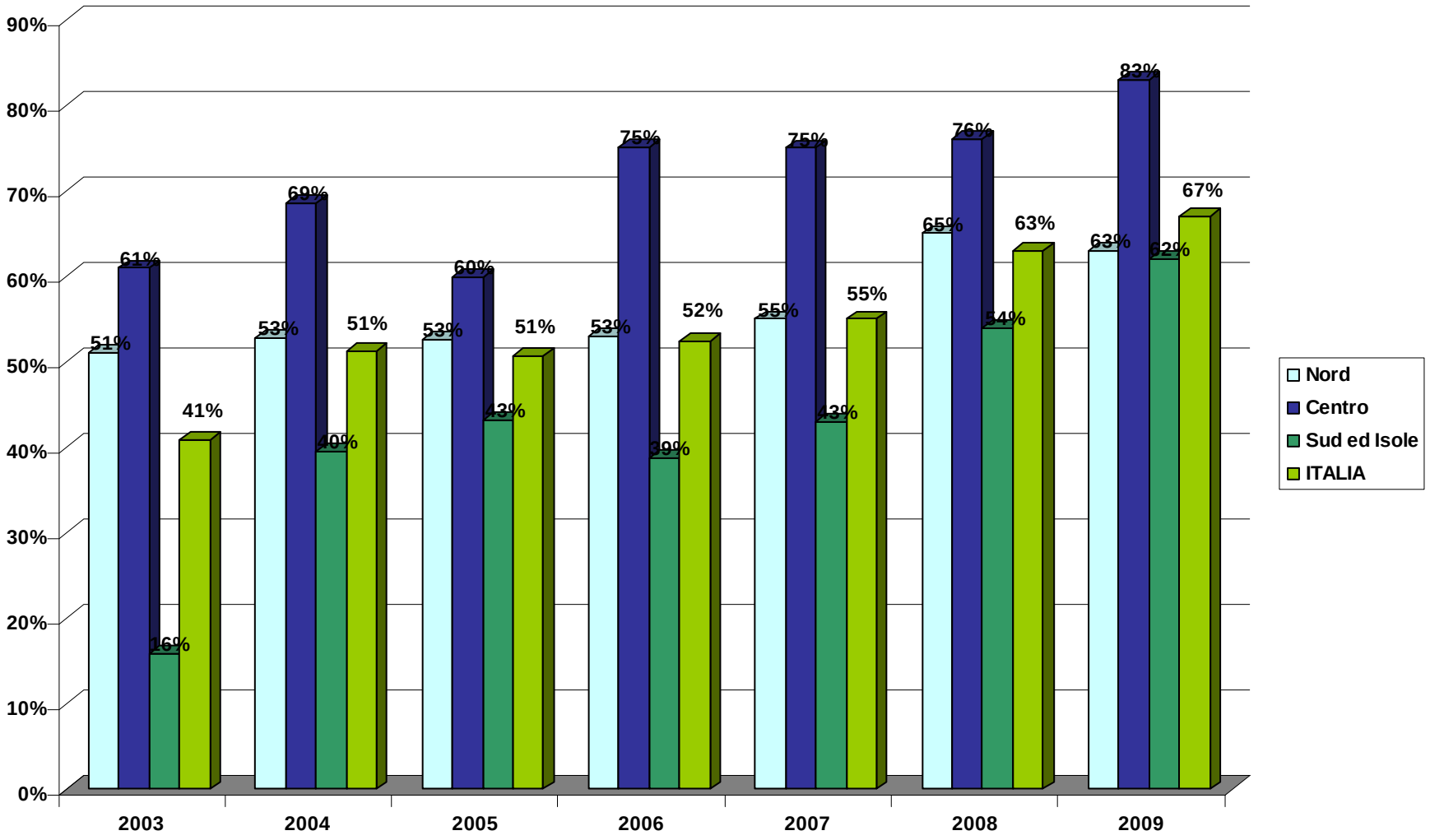


Percentuale di donne 25-64aa in popolazione obiettivo 2009



2009	Donne residenti 25-64 al 1 gennaio 2009 (ISTAT)	Donne in popolazione obiettivo 25-64	Donne in popolazione obiettivo 25-64
Piemonte	1238032	1238150	Attivazione Totale
Valle d'Aosta	35491	35491	Attivazione Totale
Liguria	441117	0	Non attivo
Lombardia	2748582	766925	27,9%
Prov. Aut. Bolzano	135151	0	Non attivo
Prov. Aut. Trento	142778	142759	Attivazione Totale
Friulia V.G.	342118	343353	Attivazione Totale
Veneto	1373165	1373165	Attivazione Totale
Emilia Romagna	1217726	1233815	Attivazione Totale
NORD	**7674160**	**5133658**	**66,4%**
Marche	430557	430557	Attivazione Totale
Toscana	1040622	1040622	Attivazione Totale
Umbria	248243	250500	Attivazione Totale
Lazio	1627775	1391769	85,5%
CENTRO	**3347197**	**3113448**	**91,1%**
Campania	1607473	1528198	95,1%
Abruzzo	370623	357288	Attivazione Totale
Molise	87115	85370	Attivazione Totale
Puglia	1140676	1065233	93,4%
Basilicata	161023	171306	Attivazione Totale
Calabria	551637	567734	Attivazione Totale
Sicilia	1385326	723480	52,2%
Sardegna	486822	374554	76,9%
SUD E ISOLE	**5790695**	**4873163**	**84,4%**
ITALIA	**16812052**	**13120269**	**77,5%**

Estensione (Effettiva= donne invitate 25-64/ residenti ISTAT annuali 25-64) programmi di screening cervicale per zona geografica 2003-2009



