

ONS/GISCI

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

Finale Ligure, 20 Maggio 2015

Distribuzione per tipo delle lesioni invasive

Paolo Giorgi Rossi
Anna Pezzarossi

Servizio interaziendale di Epidemiologia, AUSL Regio Emilia
Arcispedale S. Maria Nuova, IRCCS, Reggio Emilia

 **OSSERVATORIO**

 **NAZIONALE**

 **SCREENING**

 **GISCI**

Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma

Razionale: l'età d'inizio (1)

- Bassa incidenza <30 anni, se ridotta ulteriormente, si scende sotto la soglia di occorrenza accettabile.
- Le evidenze provengono dalla tipizzazione dei casi incidenti in <30, in particolare dall'incidenza di non-16/18
- Possibilmente in popolazioni dove non era stato implementato un programma di screening.

Razionale: l'intervallo (2)

- HPV 16 e 18 hanno una maggiore rapidità nella trasformazione neoplastica.
- 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:
 - tipizzazione delle lesioni intervallo o screen-detected con precedente Pap negativo
 - Altro?

Il quesito

- Distribuzione dei tipi virali trovati nelle lesioni invasive e nei CIN3 in:
 - Donne giovani (<30 e <35 anni)
 - In Italia (o Europa)
 - Pre-screening
 - Per storia di screening (precedente Pap negativo o no)

Le revisioni esistenti

- L'ICO centro di riferimento per le malattie HPV correlate dell'OMS produce una revisione sistematica di tutte le pubblicazioni
- La IARC ha prodotto due revisioni sistematiche ragionate
- La più grande analisi pooled di cancri tipizzati (de Sanjosè)

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

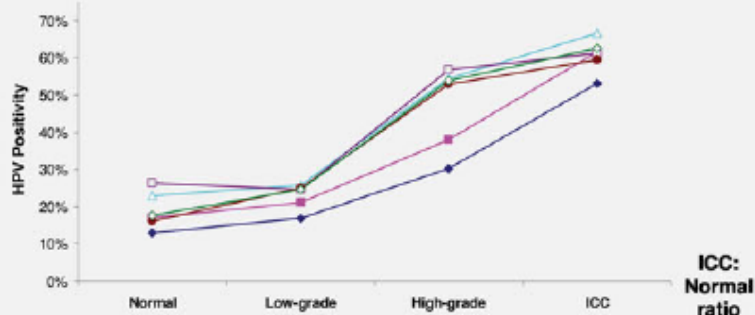
Country /Region	Normal cytology		Low-grade lesions		High-grade lesions		Cervical cancer	
	No. tested	HPV Prev (95% CI)	No. tested	HPV Prev (95% CI)	No. tested	HPV Prev (95% CI)	No. tested	HPV Prev (95% CI)
Europe	180,090	3.8 (3.7-3.9)	20,452	26.9 (26.3-27.5)	19,390	54.1 (53.4-54.8)	16,690	73.4 (72.7-74.1)
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)	-	--

La scheda ICO per l'Europa

Le revisioni IARC

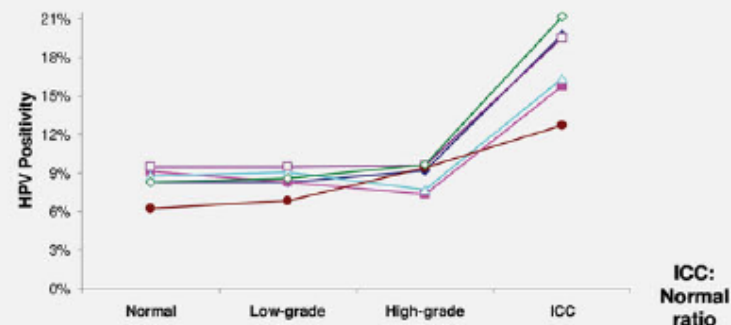
La prevalenza di HPV 16 e 18 aumenta all'aumentare delle lesioni in tutti i continenti
 Ma in Europa la % di HPV 16 è maggiore, soprattutto nei cancri

