

**CAGLIARI T HOTEL**

14 APRILE 2018

CREDITI FORMATIVI ECM RICHIESTI



## LE VACCINAZIONI PEDIATRICHE E DEGLI ADULTI: I PIÙ RECENTI AGGIORNAMENTI



# Screening della cervice uterina, PASSATO E FUTURO

*Valeria Caredda Centro Donna P.O. Binaghi  
ATS Sardegna - ASSL Cagliari*

# Screening Cervicale



- Tumore cervicale

# Take home message

*La prevenzione del cervicocarcinoma è un esercizio di stratificazione del rischio individuale di CIN3 e di strategie adeguate ad ogni livello finalizzate alla sua riduzione.*



M. Sideri, 2007

# STORIA NATURALE - RISCHIO

Lo screening per il cervico carcinoma non fa diagnosi precoce, ma cerca **condizioni di rischio** per l'insorgenza della malattia. Pertanto, a differenza di altre situazioni cliniche, fa realmente **prevenzione**

**E' bene fare una premessa generale in tema di "rischio" di carcinoma del collo dell'utero**

Sia il Pap-test che l'HPV-DNA test (cioè i test di screening) non diagnosticano una malattia, ma indicano a quale categoria di rischio oncogeno appartiene quella determinata donna

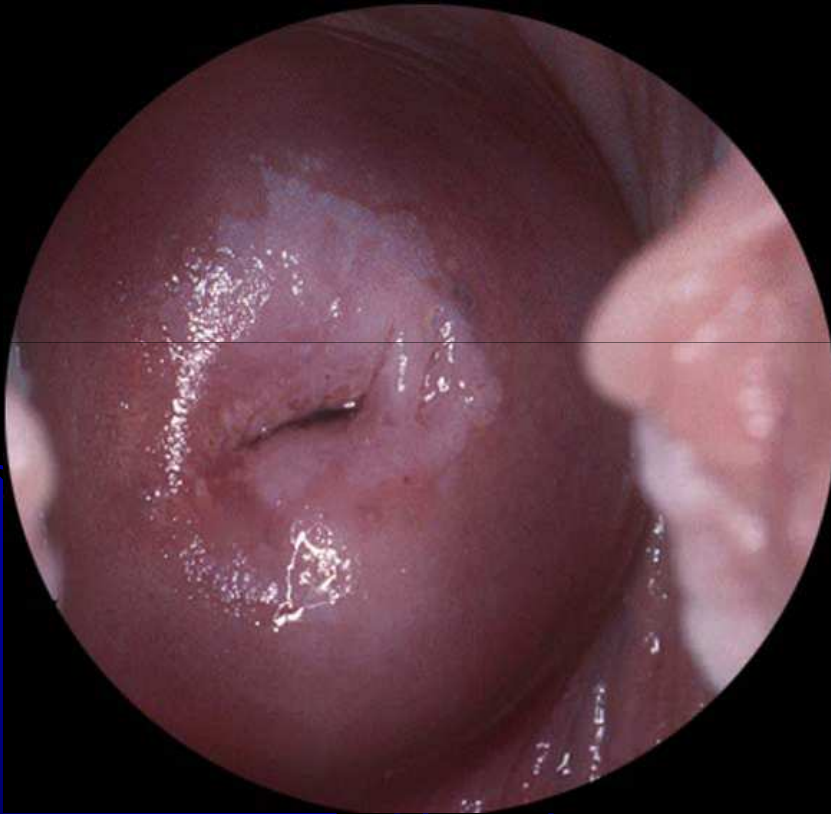
In base alla **categoria di rischio** si può valutare come seguire la donna, cioè se

- ri-inviarla allo screening,
- ripetere il test a distanza ravvicinata,
- eseguire la colposcopia (accertamenti diagnostici)
- trattare la paziente

Il compito dello specialista è selezionare le donne a "**maggior rischio**", escludendo le altre da inutili approfondimenti

**Lo Scopo** principale dello screening cervicale è quello di **identificare le donne con Lesione Intraepiteliale di Alto Grado (CIN2+) che necessitano di un trattamento**

