

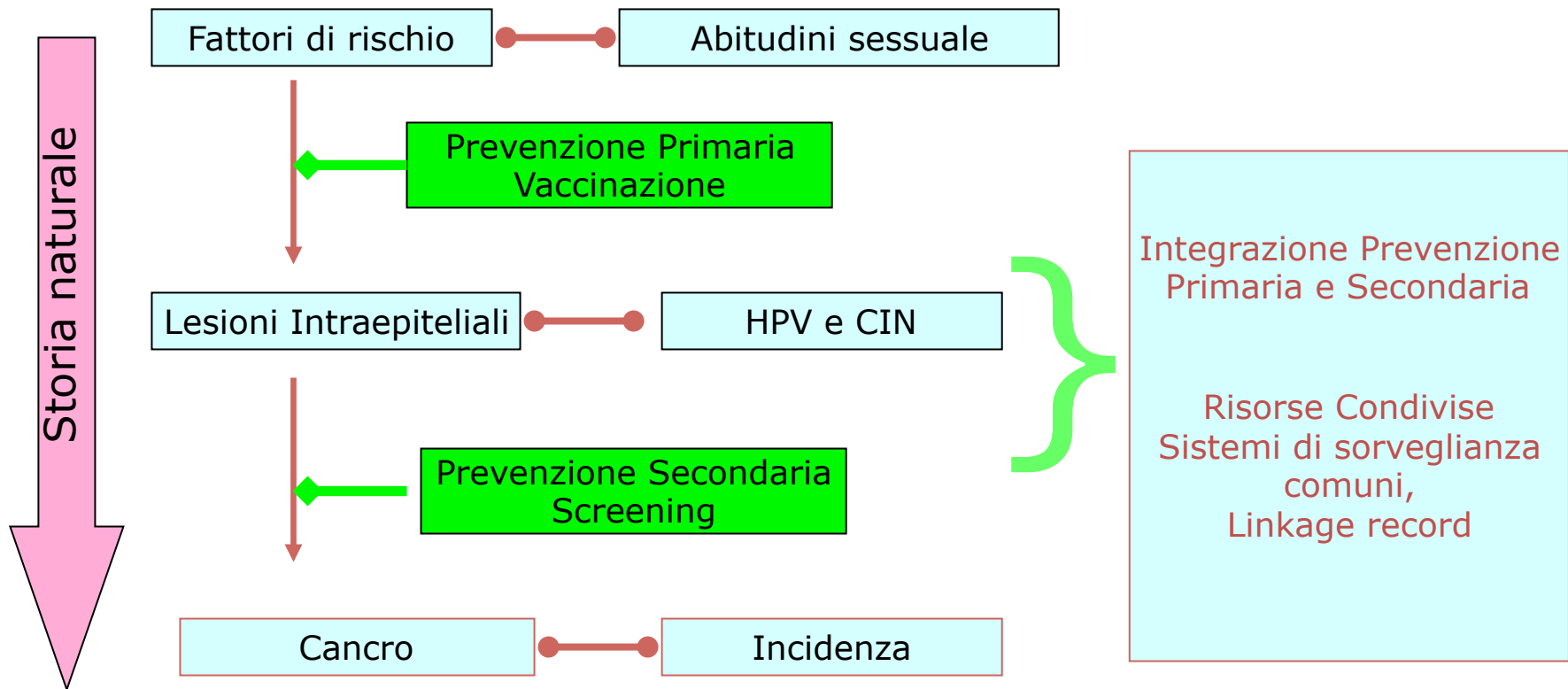
Workshop Congiunto ONS-GIOSCI

"Definizione del percorso di screening nelle donne vaccinate contro l'HPV: verso una Consensus Conference"

Quale Programma di Screening nelle vaccinate:
Presentazione Documento preparatorio e
definizione dei quesiti per la Consensus Conference

Francesca Maria Carozzi
ISPO-Firenze

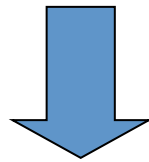
La prevenzione del cervico-carcinoma un unico processo



