

# Linee guida sulla vaccinazione post trattamento CIN2/CIN3

Paolo Giorgi Rossi,  
AUSL – IRCCS di Reggio Emilia



# Disclosure

Come PI di uno studio indipendente, finanziato dal MoH ex art. 12, ho condotto trattative con Roche, Hologic, BD, Abbott, Qiagen per ottenere reagenti a prezzi ridotti o gratis.

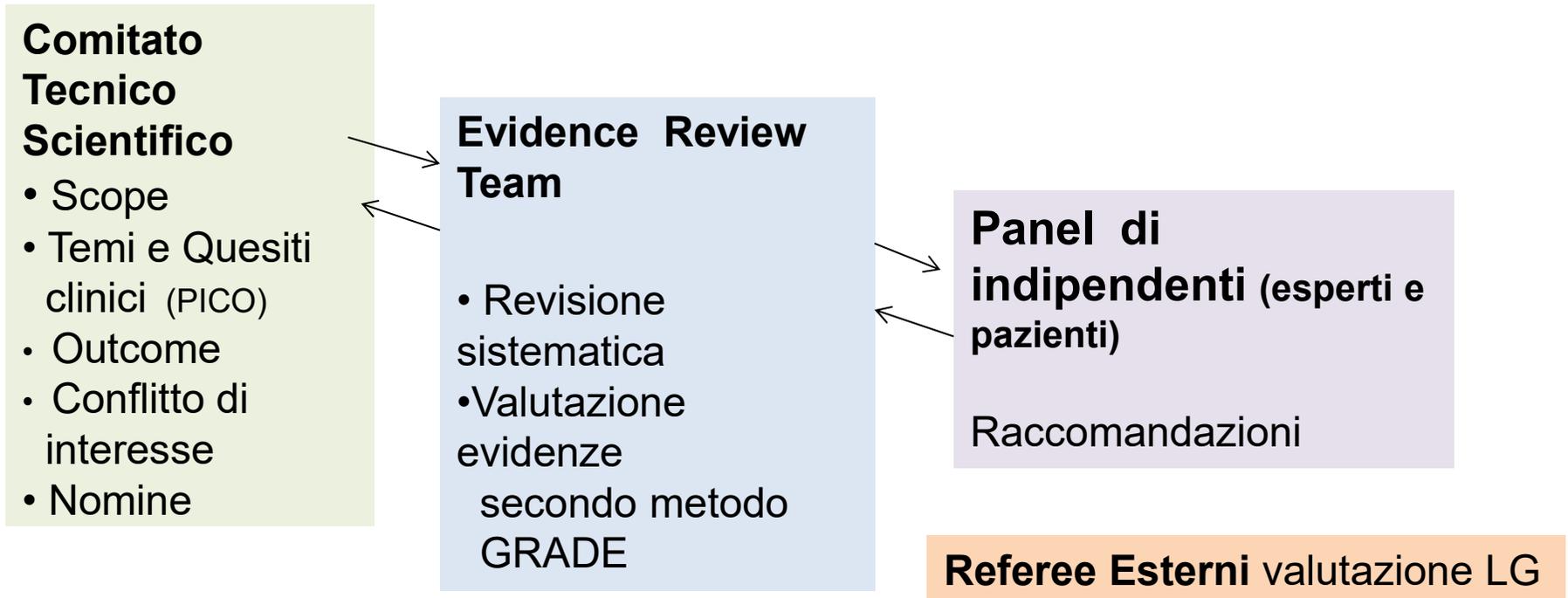


## Linee guida condivise per la prevenzione del cancro della cervice uterina

<b>SOCIETA'</b>		<b>Presidente</b>	<b>CTS</b>
<b>GISCI</b>	Gruppo Italiano Screening cervicocarcinoma	Basilio Passamonti	<b>BASILIO PASSAMONTI</b>
<b>AIO</b>	Associazione Italiana Ostetricia	Roberta Giornelli	<b>ROBERTA GIORNELLI</b>
<b>AOGOI</b>	Associazione Ostetrici Ginecologi Ospedalieri Italiani	Elsa Viora	<b>CARLO MARIA STIGLIANO</b>
<b>SIAPEC-IAP</b>	Società Italiana Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica. Divisione Italiana dell'International Academy of Pathology	Marco Truini	<b>GIOVANNI NEGRI</b>
<b>SICI</b>	Società Italiana di Citologia	Antonella Pellegrini	<b>ANTONELLA PELLEGRINI</b>
<b>SICPCV</b>	Società Italiana di Colposcopia e patologia cervico-vaginale	Maggiorino Barbero	<b>PAOLO CATTANI</b>
<b>SIGO</b>	Società Italiana Ginecologia e Ostetricia	Giovanni Scambia	<b>ROSA DE VINCENZO</b>
<b>SITI</b>	Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica	Italo Francesco Angelillo	<b>EMANUELE TORRE</b>
<b>SIV-ISV</b>	Società Italiana di Virologia-Italian Society for Virology	Giorgio Palù	<b>FRANCO MARIA BUONAGURO</b>



