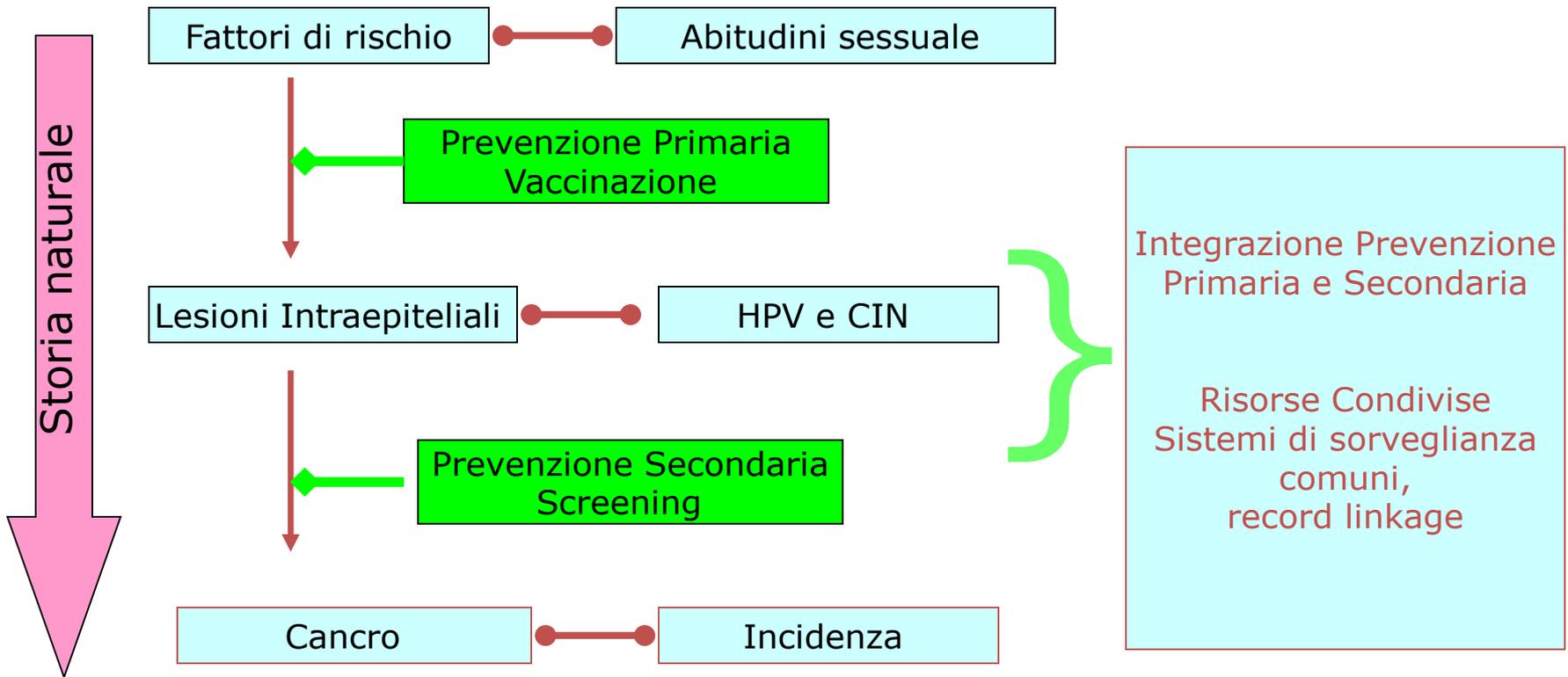


Verso uno screening personalizzato: Definendo i protocolli di Screening nelle vaccinate

Paolo Giorgi Rossi (1), Guglielmo Ronco (2), Marco Zappa (3,4), Antonio Federici (5), Silvia Franceschi (6), Francesca Maria Carozzi (3),

1. AUSL Reggio Emilia
2. CPO Piemonte
3. ISPO Firenze
4. Osservatorio Nazionale Screening
5. Ministero della Salute
6. IARC, Lyon.

La prevenzione del cervico-carcinoma un unico processo



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** raggiungono 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)

Background

- Il rischio di cancro nelle donne vaccinate prima dell'inizio dell'attività sessuale è molto ridotto.
- L'accuratezza dei test di screening, in particolare del Pap-test, nelle vaccinate peggiora.



Consenso della comunità scientifica sulla necessità di cambiare lo screening per queste ragazze.

Background

- Nessuna linea guida al momento raccomanda percorsi di screening differenziati (revisione sistematica 2014)
- Non si possono avere dati sperimentali diretti per definire un diverso percorso di screening
- Alcune scelte devono essere prese sulla base di solide stime del rischio assoluto.

L'organizzazione della Consensus: gli organi

- Comitato promotore:
 - Osservatorio Nazionale Screening,
 - Gruppo Italiano Screening Cervicale,
 - Supporto tecnico dell'Istituto Superiore di Sanità
- Comitato tecnico scientifico:
 - società scientifiche (GISCI, SItI, SIGO, SICPCV, SIAPEC, SICI);
 - ricercatori studi indipendenti sull'argomento
- Giuria:
 - presidente Silvia Franceschi (IARC),
 - esperti multidisciplinari,
 - Cittadinanza Attiva

Lo screening nelle donne vaccinate contro l'HPV

Obiettivi Consensus Conference

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



Fornire alle Regioni indicazioni nazionali

- Chiare, concrete, fattibili dal punto di vista organizzativo
- basate sulle migliori evidenze scientifiche
- condivise dalle varie figure professionali interessate

L'organizzazione della Consensus: il processo

- Comitato tecnico scientifico ha identificato i temi su cui effettuare revisioni sistematiche:
 - Efficacia vaccini
 - Tipi virali nei cancri in donne giovani pre-screening
 - Modelli storia naturale e vaccino
 - Raccomandazioni
- Risultati preliminari presentati in workshop (21 giugno 2015)
- Stesura documento preliminare (CTS)
- Celebrazione della Consensus: la giuria si esprime su specifici quesiti (5-6 Novembre 2015)
- Documento rivisto con posizioni della giuria (gennaio 2016).
- Diffusione dei risultati:
 - Pubblicazione sui siti ONS, GISCi e Ministero.
 - Pubblicazione su Preventive Medicine
 - Presentazione a convegni



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Preventive Medicine

journal homepage: www.elsevier.com



Cervical cancer screening in women vaccinated against human papillomavirus infection: Recommendations from a consensus conference

Paolo Giorgi Rossi^{a, b}, Francesca Carozzi^{c, *}, Antonio Federici^d, Guglielmo Ronco^e, Marco Zappa^f,
Silvia Franceschi^g