Scopo della prevenzione:  
eliminare queste alterazioni





# RISCHIO "0" NON RAGGIUNGIBILE



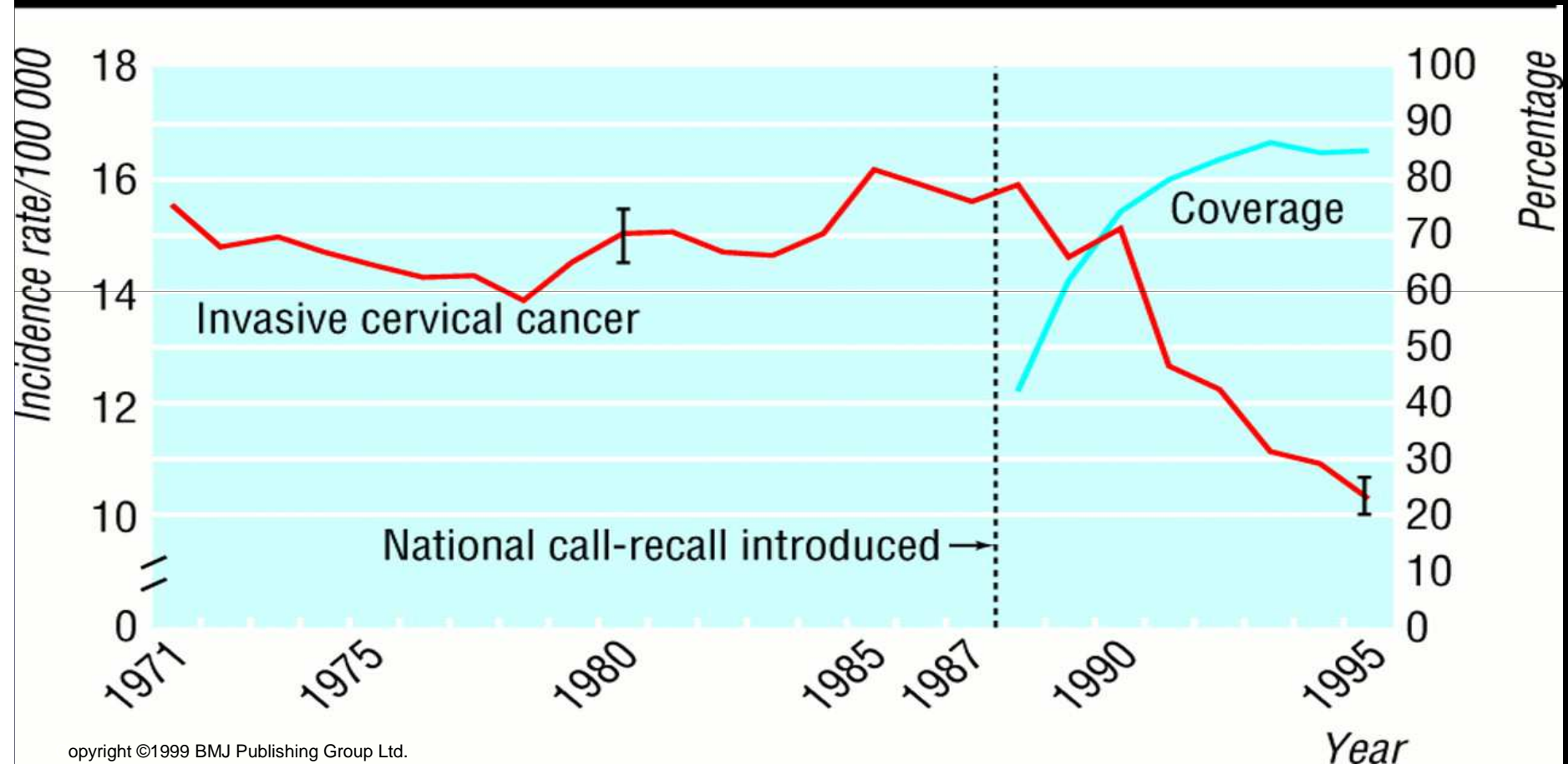
# «Vecchio» screening...

Conosciuto da medico e donna

- Consolidato - -> «sicuro»
- Basato morfologia (pap test)
- Invariato nel corso dei decenni

# «Vecchio» screening...

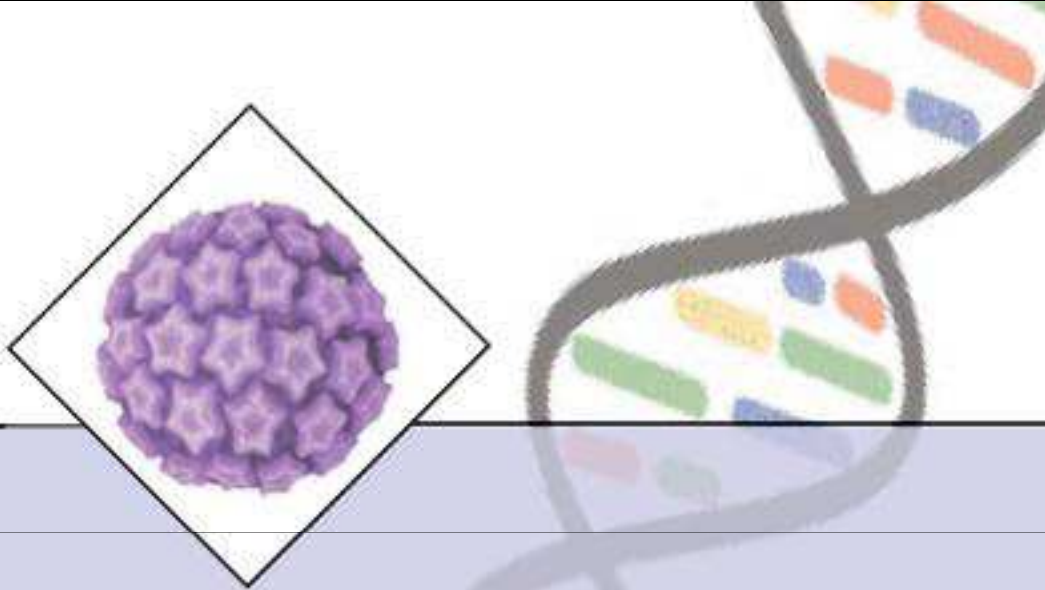
Incidenza di cancro invasivo della cervice (std per età) e copertura di screening  
(England, 1971-95)



