

Riflessioni sulle implicazioni per il primo e il secondo livello

Marco Zappa

Epidemiologo

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

Le ragazze vaccinate con almeno due dosi entro i 15 anni riceveranno il Primo invito per lo screening a 30 anni

Test HPV come test di screening primario

Innalzamento a 30 anni del primo invito con test HPV come test di screening primario, anche per le Regioni che hanno implementato il test HPV a 34 anni

Le ragazze non vaccinate

Invitate ad eseguire vaccinazione

Mantengono 1° invito a 25 anni con Pap test

Le ragazze vaccinate con 1 dose e le ragazze vaccinate dopo il compimento del 15 anno di vita

Abbiamo fatto bene?
Cosa dobbiamo fare ora?

- Le conferme e le novità che provengono dalla letteratura
- La necessità del monitoraggio in continuo
- Cosa cambia con la «conoscenza del rischio»

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

➔ vaccinate età prima dose: mediana = 15,78 aa

➔ Il confronto è fatto fra vaccinate e non vaccinate : al di là della vaccinazione hanno lo stesso livello di rischio ?

Relazione finale Studio Consensus

Capitolo 1

Revisione della letteratura sull'Impatto a livello di popolazione dei programmi di vaccinazione HPV e delle raccomandazioni sullo screening per la prevenzione del cervicocarcinoma nelle donne vaccinate.

A cura di: Paolo Giorgi Rossi, Francesco Venturelli, Carmen Beatriz Visioli

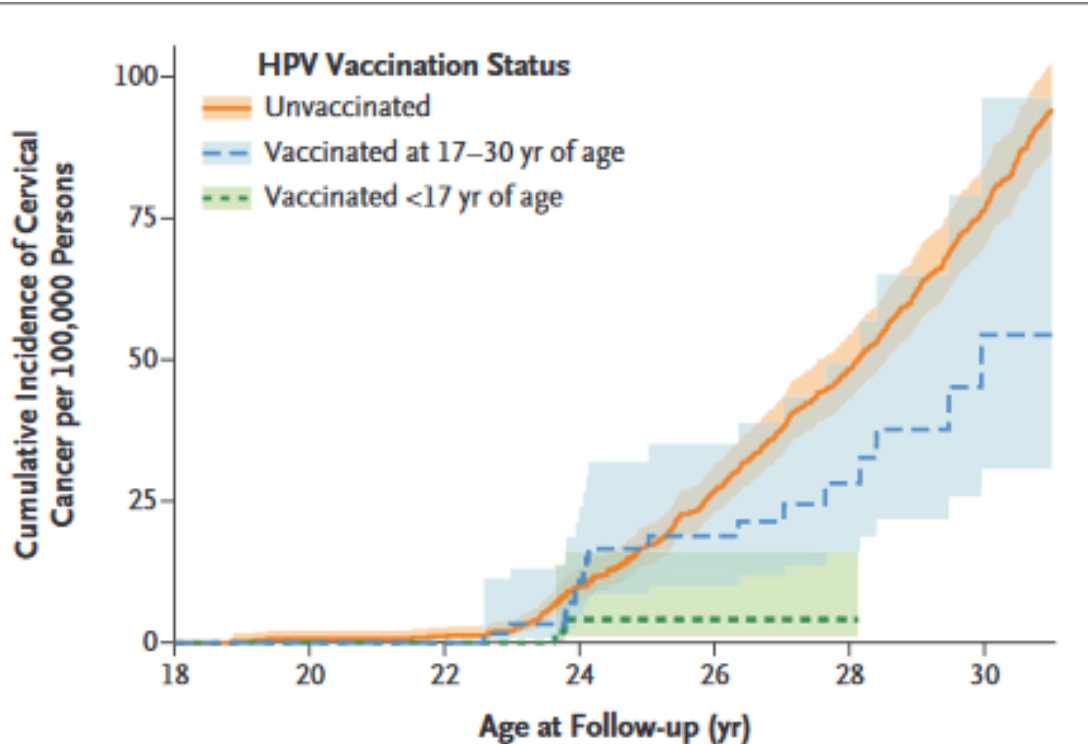
Articoli impatto vaccinazione «real world»