Lo screening nelle donne vaccinate contro l'HPV

Background

- Nei prossimi anni arriveranno in età di screening le coorti di donne a cui è stata offerta la vaccinazione contro l' HPV



Necessità di ripensare la strategia di screening

In un contesto in cui :

a) 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

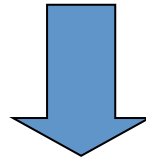
b) Dati di adesione diversificati tra regioni e per classi di età

Lo Screening per il cervico-carcinoma oggi in Italia

Età	Screening	Intervallo
Da 25y a 30-35 y	Pap-test con HPV di triage per ASC-US	3 anni
Da > 30-35y a 64	HPV con Pap di Traige	5 anni
25-64	HPV test nel the follow-up di donne : <ul style="list-style-type: none">- Trattate per lesioni CIN2- Con alterazioni citologiche e negative alla colposcopia	

Lo screening nelle donne vaccinate contro l'HPV

Fornire alle Regioni indicazioni nazionali



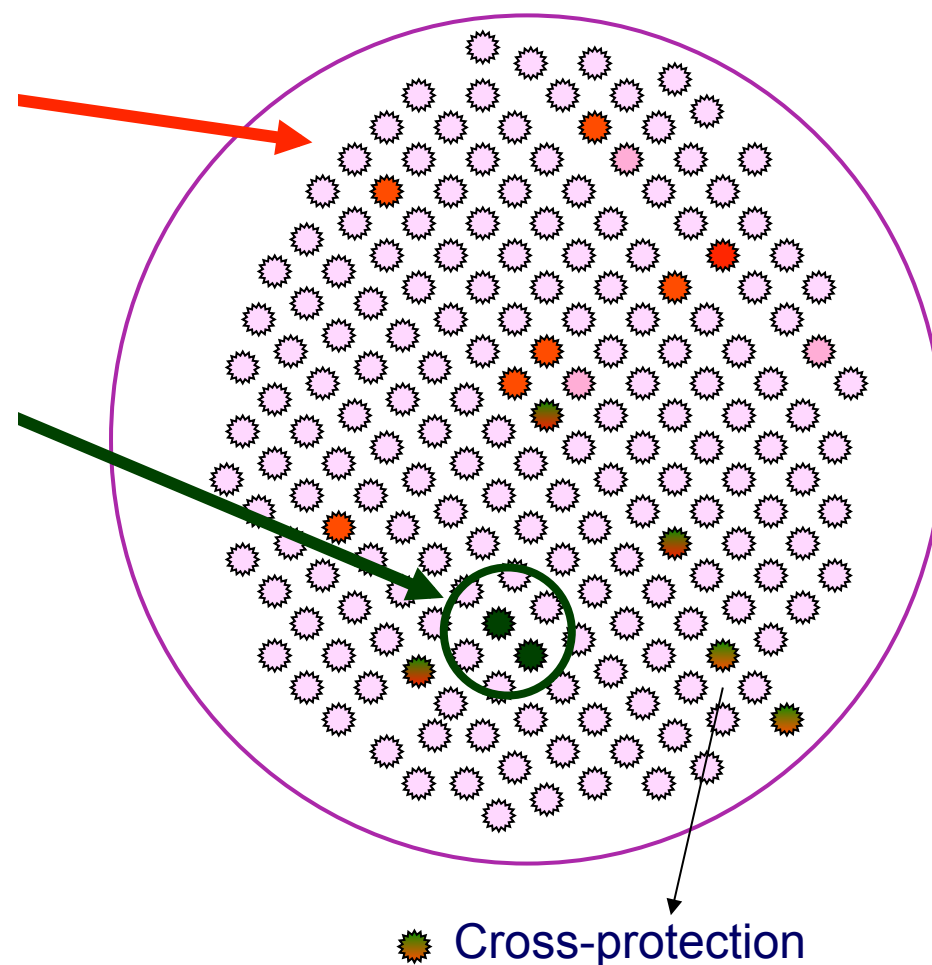
- Chiare, concrete, fattibili dal punto di vista organizzativo
- basate sulle migliori evidenze scientifiche
- condivise dalle varie figure professionali interessate

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)

Lo screening deve continuare : vaccinazione HPV 16/18

- Ci sono oltre 100 tipi diversi di HPV di cui 12 oncogeni
- I vaccini proteggono per 2 tipi ad alto rischio (HPV 16/18) rispetto ai 12 implicati nel processo di carcinogenesi .
- Sebbene questi 2 tipi siano la causa di circa il 70% dei carcinomi, il vaccino non protegge completamente e quindi lo screening deve continuare con modalità modificate



Lo screening nelle donne vaccinate contro l'HPV

Obbiettivi 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.