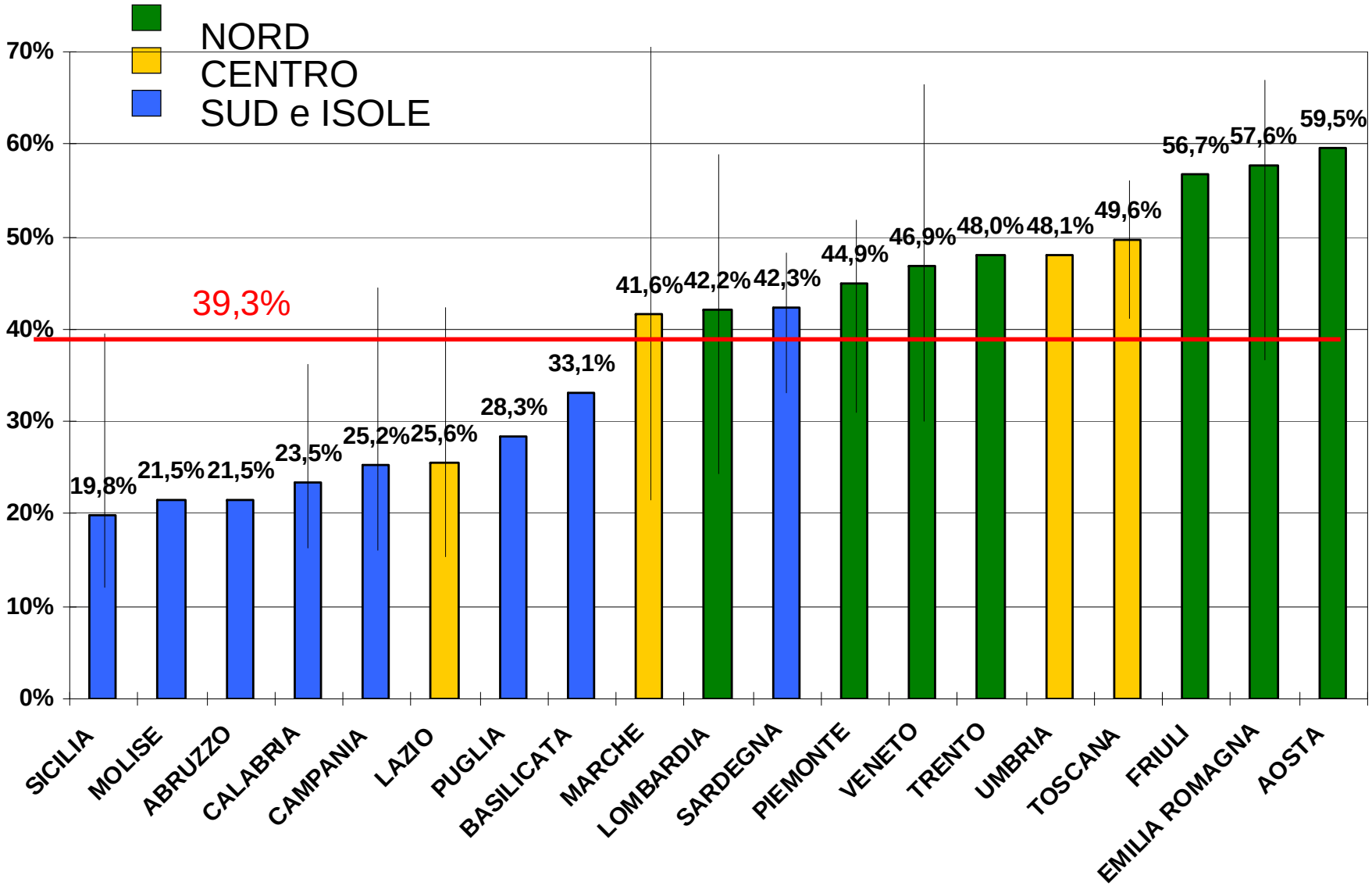
Adesione all'invito

Survey su attività
2007-2009

	2007	2008	2009
ITALIA	39.8%	39.7%	39.3%
NORD	46.9%	47.7%	49.2%
CENTRO	40.2%	40.2%	38.1%
SUD e ISOLE	27.1%	27.7%	26.8%

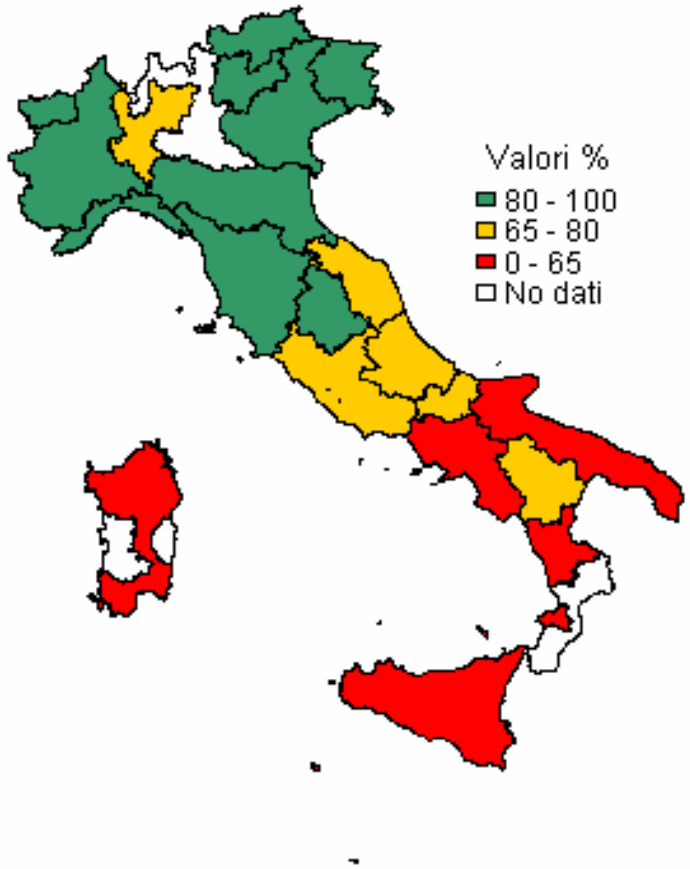
Adesione all'invito

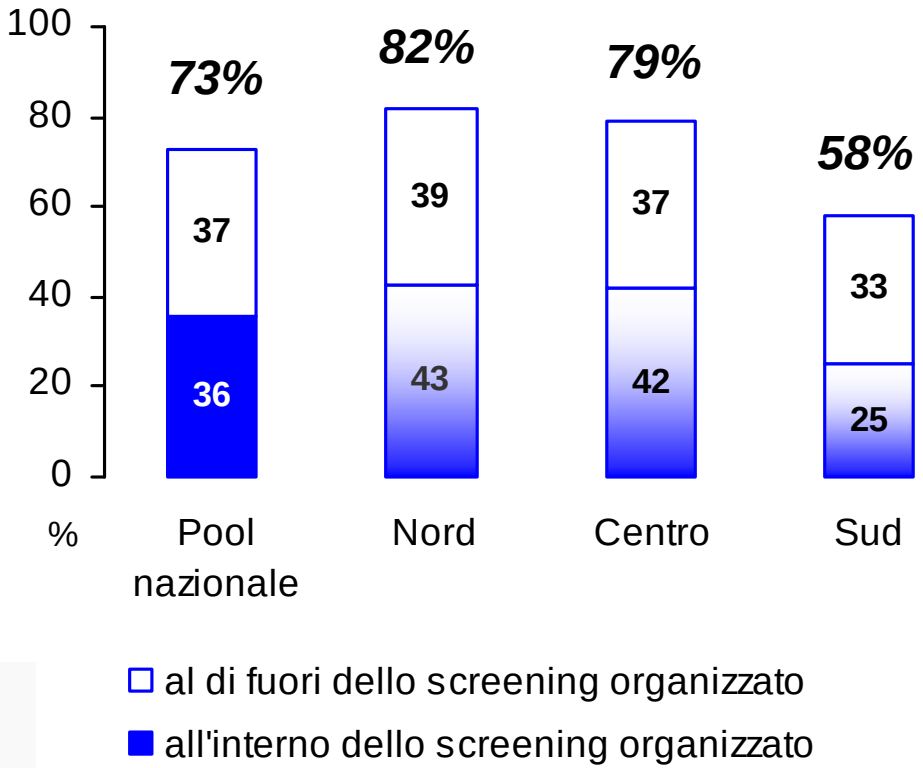
Survey su attività 2009



2009

Copertura del Pap test negli ultimi 3 anni donne 25-64enni (*n. 16.064)*



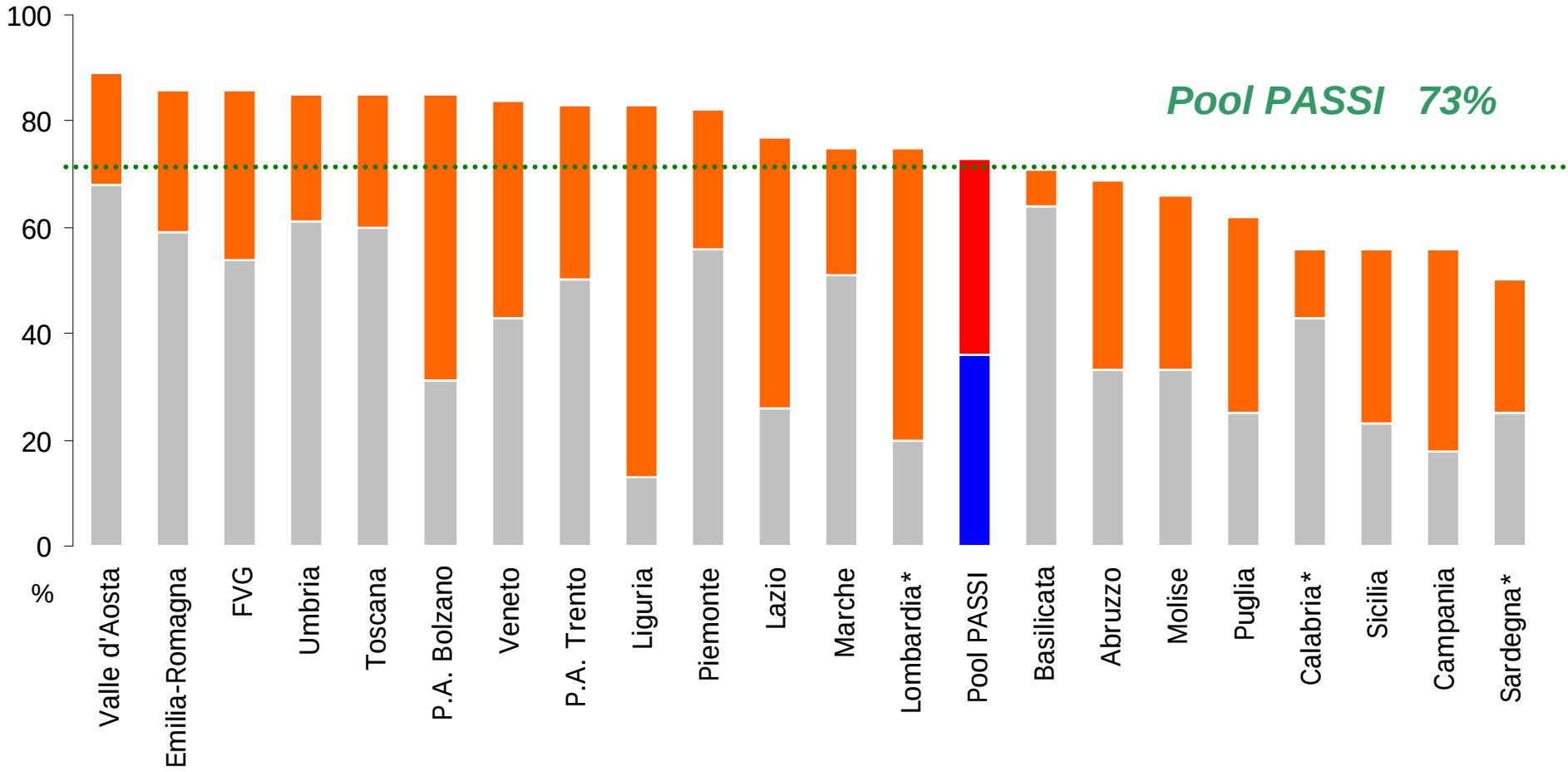


Pool nazionale 73%

Range: 50% Sardegna - 89% Valle d'Aosta

2009

Copertura del Pap test per regione donne 25-64enni (*n. 16.064)*



Di cosa stiamo parlando:
Nel 2009 in programmi di screening organizzati:

