

Azienda USL di Modena

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, 14 marzo 2016

**Sala 20 maggio 2012, Terza Torre,
Regione Emilia-Romagna
Viale della Fiera 8 – Bologna**

La definizione del percorso di screening nelle donne vaccinate contro l'HPV: i risultati della Consensus Conference

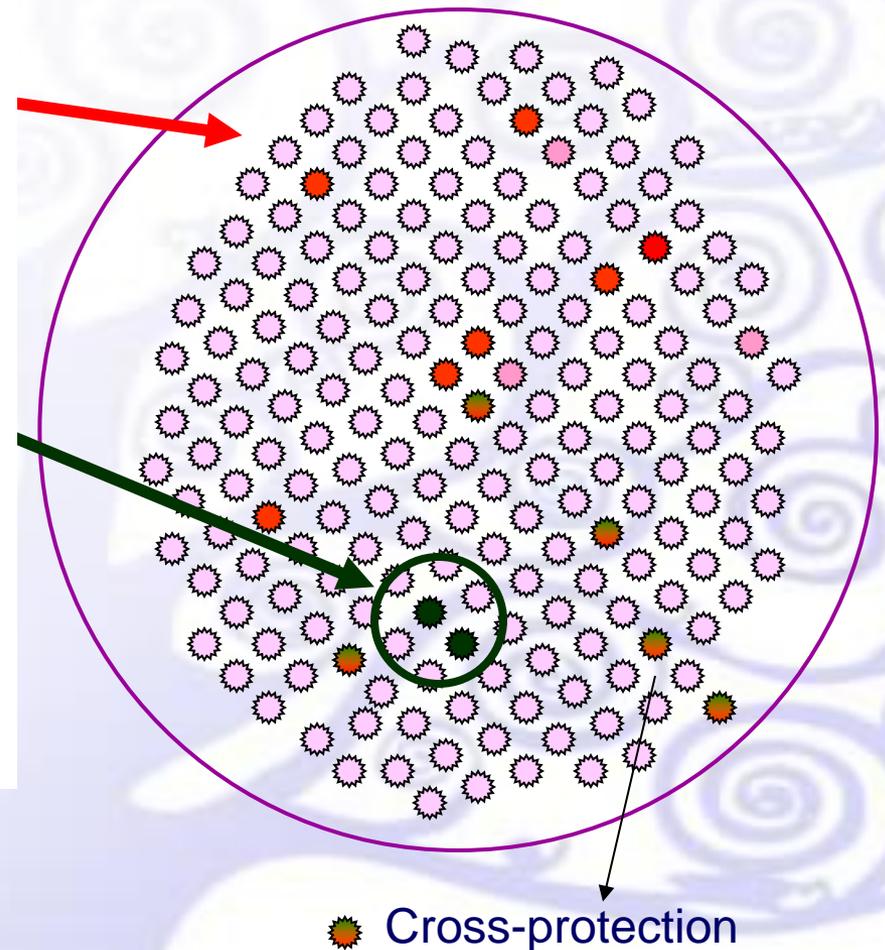
Francesca Carozzi

Responsabile Programma Regionale HPV in Toscana
Istituto per lo Studio e La prevenzione Oncologica
(ISPO)
Firenze

Carcinoma della cervice: screening e vaccinazione

- Ci sono oltre 100 tipi diversi di HPV di cui 12 oncogeni: che casusano virtualmente tutti I casi di carcinoma cervicale
HPV 16,18,31,33,35,39,45,51,56,58,59
- I vaccini attualmente disponibili e utilizzati proteggono per 2 tipi ad alto rischio (HPV 16/18) che sono la causa di circa il 70% dei carcinomi
- ...quindi nelle coorti vaccinate lo screening deve continuare , modificandosi

...vaccini nonavalenti e vaccinazione nei maschi , vaccinazione in co-payment



Il contesto

- Presenza di uno screening organizzato in forte evoluzione

- è in atto in Italia il passaggio dallo screening basato sul Pap-test come test di screening all'HPV test PNP : passaggio entro il 2018

- Dati di estensione e adesione agli screening diversificati tra regioni e ASL

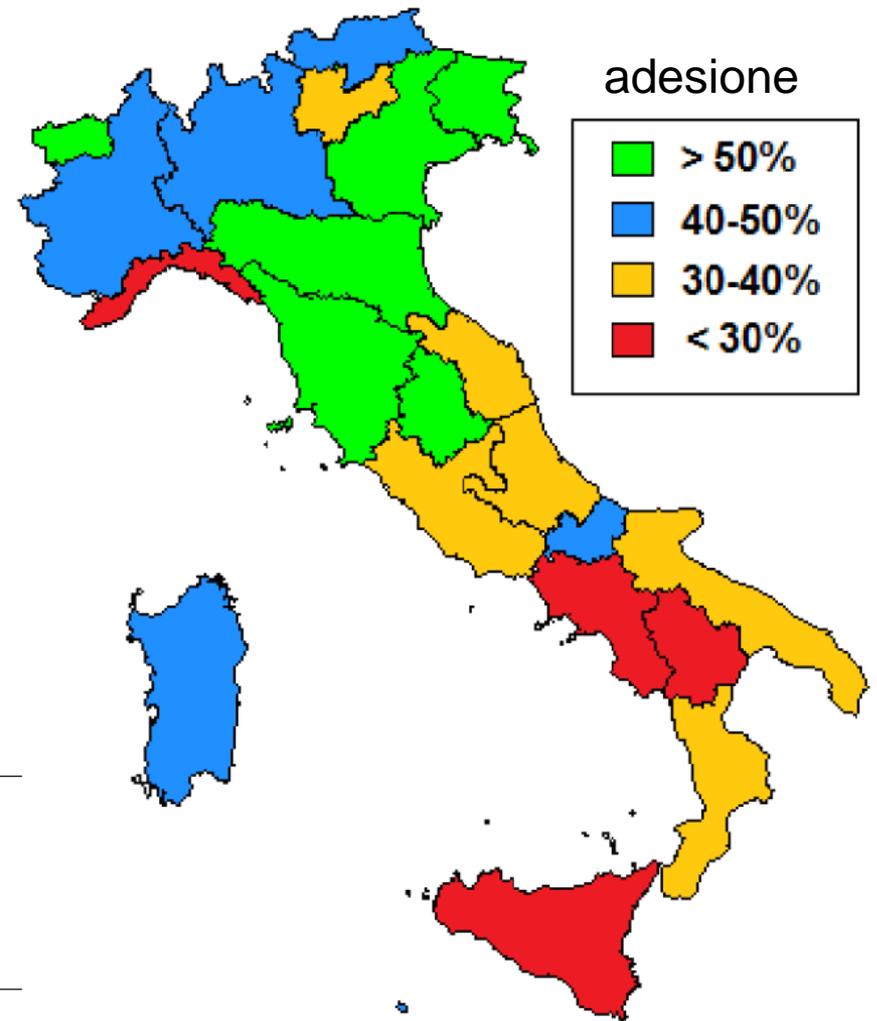
- Offerta gratuita di vaccinazione anti HPV con modalità diverse nelle varie Regioni

