



AZIENDA OSPEDALIERO - UNIVERSITARIA
Città della Salute e della Scienza di Torino

SC FORMAZIONE PERMANENTE
E RAPPORTI CON L'UNIVERSITÀ



Centro di Riferimento per l'Epidemiologia
e la Prevenzione Oncologica in Piemonte



WORKSHOP

CRPT-PROGRAMMA REGIONALE DI SCREENING
PER IL CERVICOCARCINOMA - WORKSHOP 2023

16
NOVEMBRE
2023

PREVENZIONE **S E R E N A**

**LO SCREENING PER
IL CERVICOCARCINOMA**

Laura De Marco

**AGGIORNAMENTI SUL TEMA
DAL CONVEGNO GISCI**

MILANO 26-27 OTTOBRE 2023

5

GIOVEDÌ 26 OTTOBRE

WORKSHOP TRASVERSALE AI GRUPPI DI LAVORO

LO SCREENING NELLE VACCINATE ENTRO I 15 ANNI DI ETÀ: DALLA CONSENSUS ALLO SCREENING PERSONALIZZATO

Moderatori: S. Franceschi (Aviano-PN); P. Mantellini (Firenze)

- 14:30-14:50** Vaccinate e non vaccinate: i risultati dello studio consensus
P. Armaroli (Torino)
- 14:50-15:10** Riflessioni sulle implicazioni per il primo e secondo livello
M. Zappa (Firenze)
- 15:10-15:30** Quale impatto su costi ed organizzazione?
P. Giorgi Rossi (Reggio Emilia)
- 15:30-15:50** Proposte per la formazione e la comunicazione
A. Iossa (Firenze)

Ringrazio per la condivisione delle diapositive

- 15:50-16:10** I risultati della survey sullo stato dell'arte in Italia dell'implementazione del nuovo protocollo per le vaccinate
P. Sassoli de' Bianchi (Emilia Romagna)
- 16:10-17:00** Discussione sui temi trattati
- 17:00-17:20** *Coffee Break*