HPV16



Continent	Normal	Low-grade	High-grade	ICC	ICC: Normal ratio
Africa	13.1 ± 3.3	16.8 ± 5.5	30.3 ± 5.2	53.1 ± 4.4	4.07
Eastern Asia	17.0 ± 10.9	21.1 ± 5.7	37.9 ± 7.1	61.7 ± 5.9	3.64
W/C Asia	29.5 ± 14.7	30.8 ± 14.4	68.4 ± 16.4	73.0 ± 4.6	2.48
Europe	22.8 ± 3.4	25.9 ± 3.1	54.4 ± 5.6	66.7 ± 2.0	2.92
North America	26.3 ± 16.2	24.7 ± 4.3	56.8 ± 3.1	61.2 ± 3.2	2.33
S/C America	16.1 ± 7.8	25.1 ± 9.1	52.8 ± 8.1	59.5 ± 2.8	3.69
Oceania	17.6 ± 2.7	24.7 ± 9.2	53.9 ± 3.5	62.6 ± 5.4	3.55

HPV18



Continent	Normal	Low-grade	High-grade	ICC	ICC: Normal ratio
Africa	8.3 ± 1.9	8.3 ± 1.7	9.2 ± 2.8	19.8 ± 4.1	2.39
Eastern Asia	9.1 ± 1.3	8.3 ± 1.9	7.4 ± 1.9	15.8 ± 2.6	1.73
W/C Asia	6.3 ± 2.3	6.8 ± 2.7	6.3 ± 5.0	15.1 ± 3.7	2.39
Europe	8.8 ± 1.2	9.1 ± 1.5	7.7 ± 1.1	16.4 ± 4.6	1.87
North America	9.5 ± 6.6	9.5 ± 1.4	9.6 ± 2.7	19.6 ± 4.3	2.06
S/C America	6.2 ± 3.4	6.8 ± 4.4	9.4 ± 3.5	12.7 ± 4.5	2.04
Oceania	8.3 ± 2.0	8.6 ± 5.1	9.6 ± 1.7	21.2 ± 4.2	2.56

Table 4. Human papillomavirus (HPV) 16 prevalence in invasive cervical cancer by year of publication, across strata of region, specimen type and PCR primer

	1990–1999		2000–2005		2006–2010		<i>p</i> for trend
	<i>N</i>	% HPV16-positive	<i>N</i>	% HPV16-positive	<i>N</i>	% HPV16-positive	
	7,662		7,871		15,210		
Region							
Africa	457	47.5	880	57.8	674	47.6	0.779
Eastern Asia	2,357	45.7	3,283	51.7	6,011	59.3	0.009
Western/Central Asia	153	64.7	373	60.6	1,525	68.5	0.215
Europe	2,688	56.7	1,647	61.0	4,575	60.5	0.351
North America	670	51.0	637	57.3	1,178	54.8	0.160
South/Central America	1,064	51.4	890	46.3	1,056	64.7	0.026
Oceania	273	59.3	161	54.0	191	52.9	0.069
Specimen type							
Fresh/fixed biopsies	6,339	53.3	5,665	57.5	12,427	60.6	0.013
Exfoliated cervical cells	1,323	44.7	2,206	47.4	2,783	57.1	0.012
PCR primer							
GP5+/6+	1,155	51.2	1,925	55.1	3,026	62.2	0.036
MY09/11	3,749	51.8	1,705	53.8	1,863	65.9	<0.001
PGMY09/11			50	54.0	1,238	55.7	0.662
SPF10	200	64.0	351	39.9	2,589	64.0	0.284
Combination of above	542	61.4	1,271	63.6	2,419	57.7	0.333
Other	2,016	48.4	2,569	52.5	4,075	55.9	0.136

La prevalenza di HPV 16 nei cancri invasivi aumenta nel tempo?

Abbreviation: N: number of cases tested for the given HPV type.