➔ **9.044.820 Persone invitate**
(*nel 2008* 8.368.580)
- 2.974.183 colon retto
- 2.523.580 mammografico
- **3.547.457 cervicale**

➔ **4.107.521 Persone esaminate**
(*nel 2008* 3.807.521)
- 1.412.772 colon retto
- 1.370.172 mammografico
- **1.393.243 cervicale**

➔ Tutte le Regioni (almeno parzialmente) coinvolte
➔ Oltre 300 programmi

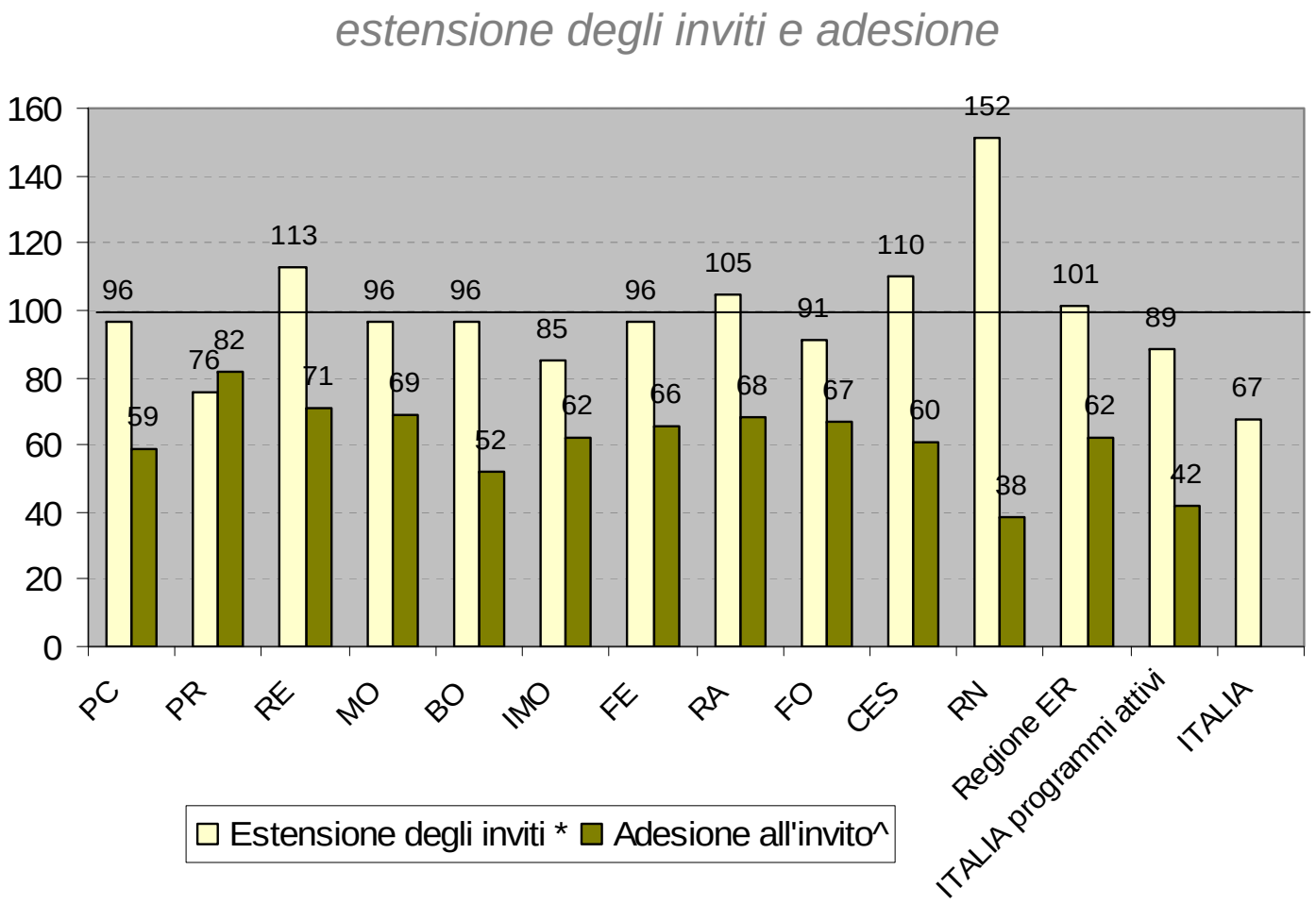
Nel round precedente in programmi di screening organizzati sono stati individuati e trattati

- 5.003 Carcinomi colorettali
- 24.824 Adenomi avanzati

- 11.707 Carcinomi mammari

- **11.518 Lesioni CIN2 +**

Programma di screening per la prevenzione dei tumori del collo dell'utero:



* corretta per donne escluse prima dell'invito e inviti inesitati

^ corretta per esclusioni dopo l'invito e inviti inesitati

Fonte : Osservatorio Nazionale Screening (dati provvisori)

Screening per la prevenzione e diagnosi precoce dei tumori del collo dell'utero

Rilevazione puntuale al 31/12/2010 - INDICATORI in %

RESIDENTI

	Allineamento del programma	Adesione grezza	Adesione corretta	Adesione all'invito corretta	Copertura documentabile del test	Copertura del test
PC	95,2	48,9	50,3	52,9	50,4	61,4
PR	93,0	54,1	59,4	64,3	59,4	64,2
RE	99,8	61,7	68,4	68,5	70,9	74,7
MO	100,0	60,3	65,2	65,3	65,8	70,9
BO	88,3	42,3	43,7	49,8	48,1	48,7
IMO	96,2	63,6	66,6	69,3	69,3	69,3
FE	98,0	56,2	59,8	61,1	59,8	60,7
RA	97,8	59,3	61,6	63,0	64,9	69,4
FO	80,1	46,6	48,3	60,9	51,6	54,2
CES	94,5	48,9	51,5	54,6	56,7	62,4
RN	99,4	50,0	56,4	56,7	56,9	57,7
RER	**95,1**	**53,4**	**56,9**	**60,1**	**59,0**	**62,5**