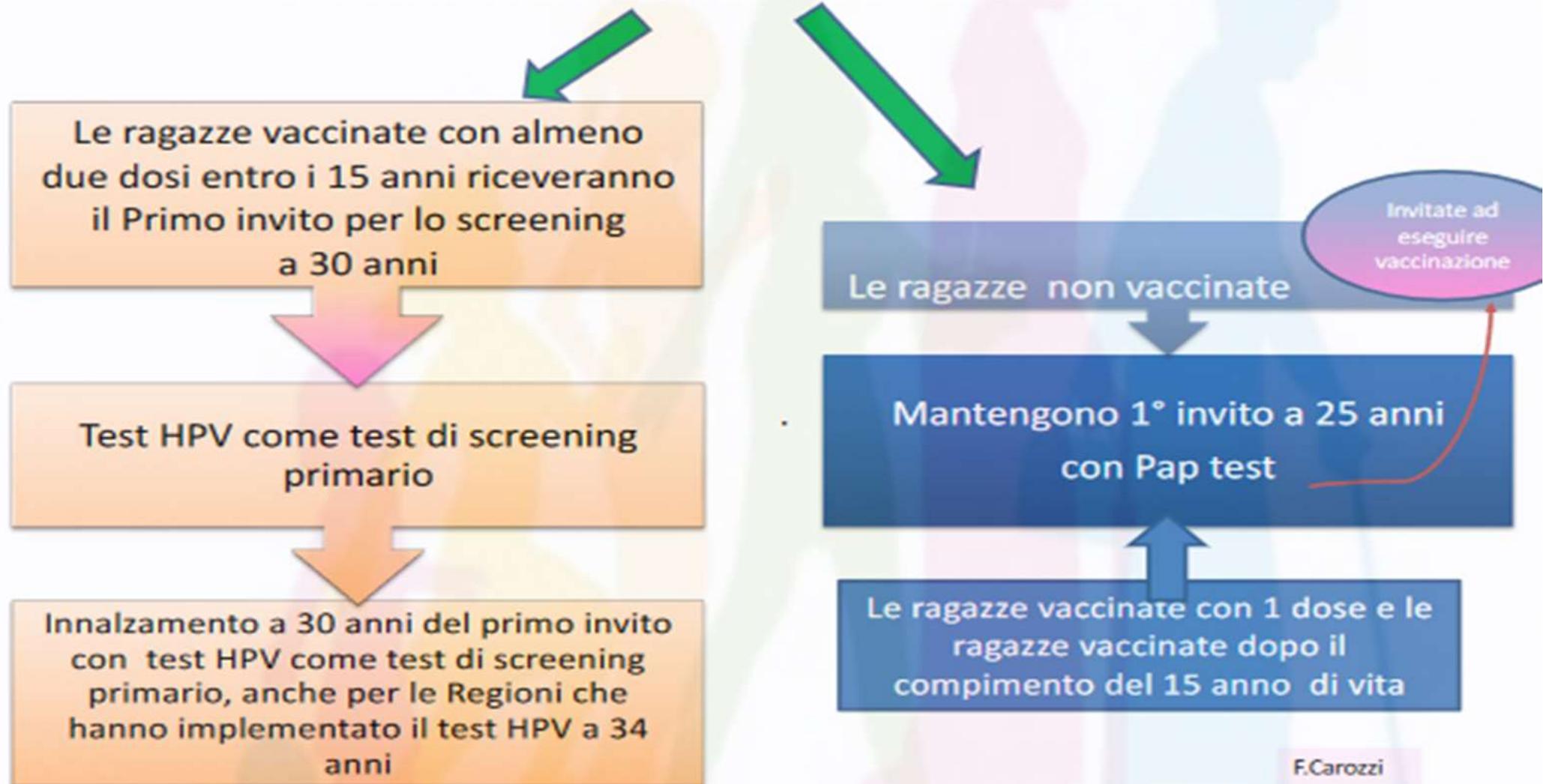
SESSIONE I LIVELLO

Moderatori: B. Passamonti (Perugia); C. Cocuzza (Milano)

- 17:20-17:35** La gestione dell'autoprelievo in laboratorio dalla fase pre-analitica alla analitica
L. De Marco (Torino)
- 17:35-17:50** Atlante digitale GISCI-SICI di citologia cervicale: dalla progettazione alla realizzazione
T. Rubino (Reggio Emilia)
- 17:50-18:05** Aggiornamento linee guida sui biomarcatori
A. Del Mistro (Padova)
- 18:05-18:20** Vaccinazione HPV: quale impatto sul test HPV e nella diagnostica citologica
F.M. Carozzi (Firenze)
- Discussione sugli argomenti trattati

...DALLE RELAZIONI

Dal 2021 Protocollo di screening differenziati in base allo stato vaccinale e all'età di vaccinazione