Dati di adesione alla vaccinazione diversificati tra regioni e per classi di età e ASL

Lo Screening per il cervico-carcinoma oggi in Italia

Età	Screening	Intervallo
Da 25 a 30-35 anni	Pap-test con HPV di triage per ASC-US	3 anni
> 30-35y a 64 anni	HPV con Pap di Triage	5 anni

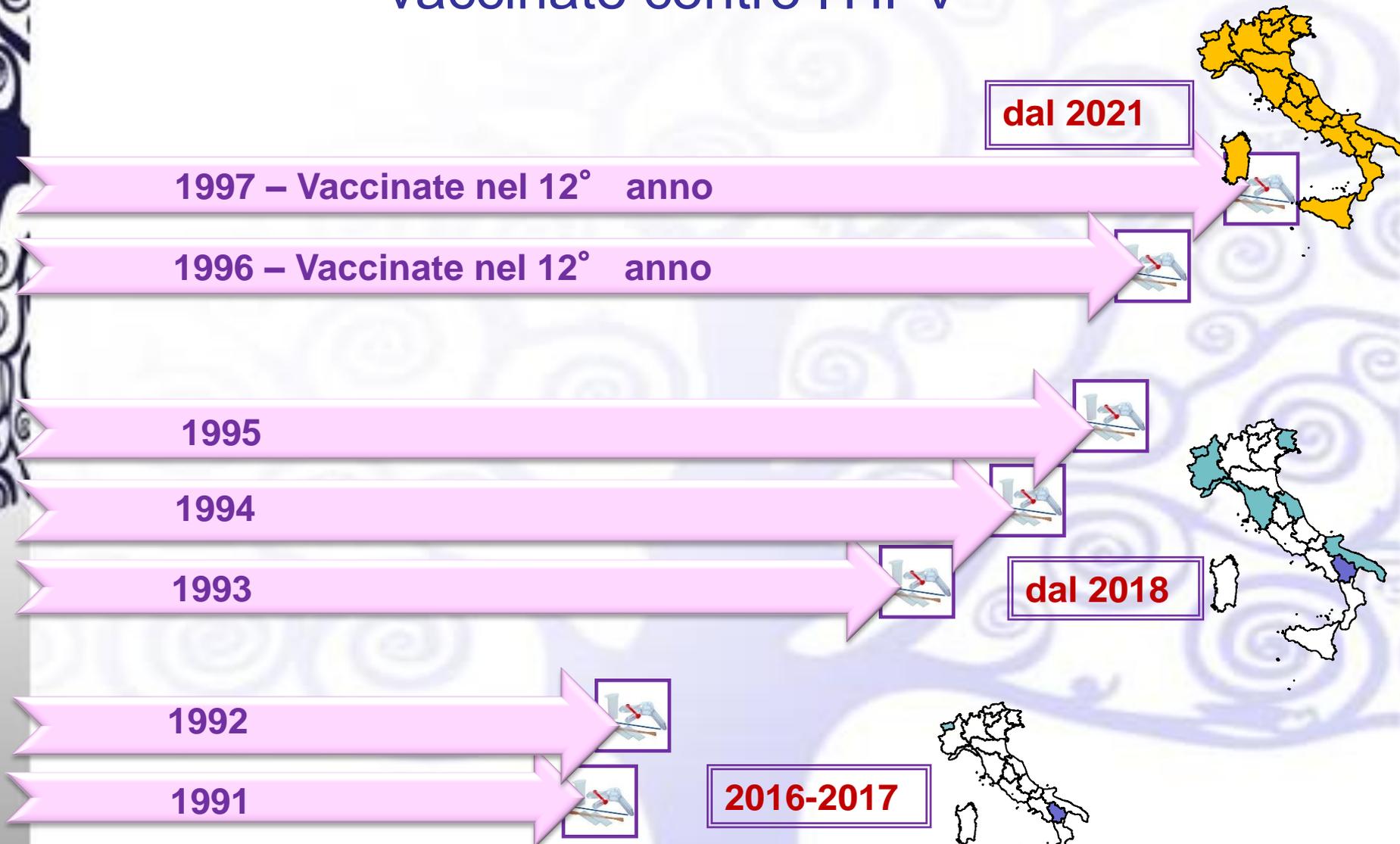
Lo screening con HPV in Italia



adesione

- > 50%
- 40-50%
- 30-40%
- < 30%

Raggiungimento dell'età di screening delle coorti vaccinate contro l'HPV



La vaccinazione HPV oggi in Italia

Tabella 1: Copertura vaccinale (%) per ciclo completo di vaccino contro l'HPV, per Regione e coorte di nascita. Italia, 2014.

	Target primario Offerta nel 12° anno				Strategie diverse*	Target secondario Offerta nel 15/16/18° anno				
	Coorte 2000	Coorte 1999	Coorte 1998	Coorte 1997		Coorte 1996	Coorte 1995	Coorte 1994	Coorte 1993	Coorte 1992
Valle d'Aosta	68,5	71,0	75,5	74,1	75,4	76,2	67,2	71,2	72,8	65,8
Piemonte	67,4	66,7	67,5	66,9	64,2	62,7	59,4	62,3	-	-
Liguria	68,9	71,5	73,6	73,8	68,7	56,4	-	-	-	-
Lombardia	74,5	75,0	67,5	64,7	-	-	-	-	-	-
PA Trento	60,6	61,9	64,5	63,2	-	-	-	-	-	-
PA Bolzano	30,9	27,7	27,2	26,7	28,7	-	-	-	-	-
Veneto	77,8	77,8	78,6	78,7	80,2	-	-	-	-	-
Friuli Venezia Giulia	68,3	68,7	72,3	72,6	71,2	68,7	69,9	68,0	-	-
Emilia-Romagna	77,0	76,0	78,3	77,4	56,6	-	-	-	-	-
Toscana	82,0	82,3	82,1	83,8	78,9	74,9	76,1	65,5	-	-
Marche	70,6	71,0	74,4	76,9	59,7	51,8	47,9	45,1	-	-
Umbria	82,0	80,8	80,6	80,1	-	-	-	-	-	-
Lazio	71,2	73,3	69,1	67,1	48,7	-	-	-	-	-
Campania	60,9	59,3	60,9	62,1	-	-	-	-	-	-
Abruzzo	72,3	72,8	74,2	74,4	-	-	-	-	-	-
Molise	79,2	73,8	68,9	69,5	65,0	-	-	-	-	-
Basilicata	80,0	80,6	80,5	82,4	86,8	77,7	78,4	81,6	72,3	73,7
Puglia	79,3	81,8	83,8	83,1	65,8	55,4	57,8	56,0	-	-
Calabria	70,3	73,9	74,1	71,4	53,5	-	-	-	-	-
Sicilia	56,2	61,3	58,2	58,3	58,1	-	-	-	-	-
Sardegna	73,2	75,0	76,6	86,0	73,4	-	-	-	-	-

*La coorte 1996 è stata target primario con offerta attiva in alcune Regioni, target primario con offerta su richiesta in altre, target secondario in altre ancora.