- Lei et al, *NEJM* 2020 (Svezia)
- Lehtinen et al, *BMJ Open* 2021 (Finlandia)
- Falcaro et al, *Lancet* 2021 (Inghilterra)
- Kiaer et al, *JNCI* 2021 (Danimarca)
- Rebolj et al, *Br J Can* 2022
- Rebolj et al, *BJOG* 2022,
- Shing et al, *Lancet Oncol* 2022 (CostaRica)
- Rosenblum et al, *Ann Int Med* 2022 (USA)
- Cuschieri et al, *Br J Cancer* 2023 (Scozia)
-

Impatto sull'incidenza di cancro cervicale

HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer

Jiayao Lei, Ph.D., Alexander Ploner, Ph.D., K. Miriam Elfström, Ph.D.,





- 1,672,983 girls and women who were 10 to 30 years of age from **2006 through 2017**.
- Quadrivalent vaccination started at **13 yrs**
- Screening invitation at **23 yrs**
- Nationwide Swedish register to collect cervical cancers
- 86% Vaccination coverage (estimated)
- After adjustment for all covariates, the incidence rate ratio was **0.12 (95% CI, 0.00 to 0.34)** among women who had been vaccinated before the age of 17 years and **0.47 (95% CI, 0.27 to 0.75)** among women who had been vaccinated at the age of 17 to 30 years.

Figure 2. Cumulative Incidence of Invasive Cervical Cancer According to HPV Vaccination Status.

Age at follow-up is truncated in the graph because no cases of cervical cancer were observed in girls younger than 18 years of age.

Human papillomavirus vaccine efficacy against invasive, HPV-positive cancers: population-based follow-up of a cluster-randomised trial

Matti Lehtinen ^{1,2} Camilla Lagheden,¹ Tapio Luostarinen ³ Tiina Eriksson,⁴

- Attesi: 2,7 cervical cancer; 3,3 All HPV –positive cancers

Table 1 Numbers (n) and incidence rates (/100 000 person years) of human papillomavirus (HPV) associated invasive cancers and other common cancers in cluster-randomised cohorts of altogether 3341 16–17 year-old female HPV16/18 or HPV6/11/16/18 vaccine recipients and 16526 non-HPV vaccinated, originally 16–19 year-old females followed up* between 2007 and 2019

End-point	HPV-vaccinated women (33 792 person years)		Non-HPV-vaccinated women (174 340 person years)	
	n	Rate (95% CI)	n	Rate (95% CI)
Cervical cancer	0	–	14	8.0 (4.8 to 13.6)
All HPV-positive cancers†	0	–	17	9.8 (6.1 to 15.7)
Breast cancer	3	8.9 (2.9 to 28)	27	15.5 (10.6 to 23)
Thyroid cancer	2	5.9 (1.5 to 24)	16	9.2 (5.6 to 15.0)
Melanoma	8	23.8 (11.8 to 47)	22	12.6 (8.3 to 19.2)

*For corresponding age-aligned sub-cohorts, up to 11 years of passive follow-up was by the population-based Finnish Cancer Registry.

†14 cervical cancers, one vaginal cancer, one vulvar cancer, one tongue cancer.