copyright ©1999 BMJ Publishing Group Ltd.

Quinn, M. et al. BMJ  
1999;318:904

# Nuovo screening...



L'implementazione del DNA-HPV  
come test primario  
nei programmi italiani di screening  
del cervicocarcinoma

Indicazioni dai risultati del Progetto MIDDIR  
Methods for Investments/Disinvestments and Distribution of health  
technologies in Italian Regions

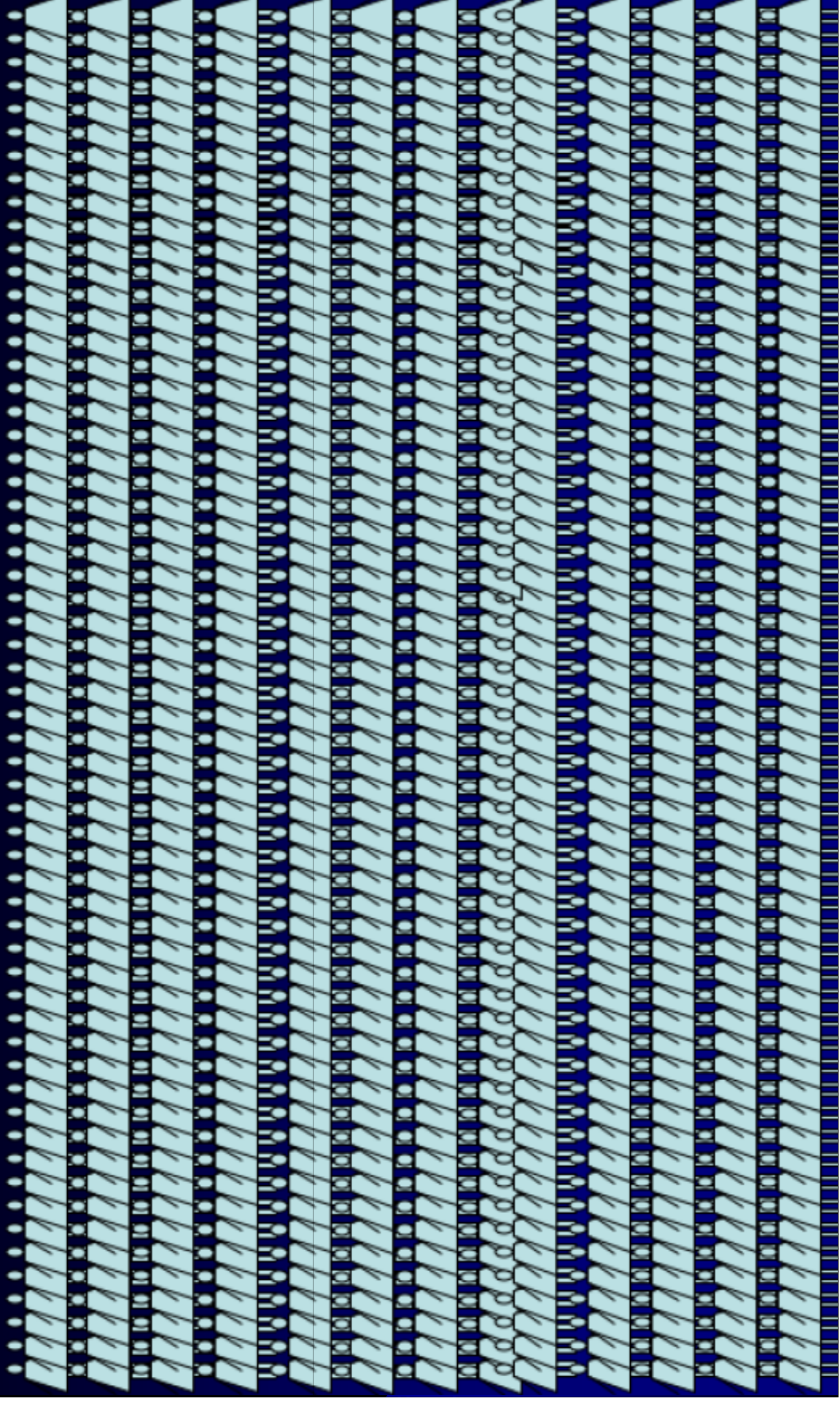
□ Abbandonare un sistema consolidato

□ Passare dalla morfologia ad uno screening molecolare

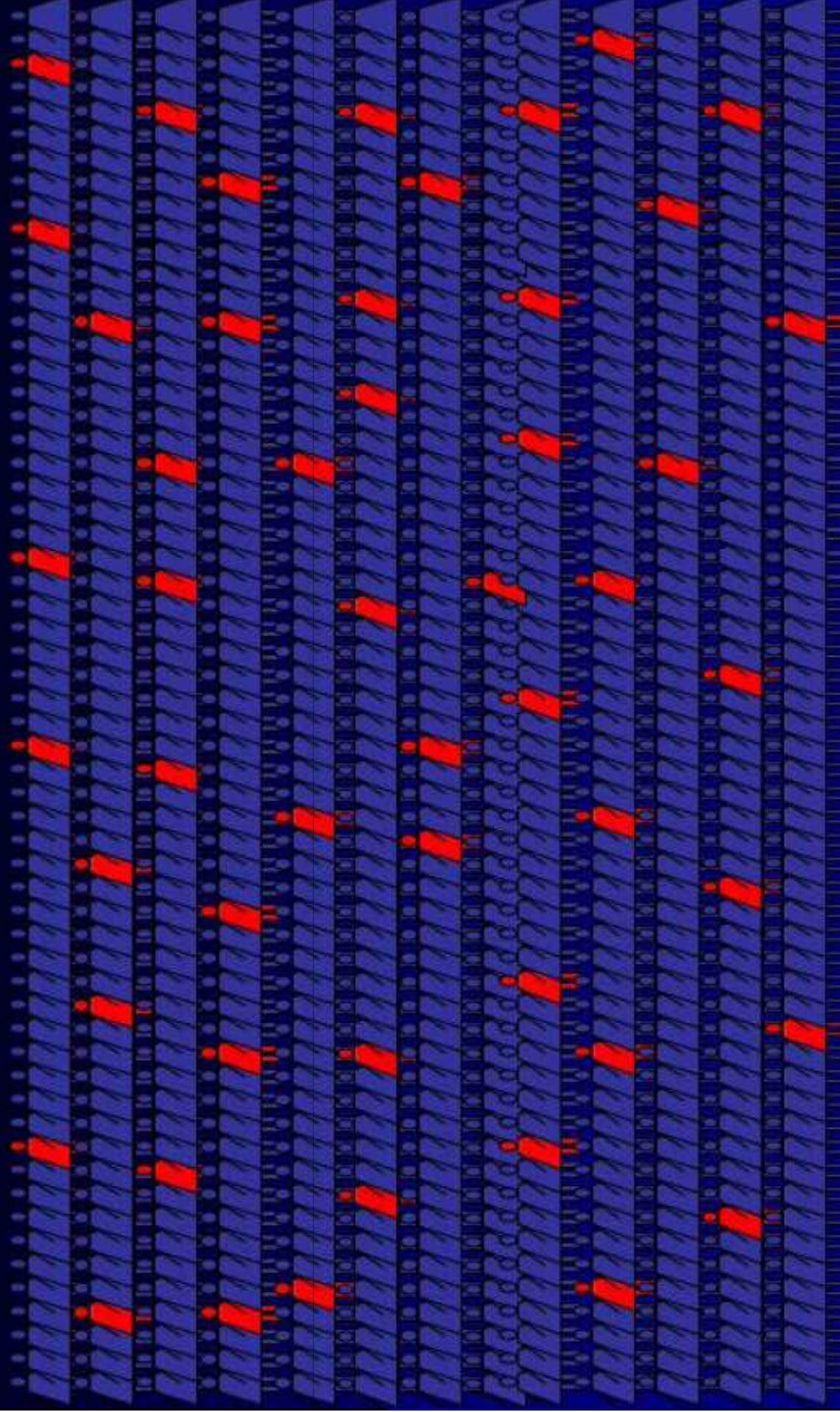
□ Abituarsi al cambiamento

PERCHE' UN CAMBIAMENTO?