# Processo per la Formulazione delle Raccomandazioni SNLG



**Giudizio finale del  
CNEC-ISS**



# Dimensioni del problema

- Screening organizzato: Circa 1,700,000 donne screenate ogni anno, con una detection rate  $3.4/1000 = 5780$ ; altre 1550 stimate da follow up post colpo negativa.\* Totale 7330 CIN2+ da screening organizzato
- Altre 6800 da spontaneo se DR simile... (PASSI)
- Stima spontaneo + organizzato: 7000-16500 CIN2/CIN3/AIS per anno in Italia (Ricciardi 2008).
- In maggioranza <50 anni (Rebolij BMJ 2012)

\*2.4 referral, 0.85 colpo di FU per ogni I livello, 3.8% VPP



# Revisione sistematica

## Vaccinazione anti HPV in donne trattate per CIN2 o CIN3

- *Popolazione*: donne trattate per CIN (possibile subpopulation: HPV- al primo controllo)
- *Intervento*: vaccino anti-HPV (2-, 4-, 9-valente)
- *Comparatore*: no vaccino
- *Outcomes*:
  - Incidenza cancri invasivi (Rating: CRITICO)
  - Incidenza CIN2 e CIN3 (proxy valido di rischio di cancro, perché i due gruppi hanno stesso management) (Rating: CRITICO)
  - **Eventi avversi (aggiunto)**



# Sinossi studi individuati

Autore anno	Vaccino	Disegno	Analisi	Allocazione gruppo	Popolazione	Dimensione campione	follow up	Timing vaccino
Joura 2012	4-valente	RCT	retrosp	random	15-26 anni follow up inizia 2 mesi post tratt.	587v 763c	16 mesi	pre-diagnosi CIN
Kang 2013	4-valente	coorte	retrosp	preferenza	20-45 anni disease-free a 6 mesi post-tratt.	360v 377c	42 mesi	post-trattamento
Garland 2016	2-valente	RCT	retrosp	random	15-25 anni disease-free a 2 mesi post tratt.	190v 264c	<24 mesi	pre-diagnosi CIN
Hildesheim 2016	2-valente	RCT	retrosp	random	18-25yo Lesioni associate a nuove infezioni post-tatt	142v 169c	27 mesi	pre-diagnosi CIN
Ghelardi 2018	4-valente	coorte	prospet	preferenza	<45 anni disease-free a 6 mesi post-tratt.	174v 176c	36 mesi	post-trattamento -
Pieralli 2018	4-valente	RCT	prospet	random	<45 anni disease-free e HPV-neg a 3 mesi post tratt.	89v 89c	36 mesi per tutti	post-trattamento

# Note metodologiche

- Dato che il vaccino non è terapeutico, laddove gli autori abbiano presentato diverse più analisi, abbiamo considerato quelle in cui era esclusa la malattia persistente
- Dove possibile sono considerate le analisi ITT (almeno una dose)
- I risultati sono meta-analizzati solo mettendo insieme studi simili per disegno (RCT e non) e timing dell'intervento (pre o post)
- Sono stati estratti anche: CIN1, L-SIL, L-SIL persistente e infezione HPV per controllare coerenza fra outcomes.