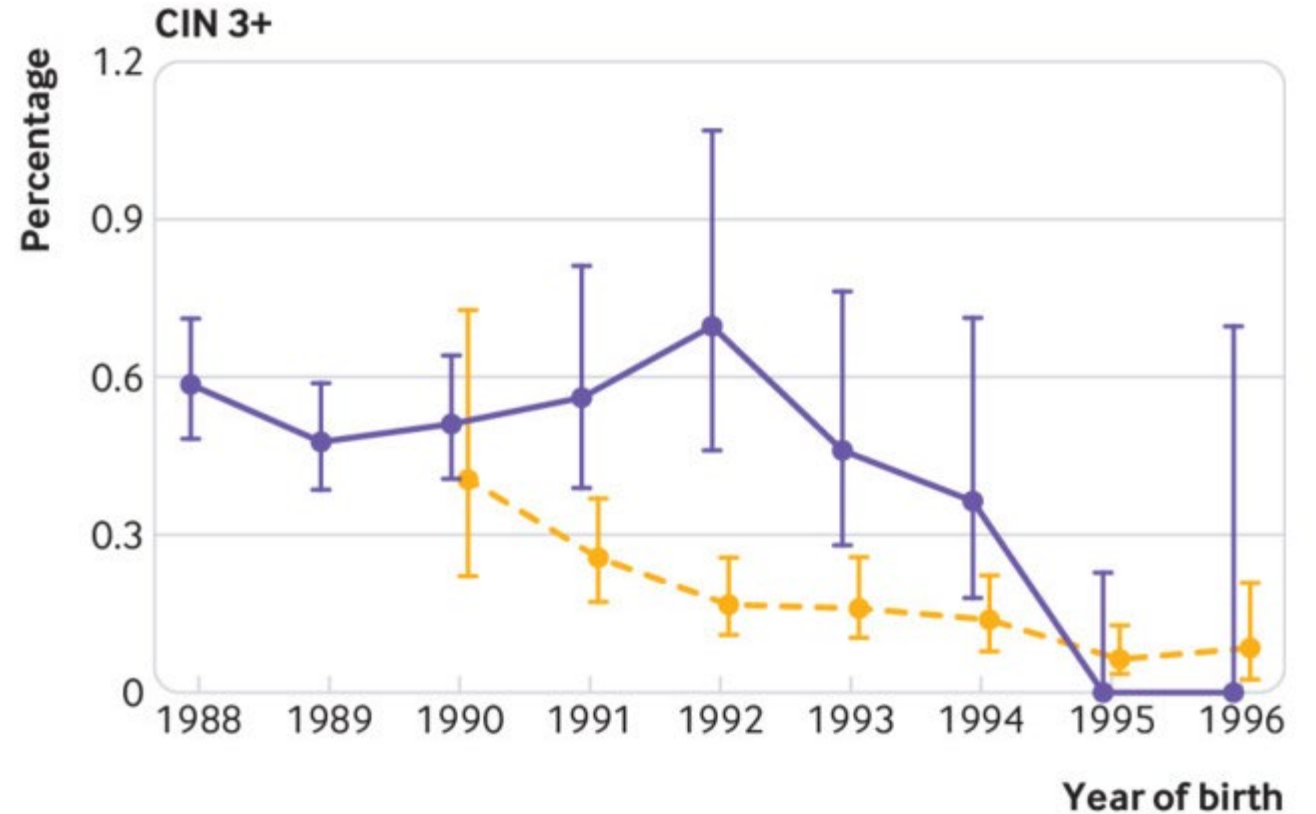
Impatto della vaccinazione sui CIN3+

In Scozia inizio vaccinazione a 12-13 aa e inizio screening a 20 anni (*Palmer et al, BMJ 2019*)

based on age at first vaccination. [Figure 1](#) shows the relation between immunisation, year of first screen, and data extraction.



Fig 1



Falchero et al, Lancet 2021

	Date of birth						
Birth cohort	1	2	3	4	5	6	7
Age at first invitation to screening (years)	20	20 or 25	25	24.5	24.5	24.5	24.5
Offer of HPV vaccination	No	No	No	No	Yes	Yes	Yes
School years					12-13	10-11	8
Age (years)					16-18	14-16	12-13
Coverage*							
At least 1 dose					60.5%	80.1%	88.7%
3 doses					44.8%	73.2%	84.9%

Analisi per
intera coorte

Figure 1: Schematic representation of the birth cohorts

*Vaccine coverages include (when data are available) mop-up vaccinations (ie, when females are vaccinated in a later year than the one in which they were first offered vaccination).