# ***5,000 Women Undergoing Screening***



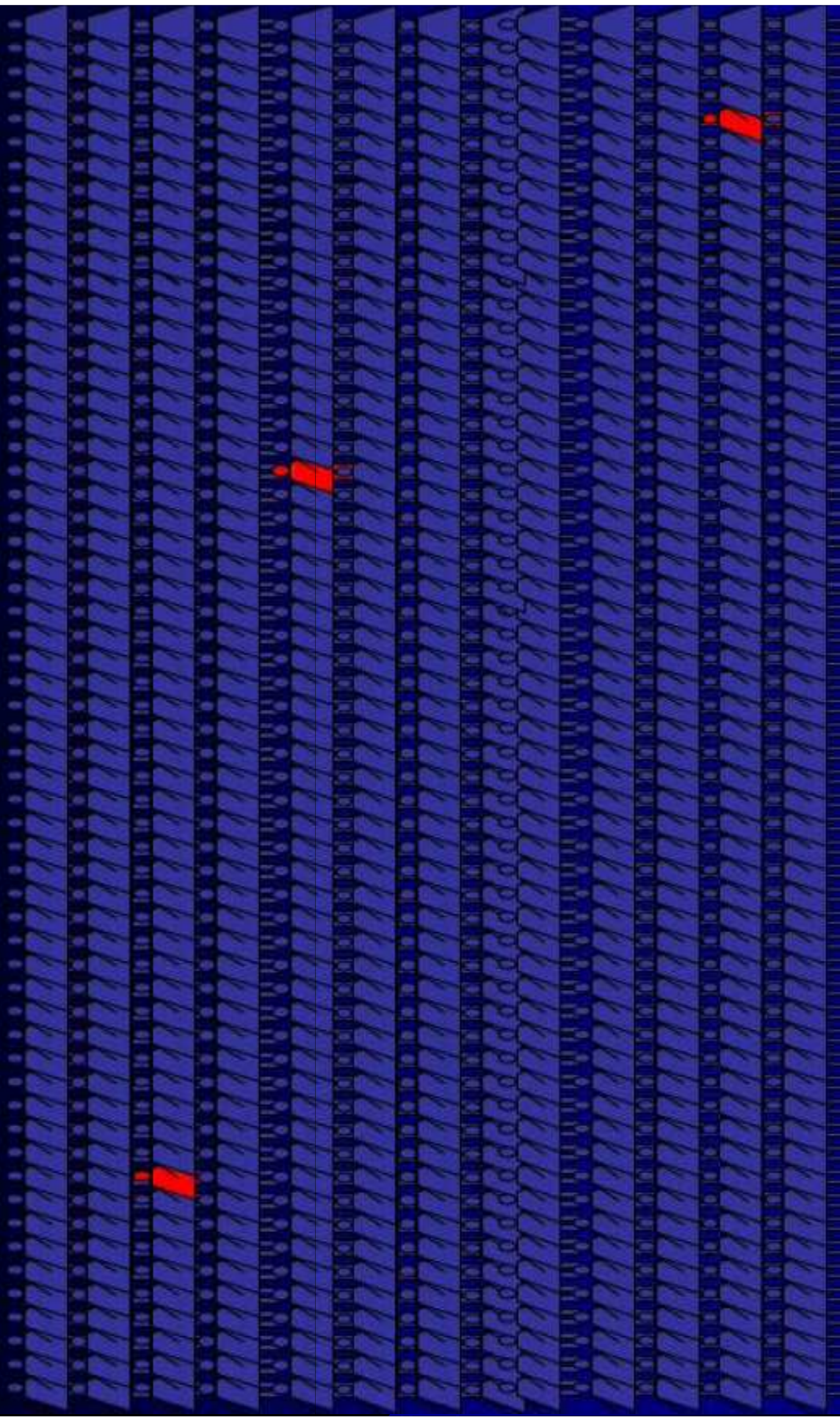
# 50 Women Have CIN 2,3







**Screen with HPV - Only 3 Cases Left**  
**94% Sensitivity**



# Limiti del Pap test

Falsi  
negativi

Falsi  
positivi  
per HCIN

Bassa  
riproducibilità

Circa il 20 % delle  
lesioni preneoplastiche  
(CIN2-3) non è rilevato

## Crisi del Pap Test fine anni '80 negli USA

**Koss LG**, JAMA (The Journal of the American Medical Association) 1989

**The Papanicolaou test for cervical cancer detection.  
A triumph and a tragedy**

*"Although this cancer detection system has been shown to be effective in reducing the rate of morbidity and mortality from invasive cervical cancer in appropriately screened populations, **there is no evidence that the Papanicolaou test has succeeded anywhere in complete eradication of this theoretically preventable disease.** It is important to inform the public about **the potential failures of the system and the reasons for them"***