I trend temporali sono falsati da problemi analitici. Li Int J cancer 2010

L'analisi pooled

	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

La situazione italiana: ICO

4.1.2 HPV type distribution among women with normal cytology, precancerous cervical lesions and cervical cancer

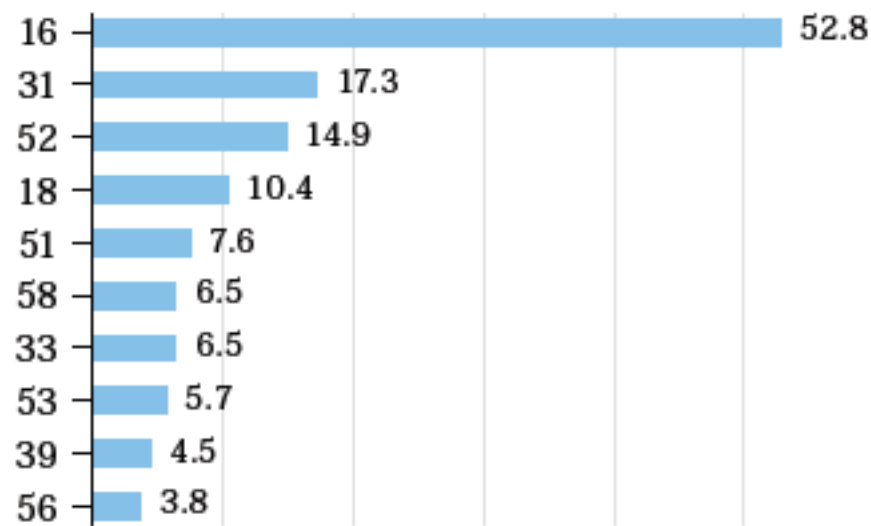
Table 15: Prevalence of HPV16 and HPV18 by cytology in Italy

	No. tested	HPV 16/18 Prevalence % (95% CI)
Normal cytology ^{1,2}	15,093	4.1 (3.8-4.4)
Low-grade lesions ^{3,4}	4,647	29.3 (28.0-30.6)
High-grade lesions ^{5,6}	1,825	63.2 (60.9-65.4)
Cervical cancer ^{7,8}	1,308	72.3 (69.8-74.7)

Data updated at 12 Dec 2014 (data as of 30 Jun 2014 / 31 Oct 2014).

High-grade lesions(5, 6)

HPV-type



Cervical Cancer(7, 8)