	Cervical cancer			CIN3		
	20-0 to <24-5 years	24-5 to <26-0 years	26-0 to <30-0 years	20-0 to <24-5 years	24-5 to <26-0 years	26-0 to <30-0 years
Unvaccinated cohorts						
Cohort 1: invited from age 20-0 years and no vaccine	4.2 (70)	11.7 (246)	16.1 (1532)	233.8 (3893)	498.3 (10 522)	446.9 (42 443)
Cohort 2: invited from age 20-0 years or 25-0 years and no vaccine	2.5 (38)	27.0 (176)	20.4 (352)	100.6 (1504)	847.3 (5520)	489.0 (8443)
Cohort 3: invited from age 25-0 years and no vaccine	2.0 (109)	28.2 (557)	18.8 (987)	52.9 (2868)	1027.6 (20 298)	476.4 (25 020)
Cohort 4: invited from age 24-5 years and no vaccine	1.8 (37)	27.8 (211)	18.0 (315)	29.9 (629)	1141.7 (8680)	452.9 (7948)
Vaccinated cohorts						
Cohort 5: invited from age 24-5 years and offered vaccine in school years 12-13	1.0 (47)	20.0 (340)	11.5 (174)	15.9 (755)	673.2 (11 452)	312.8 (4752)
Cohort 6: invited from age 24-5 years and offered vaccine in school years 10-11	0.7 (21)	14.5 (49)	-	6.3 (188)	434.9 (1466)	-
Cohort 7: not invited before age 24-5 years and offered vaccine in school year 8	0.3 (7)	-	-	2.0 (49)	-	-

Data are incidence (number of cases). CIN=cervical intraepithelial neoplasia.

Table 2: Crude incidence rates per 100 000 women-years by cohort and age group (for simplicity, restricted to age <30-0 years) for cervical cancer and CIN3

Cumulative incidence rates of cancer and CIN3

Falchero et al 2021

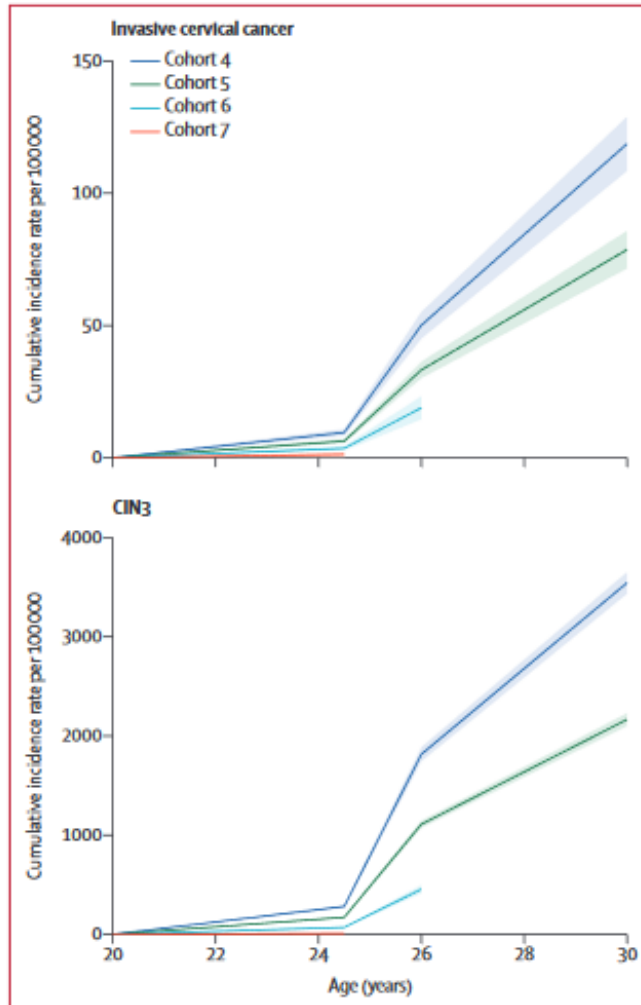


Figure 2: Cumulative incidence rates of cervical cancer and CIN3 by birth cohort

Impatto della vaccinazione su tipi di HPV non vaccinali

Precancerous cervical lesions caused by non-vaccine-preventable HPV types after vaccination with the bivalent AS04-adjuvanted HPV vaccine: an analysis of the long-term follow-up study from the Costa Rica HPV Vaccine Trial ,
Shing et al Lancet Oncology 2022