The Italian Screening in HPV vaccinated girls Consensus Conference group¹

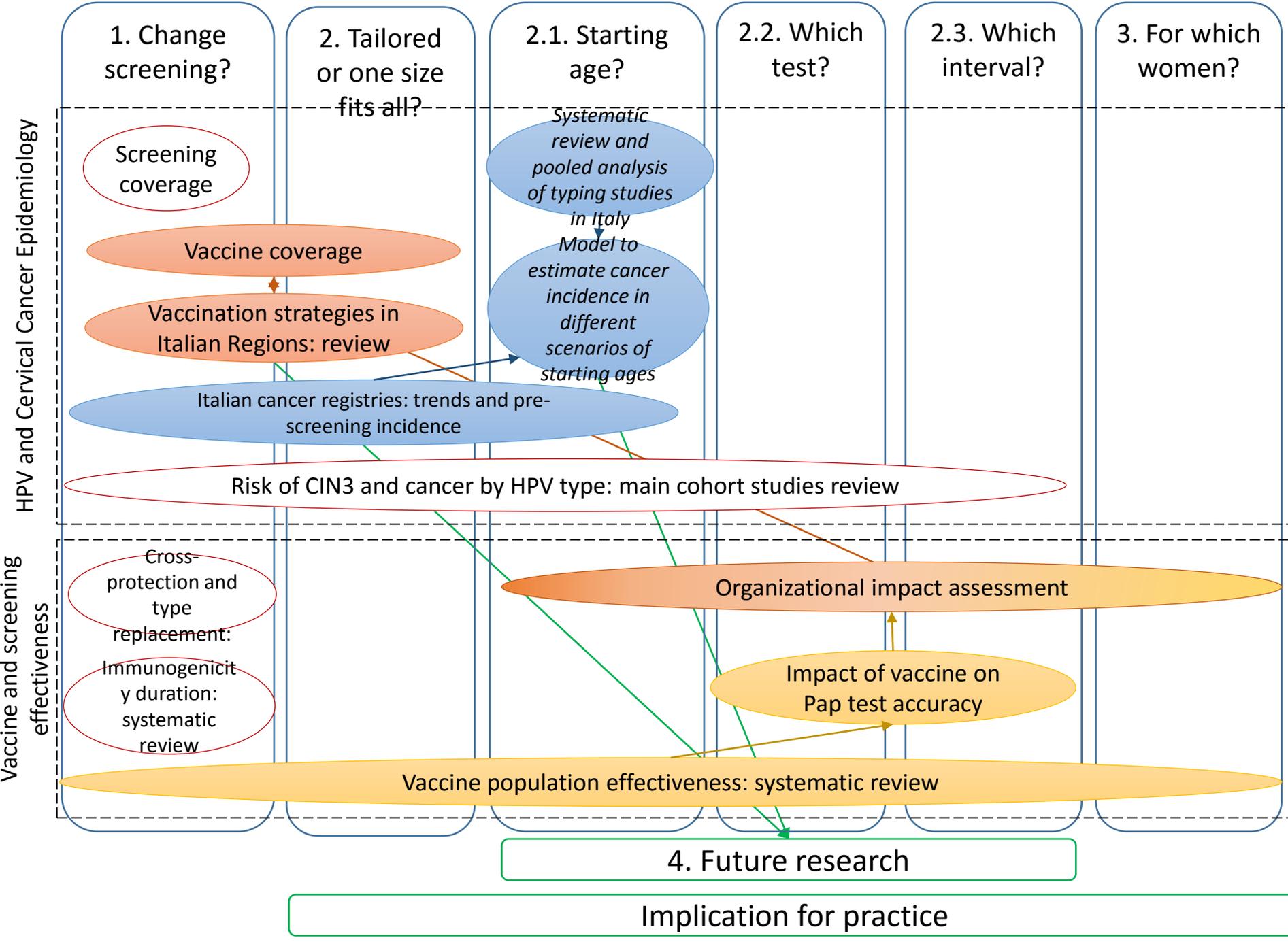
www.gisci.it

www.osservatorioscreening.it

Lo screening nelle donne vaccinate contro l'HPV

Quali domande per la giuria

- 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 rispetto a:*
 - 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?*



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

Proposta del Comitato Tecnico Scientifico:

«...opportuno modificare i protocolli dei programmi di screening all'arrivo delle coorti vaccinate.»

«La Giuria risponde affermativamente con consenso pieno...».

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%.

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)

Razionale

- È necessario stimare l'incidenza di cancri nelle vaccinate nelle età giovani in assenza di screening organizzato;
- La proporzione di HPV16-18 nelle giovani.

Trend per età: nelle giovani HPV16 e 18 sono più frequenti

	All ages	≤24 years	25-29 years	30-34 years	35-39 years	40-44 years	45-49 years	50-54 years	55-59 years	60-64 years	65-69 years	70-74 years	75-79 years	≥80 years
HPV types 16 and 18*														
n (%)	5289 (100%)	36 (0.7%)	139 (2.6%)	360 (6.8%)	622 (11.8%)	809 (15.3%)	818 (15.5%)	712 (13.5%)	594 (11.2%)	470 (8.9%)	303 (5.7%)	208 (3.9%)	125 (2.4%)	93 (1.8%)
Proportion of patients in age group with HPV 16 and 18 (%)	70.5%	75.0%	77.2%	77.3%	79.2%	76.7%	71.6%	69.4%	69.8%	68.3%	62.7%	54.5%	56.6%	54.4%
Other HPV types														
n (%)	2210 (100%)	12 (0.5%)	41 (1.9%)	106 (4.8%)	163 (7.4%)	246 (11.1%)	325 (14.7%)	314 (14.2%)	257 (11.6%)	218 (9.9%)	180 (8.1%)	174 (7.9%)	96 (4.3%)	78 (3.5%)
Proportion of patients in age group with other HPV types	29.5%	25.0%	22.8%	22.7%	20.8%	23.3%	28.4%	30.6%	30.2%	31.7%	37.3%	45.5%	43.4%	45.6%
Any type														
n	7499	48	180	466	785	1055	1143	1026	851	688	483	382	221	171

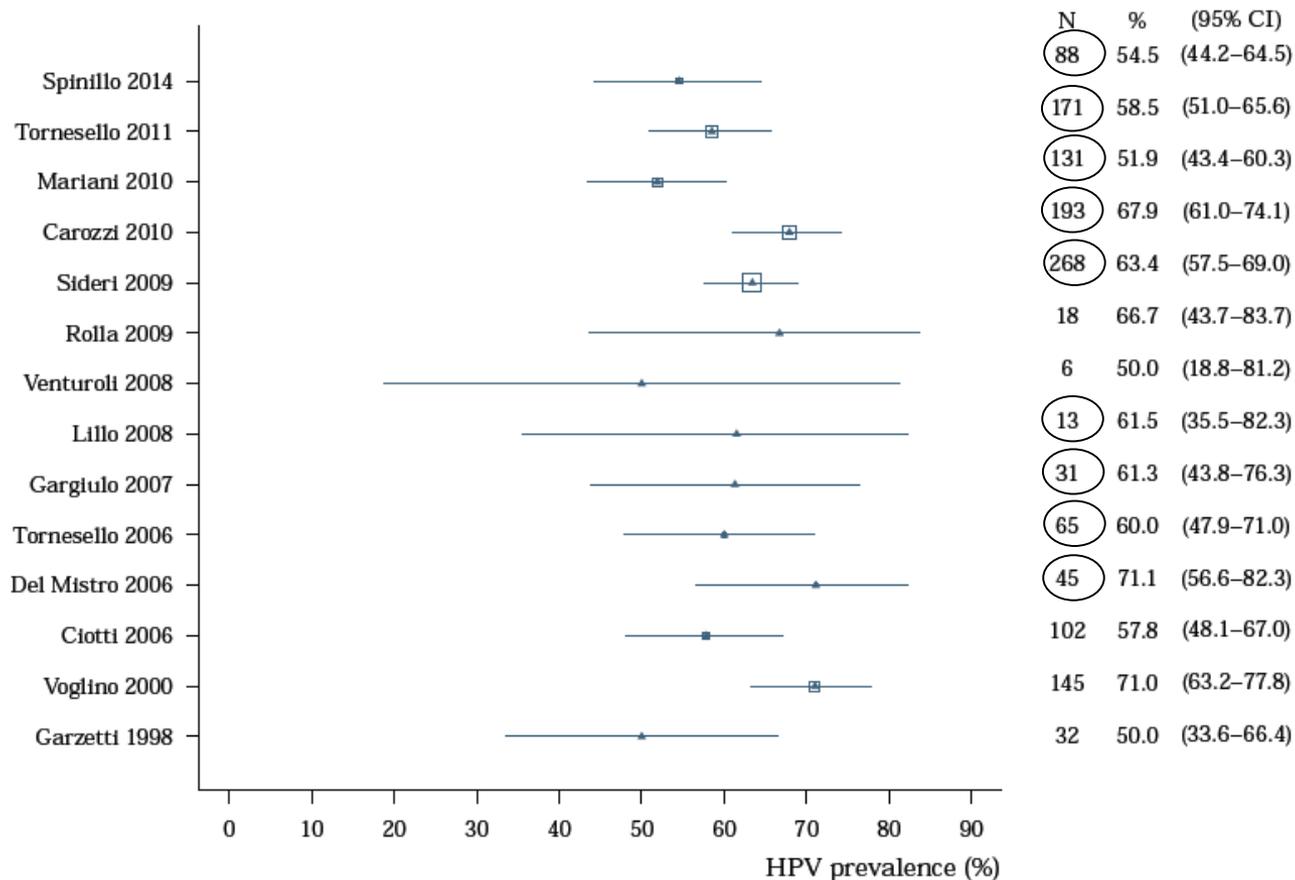
Data are based on the upper estimate attribution of several HPV types. HPV=human papillomavirus. *Test for linear trend p<0.0001.