Fonte: CNESPS, ISS. Stato di avanzamento della campagna vaccinale per l'HPV: dati di copertura vaccinale al 31/12/2014 – Rapporto semestrale (dati aggiornati di tutte le Regioni).

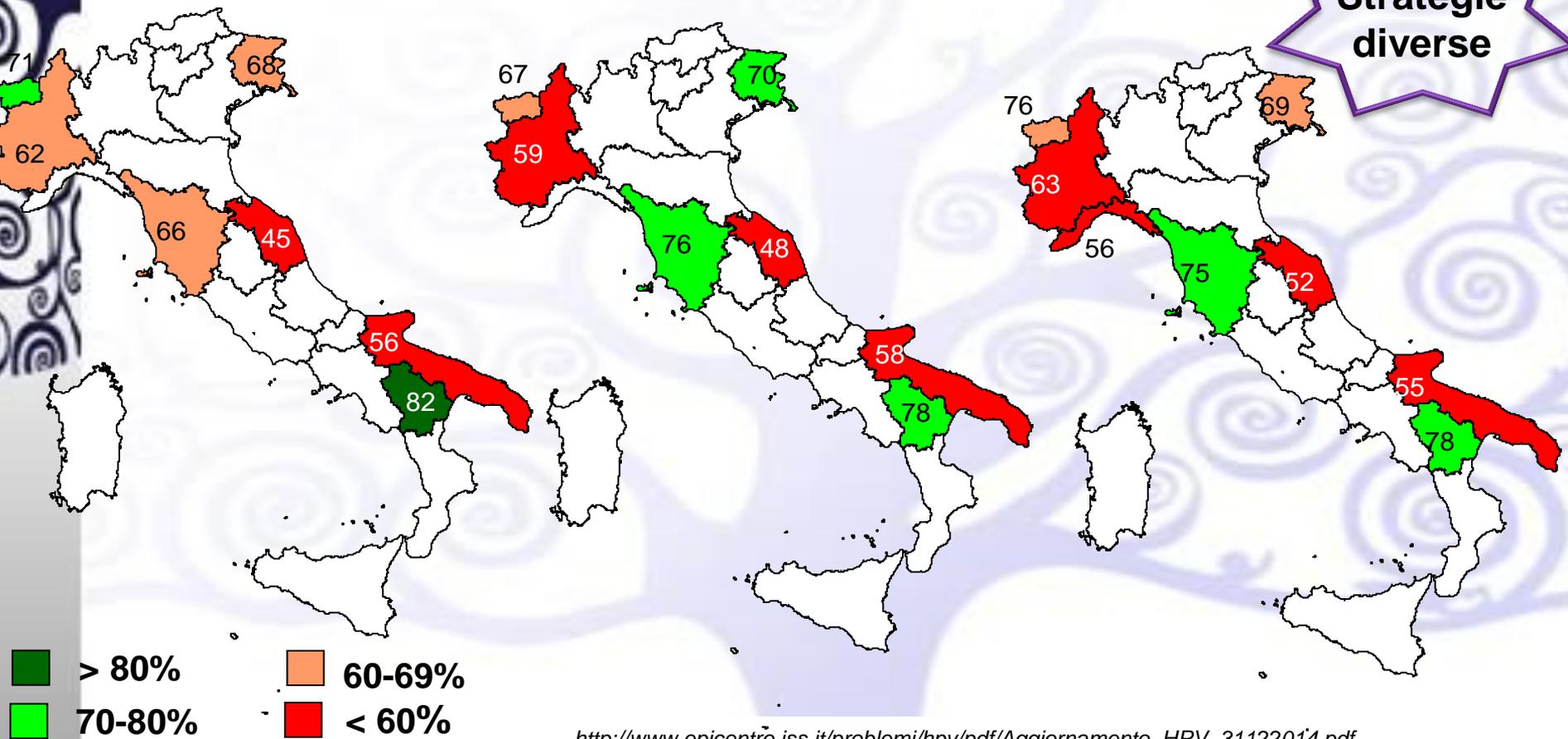
Copertura vaccinale (%) per ciclo completo, coorti 1993-1994 (al 31/12/2014)

1993: 45-82%

1994: 48-78%

1995: 52-78%

Strategie diverse



http://www.epicentro.iss.it/problemi/hpv/pdf/Aggiornamento_HPV_31122014.pdf

Integrazione prevenzione primaria e secondaria

20 – 35% di donne non effettua screening, la maggioranza dei tumori si verifica in queste donne.

Copertura vaccinale bassa

→ vacciniamo solo le più attente alla prevenzione, faranno regolarmente il test di screening da adulte rischio di cancro della cervice prossimo allo zero.

Copertura vaccinale alta (>85%)

→ vacciniamo anche chi non aderirà al programma di screening o lo farà irregolarmente rischio alto di avere un tumore della cervice.

Cronoprogramma per l' entrata nello screening delle ragazze/donne vaccinate contro l'HPV

1. **2008-2014** La basilicata ha avuto una strategia vaccinale multicoorte (12, 15, 18 e 25 anni) a partire dal 2007 per cui già entrate nel programma di screening le coorti 18 e 25; tassi di copertura nei primi anni inferiori all'attuale;
2. **2016-2017** raggiungeranno l' età di screening le coorti di nascita 1991 e 1992 vaccinate nel 2007-8 (15° Basilicata e 16° Valle d' Aosta)
3. **2018** raggiungeranno l' età di screening le ragazze nate nel 1993 (Friuli Venezia Giulia, Piemonte, Toscana e Puglia)
4. e poi a seguire le altre coorti
5. **2021** arriveranno all' età di screening le prime coorti vaccinate nel dodicesimo anno di età (strategia offerta a livello nazionale)