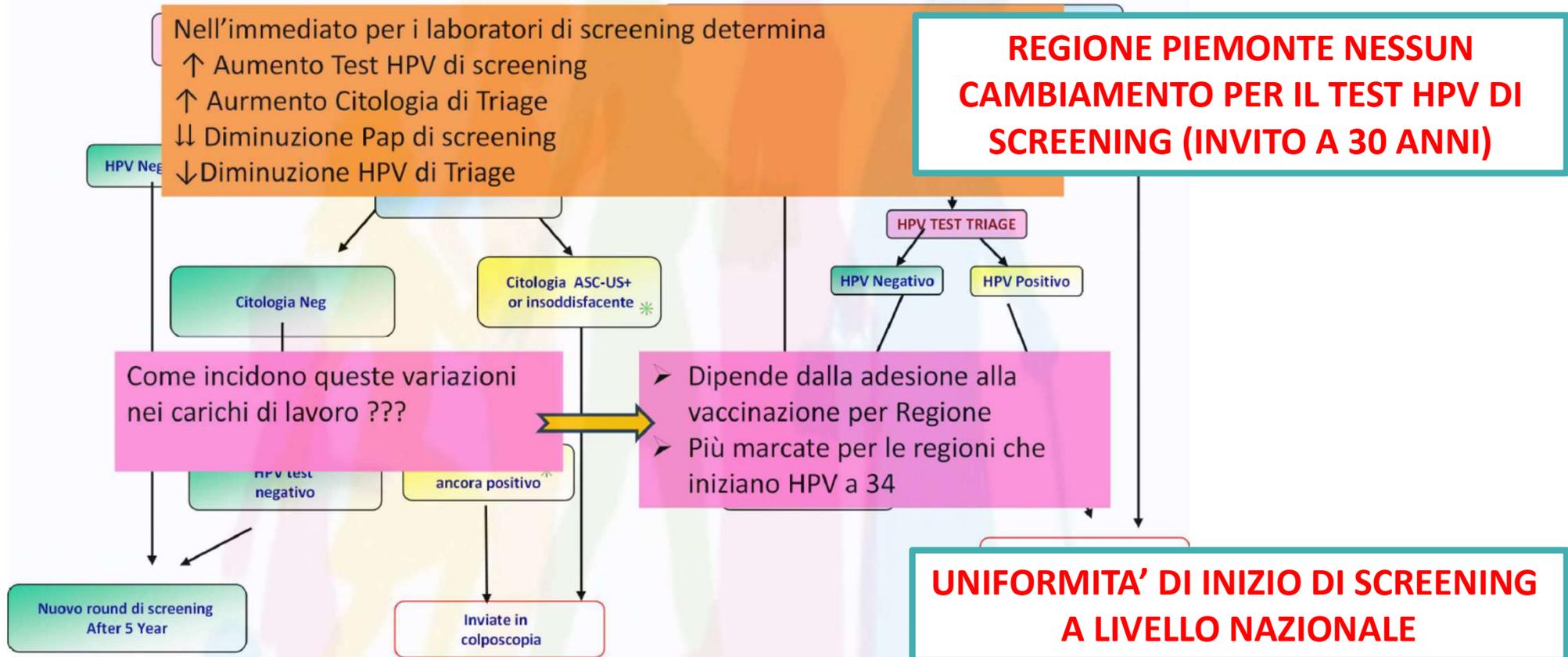


Lo Screening cervicale: 2 percorsi differenziati per età e per stato vaccinale

NON cambiano i protocolli

COSA CAMBIA PER IL PRIMO LIVELLO DI SCREENING

REGIONE PIEMONTE NESSUN CAMBIAMENTO PER IL TEST HPV DI SCREENING (INVITO A 30 ANNI)



F. Carozzi 2023

...DALL'INTERVENTO DELLA DOTT.SSA CAROZZI

Coperture Vaccinali per coorte di nascita DATI ESTRATTI DA REPORT ISS 2021- Ciclo completo

Regione	1999	2000	2001	2008
Piemonte	64,55	67,50	68,48		67,68
Valle d'Aosta	70,03	71,59	70,85		67,50
Lombardia	68,85	71,88	74,44		55,57
Prov. Aut. Bolzano	39,63	42,42	48,77		32,80
Prv. Aut. Trento	58,92	60,21	64,15		71,96
Veneto	76,91	79,31	78,62		47,67
Friuli-Venezia Giulia	69,07	70,74	70,30		25,85
Liguria	70,76	69,63	71,59		64,42
Emilia-Romagna	72,41	74,34	74,39		74,07
Toscana	78,20	80,44	80,96		69,72
Umbria	78,32	82,10	81,92		73,85
Marche	74,27	74,91	69,20		62,75
Lazio	69,54	70,68	71,16		47,52
Abruzzo	65,36	65,27	72,33		47,03
Molise	25,24	65,75	68,97		57,84
Campania	45,68	48,64	57,40		36,45
Puglia	77,07	78,00	77,06		62,40
Basilicata	64,21	71,02	69,86		54,07
Calabria	79,04	78,03	74,67		56,78
Sicilia	61,21	58,57	54,76		35,46
Sardegna	67,38	70,18	66,87		36,18
Italia	67,17	69,08	70,12		53,53