# Outcome: cancro invasivo

Certainty assessment							No di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
No degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Vaccinazione anti HPV	No intervento	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
<b>Incidenza cancro invasivo</b>												
6	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	non importante	serio <sup>b</sup>	molto serio <sup>c</sup>	nessuno	0/1427 (0.0%)	0/1663 (0.0%)	non stimabile		⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO

Il grosso viene da studi  
Con vaccino pre-trattamento

Con 1500 donne ben controllate  
Non è ragionevole aspettarsi un Ca



# Outcome: CIN2+ tutti i tipi HPV

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Vaccinazione anti HPV	No intervento	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
<b>RCT vaccino pre-trattamento</b>												
3 <sup>1,2,3</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	molto serio <sup>d</sup>	non importante	forte associazione	9/806 (1.1%)	36/1025 (3.5%)	RR 0.32 (0.15 a 0.66)	-24 / 1.000 (-30 a	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
<b>Rischi relativi simili o migliori per lesioni da HPV16/18</b>												
<b>RCT Vaccino Post-trattamento</b>												
1 <sup>4</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	molto serio <sup>e,f</sup>	forte associazione	0/89 (0.0%)	4/89 (4.5%)	RR 0.00 (0.00 a 1.45)		⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
<b>Osservazionali Vaccino Post-trattamento</b>												
2 <sup>5,6</sup>	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	non importante	forte associazione	11/532 (2.1%)	38/549 (6.9%)	RR 0.30 (0.15 a 0.58)	-48 / 1.000 (-59 a -29)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO



# Per gli eventi avversi

- Decisione di includere evidenza su tutta la popolazione e non solo su donne trattate
- Vengono inclusi i risultati della revisione sistematica Cochrane (Arbyn 2018)



# Outcome: eventi avversi

Outcomes	Absolute risk/ per 1000		Relative effect (95% CI)	Absolute difference	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	placebo	vaccine				
Overall local/injection site adverse events	685	808	1.18 (1.16 to 1.20)	123 (109 a 136)	18,113 (8 studies)	⊕⊕⊕⊖ moderate <sup>2</sup>
Pain at injection site	651	878	1.35 (1.23 to 1.49)	227 (149 a 318)	25,691 (13 studies)	⊕⊕⊕⊖ moderate <sup>2</sup>
Swelling at injection site	158	274	1.73 (1.32 to 2.27)	116 (51 a 203)	22,106 (9 studies)	⊕⊕⊕⊖ moderate <sup>2</sup>
Redness at injection site	194	333	1.72 (1.50 to 1.97)	139 (97 a 187)	19,996 (6 studies)	⊕⊕⊕⊖ moderate <sup>2</sup>
Overall systematic event and general symptoms	610	622	1.02 (0.98 to 1.07)	12 (da -12 a 42)	18,191 (8 studies)	⊕⊕⊕⊖ moderate <sup>2</sup>
Serious adverse events	605	611	1.01 (0.95 to 1.07)	6 (da -30 a 42)	6978 (21studies)	⊕⊕⊕⊕ high
Deaths	11	13	1.25 (0.81 to 1.93)	2 (da -2 a +7)	71,452 (23 studies)	⊕⊕⊖⊖ low <sup>2,4,+</sup> 

Dalle evidenze alla  
raccomandazione:  
la tracciabilità dei criteri e dei  
giudizi espressi



	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	<b>Yes</b>		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	<b>Large</b>		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	<b>Trivial</b>		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	<b>Moderate</b>	High			No studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	<b>Probably no important uncertainty or variability</b>	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	<b>Favors the intervention</b>	Varies	Don't know



# GIUDIZI (CONTINUA)

<b>RESOURCES REQUIRED</b>	Large costs	Moderate costs	<b>Negligible costs and savings</b>	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
<b>CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES</b>	Very low	Low	Moderate	High			<b>No studies</b>
<b>COST EFFECTIVENESS</b>	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	<b>Favors the intervention</b>	Varies	No studies
<b>EQUITY</b>	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	<b>Increased</b>	Varies	Don't know
<b>ACCEPTABILITY</b>	No	Probably no	Probably yes	<b>Yes</b>		Varies	Don't know
<b>FEASIBILITY</b>	No	Probably no	Probably yes	<b>Yes</b>		Varies	Don't know



# La raccomandazione

<b>Strong recommendation against the intervention</b>	<b>Conditional recommendation against the intervention</b>	<b>Conditional recommendation for either the intervention or the comparison</b>	<b>Conditional recommendation for the intervention</b>	<b>Strong recommendation for the intervention</b>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>

Publicata il 20 luglio 2020 <https://snlg.iss.it/>



# Le considerazioni

## Subgroup considerations

Nonostante la popolazione del PICO fosse limitata a CIN2/3, la popolazione inclusa nei trial comprende anche AIS e microinvasivi. La raccomandazione si può estendere anche a queste patologie trattate.