Sottogruppi a rischio variabile

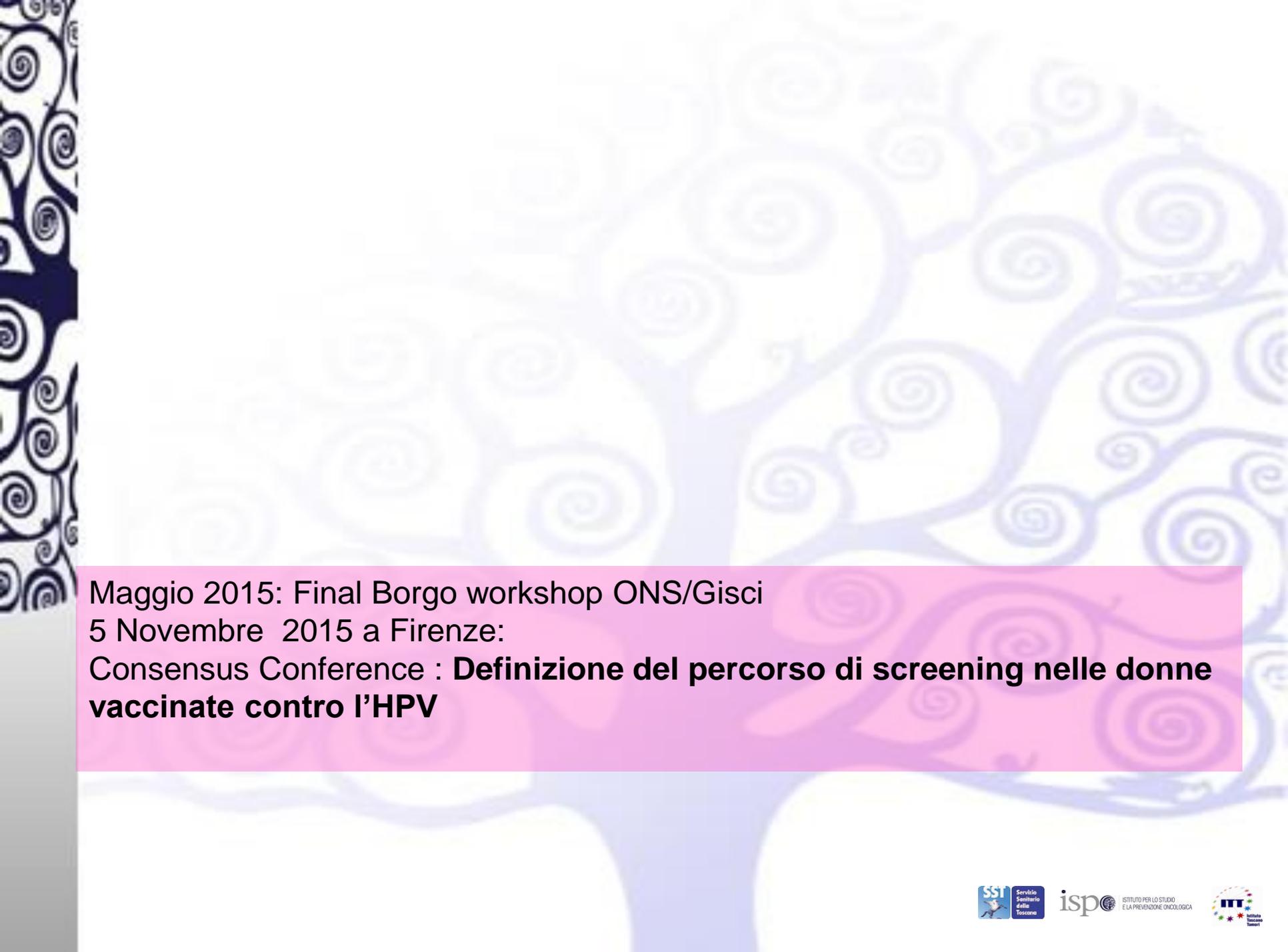
- Età di vaccinazione
- Naive vs non Naive
- Non naive con infezioni pregresse da tipi HPV diversi
- Differenza nel numero delle dosi di vaccino
- Coperture di screening diversificati per regione
- Coperture di vaccinazione diversificate per regione e classe di età
- Tipo di vaccino (Cervarix, Gardasil, e che può variare anche all'interno della stessa regione)
- Estensione/adesione screening organizzato

Ridefinire e Ripensare al nostro attuale approccio di screening

Heterogeneity in risk



Uno Screening personalizzato sulla base di un profilo di rischio individuale ?
Questo approccio può consentire il balance tra over-screening and underscreening



Maggio 2015: Final Borgo workshop ONS/Gisci
5 Novembre 2015 a Firenze:
Consensus Conference : **Definizione del percorso di screening nelle donne vaccinate contro l'HPV**

Lo screening nelle donne vaccinate contro l'HPV

La Consensus Conference

Metodologia

È stato utilizzato come base, per quanto possibile, il modello della conferenza di consenso sviluppato dal *Sistema nazionale per le linee guida* nel documento “Come organizzare una conferenza di consenso” (<http://www.snlg-iss.it/>).

Le figure coinvolte e i loro compiti

La promozione, organizzazione e svolgimento della conferenza di consenso ha richiesto il coinvolgimento di

- Comitato Promotore
- Comitato Tecnico Scientifico
- Gruppo di esperti
- Comitato Tecnico Scientifico
- Gruppo tecnico revisioni letteratura
- Giuria
- Segreteria scientifica Segreteria organizzativa

Lo screening nelle donne vaccinate contro l'HPV

La Consensus Conference

- Il **Comitato Promotore**, composto da rappresentanti di ONS* e GISCi*, si è occupato di:
-
- definire gli obiettivi della conferenza;
- reperire i finanziamenti per la realizzazione compatibilmente con la politica sui conflitti di interesse stabilita a priori;
- ideare, programmare e organizzare le varie fasi della conferenza (compresa la giornata conclusiva);
- individuare i componenti del Comitato Tecnico Scientifico;
- redigere il protocollo della conferenza;
- individuare i componenti della Giuria;
- definire le domande a cui la Giuria viene chiamata a rispondere (da rivolgere alla Giuria);
- stabilire la politica editoriale relativa alla pubblicazione degli atti della conferenza e delle raccomandazioni.
- *Zappa, Giorgi Rossi, Ronco, Carozzi

Consensus Conference

'Lo screening nelle donne vaccinate contro l'HPV'

Il Comitato Tecnico Scientifico: composto da 16 esperti scelti in base alle loro competenze specifiche riguardo ai temi individuati dal comitato promotore

- _ la valutazione dell' efficacia della vaccinazione HPV e le modalità di implementazione dei programmi vaccinali in Italia;
- _ l'opportunità di modificare lo screening cervicale nelle vaccinate;
- _ le ricadute in termini gestionali, organizzativi e clinici dell'integrazione delle campagne di prevenzione primaria e secondaria per il cervico carcinoma.