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

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?*

Razionale dei quesiti 'Consensus Conference'

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

La letteratura internazionale, sebbene non abbia ancora individuato i protocolli specifici per le ragazze vaccinate, è concorde sulla necessità di protocolli di screening meno intensivi almeno per le donne vaccinate prima dell'inizio dell'attività sessuale.

Qual è il razionale? Il razionale dei possibili cambiamenti discende da diversi fattori:

- Le donne vaccinate avranno un minore rischio di cancro e di lesioni pre-invasive
- I tipi virali non 16/18 hanno una minore probabilità di progredire verso il cancro e necessitano di più tempo per la trasformazione
- Il numero di lesioni clinicamente rilevanti diminuirà in una proporzione maggiore rispetto alla riduzione delle alterazioni citologiche, dunque il valore predittivo positivo (VPP) del Pap test per CIN2+ diminuirà

Razionale dei quesiti 'Consensus Conference'

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

Le strategie possono essere :

- Programma uguali per tutti (*one size one fit*)
- Screening personalizzato (*tailored*) sulla base della storia della donna (vaccinata vs non vaccinata, e vaccinata a quale età)
- Una combinazione sequenziale delle due strategie

Razionale dei quesiti 'Consensus Conference'

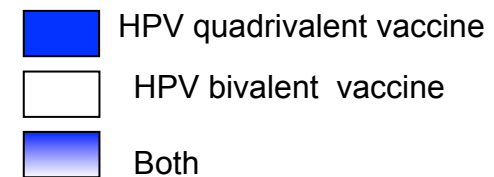
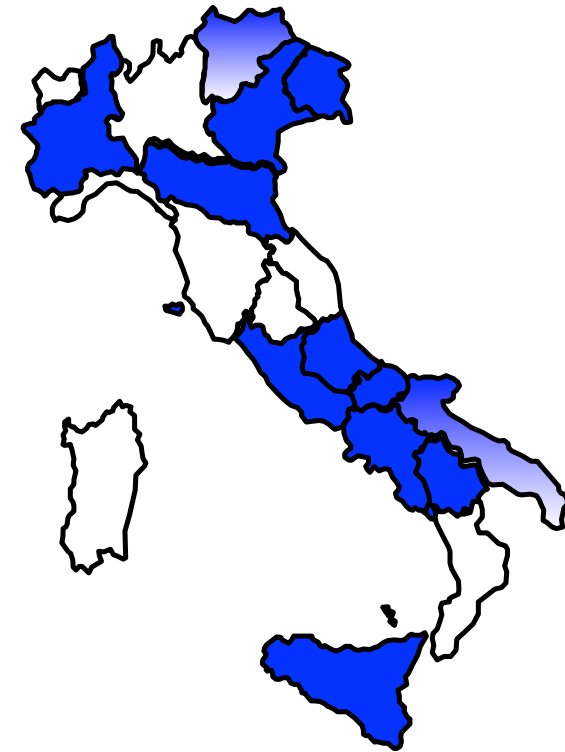
2) Quale strategia vaccinale appare la più efficace e operativamente gestibile?

a) **One size one fit**: modifica del programma di screening in base ai dati di copertura della specifica Regione.

- Alte coperture comportano un solo modello valido per tutte le donne (incentivo alle Regioni);
- il rischio è non raggiungere mai il target di copertura o raggiungerlo in poche Regioni;
- variazioni importanti di copertura all'interno della stessa regione per età di vaccinazione
- sacche di bassa copertura vaccinale con alta circolazione di virus.