HPV-type

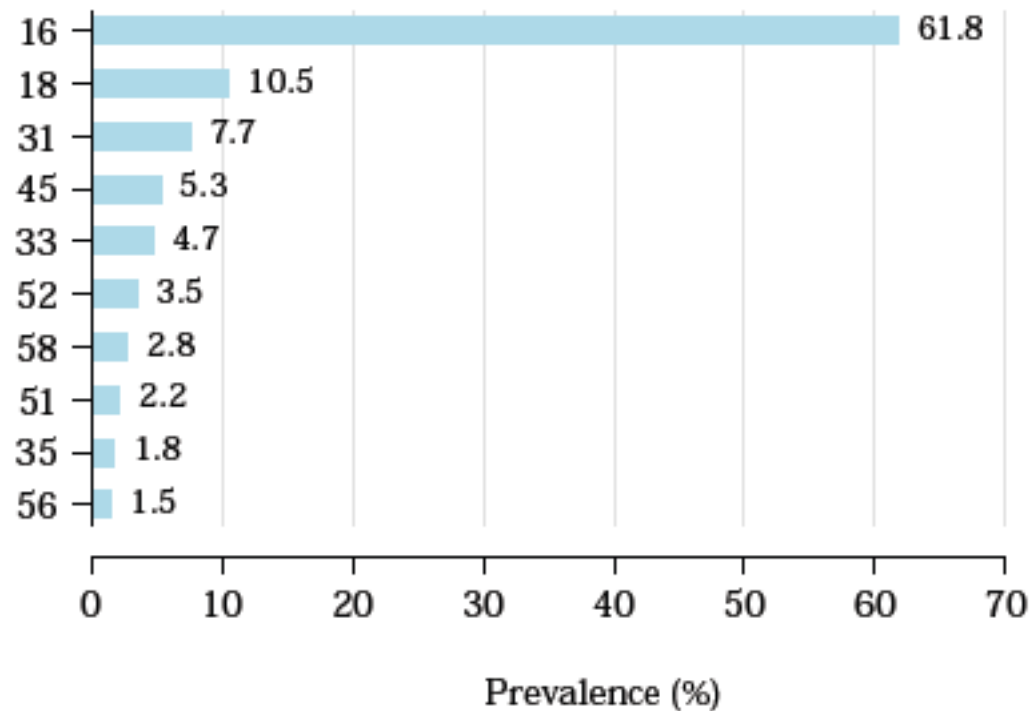
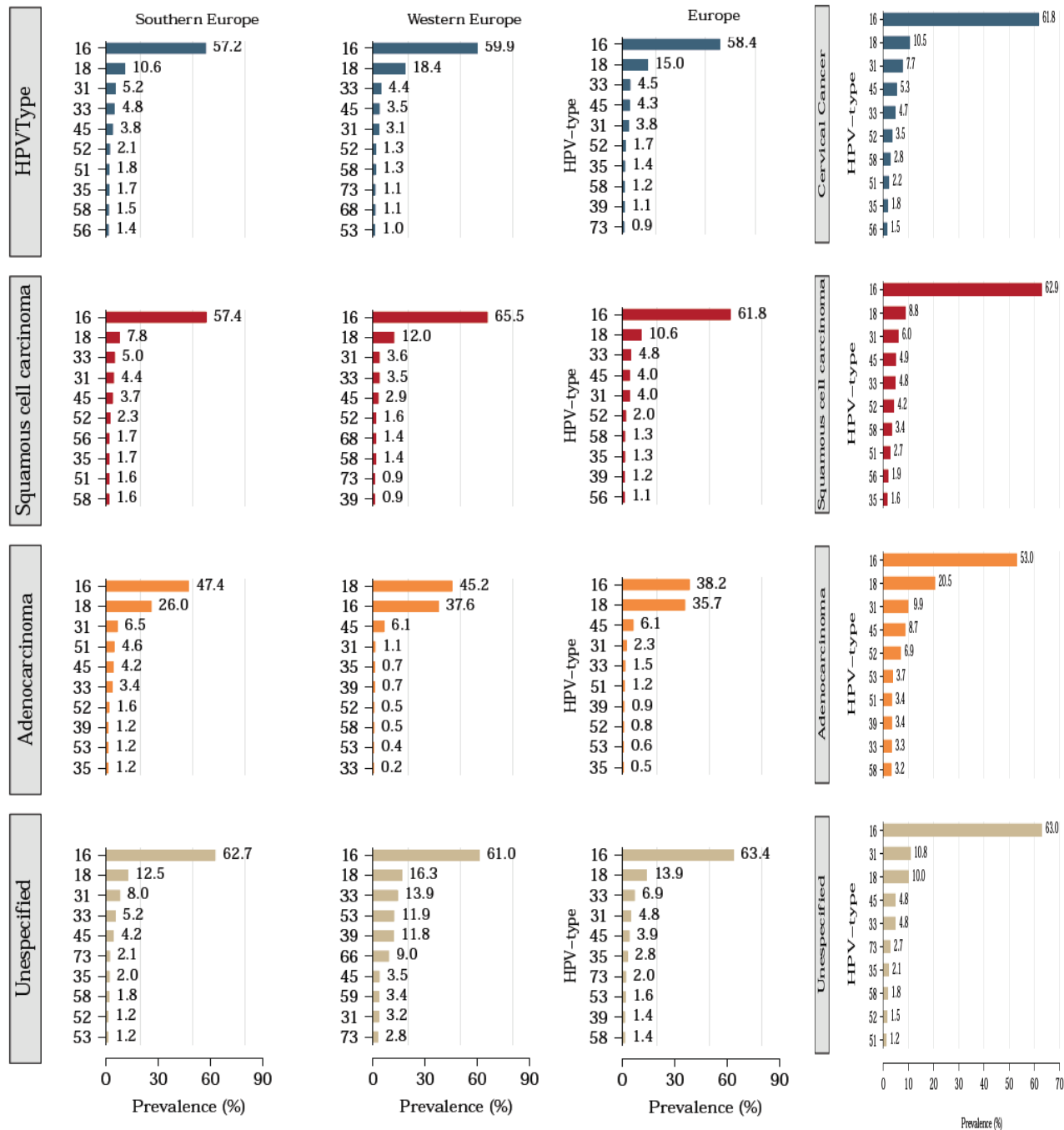