# Successivi miglioramenti screening cervico-vaginale



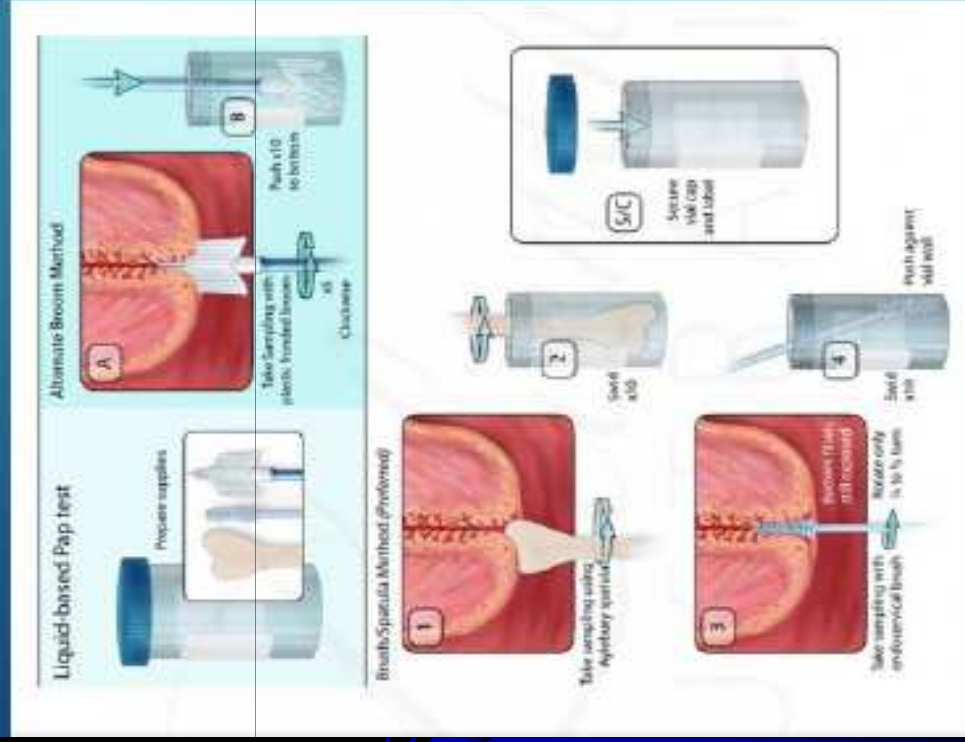
**SISTEMA DI REFERTAZIONE PAP-TEST  
BETHESDA**

**CITOLOGIA IN STRATO SOTTILE O  
IN FASE LIQUIDA**

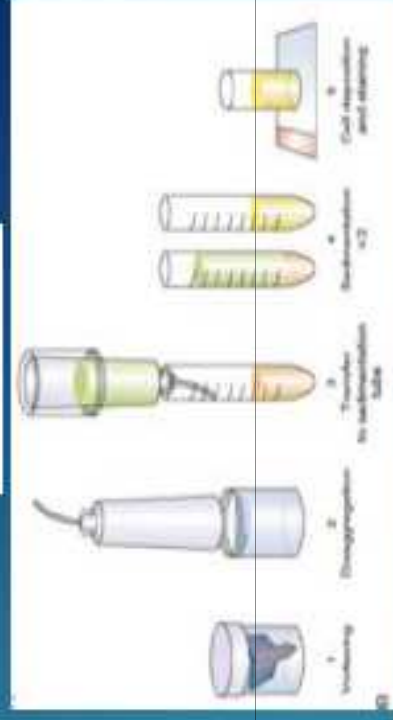
**FDA** U.S. Food and Drug Administration  
Protecting and Promoting Your Health

- ThinPrep® (Hologic, 1996)
- SurePath™ (Becton Dickinson, 1999)