Tabella 7. Coperture vaccinali per HPV delle coorti aggiuntive a cui è stata estesa l'offerta attiva in alcune Regioni. Dati aggiornati al 30/06/2014, per coorte, dose e Regione

Regione	Coorte	% vaccinate con almeno 1 dose	% vaccinate con ciclo completo
Valle d'Aosta (dal 2007)	1995	78,8%	77,2%
	1994	70,4%	67,4%
	1993	73,9%	71,5%
	1992	77,8%	74,0%
	1991	69,6%	66,6%
Piemonte (dal 2008)	1995	68,1%	63,2%
	1994	64,6%	60,3%
	1993	66,5%	62,9%
Friuli Venezia Giulia (dal 2008)	1995	71,9%	69,4%
	1994	72,9%	70,3%
	1993	71,8%	68,5%
Toscana (dal 2009)	1995	79,1%	75,4%
	1994	76,1%	72,2%
	1993	69,1%	66,4%
Liguria (dal 2010)	1995	60,3%	56,1%
Basilicata (dal 2007)	1983	55,6%	50,4%
	1984	57,2%	54,1%
	1985	53,5%	49,2%
	1986	55,6%	47,1%
	1987	52,4%	44,3%
	1990	80,9%	76,0%
	1991	83,3%	73,7%
	1992	80,9%	72,3%
	1993	85,6%	81,6%
	1994	83,4%	78,4%
	1995	83,3%	77,7%
Puglia (dal 2010)	1995	61,9%	54,9%
	1994	63,6%	56,9%
	1993	61,1%	55,8%



Perché l' elevata copertura è importante ?

L' ineguaglianza è inefficienza

20 – 35% di donne non effettua screening, la maggioranza dei cancri occorre in queste donne. Queste sono le donne in cui la vaccinazione è più costo efficace