A. Barca, L.Barzon, F. Boselli, M. Confortini, S. Declich, A Del Mistro, S. Ferretti, C. Giambi, A. Iossa, L. Mariani, C. Naldoni, ML Schiboni, GL Taddei, I. Baussano, AM Del Sole, M. Zorzi

Gruppo tecnico ha effettuato le revisioni sistematiche della letteratura e le analisi pooled

M. Levi, C. Ocello, E.Burroni, C. Sani, P.Giorgi Rossi, A. Pezzarossi, E. Carretta

GISCI

Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma



Consensus Conference

‘Lo screening nelle donne vaccinate contro l’HPV’

Il **panel giuria**, composto da 14 membri, è stato selezionato dal comitato promotore sulla base di criteri di autonomia intellettuale, rappresentatività, autorità in campo scientifico e in modo da garantire la necessaria multidisciplinarietà e multiprofessionalità. Inoltre sono stati richiesti e individuati dal Ministero 3 nominativi di esperti

La giuria:

- _ ha ricevuto il documento preparatorio circa 1 mese prima della celebrazione e un update inviato il 30 ottobre
- _ **ha assistito** alla presentazione e alla discussione delle relazioni durante la celebrazione della conferenza di consenso;
- _ documento preliminare di consenso presentato al momento della chiusura della conferenza;

Il **panel giuria** : ha nominato al suo interno un comitato di scrittura che provvederà alla redazione del documento definitivo, integrando le raccomandazioni con il giudizio della giuria, le sue motivazioni e i commenti. Tale documento verrà approvato come definitivo secondo le modalità e i tempi previsti dal regolamento.

Consensus Conference

‘Lo screening nelle donne vaccinate contro l’HPV’

Giuria

Nome	Cognome	Affiliazione
1) Silvia	Franceschi <i>Presidente</i>	IARC - Lione
2) Carla	Berliri	Cittadinanzattiva
3) Paolo	Bonanni	Dip. Scienze della Salute, Università di Firenze.
4) Paolo	Dalla Palma	Ospedale Santa Chiara - Trento
5) Antonio	Federici	Direzione Generale della Prevenzione, Ministero della Salute
6) Stefania	Iannazzo	Direzione Generale della Prevenzione, Ministero della Salute
7) Maria Luisa	Mangia	UOC Programmi di prevenzione e screening-RomaB
8) Eugenio	Paci	Epidemiologo, Firenze
9) Antonella	Pellegrini	UOC Anatomia Patologica- Azienda Ospedaliera S.Giovanni-Addolorata, Roma
10) Antonio	Perino	Osterticia e Ginecologia, Università di Palermo
11) Maria Grazia	Pompa	Direzione Generale della Prevenzione, Ministero della Salute
12) Francesca	Russo	Promozione e Sviluppo Igiene e Sanità Pubblica, Regione Veneto
13) Maria Teresa	Sandri	IEO - Milano
14) Nereo	Segnan	CPO- Piemonte

Lo screening nelle donne vaccinate contro l'HPV

Obiettivi Consensus Conference

- definire le migliori modalità di screening nelle ragazze vaccinate contro l' HPV
- i bisogni conoscitivi necessari per definire strategie di screening evidence-based.



ha individuato e definito definire le azioni centrali e locali da mettere in atto per ottimizzare l' integrazione dei programmi di prevenzione primaria con quelli di prevenzione secondaria nonché le attività di ricerca correlate per colmare le conoscenze necessarie al cambiamento

Consensus Conference

'Lo screening nelle donne vaccinate contro l'HPV'

I quesiti

- 1) *Devono essere modificati i protocolli dei programmi di screening all'arrivo delle coorti di donne vaccinate?*
- 2) *Se si, quale politica appare la più efficace e operativamente gestibile ?*
 - One size one fit vs tailored
 - 2.1) *a quale età iniziare lo screening?*
 - 2.2) *con quale test?*
 - 2.3) *con quale intervallo?*
- 3) *La strategia dovrà essere diversificata per le coorti vaccinate nel quindicesimo anno (o dopo) rispetto alle coorti vaccinate nel dodicesimo anno?*
- 4) *Quali azioni da programmare da qui al 2021 per rendere operativamente possibile una reale integrazione tra prevenzione primaria e prevenzione secondaria?*

Consensus Conference per la definizione del percorso di screening del cervicocarcinoma nelle donne vaccinate contro l'HPV: Risposte della Giuria

Introduzione della Giuria

L'analisi della letteratura internazionale e dei dati epidemiologici, condotta dal Gruppo Tecnico della Consensus Conference, dimostra che l'incidenza di cancro cervicale tra 20 e 30 anni in Italia è bassa (1.7/100.000) e nell'80% dei casi i cancri sono associati ad HPV16 e 18. Di conseguenza, le donne vaccinate contro questi tipi virali:

- avranno un minore rischio di lesioni invasive e pre-invasive del collo dell'utero;
- il numero di lesioni clinicamente rilevanti diminuirà in una proporzione ancora maggiore rispetto alla riduzione delle alterazioni citologiche, e dunque anche il valore predittivo positivo (VPP) del Pap test per neoplasia cervicale intraepiteliale di grado 2 o più gravi (CIN2+) diminuirà sostanzialmente;
- i tipi virali ad alto rischio non 16/18 hanno una minore probabilità di progredire verso il cancro e un tempo di trasformazione più lungo.

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

Proposta del Comitato Tecnico Scientifico:

Sulla base delle considerazioni espresse dalla letteratura internazionale, i partecipanti alla Consensus Conference reputano che sia opportuno modificare i protocolli dei programmi di screening all'arrivo delle coorti vaccinate.

La proposta del Comitato Tecnico Scientifico è stata formulata sulla base del Razionale ed evidenze riportate in [Appendice 1](#)

La Giuria risponde affermativamente con consenso pieno

La Giuria ritiene altresì di dover ribadire che i test di screening debbano continuare ad essere eseguiti nel contesto di programmi di screening organizzati anche nelle donne vaccinate

Domanda 2) Se sì, quale politica appare la più efficace e operativamente gestibile?

Proposta del Comitato Tecnico Scientifico:

Per le ragazze vaccinate naïve (ragazze vaccinate nel dodicesimo anno di età cioè a un'età in cui la probabilità di avere già avuto rapporti sessuali è ragionevolmente bassa) viene proposta una strategia combinata sequenziale:

- strategia *tailored*, che chiaramente comporta la disponibilità di un link tra registri vaccinali e programmi di screening;
- 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).

In questo modo le Regioni che hanno programmi vaccinali che raggiungono l'obiettivo avranno un vantaggio in termini di minor complessità del sistema screening.

Tailored screening

Strategia di screening personalizzata sulla base della singola persona; fondamentale conoscere lo stato vaccinale e l'età di vaccinazione.