Coorte 1999
 25 anni nel 2024
 Vaccino bi-quadri

Coorte 2008
 25 anni nel 2032
 Vaccino nonavalente

Proiezioni RT
 +20% HPV
 -30% Pap

...DALL'INTERVENTO DEL DOTT. ZAPPA

Lo studio consensus ci dice che le vaccinate (2+ dosi) rispetto alle non vaccinate

- diminuzione significativa per ciascun outcome nelle donne con infezione da HPV16/18
- diminuzione significativa del rischio di infezione e invio in colposcopia nelle donne con infezione da HPV 31/33/45
- aumento significativo dell'invio in colposcopia e detection per le donne con infezione dal pool di tutti gli altri genotipi

Come si spiega questo aumento di lesioni da tipi non coperti dal vaccino?

- Type replacement : la vaccinazione aumenta l'incidenza di lesioni che non si sarebbero verificate senza la vaccinazione?

Ci sono possibili spiegazioni alternative ? SI

- «**Smascheramento Clinico**» (**clinical unmasking**) : l'adozione di una classificazione gerarchica delle lesioni (prima HPV 16/18, poi 31/33/35, poi altre) determina che in caso di coinfezioni togliere le lesioni da tipi più oncogenici fa comparire le lesioni da tipi meno oncogenici.
- **Unmasking analitico**: in caso di coinfezioni il test HPV vede lesioni non 16/18 che esistevano ma che erano analiticamente non rilevate perché la compresenza di tipi con sensibilità analitica settata più alta o con carica virale più alta, competeva per i reagenti. Si ha una sottostima della frequenza delle coinfezioni.
- **Il trattamento precedente delle lesioni 16 /18** protegge dalla successiva comparsa di lesioni da tipi meno aggressivi
- **Non comparabilità delle popolazioni confrontate**: la donne vaccinate hanno un rischio di base o acquisito più alto

Unmasking analitico

Un apparente aumento dei tipi di HPV non vaccinali può verificarsi a causa di artefatti diagnostici ?

- La vaccinazione riducendo la prevalenza dei tipi di HPV mirati al vaccino potrebbe portare a un aumento della prevalenza di altri tipi di HPV non vaccinali.
- se c'è competizione tra i tipi di HPV vaccinali e non vaccinali per i reagenti (i primer) nei test in PCR che ad esempio usano primer consensus vs primer specifici .
 Nelle infezioni multiple, 16/18 hanno più capacità di competere per i primers In questa situazione, è possibile che i tipi a minor carica non vengano individuati.
- Questo effetto di smascheramento potrebbe essere scambiato per un type replacement

Uno studio ha osservato che in campioni coinfezati con HPV16 e HPV18, -51, -52 o -58, la PCR di consenso spesso non è riuscita a rilevare questi ultimi tipi, in particolare con cariche virali più basse e per gli HPV 51 e 52.***

Rebolj Eurogin 2023

Risultato del test sulla componente non 16/18	genotipi non 16/18 Presenti	Genotipi non 16/18 non presenti
HPV Test +	X ↑	Y ↔ ?
HPV Test -	Z ↓	W ↔ ?

***Tota JE et al Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2015, Mori et al cancer Sc 2011, Cornell et al J virol Method 2015).

First international proficiency study on human papillomavirus testing in cervical cancer screening

Journal of Clinical Virology 167 (2023) 105581

Emel Yilmaz^{a,b}, Carina Eklund^b, Camilla Lagheden^b, Karin Dahlin Robertsson^c, Marina Lilja^c, Miriam Elfström^{a,b}, Laila Sara Arroyo Mühr^b, Joakim Dillner^{a,b,*}

Ottobre

Composition of HPV types and viral load present in the screening proficiency panel.