# Citologia in fase liquida (metodiche FDA approved)



## SurePath



## ThinPrep



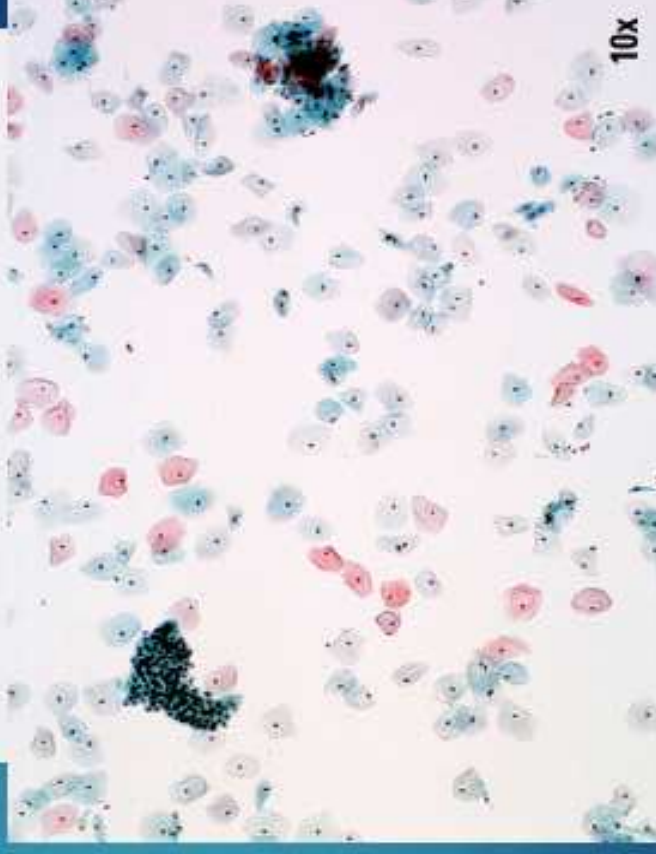
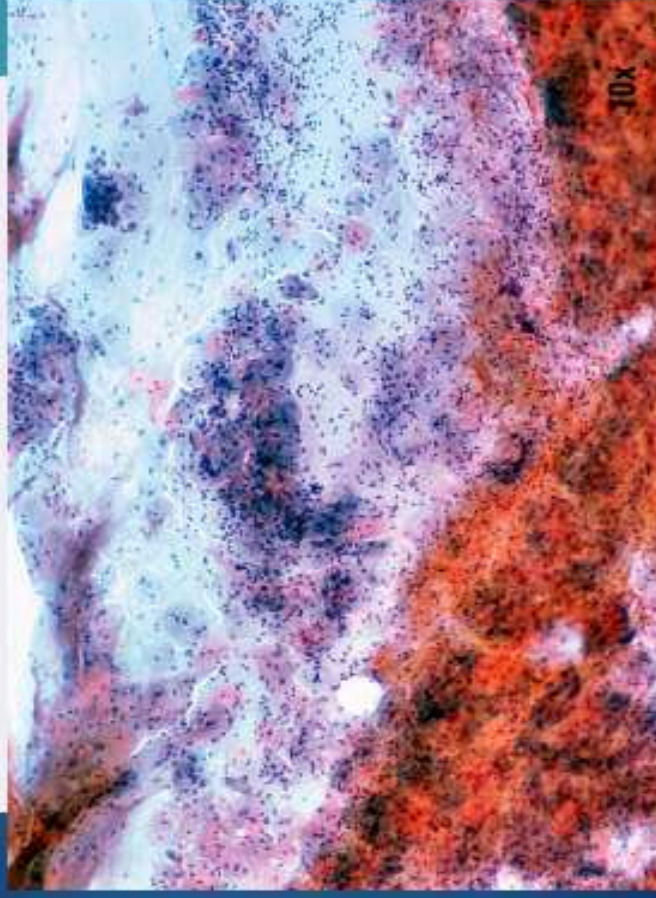
# The Impact of Liquid-Based Cytology in Decreasing the Incidence of Cervical Cancer

Gibb RK, Rev Obstet Gynecol 2011

striscio convenzionale



citologia in fase liquida





- ❑ **Le evidenze scientifiche** hanno suggerito l'applicazione di test molecolari per la ricerca di HPV-HR nei programmi di screening
- ❑ Nel 2007 sono stati pubblicati i risultati di **due trial randomizzati** controllati (uno olandese ed uno svedese) che **hanno paragonato la performance** del test HPV-HR con quella del Pap test tradizionale nell'ambito dello screening
- ❑ **In Italia** successivamente **un trial multicentrico** di grandi dimensioni (**NTCC**), con 100000 donne arruolate, ha prodotto risultati sovrapponibili agli altri due studi

# Risultati dei Trial italiano NTCC

- ❑ Il test HPV-hr ha una sensibilità nettamente superiore al Pap test, che si traduce in una maggiore prevenzione del carcinoma della cervice uterina, ragionevolmente dovuta al trattamento di lesioni intraepiteliali non rilevate dal Pap test
- ❑ Lo studio ha però rilevato anche una significativa sovradiagnosi dovuta all'utilizzo del solo test molecolare, trattandosi in parte di lesioni che sarebbero regredite spontaneamente soprattutto nella fascia di età 25-30 anni (minore specificità)
- ❑ Pericolo di sovratrattamento soprattutto se le donne vengono inviate direttamente in colposcopia





- ❑ **Le evidenze scientifiche** hanno suggerito l'applicazione di test molecolari per la ricerca di HPV-HR nei programmi di screening
- ❑ Nel 2007 sono stati pubblicati i risultati di **due trial randomizzati** controllati (uno olandese ed uno svedese) che **hanno paragonato la performance** del test HPV-HR con quella del Pap test tradizionale nell'ambito dello screening
- ❑ **In Italia** successivamente **un trial multicentrico** di grandi dimensioni (**NTCC**), con 100000 donne arruolate, ha prodotto risultati sovrapponibili agli altri due studi

# Risultati dei Trial italiano NTCC

- ❑ Il test HPV-hr ha una sensibilità nettamente superiore al Pap test, che si traduce in una maggiore prevenzione del carcinoma della cervice uterina, ragionevolmente dovuta al trattamento di lesioni intraepiteliali non rilevate dal Pap test
- ❑ Lo studio ha però rilevato anche una significativa sovradiagnosi dovuta all'utilizzo del solo test molecolare, trattandosi in parte di lesioni che sarebbero regredite spontaneamente soprattutto nella fascia di età 25-30 anni (minore specificità)
- ❑ Pericolo di sovratrattamento soprattutto se le donne vengono inviate direttamente in colposcopia