In donne oltre l'età riproduttiva i vantaggi sono minori.

## Implementation considerations

Il timing della vaccinazione nei trial era a ridosso del trattamento (da prima a entro tre mesi dalla chirurgia). Non ci sono evidenze per vaccinazioni dopo questo lasso di tempo.

Devono essere definiti ruoli e responsabilità nel Servizio Sanitario e garantire il percorso dal counselling alla somministrazione.

Maggiori problemi nello screening opportunistico.

## Monitoring and evaluation

Indicatori di copertura vaccinale almeno nei programmi di screening.

## Research priorities

timing della vaccinazione.



# Gli autori

Evidence Review	Città
Paolo Giorgi Rossi	Reggio-Emilia
Venturelli Francesco	Reggio-Emilia
Anna Iossa	Firenze
Carmen Beatriz Visioli	Firenze

SOCIETA'	CTS
GISCi	BASILIO PASSAMONTI
AIO	ROBERTA GIORNELLI
AOGOI	CARLO MARIA STIGLIANO
SIAPEC-IAP	GIOVANNI NEGRI
SICI	ANTONELLA PELLEGRINI
SICPCV	PAOLO CATTANI
SIGO	ROSA DE VINCENZO
SITI	EMANUELE TORRE
SIV-ISV	FRANCO MARIA BUONAGURO

	Panel	città		Panel	città
1	<b>MARIO PRETI</b>	Torino	12	BURRONI ELENA	Firenze
2	CIAVATTINI ANDREA	Ancona	13	TINACCI GALLIANO	Pistoia
3	<b>CRISTOFORONI PAOLO</b>	Genova	14	<b>DANILO CEREDA</b>	Lombardia
4	DE NUZZO MARIA ANNA	Romagna	15	MANUEL ZORZI	Verona
5	GHELARDI ALESSANDRO	Massa	16	MARIA GRAZIA PASCUCCI	Bologna
6	LELLI LISA	Firenze	17	MARIA LINA TORNESELLO	Napoli
7	RIBALDONE RAFFAELLA	Novara	18	PRASSEDE FOXI	Pescia
8	<b>ORIGONI MASSIMO</b>	Milano	19	DOMENICO MARTINELLI	Foggia
9	TUFI MARIACONCETTA	Roma	20	MAURELLA GAVAZZA	Firenze
10	PERINO ANTONIO	Palermo	21	GIANCARLO ICARDI	Genova
11	SOPRACORDEVOLLE FRANCESCO	Aviano	22	TADDEI GIAN LUIGI	Firenze

External reviewer	Città
Silvia Franceshi	Aviano
Silvia De Andrea	Milano
Paolo Bonanni	Firenze