HPV types	Concentration / μ l
16	1 IU
16	10 IU
18	1 IU
18	
31	
33	
45	
52	1000 IU
58	1000 IU
31/33/45/52/58	100 ^a IU
35/39/51/56/59/68	100 ^a GE
Negative (TE buffer with 10 ng/ μ l human placenta DNA)	0

^a : 100 copies of each HPV type. IU: international units, GE: genome equivalents.

Proficiency 144/158 Labs= 91.1%

Tra i 144 , campioni educational a bassa concentrazione di HPV 31/33/45/52/58 (100 IU/ul) = proficiency 91.1% dei lab
35/39/51/56/ 59/68 (100 GE/ul) =proficiency 93.7% dei lab

**I LABORATORI PARTECIPANO
ALLE VEQ ESTERNE**



GISCI

Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma

Consensus Conference

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

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. In queste coorti il VPP del Pap test si abbasserà, ma in termini assoluti rimarrà sopra quanto osservato attualmente in altre fasce di età, infatti la detection rate a questa età è generalmente 7-8 x 1000 e quindi, in un contesto dove circa la metà delle donne vaccinate erano già sessualmente attive, la prevalenza di lesioni si ridurrà di meno dell'atteso 60%. La riduzione della positività del Pap test sarà probabilmente inferiore, ma la relativamente alta prevalenza di lesioni manterrà il VPP entro valori simili a quelli osservati nelle fasce di età più alte.

HPV

- La Giuria concorda, infine, sulle motivazioni e sulla proposta di valutare in una popolazione vaccinata l'uso di test di HPV validati per lo screening che permettano anche la rilevazione del tipo o tipi di HPV coinvolti, o almeno la distinzione di quelli oggetto della vaccinazione (attualmente HPV16 e 18).

Test validati per lo screening con genotipizzazione: sono davvero tutti uguali?

- 1 1-Parziale 16/18
other 12 hr-hpv
- 2 2-individual Hpv 16/
4 groupes for 12 Hr HPV types
18-45 31,33,35,52,58
51-59. 39-56-66-68
- 3 3-Tipizz individuale x 16/18/45
2 groups for 11 other Hr HPV
31-33-52-58;
35-39-51-56-59-66-68
- 4 4-individual results for 6 high-risk 16,18, 31,45,51,52
and 3 groups result for the remaining 8 high-risk
genotypes:
35-39-68 56-59-66 33-58
- 5 5-Full individual genotyping 14 hr