Screening per la prevenzione e diagnosi precoce dei tumori del collo dell'utero

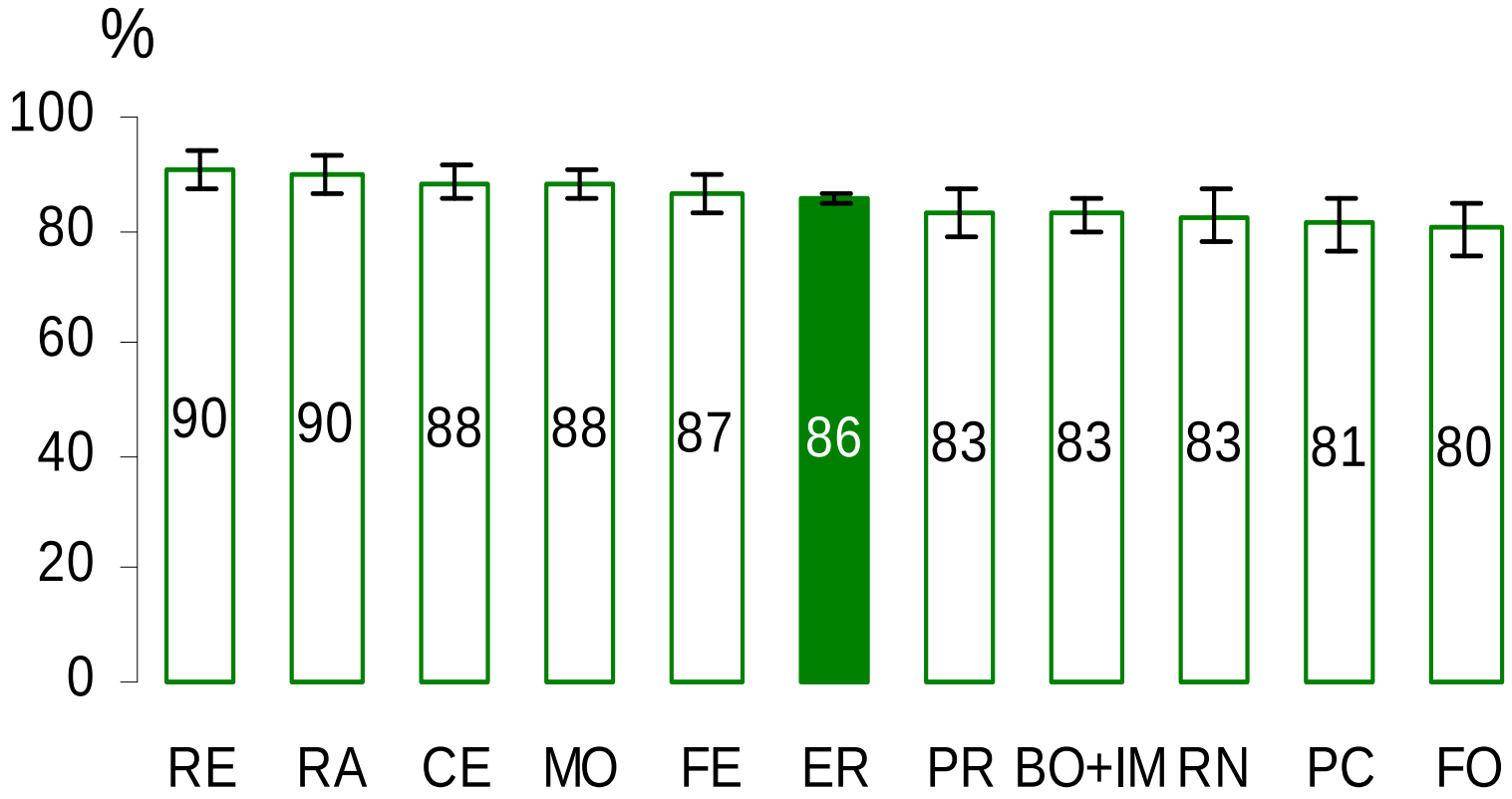
Rilevazione puntuale al 31/12/2010 - INDICATORI in %

DOMICILIATE						
	Allineamento del programma	**Adesione grezza**	**Adesione corretta**	**Adesione all'invito corretta**	**Copertura documentabile del test**	**Copertura del test**
PC	86,8	34,4	34,8	40,2	34,8	45,4
PR	93,8	30,2	34,4	37,1	34,5	35,1
RE	96,9	42,6	47,8	49,5	49,7	53,8
MO	100,0	39,8	44,1	44,1	44,3	47,4
BO	28,7	16,9	17,1	61,0	20,3	20,3
IMO	94,1	33,5	34,6	36,9	37,0	37,0
FE	79,3	42,5	49,1	64,5	49,1	49,2
RA	97,7	33,5	34,4	35,2	37,0	39,3
FO	62,5	24,9	25,4	41,1	27,5	28,9
CES	92,4	30,7	34,7	37,9	37,4	40,3
RN	96,3	28,3	30,5	31,8	30,8	31,2
RER	**70,7**	**28,3**	**30,0**	**43,4**	**31,8**	**33,2**

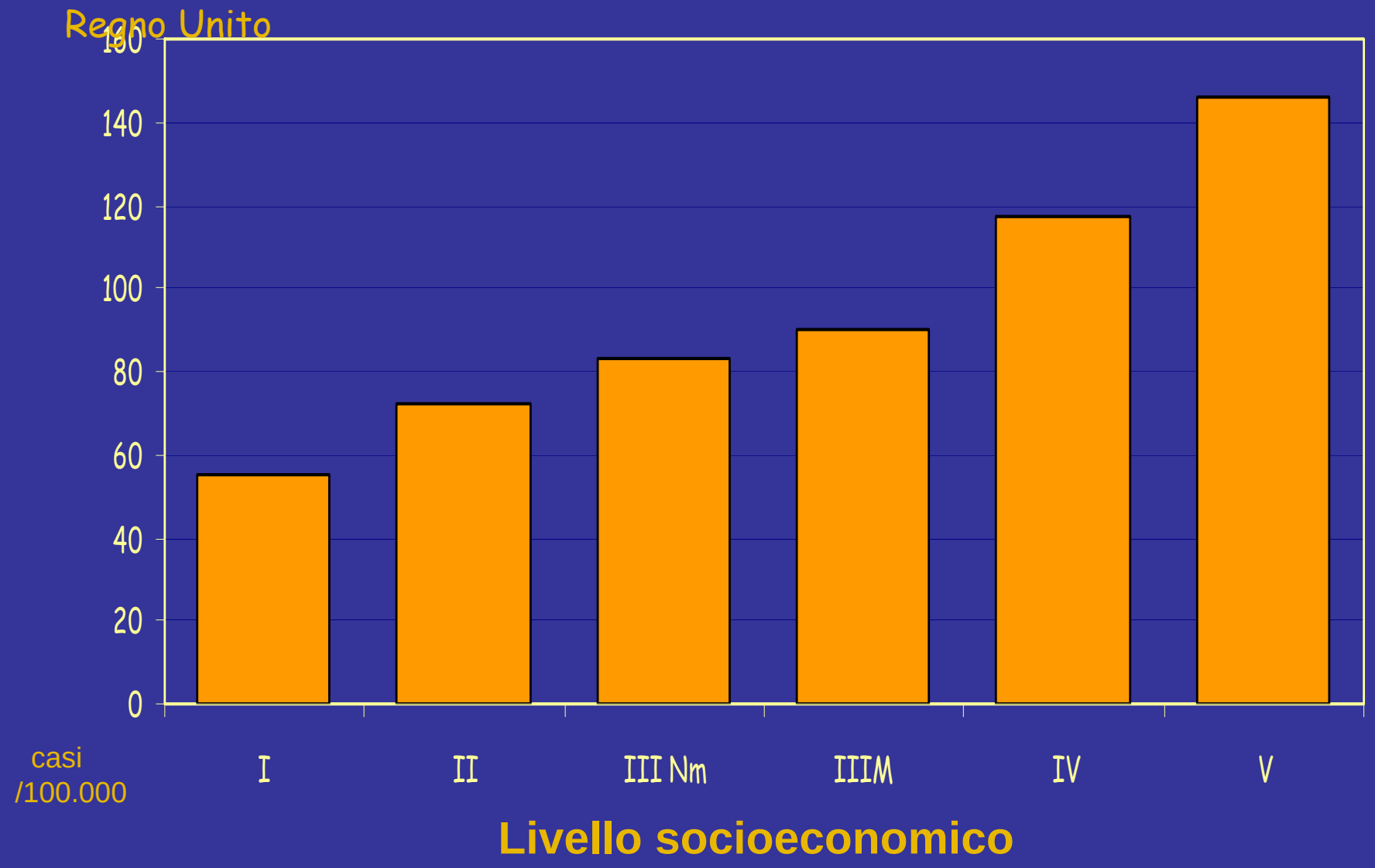
Aziende USL	Screening per la prevenzione dei t. del collo dell'utero											
	% avanzamento del programma*						% adesione all'invito**					
	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2004	2005	2006	2007	2008	2009
PIACENZA	111,3	44,6	107,9	90,2	99,3	96,3	53,7	51,7	42,0	49,8	58,5	59,0
PARMA	90,6	55,8	100,7	84,8	93,3	75,6	88,5	60,2	53,5	68,2	62,1	81,8
REGGIO EMILIA	117,1	105,9	95,5	115,8	116,5	112,7	61,5	61,0	60,8	65,5	71,4	70,6
MODENA	108,4	100,8	98,3	100,8	117,7	96,4	68,1	61,4	56,9	67,2	63,2	69,0
BOLOGNA	96,0	75,8	77,8	104,4	97,6	96,3	56,7	50,7	45,3	44,6	52,1	51,7
IMOLA	144,5	92,5	80,6	100,5	110,2	84,9	70,0	63,1	66,4	60,8	67,5	62,0
FERRARA	101,9	88,1	94,3	96,3	93,4	96,3	54,0	55,2	50,5	63,4	66,7	65,8
RAVENNA	97,3	81,6	96,8	115,0	117,3	104,8	58,8	56,9	54,7	55,5	47,8	68,0
FORLÌ	74,0	70,4	96,0	74,8	79,6	91,0	44,7	45,0	47,0	47,9	62,8	67,1
CESENA	81,4	96,1	85,5	115,7	136,4	114,2	53,4	55,1	47,5	47,4	58,5	57,9
RIMINI	109,0	64,9	120,9	96,5	96,3	151,6	51,9	66,0	35,3	47,3	71,0	38,2
TOTALE REGIONE	**102,2**	**79,4**	**94,6**	**101,1**	**105,4**	**101,2**	**61,4**	**57,1**	**50,8**	**57,2**	**60,9**	**61,9**