# Nuove evidenze non incluse nella revisione

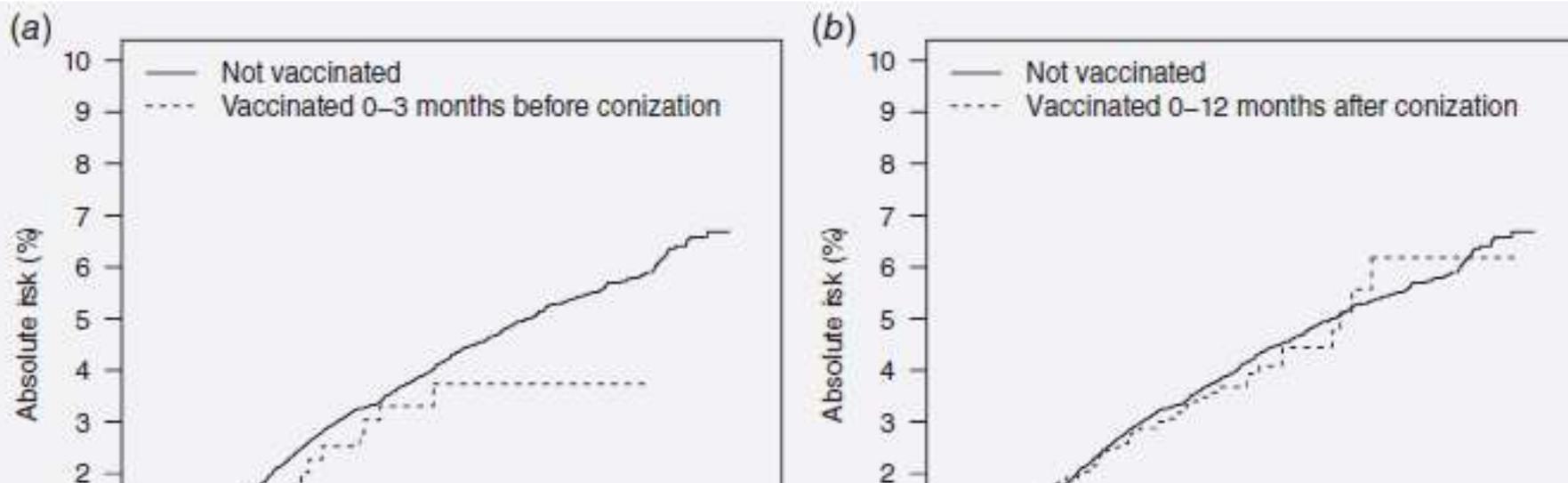


Table 2. Hazard ratio of CIN2+ for women vaccinated in relation to conization compared to unvaccinated women treated with conization. Follow-up starts 12 months after conization

	No. of women <sup>1</sup>	Follow-up time, yrs	Women diagnosed with CIN2+, N	Unadjusted HR (95% CI)	Adjusted <sup>2</sup> HR (95% CI)
Unvaccinated women	15,054	91,448	777	1 (ref)	1 (ref)
Women vaccinated 3 months before to 12 months after conization	2,074	9,191	82	0.93 (0.74–1.17)	<b>0.86</b> (0.67–1.09)
Attained age					
17–25 years	564	871	15	0.92 (0.52–1.62)	0.81 (0.46–1.43)
26–35 years	1,588	5,581	47	0.95 (0.70–1.29)	0.90 (0.67–1.25)
≥36 years	805	2,738	20	0.84 (0.53–1.31)	0.80 (0.50–1.26)
Women vaccinated 0–3 months before conization	399	1813	14	0.81 (0.48–1.38)	<b>0.77</b> (0.45–1.32)
Women vaccinated 0–12 months after conization	1,675	7,378	68	0.96 (0.75–1.24)	<b>0.88</b> (0.67–1.14)

## 9vHPV Vaccine Reduced the Incidence of HPV6/11/16/18- and HPV31/33/45/52/58-Related Disease After Cervical Surgery

	Cases/n	Cases/1000 person-years (95% CI)	Cases/n	Cases/1000 person-years (95% CI)	Incidence reduction percent (95% CI)
	9vHPV vaccine (N = 363)		Placebo (N = 746)		
<b>HPV6/11/16/18-related disease</b>					
Condyloma, CIN, VIN, VaIN	1/295	1.3 (0.0, 7.4)	26/493	29.0 (18.9, 42.4)	95.4 (74.7, 99.8)
Condyloma	0/295	0.0 (0.0, 4.9)	18/493	19.8 (11.8, 31.4)	100 (74.8, 100)
Low-grade CIN, VIN, or VaIN	0/295	0.0 (0.0, 4.9)	6/493	6.6 (2.4, 14.3)	100 (18.6, 100)
High-grade CIN, VIN, or VaIN	1/295	1.3 (0.0, 7.4)	4/493	4.4 (1.2, 11.2)	69.6 (-133.5, 98.7)
	9vHPV vaccine (N = 363)		qHPV vaccine (N = 386)		
<b>HPV31/33/45/52/58-related disease</b>					
Condyloma, CIN, VIN, VaIN	2/295	2.7 (0.3, 9.6)	15/313	19.4 (10.8, 32.0)	86.3 (47.5, 97.8)
Condyloma	1/295	1.3 (0.0, 7.4)	0/313	0.0 (0.0, 4.7)	NA
Low-grade CIN, VIN, or VaIN	1/295	1.3 (0.0, 7.4)	12/313	15.4 (8.0, 26.9)	91.4 (49.6, 99.6)
High-grade CIN, VIN, or VaIN	1/295	1.3 (0.0, 7.4)	6/313	7.7 (2.8, 16.7)	82.7 (-29.2, 99.2)



Grazie per l'attenzione

[Paolo.giorgirossi@ausl.re.it](mailto:Paolo.giorgirossi@ausl.re.it)