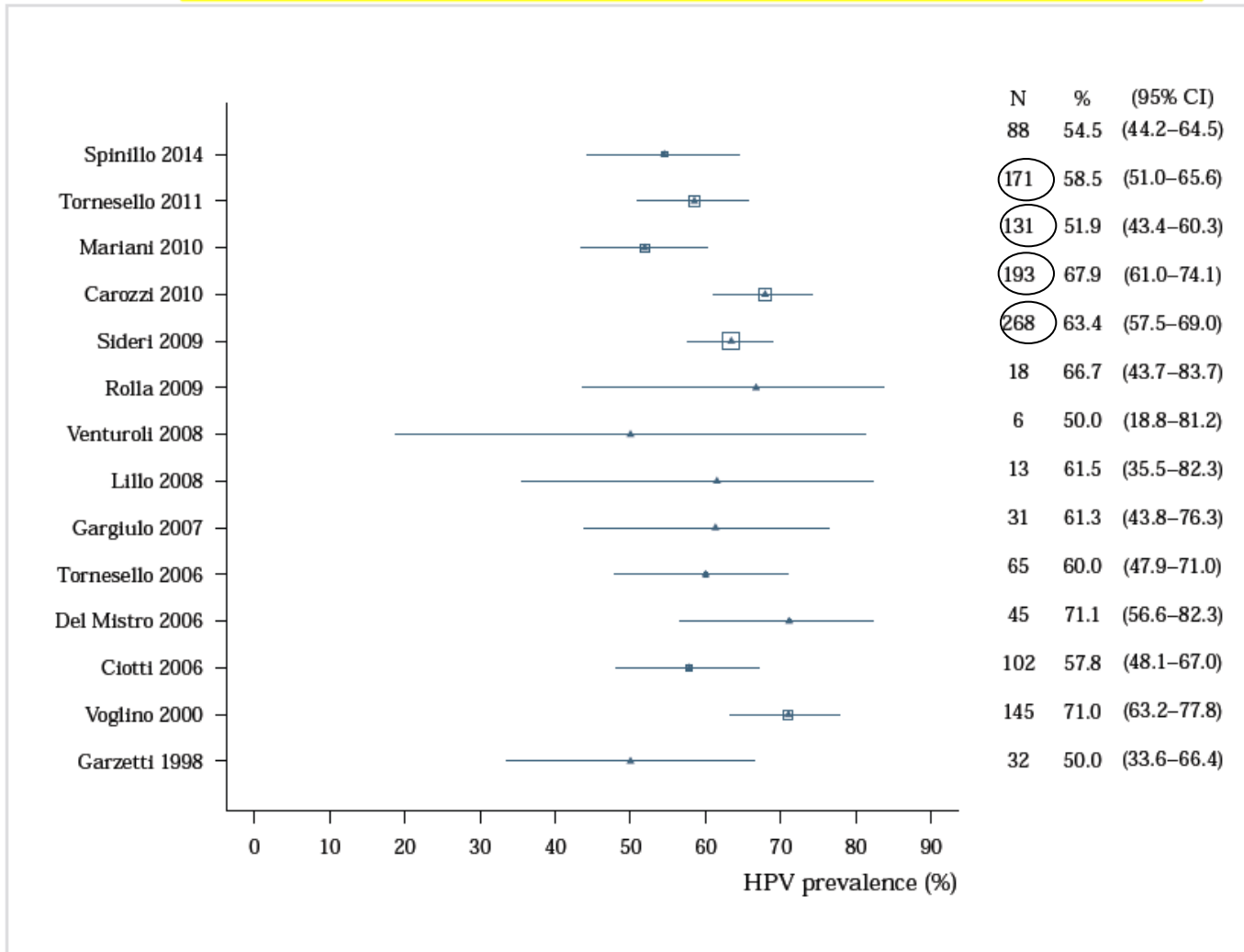
Figure 114: Ten most frequent HPV oncogenic types among women with invasive cervical cancer by histology in Europe and its regions (continued)



Confronto
Italia
Europa:
Più simili
all'Europa
occidentale
rispetto
all'Europa
meridionale

La situazione italiana: ICO

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



Data updated at 15 Dec 2014 (data as of 30 Jun 2014).