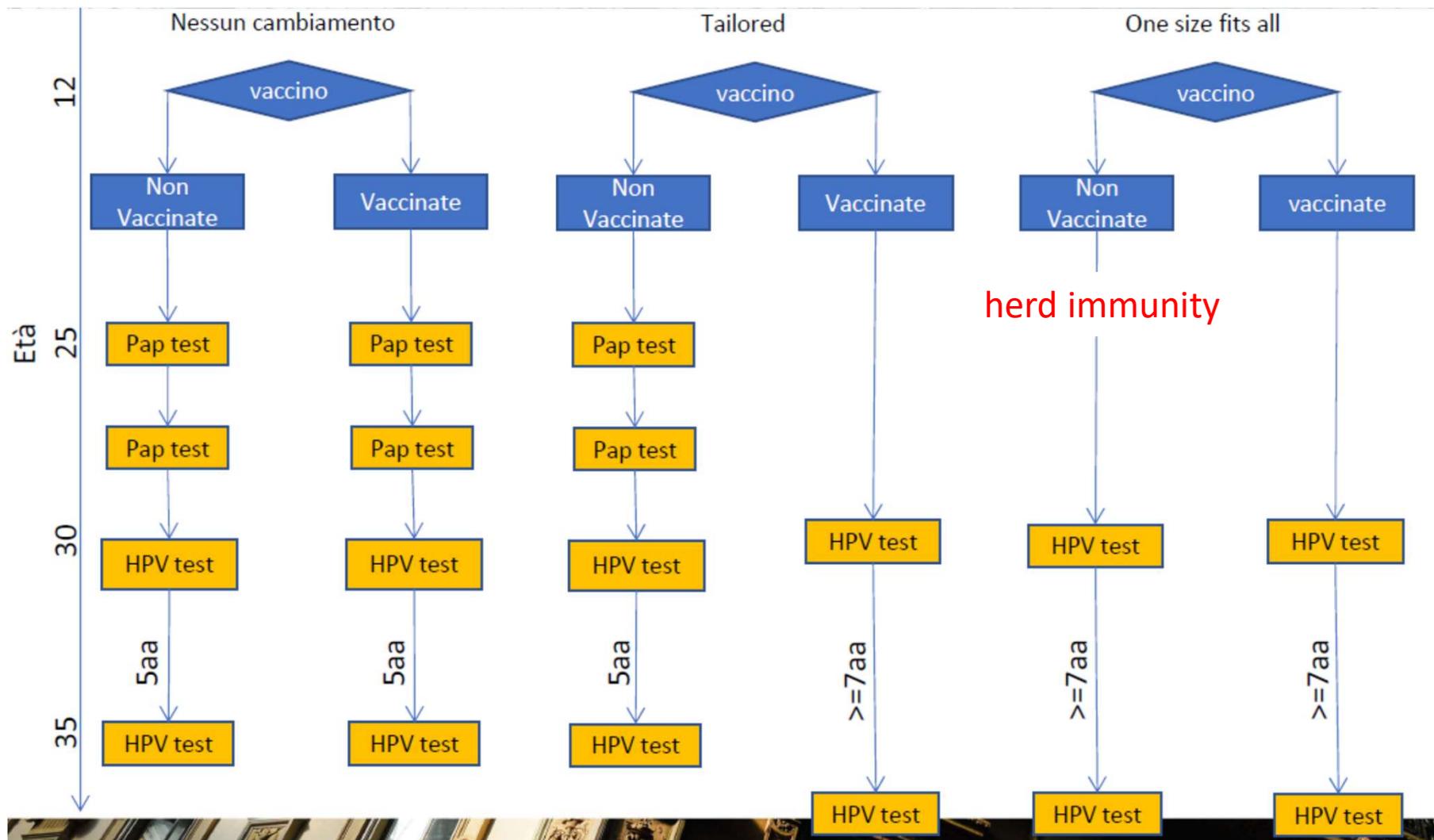
	1	2	3	4	5
16	16	16	16	16	16
18	18	18	18	18	18
31	31	45	45	31	31
68	68	68	68	58	68

- ✓ La genotipizzazione a cluster è davvero sovrapponibile alla genotipizzazione completa?
- ✓ Punto importante per il protocollo e per i capitoli
- ✓ Abbiamo il documento sui test validati che potrebbe essere implementato

Per inserire la genotipizzazione nei protocolli necessari un aggiornamento Linee Guida e poi del protocollo



IMPATTO SUI COSTI E SULL'ORGANIZZAZIONE



- Dalla consensus e dallo studio del Costa Rica (Shing 2022) abbiamo evidenze che la riduzione di CIN2+ totale è invece più modesta di quanto atteso in base all'attribuzione classica delle lesioni ai genotipi coperti da vaccino.
- Ciò implica che il Number Need to Treat nelle donne giovani vaccinate sia molto più alto che nelle non vaccinate: dobbiamo trattare molte CIN per prevenire un cancro perché cancri molto più rari e CIN poco meno frequenti
- Il rationale dello tailored screening, alla luce delle nuove evidenze di impatto della vaccinazione, cambia: da economico a clinico

Non Nuocere

GRAZIE PER L'ATTENZIONE!!!



GRAZIE PER LA CONDIVISIONE DELLE
PRESENTAZIONI:

- ✓ DOTT.SSA F. CAROZZI (FIRENZE)
- ✓ DOTT. M. ZAPPA (FIRENZE)
- ✓ DOTT. P. GIORGI ROSSI (REGGIO EMILIA)