Table: Number and relative contribution of HPV genotypes in cases of invasive cervical cancer that tested positive for HPV DNA, by age group

DeSanjosè Lancet Oncol 2010, 2011

Molti studi già presenti in Italia, però non sono pubblicati dati per età e periodo

Figure 33: Prevalence of HPV 16 among women with invasive cervical cancer in Italy by study



Finale Ligure: il Comitato decide di effettuare un'analisi pooled dei dati esistenti: vengono richiesti i dati individuali a tutti gli autori dei lavori.

Effetto dell'età e dell'attivazione dei programmi di screening

HPV types 16/18	OR	95%CI	P-value
Model 1			
age	0.98	0.97 – 0.99	0.002
post vs pre screening org	1.53	0.95 – 2.44	0.078
Model 2			
Age			
<29 vs >35	2.57	0.71 – 9.31	0.149
30-34 vs >35	4.28	1.64 – 11.19	0.003
post vs pre screening org	1.54	0.96 – 2.47	0.071

Age	Incidence *10 ⁻⁵	No.
<25	0.093	8.0
<30	0.493	51.1
<35	1.531	191.4

Data from AIRTUM database years 1990-98

Age	Proportion of non16-18 HPV		
	Raw	Model A	Model B
<25	10%	15%	20%
<30	10%	15%	21%
<35	10%	11%	22%

Data from pooled analysis of Italian typing studies.
 Model A adjusted by age in class (<30; 30-34; >=35),
 period (pre and post screening) and typing laboratory;
 Model B adjusted by age as continuous variable, period
 (pre and post screening) and typing laboratory.

Age	Italian female population 2015
<25	8,578,416
<30	10,375,465
<35	12,500,727

Data from ISTAT, 31/12/2014

Nel 1999 i tumori al di sotto dei 25 anni erano 8

Estimating the Number of non-preventable cancers in the Italian population 2015 starting screening at different ages.

Age	Estimated Number of non-preventable cancers		
	Raw	Model A	Model B
<25	0.8	1.3	1.6
<30	5.0	5.5	10.5
<35	19.1	49.1	42.9

2.1. Quale età d'inizio

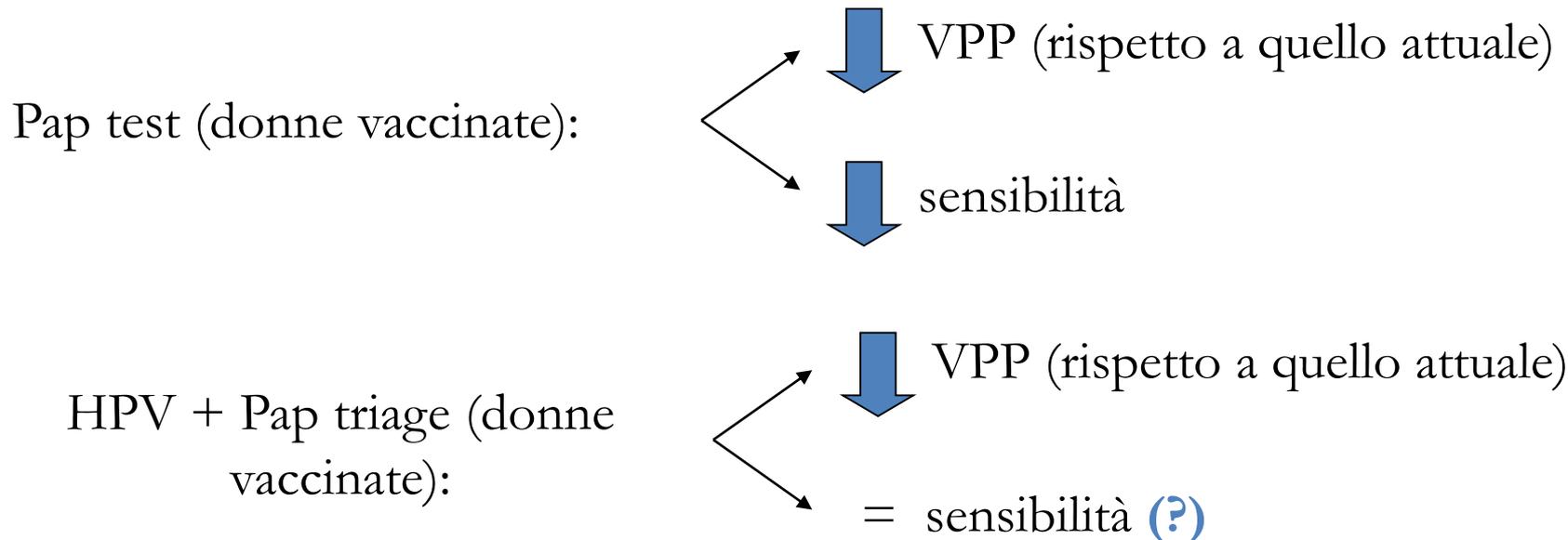
Proposta del Comitato Tecnico-Scientifico:

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).

- **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.**

2.2 Quale test per lo screening delle donne vaccinate?

Proposta del Comitato tecnico scientifico



- Se l'età di entrata fosse spostata a 30 anni, le donne vaccinate inizierebbero 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.

2.2 Quale test per lo screening delle donne vaccinate?

- **consenso pieno per la scelta del test HPV nelle donne vaccinate nel 12° anno di vita (con proposta di inizio screening a 30 anni). Per le non vaccinate, attuale protocollo con citologia di screening nella fascia 25-29 anni e test HPV con citologia di triage da 30 a 64 anni.**

2.3 Lunghezza dell'intervallo

HPV 16/18 → maggiore rapidità nella trasformazione neoplastica

Più lungo *lead time* per le lesioni non-16/18.