2007-09

Copertura del Pap test negli ultimi 3 anni
Emilia-Romagna donne 25-64enni *(n. 4.202)*



Incidenza di carcinoma della cervice uterina per livello socioeconomico

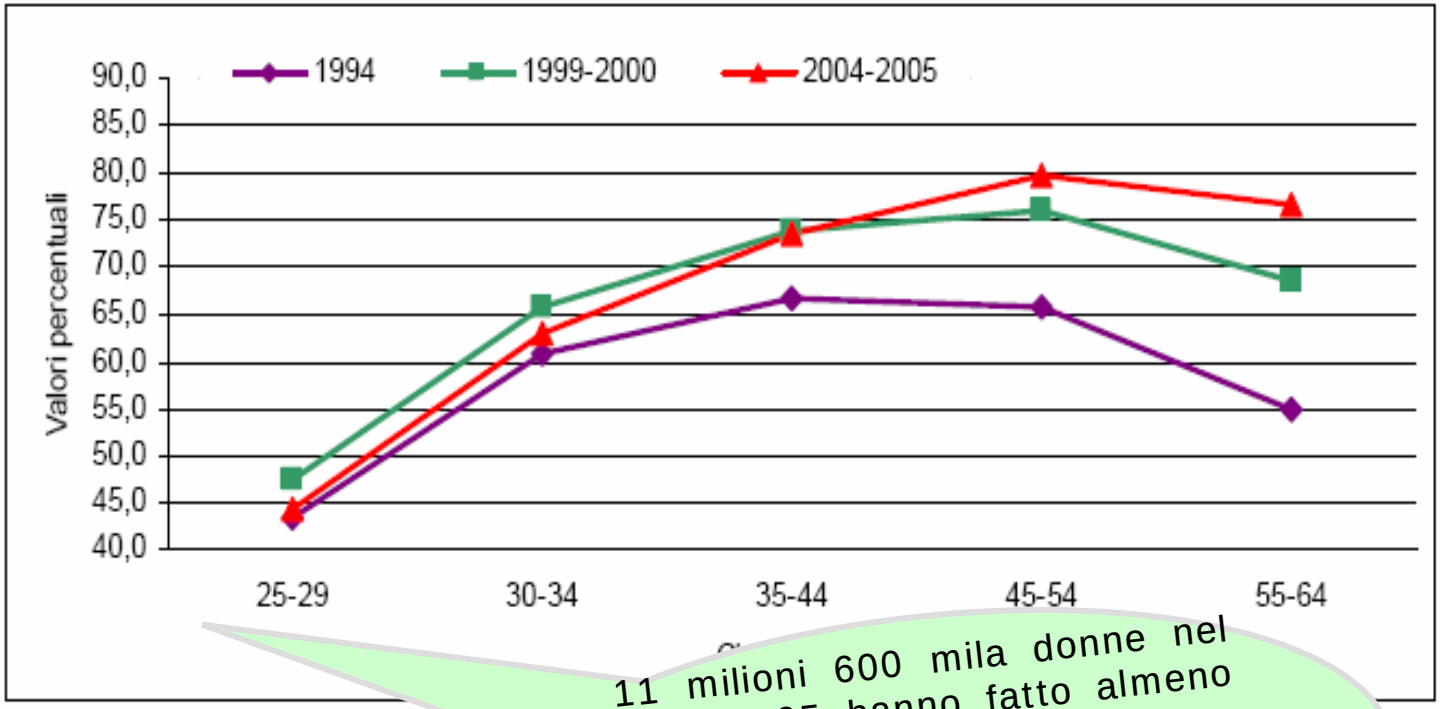


Donne (%) di età 25-64 che, in assenza di sintomi o disturbi, si sono sottoposte a Pap-test, per macro-aree. Anni 1999-2000 e 2004-2005.
Fonte indagine ISTAT "Multiscopo sulle famiglie 2005" (modificata)

	1999-2000	2004-2005	Differenza
Italia Nord-Occidentale	76,9%	79,5%	+ 2,6%
Italia Nord Orientale	81,7%	85,1%	+ 3,4%
Italia Centrale	75,6%	78,1 %	+ 2,5%
Italia Meridionale	50,5 %	52,5 %	+ 2,0%
Italia Insulare	53,3 %	52,0 %	- 1,3%
Totale	68,7 %	70,9 %	+ 2,2%

Indagine ISTAT "Multiscopo sulle famiglie 2005" sulle condizioni di salute e ricorso ai servizi sanitari
UTILIZZO DEL PAP TEST

Grafico 1- Donne di 25-64 anni che in assenza di sintomi o disturbi si sono sottoposte a pap test. Anni 1994, 1999-2000 e 2004-2005 *(per 100 donne della stessa classe di età)*



11 milioni 600 mila donne nel 2004-2005 hanno fatto almeno una volta nel corso della vita un pap test (70,9% della popolazione femminile della stessa età)

ONS 2007

Donne (%) di età 50-69 che, in assenza di sintomi o disturbi, si sono sottoposti a pap test , secondo chi ha consigliato l'ultimo controllo Anni 1999-2000 e 2004-2005. Fonte multiscopo ISTAT (modificata)

	Propria Iniziativa	Consiglio MMG	Consiglio Specialistica	Programma Screening	Totale
Laurea e Diploma Superiore	44,8%	8.4%	29,4%	17.1%	100%
Licenza Media	41,2%	11,7%	25.8%	21,1%	100%
Licenza elementare o niente	32.9%	18,9%	22,9%	25,0%	100%
Totale	41,3%	11.6%	26,8%	20,1%	100%

PERIODICITA' PAP-TEST

(indagine multiscopo ISTAT)

- **ALMENO UNA VOLTA/ANNO:**

1999-2000	**44.4%**
2004-2005	**39.3%**

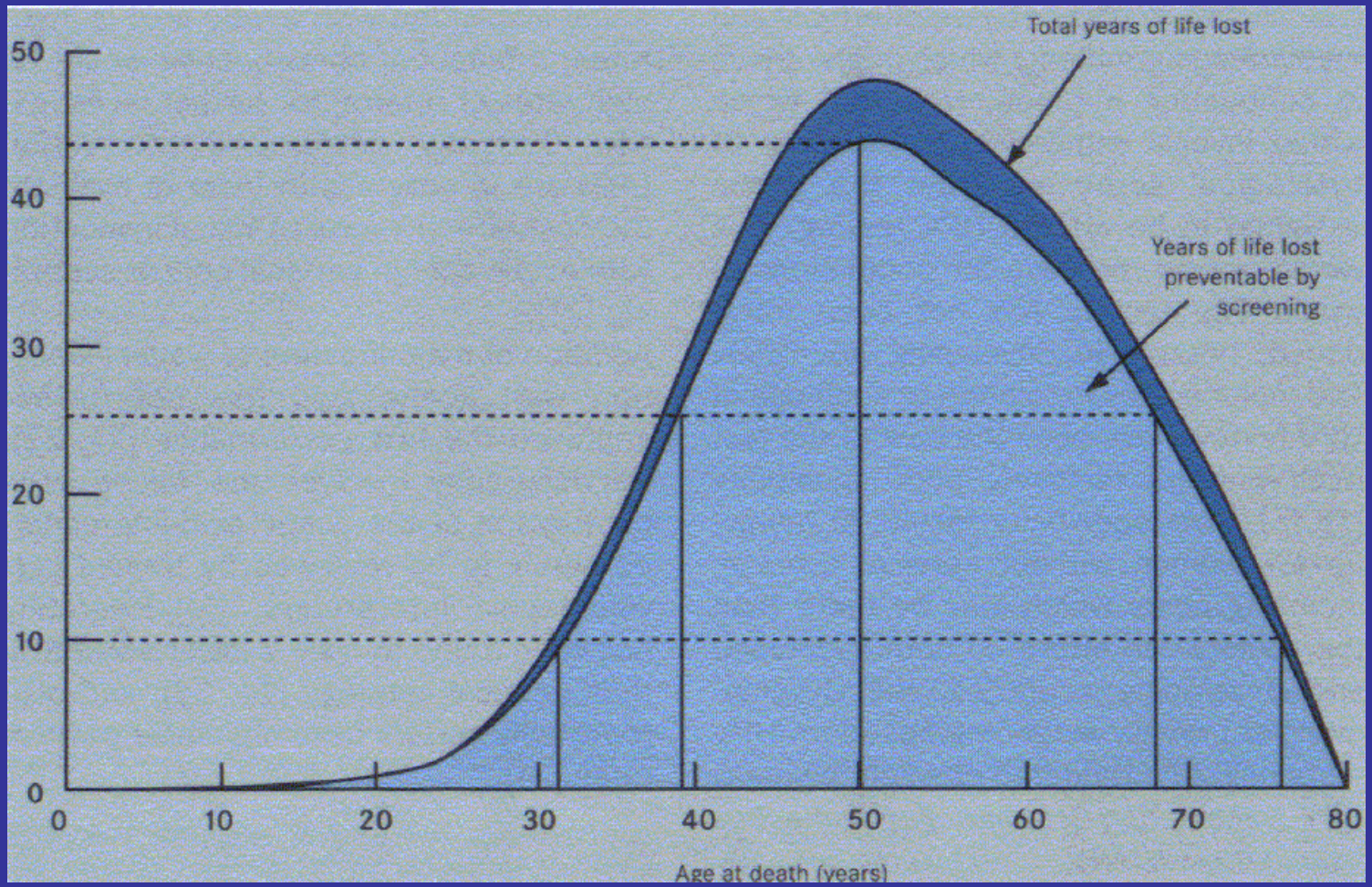
- **OGNI 2 ANNI:**

1999-2000	**30.6%**
2004-2005	**34.2%**

- **OGNI TRE ANNI:**

1999-2000	**10.5%**
2004-2005	**13.7%**

Life years lost as a result of cervical cancer mortality x 10.000 women, in a population without screening programme (dark blue plus light blue). If screening is implemented, many of these deaths can be prevented; at the peak (age 50), 44 years of life may be gained x 10.000 women screened (light blu).