- Si basa sul trial della Costa Rica (CVT)
- Il gruppo in studio è stato confrontato con un gruppo non vaccinato creato ad hoc dopo rottura al quarto anno della fase «cieca» e vaccinazione del gruppo di controllo
- Analizzato fra il 7 e 11 anno dopo inizio del trial

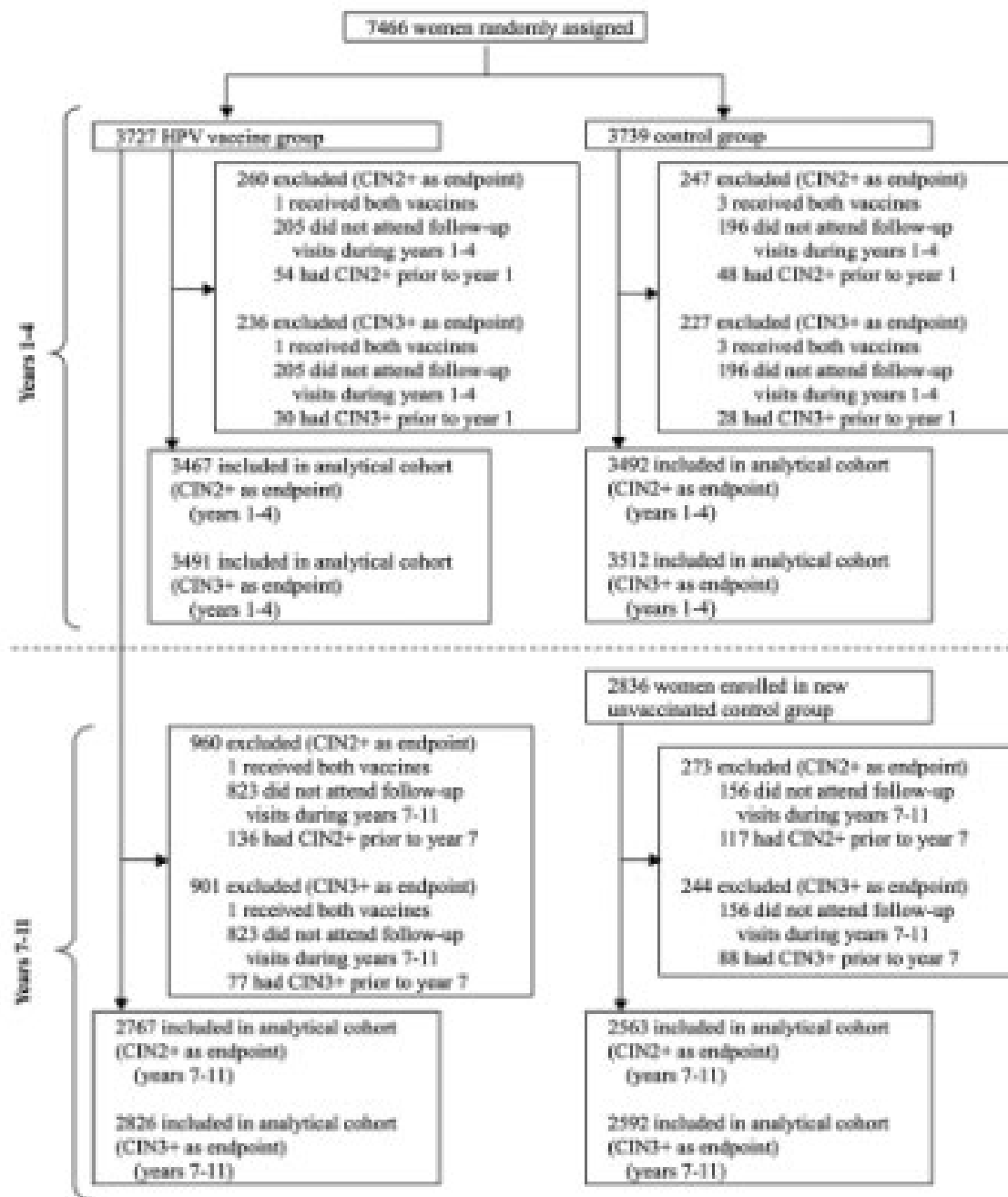


Figure 1. Study profile.