Al momento non ci sono evidenze per indicare con precisione gli intervalli ottimali tra round, anche se c'è un forte razionale per definire che dovrà essere maggiore dell'attuale.

La Giuria riconosce l'assenza di evidenze sull'intervallo ottimale nelle donne vaccinate, pur riconoscendo il forte razionale a favore di un intervallo maggiore di 5 anni.

Aderisce altresì con consenso pieno alla proposta di incominciare tempestivamente studi sull'argomento.

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?

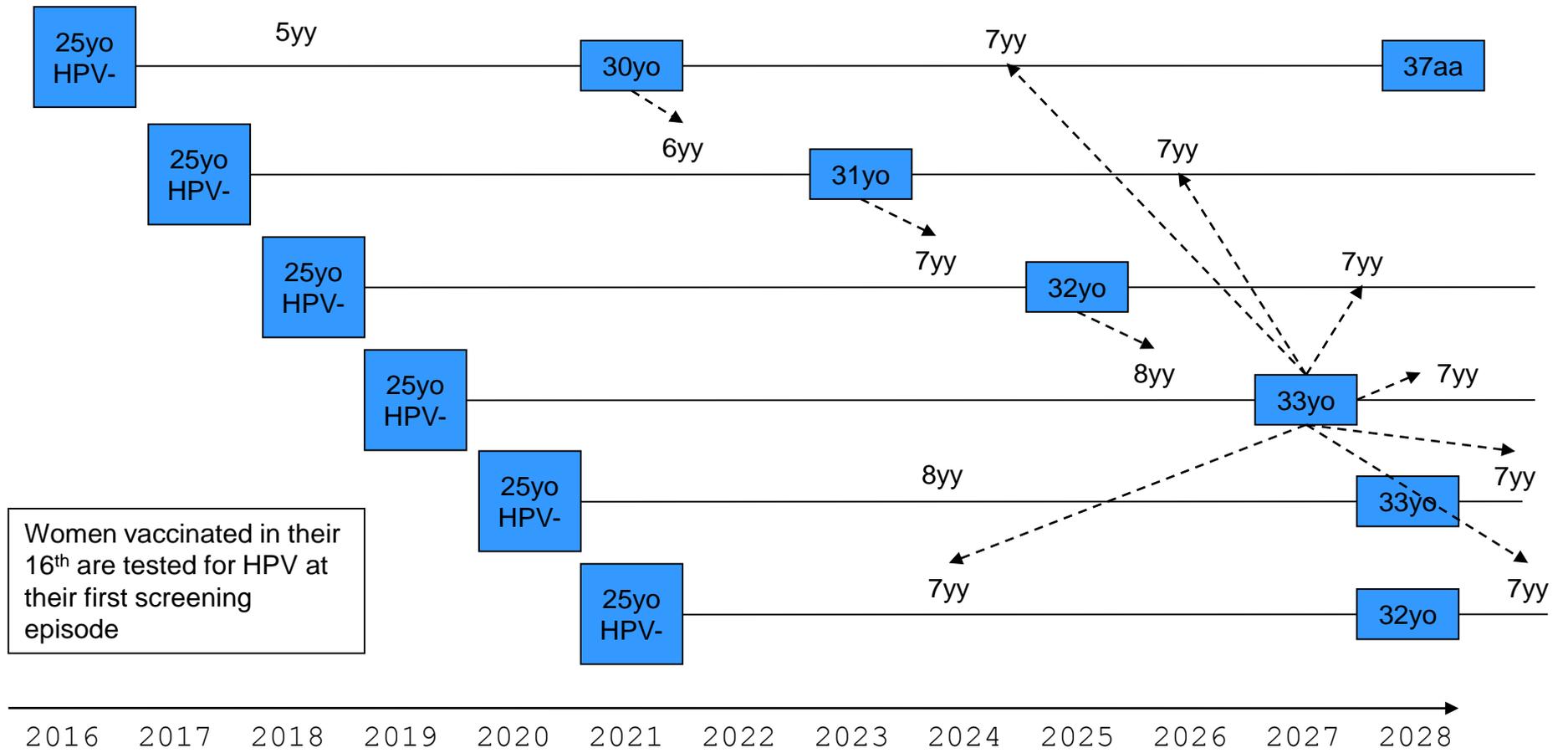
- il vaccino è meno efficace se somministrato dopo il debutto sessuale. Non sappiamo se le ragazze vaccinate al quindicesimo anno di età erano già HPV16/18 positive.
- Si sottolinea che le proposte di cambiamento dei protocolli sono da riferirsi alle coorti di ragazze vaccinate nel dodicesimo anno di età.
- **consenso pieno alla raccomandazione di non modificare gli attuali protocolli di screening citologico nelle donne vaccinate nel quindicesimo anno di vita o successivamente.**

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

Raccomandazioni per la ricerca

- 1) studi per identificare protocolli conservativi che permettano l'uso del test HPV anche nelle donne 25-29 anni;
- 2) arruolare una coorte di donne vaccinate che siano HPV negative allo screening e sulle quali sia possibile determinare l'intervallo di screening
- 3) studiare l'associazione tra adesione allo screening e adesione alla vaccinazione;
- 4) valutare l'impatto del nuovo vaccino;
- 5) indagini qualitative su strumenti e modalità per comunicare il cambiamento dello screening a donne e operatori.

Detection rate will be evaluated at their second screening episode:
 If DR is below 1/1000 the interval will be increased by one year



Women vaccinated in their 16th are tested for HPV at their first screening episode

Estimated sample size to exclude DR > 0.1% with $\alpha=0.05$ and power 80% under increasing values of the real DR

Real DR	Needed sample size
0.01%	5186
0.02%	7683
0.04%	16739
0.06%	43458

When the detection rate is not significantly below the 1/1000 threshold, the interval will be fixed at the length of the previous cohort

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

Raccomandazioni per l'implementazione

- a) Link tra anagrafi vaccinali e registri di screening;
- b) Definizione set minimo di informazioni che i registri vaccinali devono rendere disponibili per i programmi di screening;
- c) Definizione tempistica dei punti a) e b);
- d) registrazione delle lesioni CIN2+ nei registri tumori;
- e) Analisi della partecipazione, invio in colposcopia e detection rate nei programmi di screening per vaccinate e non vaccinate;
- f) Inserimento nell'anamnesi del programma di screening dello stato vaccinale