Il rischio nella vita di cancro cervicale è stimato del 1,38% in assenza di screening e di vaccino, si riduce a 0,65% con Pap test triennale; con il vaccino (somministrato a 11 anni, copertura 100%) si stima un rischio di 0,63%; rischio ridotto a 0,30 nelle vaccinate che fanno HPV test e triage con pap test ogni 5 anni

Rapporto Istisan 10/25

Il rischio cumulativo stimato

per le donne ultracinquantenni

che hanno eseguito almeno 4 Pap-test negativi

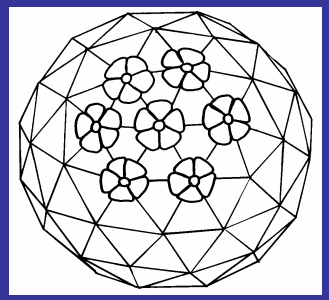
è pari allo 0,23%

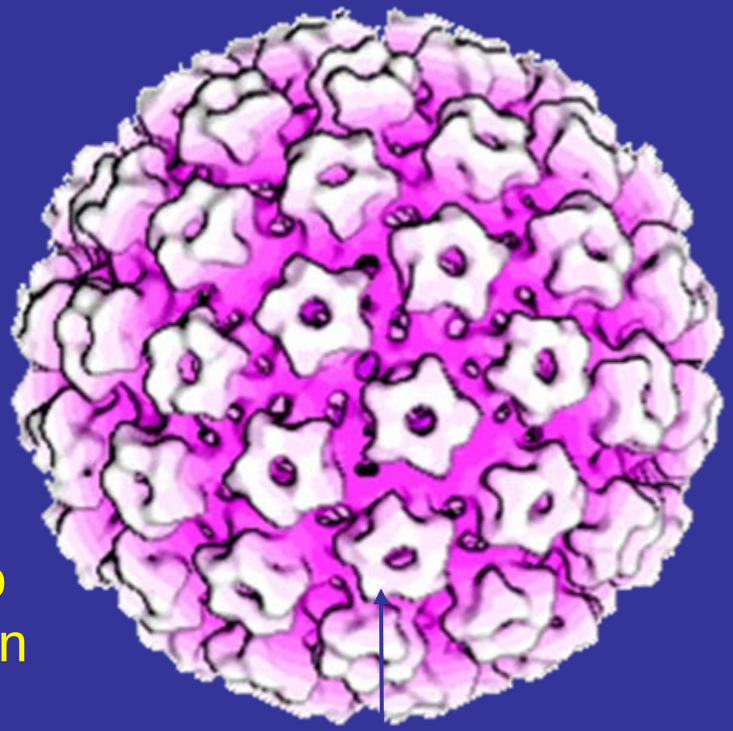
(0,36% con 1, 2 o 3)

N. Segnan- CPO 2006

Composizione del vaccino anti-HPV 16-18

Schema di
HPV virus-like particles (VLPs)





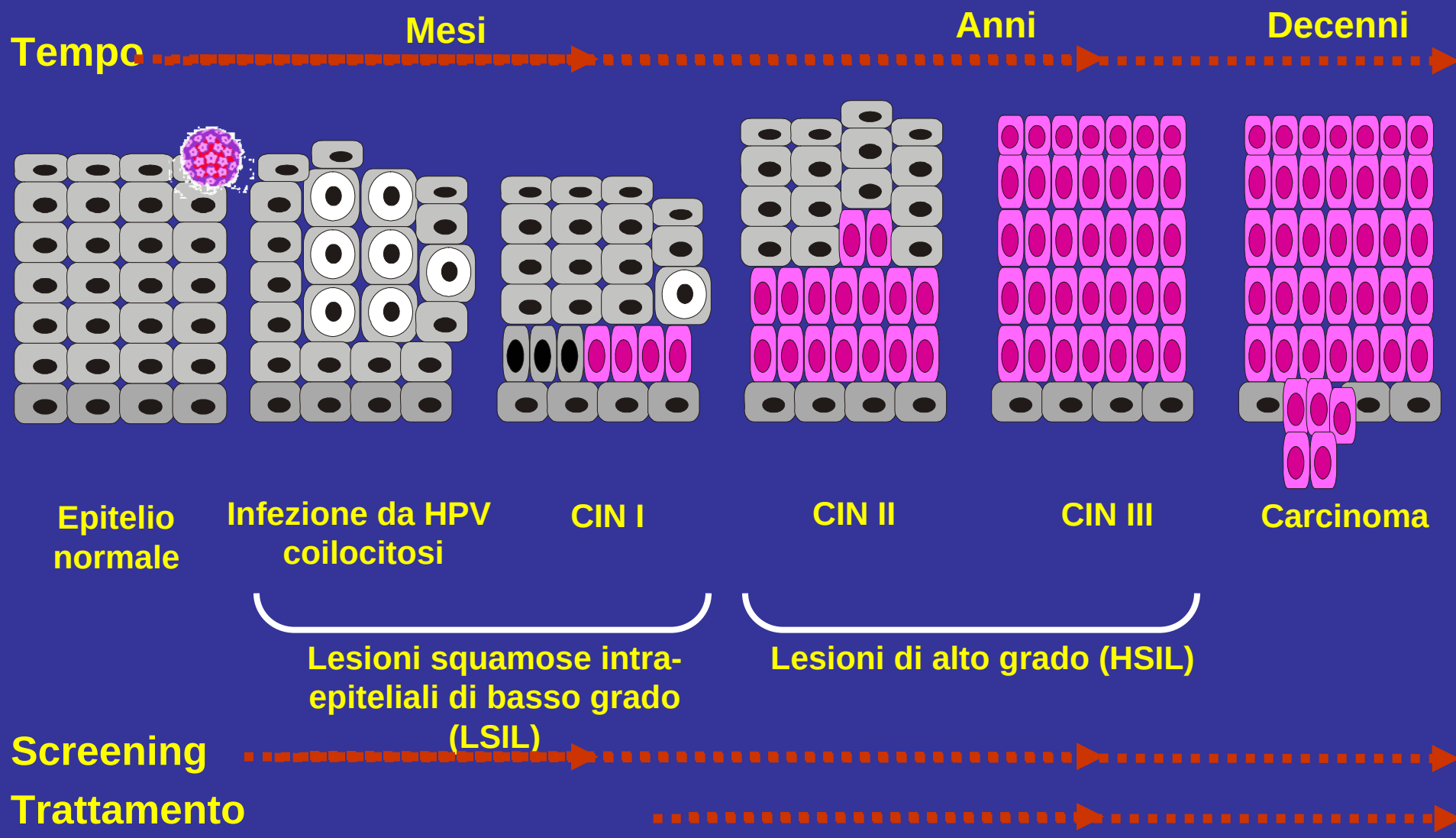
- Assomiglia ad una particella virale

Autoassemblaggio dei pentameri in VLPs

- Non infettante, per assenza di DNA

Pentamero: 5L1 + 1L2

Progressione della malattia



Cancro cervice uterina: nuovi orizzonti per la sorveglianza

- HPV causa necessaria ma non sufficiente
- Due nuovi presidi per la prevenzione:
  - test HPV
  - vaccino
- Nuovi bisogni conoscitivi (oltre incidenza, mortalità e sopravvivenza):
  - Prevalenza di infezione hrHPV
  - Ceppi circolanti nella popolazione sana, nelle lesioni
  - Incidenza lesioni pre-invasive