- una prevenzione più efficiente sulla singola persona;
- maggiori problemi organizzativi e comunicativi.
- Età importante per la probabilità di essere stata HPV-naive al momento della vaccinazione
- Link con registri vaccinali (almeno per regione)

VANTAGGI

- una prevenzione più efficiente (e in qualche caso efficace) sulla singola persona e in quanto tale più comprensibile dalla popolazione;

SVANTAGGI

- Meno semplice + costoso
- Problemi organizzativi e di comunicazione
- Necessario conoscere lo stato vaccinale e l'età alla vaccinazione

Screening 'one size one fit'

- questo modello comporterà un minor carico organizzativo a livello del programma organizzato di screening
 - Possibile solo se il programma di vaccinazione funziona bene: se la vaccinazione raggiunge in una determinata regioni alti livelli di copertura , la stessa regione avrà un programma di screening sarà più 'semplice' (ci sono però differenze tra aeree)
 - se una regione raggiunge una alta copertura vaccinale
- ➔ Definire una certa % di copertura, il cui valore deve essere definito da evidenze (anche prodotte da modelli) di *herd immunity*

VANTAGGI

- Più semplice meno costoso
- Stimolo per le Regioni ad ottenere alti livelli di copertura

SVANTAGGI

- Difficile stimare il livello di Herd Immunity
- Mobilità della popolazione soprattutto in età giovanile.
- inoltre vi potrebbero essere variazioni importanti di copertura all' interno della stessa regione;
- Difficile da raggiungere

•Responso della Giuria alla Domanda 2

Domanda 2) Se sì, quale politica appare la più efficace e operativamente gestibile?

Per le ragazze vaccinate nel dodicesimo anno di vita (più/meno 1 anno), cioè a un'età in cui la probabilità di avere già avuto rapporti sessuali è molto bassa, si propone una strategia combinata sequenziale:

A. strategia personalizzata, che comporta la disponibilità di un linkage tra registri vaccinali e programmi di screening. In tal modo, sia le ragazze vaccinate nel dodicesimo anno che i programmi di screening potranno contare su un miglior rapporto costo-efficacia;

B. strategia uniforme, che potrà essere adottata quando i dati di copertura di Regione o azienda sanitaria locale (ASL) saranno arrivati alla soglia stabilita dal Ministero per la copertura vaccinale (attualmente la soglia – non raggiunta in alcuna regione – è il 95% a partire dalla coorte del 2003). In questo modo le Regioni che raggiungeranno l'obiettivo avranno un ulteriore vantaggio rispetto alla strategia di screening personalizzata in termini di minor complessità del sistema.

•Responso della Giuria alla Domanda 2

Domanda 2) Se sì, quale politica appare la più efficace e operativamente gestibile?

- La Giuria invita le Regioni a realizzare in tempi brevi e nel rispetto della regolamentazione sulla privacy **procedure di linkage di dati individuali tra liste di donne vaccinate e liste di donne che sono invitate e/o hanno partecipato allo screening.**
- La Giuria concorda nel **considerare la strategia uniforme come l'obiettivo finale del processo**, ritenendo che debba essere attentamente valutato il livello di copertura minimo delle coorti vaccinali che, a parere della Giuria, potrebbe collocarsi ben al di sotto del 95%.

La soglia di copertura minima potrà essere oggetto di futura valutazione alla luce di una migliore comprensione del beneficio derivante, anche per i soggetti non vaccinati, dalla *herd immunity*, che sarebbe migliorata sostanzialmente dalla ipotizzabile estensione della vaccinazione agli adolescenti maschi italiani. Queste politiche dovrebbero essere oggetto di specifiche valutazioni di costo-efficacia e costo-impatto.

•Responso della Giuria alla Domanda 2

Domanda 2) Se sì, quale politica appare la più efficace e operativamente gestibile?

- La copertura vaccinale è un indicatore che può essere mutevole nel tempo e non omogeneo all'interno della stessa Regione: questa variabilità deve essere tenuta in considerazione per le sue implicazioni rispetto all'organizzazione e all'efficacia della strategia di screening da adottare.
- Le informazioni operative ed il dato di copertura vaccinale devono diventare bagaglio informativo del programma di screening, in quanto elemento discriminante del percorso di screening della donna (strategia personalizzata) o del protocollo organizzativo del programma (strategia uniforme).
- Pertanto, servizi di screening e servizi vaccinali devono essere coordinati e informati delle reciproche azioni operative e il rispettivo personale deve essere adeguatamente formato.

• **Domanda 2.1) A quale età iniziare lo screening?**

• **Responso della Giuria alla Domanda 2.1**

Proposta del Comitato Tecnico-Scientifico:

C'è un forte razionale per proporre l'innalzamento dell'età di inizio dello screening a 30 anni per le ragazze vaccinate naïve (vaccinate nel dodicesimo anno).

Al contempo si prevede di utilizzare i dati dei programmi di screening delle ragazze vaccinate nel quindicesimo/sedicesimo anno che arrivano allo screening dal 2016 per una verifica dei dati di riduzione delle CIN3+.

Il cambiamento dell'età di screening avverrà nel 2021 (cioè l'invito avverrà nel 2026, anziché nel 2021), per cui per quella data saranno disponibili i dati di quei programmi di screening che arruoleranno dal 2016 le coorti vaccinate nel quindicesimo/sedicesimo anno.

La proposta del Comitato Tecnico Scientifico è stata formulata sulla base del Razionale ed evidenze riportate in [Appendice 2.1](#).

Appendice 2.1

Razionale ed evidenze per la formulazione della Domanda 2.1.

2.1 Età di inizio dello screening

Approfondimenti

Per valutare l'opportunità di una modifica del programma di screening e individuare la strategia ottimale di offerta, seguono gli approfondimenti specifici su:

1. [Distribuzione per tipo delle lesioni invasive.](#)
2. [Analisi pooled dei carcinomi invasivi della cervice uterina trattati in Italia.](#)

Appendice 2.2

- **Domanda 2.1) A quale età iniziare lo screening?**

- **Risponso della Giuria alla Domanda 2.1**

Per le ragazze vaccinate nel dodicesimo anno di vita (+/- 1 anno), la Giuria accetta con consenso pieno la proposta di innalzamento dell'età di inizio dello screening a 30 anni.

Il rationale del possibile innalzamento dell'età di screening da 25 a 30 anni è legato al fatto che tra i 25-29 anni di età l'incidenza di cancro cervicale invasivo è molto bassa. Il numero di tumori cervicali attribuibili ad HPV16/18 nelle donne di 25-29 anni in epoca pre-screening è stata stimata sulla base di una revisione sistematica degli studi italiani sulla tipizzazione dei tumori invasivi e su un confronto con le revisioni internazionali pubblicate.

Sulla base di tale stima e dei dati storici di incidenza dell'AIRTUM, si predice un numero di tumori cervicali tra 25 e 30 anni nelle vaccinate in assenza di screening tra 5 e 10.5 annui a fronte di circa 8 casi annui nelle età <25 anni nelle donne non vaccinate. C'è, quindi, un forte rationale per proporre l'innalzamento dell'età di inizio dello screening a 30 anni per le ragazze vaccinate nel dodicesimo anno di vita, cioè, presumibilmente, prima di essere mai state esposte all'infezione HPV.