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

Raccomandazioni aggiuntive della giuria

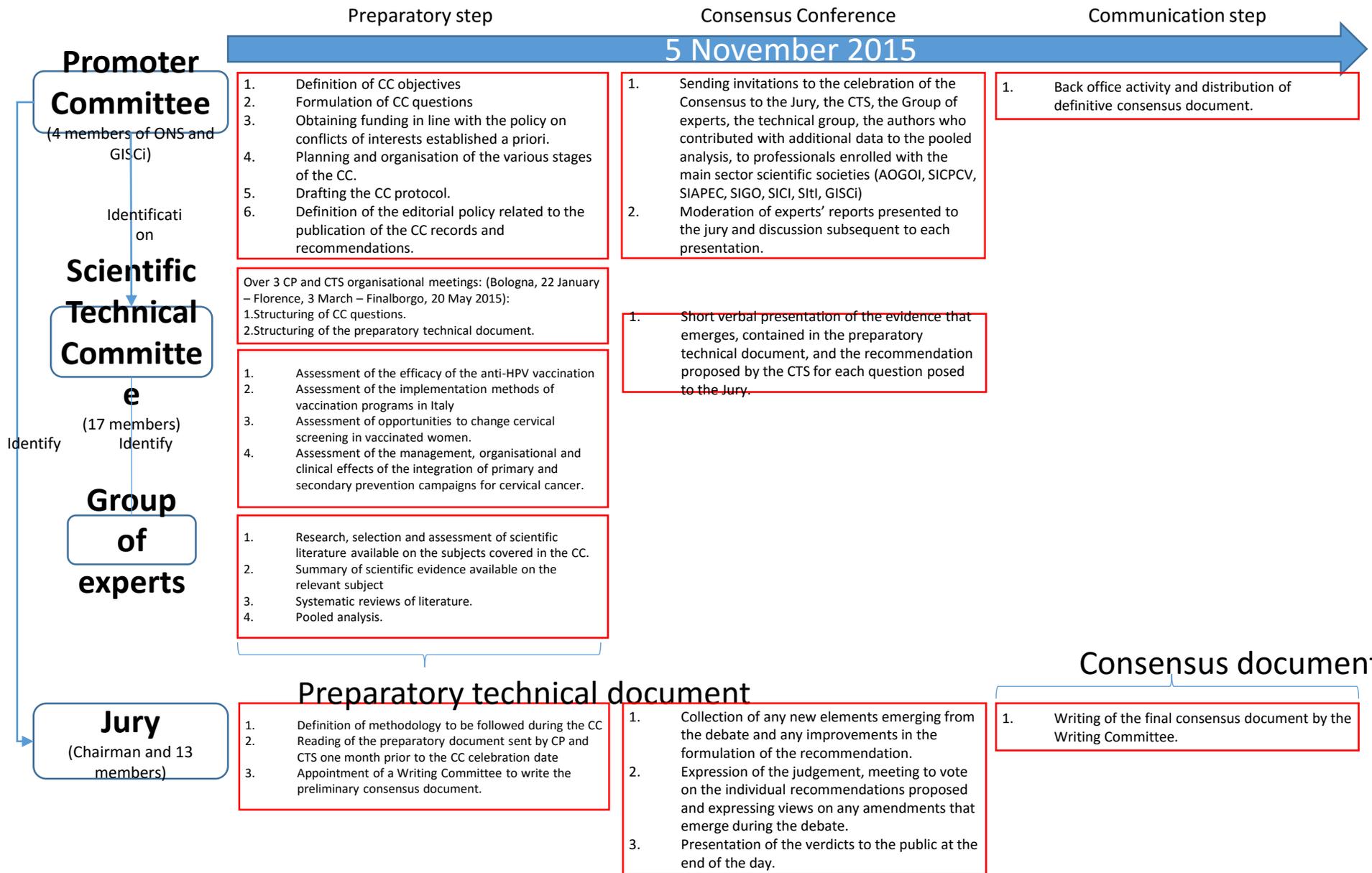
- a) Attivazione e messa a regime del programma di screening del tumore della cervice con test HPV come test primario;
- b) Rafforzamento, integrazione e verifica di qualità dei flussi informatizzati per vaccinazione HPV e per screening del tumore cervicale;
- c) Potenziamento dei registri tumori, incluse informazioni sui percorsi diagnostici e terapeutici, registrazione sistematica delle lesioni CIN2+ e linkage tra registri vaccinali e registri tumori;
- d) Analisi delle barriere alla diffusione degli screening e all'adesione alla vaccinazione anti-HPV e analisi degli indicatori dello screening per stato vaccinale.

Considerazioni in itinere

- Esistono ambiti per cui le raccomandazioni non possono essere date sulla base di evidenze sperimentali dirette.
- La Consensus conference può essere uno strumento per favorire decisioni basate sulle migliori evidenze disponibili
- La prevenzione del cervico-carcinoma è un esempio di come l'innovazione tecnologica possa trasformare la prevenzione:
 - Una mancanza di governo del suo ingresso porta a moltiplicare i costi per ottenere benefici aggiuntivi minimi
 - Una gestione razionale dell'ingresso e dismissione delle tecnologie disponibili può invece portare a una riduzione dei costi

Grazie per l'attenzione !!

Paolo.giorgirossi@ausl.re.it



CIN3 and cancers due to HPV 16 and 18 in Italy: Estimating the number of non-preventable cancer with different age for starting screening in vaccinated women

Paolo Giorgi Rossi

Firenze 5 Novembre 2015

Trend by age: Italian studies

Table 3 HPV types 16/18 and HPV types 16/18/45 by histotype, study and age

		<i><=24</i>	<i>25-34</i>	<i>35-44</i>	<i>45-54</i>	<i>55-64</i>	<i>65+</i>	<i>All ages</i>
Histological type								
Squamous cell carcinoma	16/18 (n)	1	40	108	85	61	69	364
	%	<i>100,0</i>	<i>93,0</i>	<i>76,1</i>	<i>72,6</i>	<i>72,6</i>	<i>75,0</i>	<i>76,0</i>
	16/18/45 (n)	1	41	118	94	64	72	390
	%	<i>100</i>	<i>95,3</i>	<i>83,1</i>	<i>80,3</i>	<i>76,2</i>	<i>78,3</i>	<i>81,4</i>
	Any type (n)	1	43	142	117	84	92	479
Adeno- and Adenosquamous cell carcinoma	16/18 (n)	0	5	15	5	10	8	43
	%	<i>0</i>	<i>100</i>	<i>93,8</i>	<i>55,6</i>	<i>83,3</i>	<i>61,5</i>	<i>76,8</i>
	16/18/45 (n)	1	5	15	6	11	11	49
	%	<i>100</i>	<i>100</i>	<i>93,8</i>	<i>66,7</i>	<i>91,7</i>	<i>84,6</i>	<i>87,5</i>
	Any type (n)	1	5	16	9	12	13	56

Included studies:

South: Carozzi 2010

IEO Milano: Sideri 2009

IFO Roma: Mariani 2010

Giorgi Rossi et al Infectious Agents and Cancer 2012

Method

The incidence of non-preventable cancers is estimated on the basis:

- Pre-screening overall incidence: ITACAN (Airtum) all active registries active in 1990-98.
- % of non 16-18 cancers **observed before screening program activation.**

As reference we adopted the incidence of cancer in the '90s in women <25

Relevant to establish if there is a calendar time trend in the HPV16-18 proportion.