Strategie di utilizzo del test HPV nello screening attualmente

1. Triage dell’ASCUS.
2. Follow-up post trattamento.
3. Triage LSIL (nelle donne maggiori 35 aa).

Studio NTCC
sensibilità relativa di HPV (2 RLU) vs. citologia

Donne 35-60 fase1 (1) (HPV+: colposcopia)	**1.41 (0.98-2.01)**
Donne 35-60 fase2 (2) (HPV+: colposcopia)	**1.81 (1.20-2.72)**
Donne 25-34 fase 1 (3) (HPV+: colposcopia se citologia ASCUS+ o infezione persistente)	**1.58 (1.03-2.44)**
Donne 25-34 fase 2 (2) (HPV+: colposcopia)	**3.45 (2.08-5.74)**

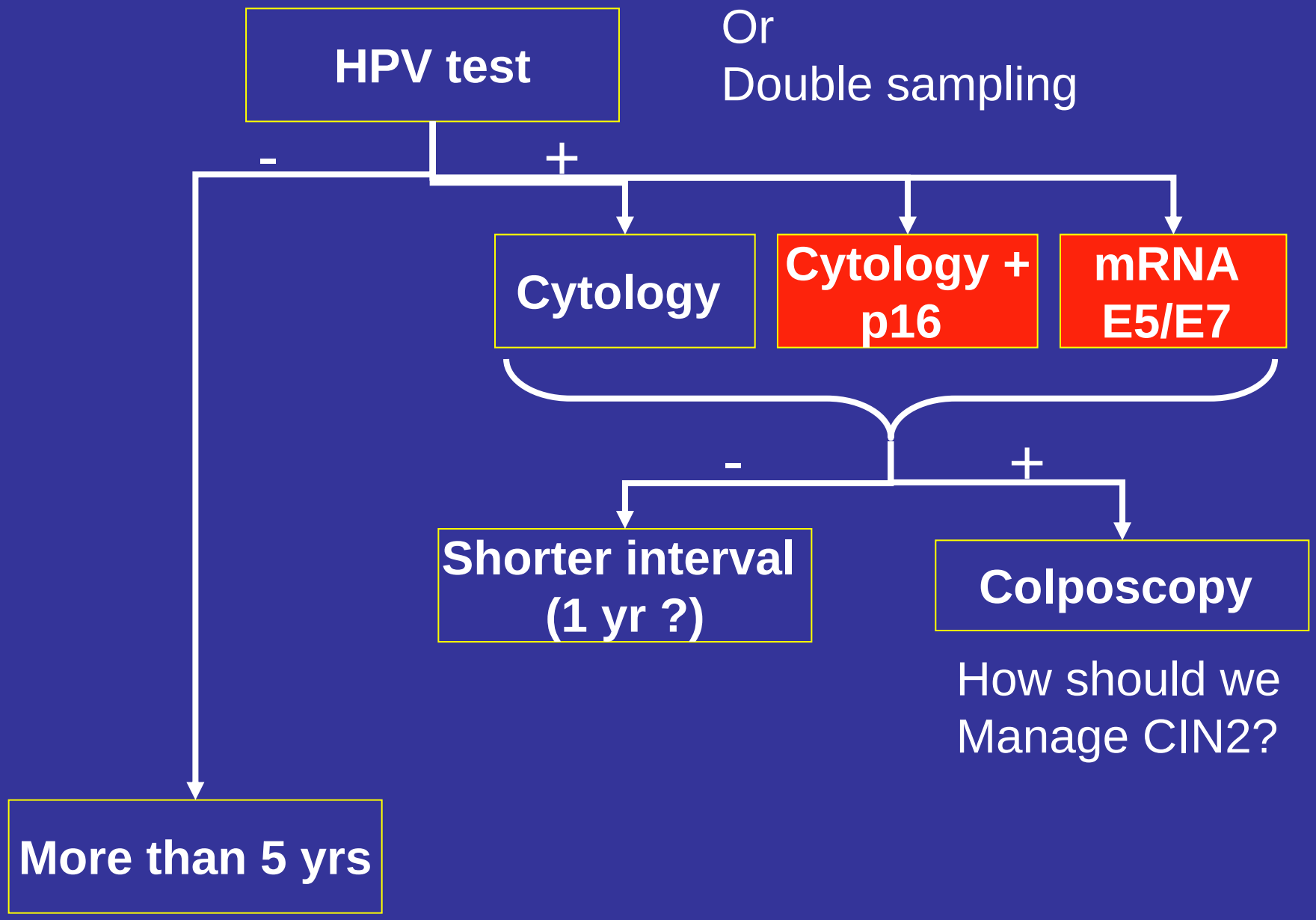
Ronco et al. J.Natl Cancer Inst 2008

Test HPV: quale soglia?

- La valutazione del test HPV è stata fatta principalmente adottando la soglia di positività consigliata dalla ditta (1pg/ml).
- Dati preliminari suggeriscono che alzando la soglia si riduce il recall rate, perdendo poche lesioni

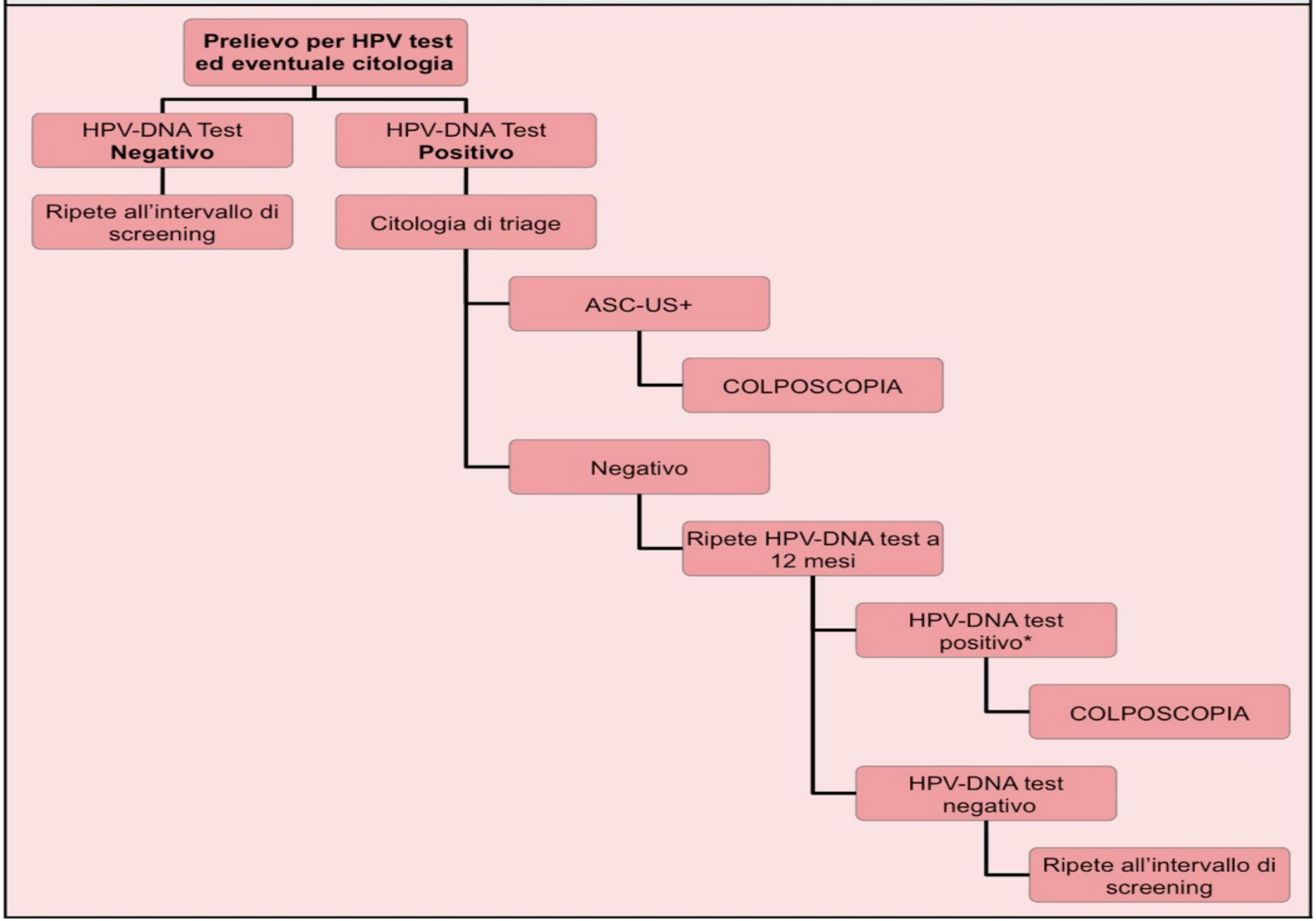
	Recall rate	Detection rate	Valore predittivo positivo
1 pg/ml	7,3	0,46	6,3
2 pg/ml	5,6	0,45	8,0
10 pg/ml	3,5	0,41	11,9

Using LBC sample
Or
Double sampling



How should we
Manage CIN2?