L'analisi pooled degli studi italiani: il trend per età

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

L'analisi pooled degli studi italiani: il trend temporale

Table 4 HPV types 16/18 and HPV types 16/18/45 by histotype, study and year of diagnosis

		1999 ^o	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	All years
Histological type												
Squamous cell carcinoma	16/18 (n)	16	23	30	34	56	60	62	62	13	9	365
	%	64,0	74,2	73,2	66,7	73,7	76,9	75,6	89,9	81,3	81,8	75,9
	16/18/45 (n)	18	24	30	37	64	65	68	63	14	9	392
	%	72,0	77,4	73,2	72,5	84,2	83,3	82,9	91,3	87,5	81,8	81,5
	Any type (n)	26	31	41	51	76	78	82	69	16	11	481
Adeno- and Adeno-squamous cell carcinoma	16/18 (n)	0	2	1	3	6	5	9	10	7	0	43
	%	-	50,0	50,0	75,0	85,7	100,0	75	83,3	70	-	76,8
	16/18/45 (n)	0	2	2	4	6	5	11	11	8	0	49
	%	-	50,0	100,0	100,0	85,7	100,0	91,7	91,7	80	-	87,5
	Any type (n)	0	4	2	4	7	5	12	12	10	0	56

La situazione italiana: analisi pooled

Table 5 Multivariate models

Any Histotype

HPV types 16/18	OR*	95% CI		P-value
age	0.98	0.97	1.00	0.030
year	1.16	1.05	1.29	0.005

§including histotype in the covariates has no effect (p-value = 0.9)

HPV types 16/18/45	OR*	95% CI		P-value
age	0.98	0.96	0.99	0.005
year	1.17	1.04	1.31	0.008

§including histotype in the covariates has no effect (p-value = 0.7)

Squamous cell carcinoma

HPV types 16/18	OR*	95% CI		P-value
age	0.99	0.97	1.00	0.076
year	1.16	1.04	1.30	0.008

HPV types 16/18/45	OR*	95% CI		P-value
age	0.98	0.96	0.99	0.006
year	1.17	1.03	1.32	0.012

**Adjusted by study*

Determinants of the proportion of the vaccine-covered types (16 and 18) and early onset types (16, 18 and 45) for any histotype and squamous cell carcinoma.

Il trend temporale non migliora se si classifica il periodo/area di incidenza sulla base della copertura Pap test. Possibile bias: per alcune zone/periodo a minore copertura il centro che ha portato la casistica coordina lo screening e dunque ci sono più screen-detected

Strategie proposte per l'analisi

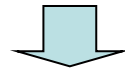
- In Italia ci sono molto studi di alta qualità
- I dati italiani mostrano una certa disomogeneità rispetto alla zona Europa meridionale (probabilmente migliore qualità analitica degli studi): Maggiore proporzione di HPV16-18



- Partire da revisione sistematica ICO per l'Italia
- Ampliamento dati pooled italiani chiedendo ad altri autori
- Evitare bias qualità analitica nell'analisi dei trend temporali:
 - uso %16/18 sui positivi HPV e non su totale (Clifford comunicazione personale)

Problemi aperti

- Come caratterizzare un periodo pre-screening:
 - Assenza di screening organizzato?
 - Bassa diffusione di Pap test anche spontaneo?
- Non abbiamo alcuna casistica tipizzata con informazione su storia di screening



- Per decidere allungamento d'intervallo è necessario partire da una raccolta sistematica delle informazioni:
 - sulle lesioni già tipizzate,
 - tipizzando altre lesioni con storia di screening nota (casistica studio IMPATTO: 3268 cancri di cui 366 con Pap neg<3.5 anni)