Table 13: Prevalence of HPV 16/18 in women with normal cytology, precancerous cervical lesions and invasive cervical cancer in Europe

Country /Region	Normal cytology		Low-grade lesions		High-grade lesions		Cervical cancer	
	No. tested	HPV Prev (95% CI)	No. tested	HPV Prev (95% CI)	No. tested	HPV Prev (95% CI)	No. tested	HPV Prev (95% CI)
Europe	180,090	3.8 (3.7-3.9)	20,452	26.9 (26.3-27.5)	19,390	54.1 (53.4-54.8)	16,690	73.4 (72.7-74.1)
Eastern Europe	7,818	9.7 (9.1-10.4)	842	31.6 (28.5-34.8)	696	59.3 (55.6-62.9)	1,601	84.8 (83.0-86.5)
Belarus	322	7.1 (4.8-10.5)	94	35.1 (26.2-45.2)	91	56.0 (45.8-65.8)	26	65.4 (46.2-80.6)
Bulgaria	-	--	-	--	-	--	127	80.3 (72.6-86.3)
Czech Rep.	1,302	6.6 (5.4-8.1)	338	33.7 (28.9-38.9)	311	63.3 (57.9-68.5)	184	77.2 (70.6-82.6)
Hungary	-	--	-	--	75	61.3 (50.0-71.5)	44	95.5 (84.9-98.7)
Moldova	-	--	-	--	-	--	-	--
Poland	799	3.4 (2.3-4.9)	66	34.8 (24.5-46.9)	-	--	1,014	88.1 (85.9-89.9)
Romania	801	10.1 (8.2-12.4)	250	19.6 (15.2-25.0)	128	45.3 (37.0-53.9)	-	--
Russia	2,140	9.4 (8.2-10.7)	94	35.1 (26.2-45.2)	91	56.0 (45.8-65.8)	206	73.8 (67.4-79.3)
Slovakia	-	--	-	--	-	--	-	--
Ukraine	-	--	-	--	-	--	-	--
Northern Europe	86,821	4.2 (4.1-4.3)	4,949	30.6 (29.3-31.9)	6,383	55.4 (54.2-56.6)	4,276	76.6 (75.3-77.8)
Denmark	27,135	6.5 (6.2-6.8)	414	27.1 (23.0-31.5)	1,136	60.1 (57.2-62.9)	362	74.3 (69.6-78.5)
Estonia	-	--	-	--	-	--	-	--
Finland	-	--	-	--	-	--	460	88.5 (85.2-91.1)
Iceland	-	--	-	--	441	59.0 (54.3-63.5)	140	72.1 (64.2-78.9)
Ireland	5,647	4.3 (3.8-4.9)	104	42.3 (33.3-51.9)	222	83.8 (78.4-88.1)	97	74.2 (64.7-81.9)
Latvia	-	--	94	35.1 (26.2-45.2)	91	56.0 (45.8-65.8)	247	70.0 (64.1-75.4)
Lithuania	609	6.1 (4.4-8.3)	15	6.7 (1.2-29.8)	29	55.2 (37.5-71.6)	191	63.9 (56.9-70.4)
Norway	4,192	2.4 (2.0-2.9)	60	13.3 (6.9-24.2)	1,607	38.7 (36.4-41.1)	450	78.2 (74.2-81.8)
Sweden	6,789	2.4 (2.1-2.8)	1,494	32.9 (30.6-35.4)	383	48.0 (43.1-53.0)	780	70.4 (67.1-73.5)
UK	42,449	3.2 (3.0-3.4)	2,768	29.6 (27.9-31.3)	2,474	61.6 (59.7-63.5)	1,549	79.3 (77.2-81.2)
Southern Europe	31,831	3.8 (3.6-4.0)	10,607	25.5 (24.7-26.3)	5,249	51.1 (49.7-52.4)	3,970	67.8 (66.3-69.2)
Albania	-	--	-	--	-	--	-	--
Andorra	-	--	-	--	-	--	-	--
Bosnia & H.	-	--	-	--	-	--	297	68.0 (62.5-73.1)
Croatia	205	18.0 (13.4-23.9)	1,271	13.5 (11.8-15.5)	941	20.6 (18.2-23.3)	117	82.9 (75.1-88.7)
Cyprus	-	--	-	--	-	--	-	--
Greece	6,506	2.8 (2.4-3.2)	1,990	21.6 (19.9-23.5)	290	56.9 (51.1-62.5)	342	53.2 (47.9-58.4)
Italy	15,093	4.1 (3.8-4.4)	4,647	29.3 (28.0-30.6)	1,825	63.2 (60.9-65.4)	1,308	72.3 (69.8-74.7)
Macedonia	-	--	-	--	-	--	-	--
Malta	-	--	-	--	-	--	-	--
Montenegro	-	--	-	--	-	--	-	--
Portugal	425	5.6 (3.8-8.3)	444	45.3 (40.7-49.9)	1,051	56.2 (53.2-59.2)	168	81.5 (75.0-86.7)
San Marino	-	--	-	--	-	--	-	--
Serbia	-	--	-	--	-	--	-	--
Slovenia	4,199	4.8 (4.2-5.5)	69	33.3 (23.4-45.1)	304	64.5 (58.9-69.6)	264	77.7 (72.3-82.3)
Spain	5,403	2.7 (2.3-3.2)	2,186	23.9 (22.1-25.7)	838	45.6 (42.2-49.0)	1,474	62.8 (60.3-65.3)
Western Europe	56,074	2.6 (2.5-2.7)	4,054	25.1 (23.8-26.5)	3,959	58.3 (56.8-59.8)	3,100	78.3 (76.8-79.7)
Austria	-	--	-	--	204	60.3 (53.4-66.8)	200	78.5 (72.3-83.6)
Belgium	13,414	3.6 (3.3-3.9)	1,205	26.4 (24.0-29.0)	463	51.8 (47.3-56.4)	120	78.3 (70.1-84.8)
France	4,764	4.7 (4.1-5.3)	1,818	25.5 (23.6-27.6)	1,585	57.3 (54.8-59.7)	1,484	74.8 (72.5-76.9)
Germany	10,988	3.2 (2.9-3.5)	688	21.2 (18.3-24.4)	819	50.5 (47.1-54.0)	69	76.8 (65.6-85.2)
Liechtenstein	-	--	-	--	-	--	-	--
Luxembourg	-	--	-	--	-	--	58	89.7 (79.2-95.2)
Monaco	-	--	-	--	-	--	-	--
Netherlands	26,908	1.5 (1.4-1.7)	207	22.7 (17.5-28.9)	855	70.2 (67.0-73.1)	1,169	82.2 (79.9-84.3)
Switzerland	-	--	136	30.9 (23.7-39.1)	33	75.8 (59.0-87.2)	-	--

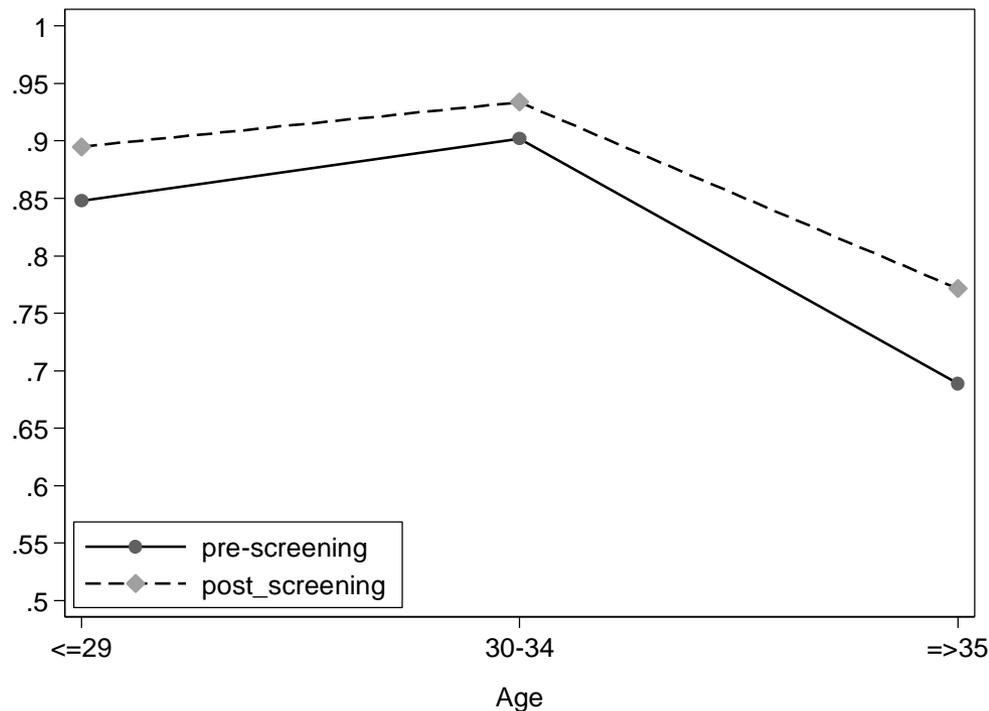
Available data in Italy
ICO
systematic review for Europe