CIN = cervical intraepithelial neoplasia

Bivalent Vaccine efficacy against incident **CIN2+** by HPV Types among women with at least a follow up visit. **Years 1-4** (da Shing modificata)
 (efficacia del vaccino =differenza relativa fra tassi)

	HPV Vaccine N=3467		Control N= 3492		
	n	Rate (95%CI)	n	Rate (95%CI)	Vaccine Efficacy (95% CI)
All HPV	102	29,4 (24,2-35,5)	153	43,8 (37,4-51,0)	32,9% (13,8-47,8)
HPV 16/18	38	11,0 (7,9-14,9)	83	23,8 (19,1-29,2)	53,9% (32,6-68,9)
HPV 31/33/35	21	6,1 (3,9-9,1)	27	7,7 (5,2-11,1)	21,7% (-38,8-56,2)
OTHERS	43	12,4 (9,1-16,5)	43	12,3 (9,0-16,4)	-0,7% (-54,1—34,2)

Bivalent Vaccine efficacy against incident **CIN2+** by HPV types among women with at least a follow up visit. **Years 7-11** (da Shing modificata)

	HPV Vaccine N=2767		UCG N= 2563		
	n	Rate (95%CI)	n	Rate (95%CI)	Vaccine Efficacy (95% CI)
All HPV	80	28,9 (23,1-35,7)	109	42,5 (35,2-50,9)	32,0% (9,3-49,2)
HPV 16/18	5	1,8 (0,7-4,0)	47	18,3 (13,7-24,1)	90,1% (76,8-96,5)
HPV 31/33/35	14	5,1 (2,9-8,3)	29	11,3 (7,7-16,0)	55,3% (16,1-77,0)
OTHERS	61	22,0 (17,1-28,0)	33	12,9 (9,0-17,8)	-71,2 (-164—12,5)

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

- **Type replacement** : in seguito alla vaccinazione aumenta l'incidenza di lesioni dovute ai tipi non vaccinali

Ci sono possibili spiegazioni alternative ? SI

- **«Smascheramento Clinico» (clinical unmasking)** : in caso di coinfezioni 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 più alta o con carica virale più alta, compete 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

L'approccio gerarchico è un metodo che presenta limiti rilevanti nell'attribuzione degli outcome ai genotipi 31,33,45 e soprattutto per il pool di tutti gli altri genotipi (non 16,18, 31,33,45).

In presenza di più genotipi di HPV, il metodo gerarchico attribuisce la lesione rilevata (CIN2+, CIN3+) solo al genotipo HPV più frequente nella rispettiva categoria di malattia.

Ad esempio, in un'infezione multipla composta da HPV16, 31 e 53, nell'attribuzione gerarchica il caso viene completamente attribuito all'HPV16.

Il modello gerarchico sovra-attribuisce HPV16, e può sottovalutare l'importanza dei non-HPV16 hrHPV. Venetianer et al Int. J. Cancer 2020; 146: 2836–2844

Abbiamo stimato la detection relativa utilizzando un approccio statistico secondo il metodo proposto da Lissenberg-Witte et al (Epidemiology 2019;30: 590–596)

Attribuzione CIN di alto grado a genotipo secondo Lissenberg et al. Epidemiol. 2019;30:590-596

- Metodo statistico
- Fornisce una stima di massima verisimiglianza della probabilità delle infezioni da ogni genotipo di HPV presente nel set di dati di essere progredita a CIN.
- Moltiplicandola per il numero di infezioni di ogni genotipo presente calcola il numero corrispondente di CIN
- Assume che ogni CIN sia dovuta a un solo genotipo (clonalità)
- Ogni donna può avere più CIN, ognuna causata da un diverso genotipo
- Assume che la probabilità di progressione a infezione per un genotipo sia indipendente dalla presenza di altri genotipi
- Migliore corrispondenza dell'attribuzione gerarchica all'attribuzione biologica mediante micro-dissezione con laser (considerata gold standard)

DETECTION DI CIN2+ aggiustata per coorte e centro (approccio gerarchico)