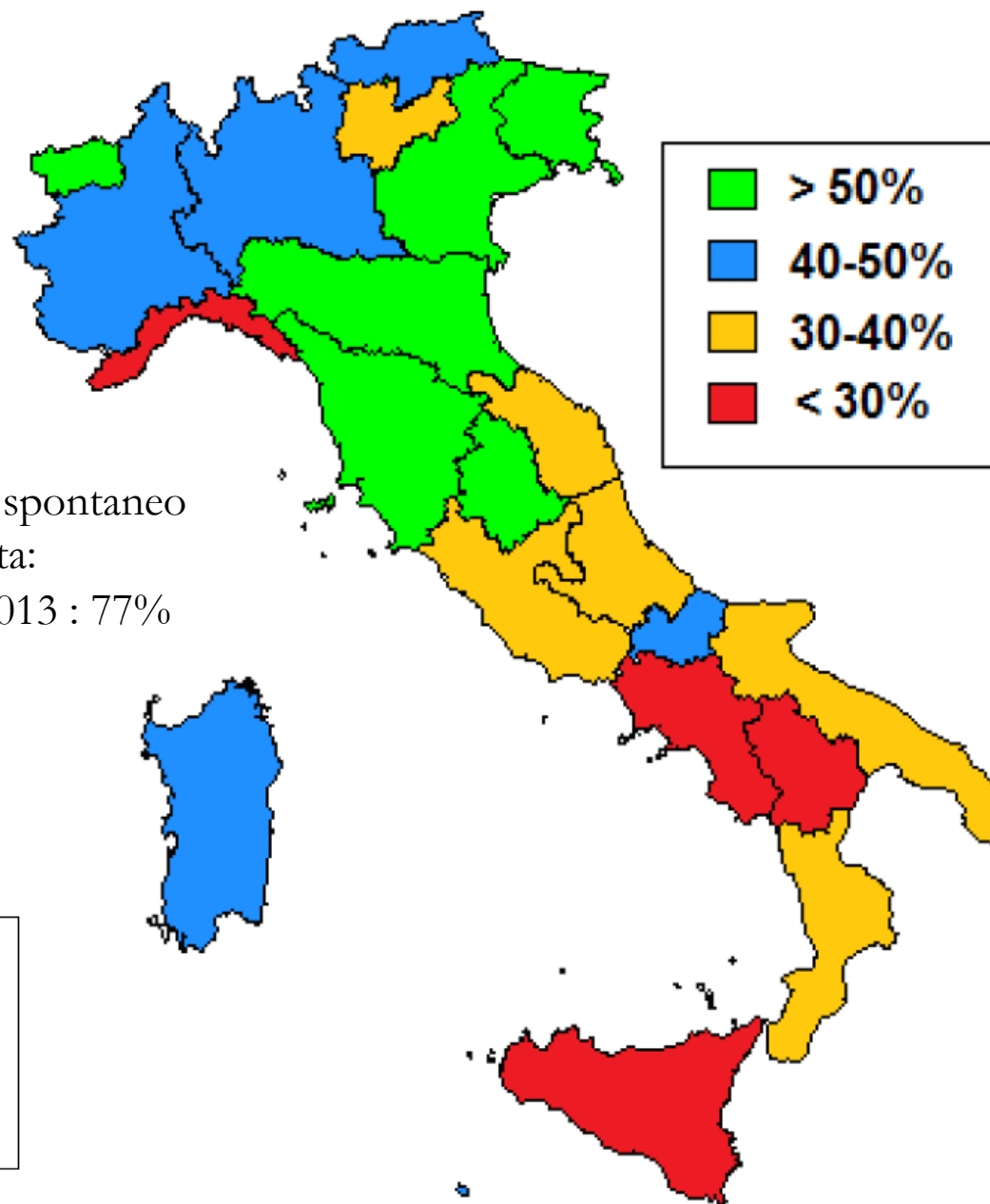
➔ Copertura vaccinale bassa

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

➔ Copertura vaccinale alta (>85%)

vacciniamo anche chi non farà il Pap test da adulta o lo farà irregolarmente
rischio alto di avere un cancro della cervice.

Adesione corretta all'invito - 2012



La copertura con lo spontaneo
diventa molto più alta:
studio Passi 2011-2013 : 77%

ITALIA 2012

43,6%

Ridefinire e Ripensare al nostro attuale approccio di screening

La personalizzazione dello screening: one size fit all?

Heterogeneity in risk

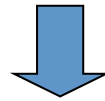


Uno Screening personalizzato sulla base di un profilo di rischio individuale ?

Questo approccio può consentire il balance tra **over-screening and underscreening**

2.1 Età di inizio dello screening

Tra i 25-29 anni di età l'incidenza di cancro cervicale invasivo è 1,1/100.000
(Dati AIRTUM su 38 Registri) e la vaccinazione ne previene oltre l' 80% (Carozzi et al Cancer
Epidemiol Biomarkers Prev. 2010 Sep;19(9):2389-400).



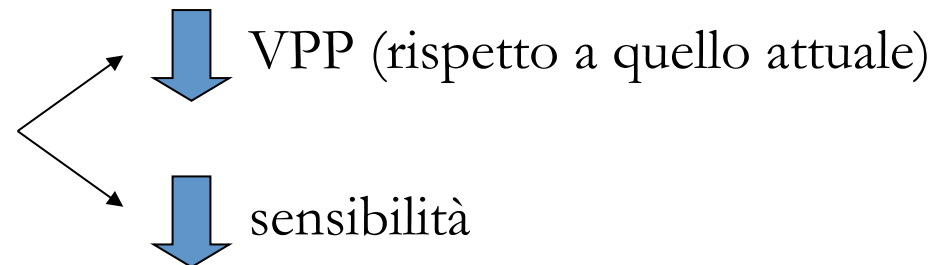
Screening 25-29 nelle vaccinate : Prevenzione di pochissimi cancri

Per l'innalzamento dell'età di screening nelle ragazze vaccinate nel dodicesimo anno di età:

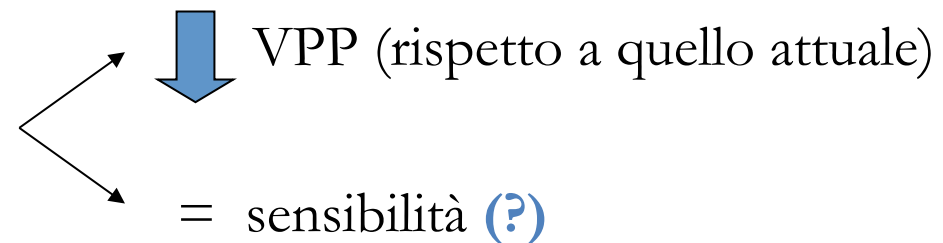
- tipizzazione dei casi incidenti (non-16/18) in quell'età in popolazioni dove non era stato implementato un programma di screening;
- verificare una diminuzione della DR di CIN3+ e del cancro nelle adolescenti vaccinate che verranno sottoposte a screening a partire dal 2016 (valore soglia???)

2.2 Tipo di test all'entrata

Pap test (donne vaccinate):



HPV + Pap triage (donne vaccinate):



2.3 Lunghezza dell'intervallo

HPV 16/18 → maggiore rapidità nella trasformazione neoplastica

→ negli studi di coorte, donne con nuove infezioni da HPV 16 mostrano una incidenza cumulativa di CIN3 molto maggiore rispetto alle donne con nuove infezioni da altri tipi virali. Questa differente velocità nella trasformazione dovrebbe determinare un più lungo *lead time* per le lesioni non-16/18.

Rimane da definire quali informazioni sono necessarie per quantificare il possibile allungamento dell'intervallo.

Allungamento intervallo di screening nelle donne vaccinate

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. Inoltre non mutare le politiche di inizio screening in queste coorti permetterebbe di avere dati prospettici di valutazione della prevalenza di lesioni CIN2+ in popolazioni vaccinate;
- il dato delle coorti che arriveranno allo screening nel 2016 non può essere utilizzato per valutare gli intervalli di screening (non sappiamo se le ragazze vaccinate al quindicesimo anno di età erano già HPV16/18 positive);
- per la definizione precisa degli intervalli di screening bisognerà studiare la dinamica delle lesioni e delle infezioni nelle ragazze vaccinate che al primo screening risulteranno HPV negative.

4) 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 una raccolta di informazioni preliminari, sia di letteratura internazionale, sia di dati locali raccolti dai programmi di screening e vaccinali Italiani: come e quali dati raccogliere

1) E' fondamentale l'integrazione dei sistemi informativi vaccinali e di screening:

- L'informatizzazione delle anagrafi vaccinali con costruzione di archivi interoperabili a livello regionale e nazionale tra di loro e con altre basi di dati, rientra fra gli obiettivi del Piano Nazionale della Prevenzione 2014-18 (obiettivo 9.6).

-Il link dovrebbe avvenire almeno a livello regionale, in quanto vi è la possibilità che la ragazza cambi ASL di residenza fra il momento della vaccinazione che avviene nel dodicesimo anno di vita e la prima chiamata del programma di screening a 25 o 30 anni.

2) definizione database minimo di informazioni che registri vaccinali devono rendere disponibili per i programmi di screening

3) analisi dei programmi di screening che distinguano le lesioni CIN2+ differenziando tra vaccinate non vaccinate

4) integrazioni registri tumori con registrazione lesioni cin2+

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

- Studi da implementare
 - Promuovere la conduzione di studi con un protocollo condiviso a livello nazionale per identificare protocolli conservativi che permettano l'uso del test HPV anche nelle donne 25-29 anni.
 - Arruolare una coorte di donne vaccinate che siano HPV negative allo screening sulle quali sia possibile determinare il detection rate di CIN3+ ai passaggi successivi. In particolare, per le coorti di ragazze vaccinate al quindicesimo/sedicesimo anno di età, se si raccoglie lo stato di infezione per HPV al primo passaggio di screening si potrà poi applicare il disegno di studio per la determinazione dell'intervallo di screening descritto al punto 2.3 delle proposte.
 - Promuovere la conduzione di studi per studiare il livello di associazione tra adesione allo screening e adesione alla vaccinazione (o decisione di vaccinare le proprie figlie).

Grazie per l'attenzione !!

f.carozzi@ispo.toscana.it