Lo screening cervicale con Pap test è attualmente rivolto alle donne di età compresa tra i 25 ed i 64 anni. Per contro, lo screening basato sul test HPV non deve iniziare prima dei 30 anni di età.

La Giuria sostiene fortemente la necessità di attivare un progetto di ricerca multi-regionale per confrontare il tasso di identificazione (detection rate, DR) di CIN2+ al primo episodio di screening a 25 anni nelle coorti di donne vaccinate a un'età ≥ 15 anni vs. coorti non vaccinate.

• Responso della Giuria alla Domanda 2.2

Domanda 2.2) Quale test per lo screening delle donne vaccinate?

Proposta del Comitato Tecnico Scientifico:

Nelle ragazze vaccinate nel dodicesimo anno di età (inizio screening a 30 anni) il test di screening sarà il test HPV.

Nelle coorti vaccinate nel quindicesimo anno od oltre (inizio screening a 25 anni) rimane inizialmente il Pap test.

La proposta del Comitato Tecnico-Scientifico è stata formulata sulla base del Razionale ed evidenze riportate in [Appendice 2.2](#).

• Responso della Giuria alla Domanda 2.2

Domanda 2.2) Quale test per lo screening delle donne vaccinate?

La Giuria accetta con consenso pieno la scelta del test HPV come test di screening nelle donne vaccinate nel dodicesimo anno di vita (con proposta di inizio screening a 30 anni).

Per le non vaccinate, in accordo con una strategia personalizzata, si deve prevedere il mantenimento dell'attuale protocollo con citologia di screening nella fascia 25-29 anni e test HPV con citologia di triage da 30 a 64 anni.

Nelle ragazze vaccinate nel dodicesimo anno di vita il test di screening deve essere il test HPV, nel rispetto di criteri di qualità e costo-efficacia. Con l'età di entrata nello screening ritardata a 30 anni, le donne vaccinate nel dodicesimo anno di vita inizierebbero lo screening ad un'età in cui in Italia ed in Europa il test HPV è già raccomandato come test primario. Di conseguenza, si ritiene di raccomandare lo stesso protocollo di screening.

• [Responso della Giuria alla Domanda 2.3](#)

Domanda 2.3) Con quale intervallo tra test di screening?

La proposta del Comitato Tecnico-Scientifico è stata formulata sulla base del Razionale ed evidenze riportate nella in [Appendice 2.3](#)

La Giuria riconosce l'assenza di evidenze sull'intervallo ottimale tra screening ripetuti nelle donne vaccinate, pur riconoscendo il forte rationale a favore di un intervallo maggiore di 5 anni, cioè di quello attualmente raccomandato per il test HPV nella popolazione femminile in genere. Aderisce altresì con consenso pieno alla proposta di incominciare tempestivamente studi sull'argomento.

La Giuria concorda nel ritenere possibile un allungamento dell'intervallo tra test di screening, ma che questa possibilità sia valutata con un progetto di ricerca, al fine di garantire una protezione ottimale con il minimo numero di esami possibile.

Aderisce infine alla conclusione del Gruppo Tecnico che un monitoraggio accurato dei tipi di HPV che si presenteranno nelle donne che aderiscono allo screening aiuterà a valutare il possibile impatto dei nuovi vaccini.

Responso della Giuria alla Domanda 3

Domanda 3) Sarà opportuno operare in modo diversificato fra le coorti vaccinate nel quindicesimo anno (o dopo) rispetto alle coorti vaccinate nell'undicesimo anno, per quanto riguarda l'età d'inizio?

Nel panorama presente, la Giuria è favorevole con consenso pieno alla raccomandazione di non modificare gli attuali protocolli di screening citologico nelle donne vaccinate nel quindicesimo anno di vita o successivamente.

Le proposte di cambiamento dei protocolli di cui alle domande precedenti sono da riferirsi alle coorti di ragazze vaccinate nell'undicesimo anno di età. Nelle coorti vaccinate nel quindicesimo anno od oltre, l'inizio dello screening rimane a 25 anni con Pap test (salvo gli studi indicati in [Responso della Giuria alla Domanda 2.2](#)).

La Giuria raccomanda, altresì, l'esecuzione, in queste coorti, di studi multi-regionali che indaghino le migliori modalità di screening HPV (indicati in [Appendice 2.2](#)).

Responso della Giuria alla Domanda 4

Quali azioni da programmare da qui al 2021 per acquisire le evidenze mancanti e rendere operativamente possibile l'integrazione tra prevenzione primaria e prevenzione secondaria?

La Giuria sostiene con consenso pieno la necessità di avviare a livello regionale azioni programmatiche di monitoraggio e studio e, in particolare, l'integrazione tra registri vaccinali, registri di screening e registri tumori, per i quali servono interventi centrali di programmazione e supporto.

La Giuria raccomanda in particolare:

- Attivazione e messa a regime del programma di screening del tumore della cervice con test HPV come test primario;
- Rafforzamento, integrazione e verifica di qualità dei flussi informatizzati per vaccinazione HPV e per screening del tumore cervicale e, in particolare, effettuazione di studi di linkage tra anagrafi vaccinali e registri di screening e identificazione di un set minimo di informazioni da rendere disponibili per i programmi di screening, con le relative tempistiche.

Responso della Giuria alla Domanda 4

Quali azioni da programmare da qui al 2021 per acquisire le evidenze mancanti e rendere operativamente possibile l'integrazione tra prevenzione primaria e prevenzione secondaria?

Fino all'integrazione completa tra anagrafe vaccinale, registri di screening e registri tumori, si raccomanda l'inserimento nell'anamnesi dei programmi di screening dei seguenti dati:

- ✓ effettuazione della vaccinazione contro l'HPV (sì/no);
- ✓ n° dosi;
- ✓ tipo di vaccino;
- ✓ data e luogo della vaccinazione per ciascuna dose;

–Potenziamento dei registri tumori, incluse informazioni sui percorsi diagnostici e terapeutici, registrazione sistematica delle lesioni CIN2+ e linkage tra registri vaccinali e registri tumori;

–Analisi delle barriere alla diffusione degli screening e all'adesione alla vaccinazione anti-HPV e analisi degli indicatori dello screening per stato vaccinale.