L'algoritmo per lo screening per il cancro della cervice uterina con l'impiego del test HPV come esame di primo livello



RAGIONEVOLE FUTURA STRATEGIA NELLO SCREENING PRIMARIO (parere del tutto personale)

Donne fra i 30-35 ed i 64 anni (o i 50 se 4 pap-test negativi precedenti)

- HPV test (a 2pg/ml di cut-off) come Screening primario
- Citologia come triage se HPV test risulta positivo
- Colposcopia se entrambi i test risultano positivi
- Ripetizione HPV test a 12 mesi se Citologia negativa e colposcopia in caso di nuova positività
- Allungamento intervallo di Screening se HPV test risulta negativo (fino a 5-6 anni)

RAGIONEVOLE FUTURA STRATEGIA NELLO SCREENING PRIMARIO (parere del tutto personale)

Donne fra i 25 ed i 30-35 anni

- HPV test (a 5 o 10 pg/ml di cut-off) come Screening primario
- Citologia come triage se HPV test risulta positivo
- Colposcopia se entrambi i test risultano positivi
- Ripetizione del test HPV a 12 mesi se Citologia negativa e colposcopia se HPV test di nuovo positivo
- Allungamento intervallo di Screening se HPV test risulta negativo (fino a 5-6 anni)

RAGIONEVOLE FUTURA STRATEGIA NELLO SCREENING PRIMARIO (parere del tutto personale)

Possibile alternativa donne fra i 25 ed i 30-35 anni

- HPV test (a 5 o 10 pg/ml di cut-off) come Screening primario
- Ripetizione dell'HPV test ad un anno se positivo
- Colposcopia se persistenza di positività
- Allungamento intervallo di Screening se HPV test risulta negativo (fino a 5-6 anni)

NELLO SCREENING PRIMARIO

Alternativa proposta da alcuni: donne fra i 25 ed i 30-35 anni

- Pap-test triennale come Screening primario
- Colposcopia se positivo

- **Alle età più giovani l’invio diretto in colposcopia di tutte le donne HPV positive può portare all’individuazione di un grande numero di lesioni spontaneamente regressive - quindi a sovratrattamento – e dovrebbe essere evitato**

- **Triage con citologia strettamente necessario alle età più giovani**
- **Cut off di positività HPV test più elevato**

What will change in the vaccine era?

1. *"Vaccination and cytologic screening are complementary strategies … we will need both"* *(X. Bosch Br J Cancer 2008)*
2. *"An effective screening program will be a prerequisite for the evaluation of hpv vaccines"* *(S.Franceschi, 2000)*
3. *"How to most efficiently carry out cervical cancer screening in the era of vaccination is unclear"* *(N.Kiviat, 2008)*
4. *"The best blend of vaccination and screening/management tools is not obvious"* (*M.Schiffman, 2007)*

Le incertezze per le strategie future

Prevalenza di HPV:

Modifica comportamento altri virus HPV?

Forte riduzione della prevalenza di 16/18?

Screening:

Pap test (auto prelievo)

HPV test (quale soglia di positività)?

Sovradiagnosi e sovratratamento nelle giovani

Vaccino:

Durata della protezione?

Modifiche dei costi?

Donne vaccinate:

Coorti e occasionali. Quante? Quali?

Con che protezione?

Quale propensione per altri screening per CC?

Lo scenario è in continuo divenire

Considerazioni conclusive

- Particolarmente difficile pensare a una rimodulazione di uno screening che già funziona, ma necessario.
- Vaccinazione molto cost-effectiveness (e molto equalitaria) se integrata con i programmi di screening
- Nelle vaccinate allungare l'intervallo di screening non dovrebbe far aumentare i cancri intervallo. (Khan et al. 2007).

  HPV 16-18 (più alta probabilità di progressione)

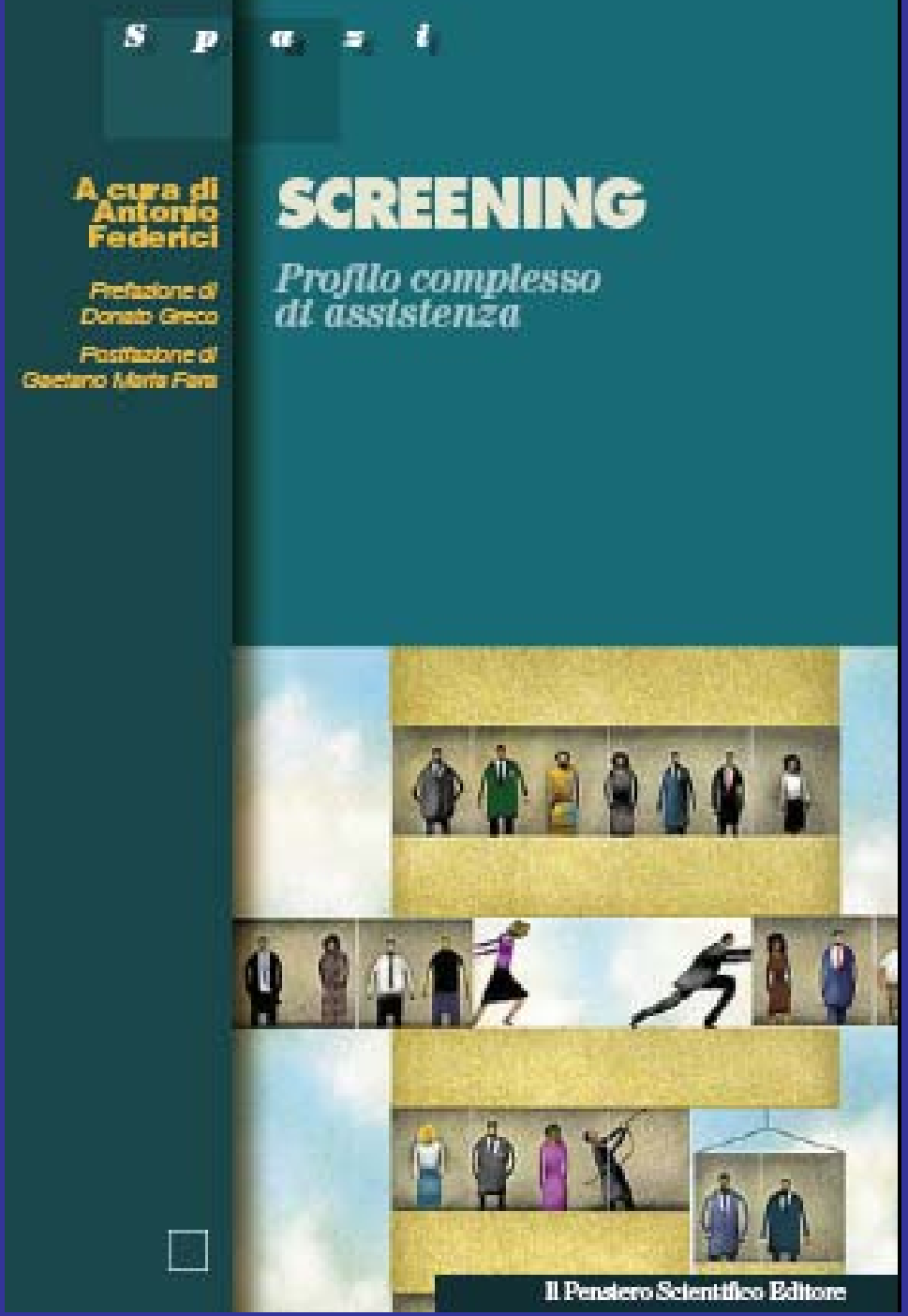
  L'HPV 16 è il più rapido nella trasformazione neoplastica.
- Abbiamo bisogno di un registro delle vaccinate per distinguere le donne vaccinate e non al momento del loro ingresso nella popolazione target dei programmi di screening del cervico-carcinoma per:
  - **Poter gestire differentemente i percorsi di screening**
  - **Valutare l'impatto della vaccinazione sull'infezione da HPV, anomalie cellulari e lesioni pre-invasive**

- Evitare avvio “selvaggio”programmi di screening con strategie diverse. Coordinamento tra i progetti. Rigorosa valutazione.

- Fondamentali protocolli adeguati di gestione delle positive al test HPV. Protocolli inadeguati possono causare più danno che beneficio

- E’ ancora più importante che lo screening sia organizzato.

- Vaccino e screening devono essere integrati in un unico programma di prevenzione di sanità pubblica debitamente monitorato, dovrà:

  - Adottare protocolli meno aggressivi (primum non nocere)
  - Avere un rapporto costo/beneficio più favorevole Essere sostenibile organizzativamente per i servizi

Grazie per l’attenzione