Methods (2)

Pooled analysis %HPV 16-18:

- We decided to work on cancers only since there are enough cases.
- Analysis of age trend
- Analysis of time trend
- Analysis of interaction of age and time trends by histology
- Statistical analysis:
 - Models with age in classes and as continuous variable
 - Observed proportion.

Estimated proportions of HPV16-18 cancers by age class (pre/post-screening)



	<=29	30-34	≥ 35
Pre screening	0.85 (0.69 – 1.01)	0.90 (0.81 – 0.98)	0.69 (0.64 – 0.73)
Post screening	0.90 (0.77 – 1.02)	0.93 (0.87 – 0.99)	0.77 (0.71 – 0.84)

Estimate of non-preventable cancers in the Italian population

	<15	15-19	20-24	25-29	30-34
incidenza 90-98	0	0,1000	0,4000	2,4000	6,6000
numero casi atteso senza vaccinazione	0	1,5012	6,4935	43,1292	140,2673
incidenza non-16-18 (tasso grezzo)	0	0,0100	0,0400	0,2400	0,6600
numero casi non 16-18	0	0,1501	0,6493	4,3129	14,0267
incidenza non-16-18 (modello età in continuo)	0	0,0190	0,0800	0,5040	1,5180
numero casi non 16-18	0	0,2852	1,2987	9,0571	32,2615
incidenza non-16-18 (modello età in classi)	0	0,0630	0,0240	0,2400	2,0460
numero casi non 16-18	0	0,9458	0,3896	4,3129	43,4829

Actual situation (no vaccination starting age 25): 8 cases per year

Cases in vaccinated starting screening at 25: 0.8-1.6 cases per year

Cases in vaccinated starting at 30: 5.1-10.5 cases per year

Cases in vaccinated starting at 35: 19.1-42.8 cases per year

Age	Incidence *10 ⁻⁵	N°
<25	0.093	8.0
<30	0.493	51.1
<35	1.531	191.4

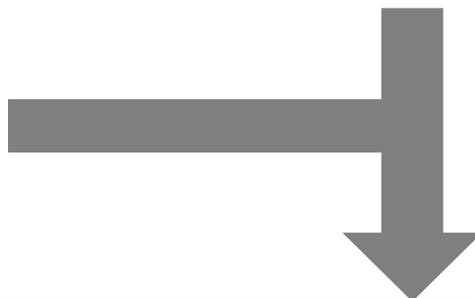
Data from AIRTUM database years 1990-98

Age	Proportion of HPV non16-18		
	Raw	Model A	Model B
<25	10%	15%	20%
<30	10%	15%	21%
<35	10%	11%	22%

Data from pooled analysis of Italian typing studies.
 Model A adjusted by age in class (<30; 30-34; >=35),
 period (pre and post screening) and typing laboratory;
 Model B adjusted by age as continuous variable, period
 (pre and post screening) and typing laboratory.

Age	Italian female population 2015
<25	8,578,416
<30	10,375,465
<35	12,500,727

Data from ISTAT, 31/12/2014



Age	Estimated Number of non-preventable cancers		
	Raw	Model A	Model B
<25	0.8	1.3	1.6
<30	5.0	5.5	10.5
<35	19.1	49.1	42.9

Conclusioni

- Il numero di tumori non prevenibili dai programmi di screening quando fu definita l'età d'inizio dello screening (25-64) era di circa 8 casi all'anno in Italia.
- La quota di tumori non prevenibili nelle donne vaccinate iniziando lo screening a **30 anni** sarebbe di 5 casi anno (stima con proporzione grezza 16-18 in ≤ 30 pre-screening), 10.5 (stima %16-18 da modello con età in continuo), o 5.5 (stima %16-18 con età in classi).

NB: il modello con età in continuo è molto influenzato da un solo caso di adenocarcinoma dovuto ad HPV 45 in una donna di 22 anni.

Proposta del Comitato Tecnico

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).

Responso della Giuria

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.

Quali raccomandazioni per la ricerca

Guglielmo Ronco
CPO Piemonte

Oggetti di ricerca: come modificare lo screening con l'arrivo delle vaccinate

- 1) Protocolli basati su test HPV applicabili nelle giovani (evitare screening primario con citologia nelle sole non vaccinate sotto i 30 anni)
- 2) Età inizio screening nelle vaccinate
- 3) Intervallo di screening nelle vaccinate

Per (2) e (3)

- «**Predire**» (Cosa accadrebbe togliendo CIN/Ca dovute a tipi vaccinali?): genotipizzazione di CIN/Ca di donne non vaccinate
- «**Osservare**» l'occorrenza di CIN/Ca in donne vaccinate

Protocolli HPV per donne giovani: usare il test HPV solo per selezionare chi prosegue nello screening

- Test HPV a tutte.
- HPV negative ri-invitate a 30 anni .
- HPV positive testate per citologia.
- HPV+ cito+ inviate in colposcopia.
- HPV+ cito- ri-invitate per citologia a 28 anni (no ri-test con HPV)
 - Se a 28 aa cito+ inviate in colposcopia
 - Se a 28 aa cito- invitate per screening con HPV a 30 anni

Rispetto a citologia si attende minore invio in colposcopia e sopradiagnosi non maggiore

Progetto studio randomizzato in non vaccinate (sottoposto Ricerca Finalizzata 2014 Piemonte e Toscana)

- Confronto con citologia convenzionale
- Paragone Detection Rate, Referral rate e VPP al baseline
- Paragone Detection rate a 30 anni (entrambi i bracci HPV)
- Paragone invio in colposcopia (costi) e detection rate (sopradiagnosi) cumulativi 25-30 anni.
- **COSTITUISCE GRUPPO DI RIFERIMENTO PER DONNE VACCINATE A 16 ANNI SCREENATE CON HPV (vedi oltre)**

Età inizio. Qual è la prevalenza di CIN tra le donne vaccinate a 16 anni e da quali tipi?