	Non vaccinate (0 dosi)			1 dose			2 o 3 dosi		
	Tot	n	%	tot	n	%	tot	n	%
Totale	4928	63	1.28%	166	4	2.41%	9418	75	0.80%
Positive HPV16 or 18	4928	32	0.65%	166	0	0.00%	9418	4	0.04%
Positive HPV31 or 33 or 45	4928	17	0.34%	166	3	1.81%	9418	19	0.20%
Positive altri hrHPV	4928	14	0.28%	166	1	0.60%	9418	52	0.55%

	≥2 VS 0		
	Relative Detection	95%IC	
Totale	0.68	0.49	0.95
Positive HPV16 o 18	0.07	0.02	0.20
Positive HPV31 o 33 o 45	0.64	0.33	1.23
Positive altri hrHPV	2.14	1.18	3.89

Confrontando le donne vaccinate con ≥ 2 dosi con quelle non vaccinate, la detection relativa (RD) è stata di 0,07 (IC 95% 0,02-0,20) per HPV16/18, 0,64 (0,33-1,23) per HPV31,33 o 45 e 2,14 (1,18-3,89) per il pool di tutti gli altri genotipi.

DETECTION DI CIN2+ metodo Lissenberg-Witte et al

	Non vaccinate (0 dosi)			2 o 3 dosi			RR
	Tot	n	per mille	tot	n	per mille	
Totale	4928	71	14.41	9418	80.9	8.59	0.60
Positive HPV16 or 18	4928	27.7	5.62	9418	3.8	0.40	0.07
Positive HPV31 or 33 or 45	4928	21.9	4.44	9418	15.5	1.65	0.37
Positive altri hrHPV	4928	21.4	4.34	9418	61.6	6.54	1.51

Conclusioni 1

- L'obiettivo dello screening è la riduzione dei cancri cervicali
- L'aumento fra le vaccinate delle lesioni dovute a tipi non vaccinali è almeno in parte dovuto a processi di smascheramento clinico o analitico
- Attenzione al metodo di imputazione adottato
- C'è chi propone di utilizzare protocolli molto conservativi le infezioni da tipi non vaccinali (vedi protocollo Svedese)
- Processo da monitorare

Monitoraggio e conoscenza del rischio

Monitoraggio a quali fini

- Verificare le scelte fatte
- Cercare di dare risposta ai quesiti aperti:
 - Intervallo fra i test per le vaccinate (o le coorti vaccinate)
 - Protocollo di approfondimento per le positive
- ➔ rispetto ad altri Paesi del Nord Europa abbiamo:
 - lo svantaggio di aver iniziato la vaccinazione a 11 aa (non 12-13) , screening inizio 25 aa (non 20 o 23)
 - problemi sulla tempistica della rilevazione dei cancro
 - più bassa copertura vaccinale (maggiore difficoltà di vedere precocemente un herd effect)

Numero ragazze vaccinate a 11-12 aa e potenzialmente invitate a screening con pap test a 25 anni

Anno nascita	Popolazione	% Vaccinate ciclo completo	N. vaccinate	Primo invito allo screening
1996	281 850	43,77%	123.365	2021
1997	269.068	70,30	177.911	2022
1998	270.721	70,73%	191.480	2023
Totale			492.756	

La conoscenza del rischio fa cambiare i comportamenti ?

- Lo screening cervicale è il primo programma di screening stratificato sul rischio (essere vaccinati o non essere vaccinati)
- Questo cambierà le attitudini ?
 - delle donne
 - degli operatori
- ➔ Per quanto riguarda le donne abbiamo visto che le vaccinate a 15-16 aa partecipano di più al primo screening a 25 aa (46,9% Vs 29,9% Visioli et al 2023)
- ➔ Per quanto riguarda gli operatori non sappiamo se la conoscenza dello stato vaccinale cambierà il loro comportamento clinico
- ➔ , con l'HPV come test primario abbiamo verificato che gli operatori tendono ad essere più sensibili se sono a conoscenza di una positività ad HPV
- ➔ Sarebbe un errore considerare le donne non vaccinate che partecipano a maggior rischio rispetto al alle donne che partecipavano allo screening prima dell'era vaccinale.

GRAZIE