Consensus Conference per la definizione del percorso di screening del cervicocarcinoma nelle donne vaccinate contro l'HPV

Sommario

Background	1
Obiettivo della Consensus Conference	1
Regolamento della Consensus Conference	2
Partecipanti	7
Introduzione della Giuria	9
Metodologia della Giuria	9
Quesiti:	
1. Devono essere modificati i protocolli dei programmi di screening all'arrivo delle coorti di donne vaccinate?	
Risponso della Giuria alla Domanda 1	12
2. Se sì, quale politica appare la più efficace e operativamente gestibile?	
Risponso della Giuria alla Domanda 2	14
I. A quale età iniziare lo screening?	
Risponso della Giuria alla Domanda 2.1	16
II. Con quale test?	
Risponso della Giuria alla Domanda 2.2	18
III. Con quale intervallo?	
Risponso della Giuria alla Domanda 2.3	20
3. Sarà opportuno operare in modo diversificato fra le coorti vaccinate nel quindicesimo anno (o dopo) rispetto alle coorti vaccinate nell'undicesimo anno, per quanto riguarda l'età d'inizio?	
Risponso della Giuria alla Domanda 3	22
4. Quali azioni da programmare da qui al 2021 per acquisire le evidenze mancanti e rendere operativamente possibile l'integrazione tra prevenzione primaria e prevenzione secondaria?	
Risponso della Giuria alla Domanda 4	24
Appendice 1	26
Appendice 2	56
Appendice 2.1	62
Appendice 2.2	74
Appendice 2.3	76
Appendice 3	77
Appendice 4	80
Bibliografia	83

Appendice 1

Razionale ed evidenze per la formulazione della Domanda 1.

Approfondimenti

Per valutare l'opportunità di una modifica del programma di screening e individuare la strategia ottimale di offerta, seguono gli approfondimenti specifici su:

1. [Rischio di CIN3 e cancro in donne positive ad HPV 16/18 e altri tipi oncogeni](#);
2. [Dati regionali di copertura vaccinale](#);
3. [Dati regionali di estensione e copertura dei programmi di screening organizzato in Italia](#);
4. [Vaccinazione e screening: la cross-protection ed il type replacement](#);
5. [Durata a lungo termine dell'efficacia e dell'immunogenicità dei vaccini anti-HPV: una revisione sistematica della letteratura](#);
6. [Impatto a livello di popolazione della vaccinazione per Papillomavirus Umano: una revisione sistematica della letteratura](#).

Appendice 2

Razionale ed evidenze per la formulazione della Domanda 2.

Approfondimenti

Per valutare l'opportunità di una modifica del programma di screening e individuare la strategia ottimale di offerta, seguono gli approfondimenti specifici su:

1. [Efficacia a lungo termine della vaccinazione HPV per gli endpoints principali](#);
2. [Strategie vaccinali adottate nelle varie Regioni \(coorti invitate ed età di vaccinazione\)](#);

Appendice 2.1

Razionale ed evidenze per la formulazione della Domanda 2.1.

2.1 Età di inizio dello screening

Approfondimenti

Per valutare l'opportunità di una modifica del programma di screening e individuare la strategia ottimale di offerta, seguono gli approfondimenti specifici su:

1. [Distribuzione per tipo delle lesioni invasive](#);
2. [Analisi pooled dei tumori invasivi della cervice uterina tipizzati in Italia](#).

Appendice 2.2

Razionale ed evidenze per la formulazione della Domanda 2.2.

2.1. Tipo di test all'entrata

Approfondimento

Per valutare l'opportunità di una modifica del programma di screening e individuare la strategia ottimale di offerta, segue approfondimento specifico su:

1. [Quale test di screening in epoca vaccinale?](#)

Appendice 1

Razionale ed evidenze per la formulazione della Domanda 1.

Approfondimenti

Per valutare l'opportunità di una modifica del programma di screening e individuare la strategia ottimale di offerta, seguono gli approfondimenti specifici su:

1. [Rischio di CIN3 e cancro in donne positive ad HPV 16/18 e altri tipi oncogeni;](#)
2. [Dati regionali di copertura vaccinale;](#)
3. [Dati regionali di estensione e copertura dei programmi di screening organizzato in Italia;](#)
4. [Vaccinazione e screening: la cross-protection ed il type replacement;](#)
5. [Durata a lungo termine dell'efficacia e dell'immunogenicità dei vaccini anti-HPV: una revisione sistematica della letteratura;](#)
6. [Impatto a livello di popolazione della vaccinazione per Papillomavirus Umano: una revisione sistematica della letteratura.](#)

Appendice 2

Razionale ed evidenze per la formulazione della Domanda 2.

Approfondimenti

Per valutare l'opportunità di una modifica del programma di screening e individuare la strategia ottimale di offerta, seguono gli approfondimenti specifici su:

1. [Efficacia a lungo termine della vaccinazione HPV per gli endpoints principali.](#)
2. [Strategie vaccinali adottate nelle varie Regioni \(coorti invitate ed età di vaccinazione\);](#)

Appendice 2.1

Razionale ed evidenze per la formulazione della Domanda 2.1.

2.1 Età di inizio dello screening

Approfondimenti

Per valutare l'opportunità di una modifica del programma di screening e individuare la strategia ottimale di offerta, seguono gli approfondimenti specifici su:

1. [Distribuzione per tipo delle lesioni invasive.](#)
2. [Analisi pooled dei cancri invasivi della cervice uterina tipizzati in Italia.](#)

Appendice 2.2

Razionale ed evidenze per la formulazione della Domanda 2.2.

2.1. Tipo di test all'entrata

Approfondimento

Per valutare l'opportunità di una modifica del programma di screening e individuare la strategia ottimale di offerta, segue approfondimento specifico su:

1. [Quale test di screening in epoca vaccinale?](#)

Appendice 2.3

Razionale ed evidenze per la formulazione della Domanda 2.3.

2.3. Con quale intervallo?

Appendice 3

Razionale ed evidenze per la formulazione della Domanda 3.

3) Sarà opportuno operare in modo diversificato fra le coorti vaccinate nel quindicesimo anno (o dopo) rispetto alle coorti vaccinate nel dodicesimo anno, per quanto riguarda l'età d'inizio?

Approfondimento

Per valutare l'opportunità di una modifica del programma di screening e individuare la strategia ottimale di offerta, segue l'approfondimento specifico su:

1. I registri tumori e il monitoraggio della riduzione dei carcinomi HPV correlati in epoca post-vaccinale.

Appendice 4

Razionale ed evidenze per la formulazione della Domanda 4.

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

Cambiamenti del protocollo necessitano di una raccolta di informazioni preliminari, sia di letteratura internazionale sia di dati locali raccolti dai programmi di screening e vaccinali italiani.

Approfondimenti

Attività di ricerca da implementare

Gli oggetti rilevanti per la ricerca riguardano essenzialmente l'incidenza di CIN nelle donne vaccinate. Questi studi possono basarsi:

- a) sulla previsione di quanto accadrebbe, eseguita sulla base della distribuzione attuale dei genotipi, facendo assunzioni riguardo all'effetto genotipo-specifico del vaccino, oppure
- b) sull'osservazione diretta in donne vaccinate.

May;54(5):377-80.

Grazie per l'attenzione

UN RINGRAZIAMENTO AI COLLEGHI che
hanno fatto parte del
COMITATO PROMOTORE
COMITATO TECNICO SCIENTIFICO
MEMBRI DELLA GIURIA
alla segreteria organizzativa a
FRANCESCO VENTURELLI