- Paragone con donne della stessa età. Attesa riduzione CIN2+ simile a RCT fase 3 (età 18-25, circa metà non-naives): circa 25%
 - Permette di verificare efficacia sul campo dopo lungo intervallo da vaccinazione (dati di lungo periodo limitati)
- **Screening con citologia** (paragone donne stessa età non vaccinate screenate con citologia)
- **Screening con HPV** (protocollo donne giovani, paragone donne stessa età non vaccinate screenate con HPV anno precedente)
 - Valutazione riduzione prevalenza infezione HPV in vaccinate (e non vaccinate, herd immunity)
 - Le infezioni da HPV16 nelle vaccinate dovrebbero essere precedenti alla vaccinazione, quindi persistenti e ad alto VPP per CIN2/3. Verifica se vero (valutazione protezione da infezioni, possibile utilizzo per triage in programmi eradicazione rapida)
 - Valutazione detection rate CIN2/3 a 30 anni in vaccinate vs. non vaccinate HPV negative a 25 (intervalli screening, vedi oltre)

Intervalli di screening nelle vaccinate

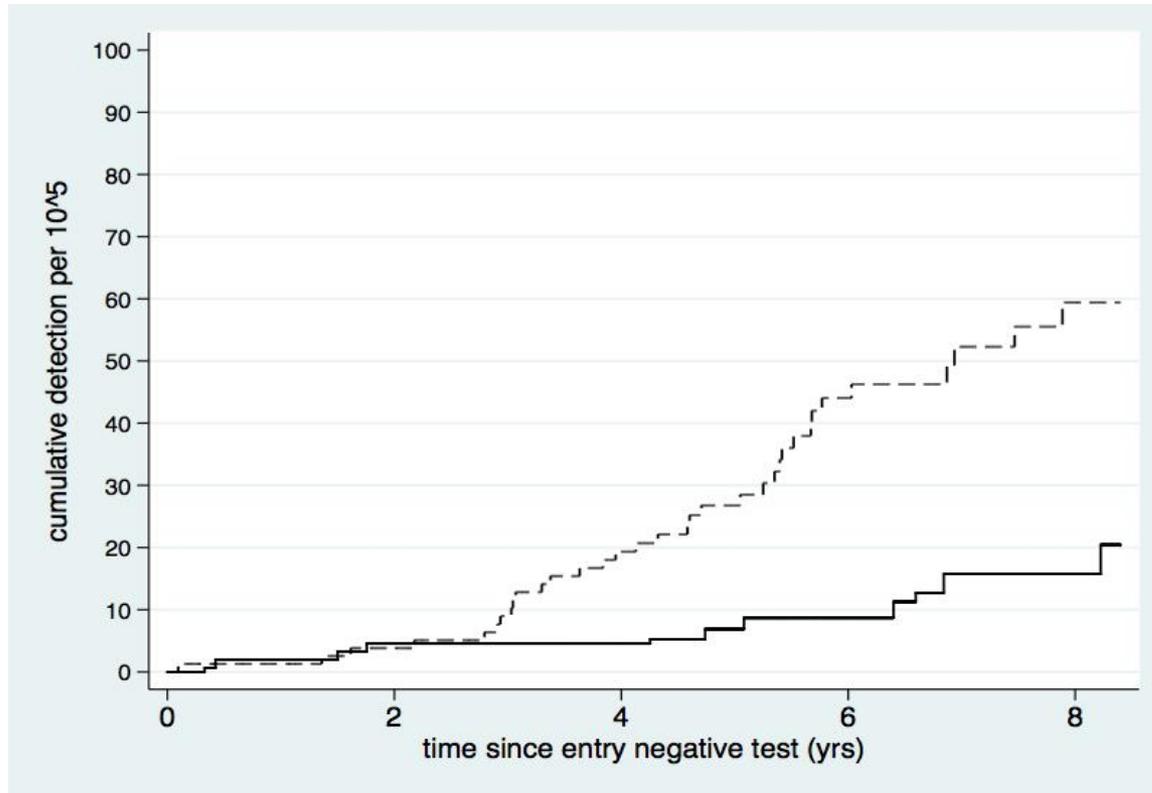
- Qual è l'incidenza cumulativa di Ca e CIN2/3 a diversi intervalli dopo un test HPV negativo in donne vaccinate?
 - «Predetta» (genotipizzazione)
 - Osservata
- L'incidenza cumulativa **di Ca** con i nuovi intervalli deve essere inferiore all'incidenza cumulativa di Ca 3 anni dopo una citologia negativa nelle non vaccinate.
- Quale soglia di incidenza cumulativa **di CIN2/3** consente di prolungare gli intervalli?
 - Effetto età: nelle giovani meno CIN ma maggiore rischio di Ca (riflette maggiore età delle CIN)

Risk of invasive carcinoma after a negative entry test (HPV- in HPV arm and cytology- in cytology arm)

Solid lines:
HPV group.

Dotted lines:
cytology
group

Pooled RR
0.30 (0.15-
0.60)



Quale
sarebbe
l'incidenza
cumulativa
nelle
vaccinate?

	3.5 years	5.5 years
cytology	15.4 (CI 7.9-27.0)	36.0 (23.2-53.5)
HPV	4.6 (1.1-12.1)	8.7 (3.3-18.6)

observations censored 2.5 yrs
after CIN2 or CIN3 detection, if
any
**Ronco et al. Lancet 2014
modif.**

L'intervallo è prolungabile se l'incidenza cumulativa di CIN2/3 è inferiore a quella osservata 5 anni dopo test HPV negativo nelle non vaccinate

Studio NTCC. Detection rate di CIN2 e CIN3 al secondo round (3 aa) di screening braccio HPV

Età al reclutamento	CIN 2/3	CIN3
25-34	0.15%	0.03% (Phase 2)
35-60	0.05%	0.02%

Ronco et al. Lancet Oncol 2010
modif.

Studio POBASCAM. Detection rate di CIN2 e CIN3 al secondo round (5 aa) di screening braccio HPV

	CIN 2/3	CIN3
Tutte CIN	0.82%	0.45%
Da HPV16	0.42%	0.18% (RRvs cyto 0.48)
Altri tipi	0.72%	0.26% (RR vs. cyto 0.99)

Dati da Rijkaart et al. Lancet Oncol 2013

«Osservare»: Donne vaccinate

- Coorte di donne vaccinate a 16 anni e risultate HPV negative a 25 anni
- Detection rate di CIN2 e CIN 3 a 30 anni
- Paragone (1) con le donne di 25 anni non vaccinate negative al test HPV a 25 anni (vedi studio HPV in giovani)
- Paragone (2) dati letteratura
- Se inferiore prolungare intervallo
- Ai round successivi, con intervallo prolungato, paragonare con dati storici osservati (donne non vaccinate della stessa età negative al test HPV 5 anni prima – dati attività routinaria, stesse aree).
- Se inferiore prolungare ulteriormente

«Predire» - Donne non vaccinate

- Coorte di donne non vaccinate di ogni età
- Negative al precedente round di screening
- Identificare e genotipizzare CIN2 e CIN3
- Calcolare detection rate senza casi da 16/18
- Per età
- (Infezioni multiple)

Progetto UE FP7 COHEAHR

- **WP3** Donne di 23/24 anni invitate alla vaccinazione e confrontate con non vaccinate riguardo ai risultati dello screening. Svezia, Finlandia, Italia (TO))
- **WP4** Screening e vaccinazione fino ad età adulta (eradicazione rapida) Coordinamento Spagna e UK, diversi paesi
- **PROGETTO PIEMONTE**
- 2015/16 vaccinazione campione casuale di nate nel 1992.
- 2016 Randomizzazione 25enni non vaccinate a screening cito e HPV (protocollo giovani).
- 2017 Prosegue randomizzazione non vaccinate; vaccinate recenti screenate con HPV.
- 2018 Screening vaccinate a 16 anni con HPV.
- Confronto vaccinate e non vaccinate HPV- a 25 anni quando arrivano a 30 anni.