# THE LANCET

## Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials

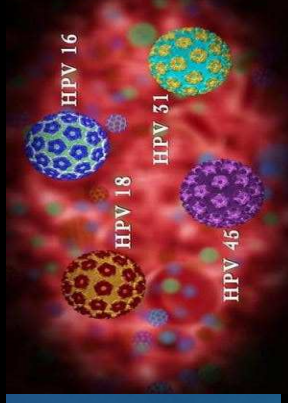
Dr **Guglielmo Ronco**, Prof Joakim Dillner, MD Miriam Elfström, MPH, Sara Tunesi, PhD, Prof Peter J F Snijders, PhD, Marc Arbyn, MD, Prof Henry Kitchener, MD Nereo Segnan, MD Clare Gilham, MSc, Paolo Giorgi-Rossi, PhD Johannes Berkhof, PhD, Prof Julian Peto, DSc, Prof Chris J L M Meijer, MD **the International HPV screening working group†**

### Interpretation

HPV-based screening provides 60–70% greater protection against invasive cervical carcinomas compared with cytology. Data of large-scale randomised trials support initiation of HPV-based screening from age 30 years and extension of screening intervals to at least 5 years.

Volume 383, N° 9916, p524–532, 8 February 2014

# Screening con Test HPV-hr primario, razionale:

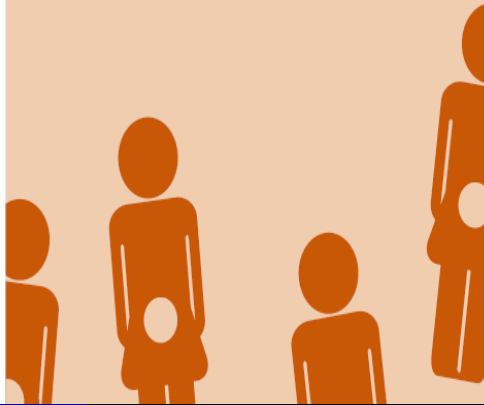


- ✿ Test riproducibile
- ✿ Molto sensibile per individuare le CIN (> 98%)  
*sensibilità maggiore: HPV DNA test positivo rivela fino al 40-60 % di lesioni in più rispetto al Pap test*
- ✿ Alto valore predittivo negativo per CIN (VPN >99%)  
*Valore Predittivo Negativo maggiore : HPV DNA test negativo esclude con maggiore certezza una lesione in atto rispetto al Pap test negativo*

**Bulkmans N** et al. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet* 2007

**Naucler P** et al. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007

RACCOMANDAZIONI  
SUL TEST HR-HPV  
COME TEST DI  
SCREENING PRIMARIO



## Nuovo Piano Nazionale della Prevenzione PNP 2014-2018

**Programmi di screening per le donne al di sopra dei 30-35 anni di età entro il 2018 prevedano solo HPV test**

**L'aggiornamento delle linee guida europee, pubblicato a settembre 2015, prevede l'introduzione del test HPV di screening con un protocollo assolutamente analogo a quello riportato nel documento HTA italiano:**

**test HPV da solo (non cotesting) e pap test di triage solo nelle donne HPV positive.**

**Il protocollo applicato in Italia è più conservativo di quello delle linee guida europee.**

# HTA 2012 Ministero Salute :

3/4  
EPIDEMIOLOGIA  
& PREVENZIONE

Libri della Associazione italiana di epidemiologia

HTA REPORT

HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

RICERCA DEL DNA DI PAPILLOMAVIRUS UMANO (HPV)  
COME TEST PRIMARIO PER LO SCREENING  
DEI PRECURSORI DEL CARCINOMA DEL COLLO UTERINO

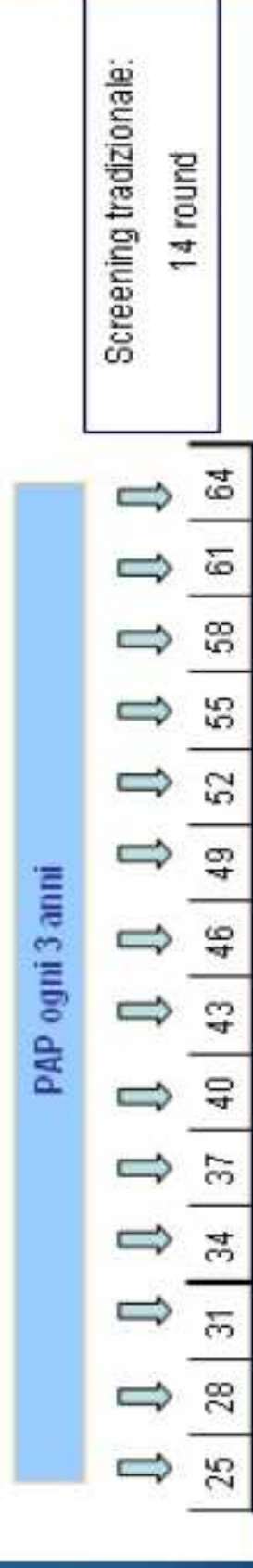
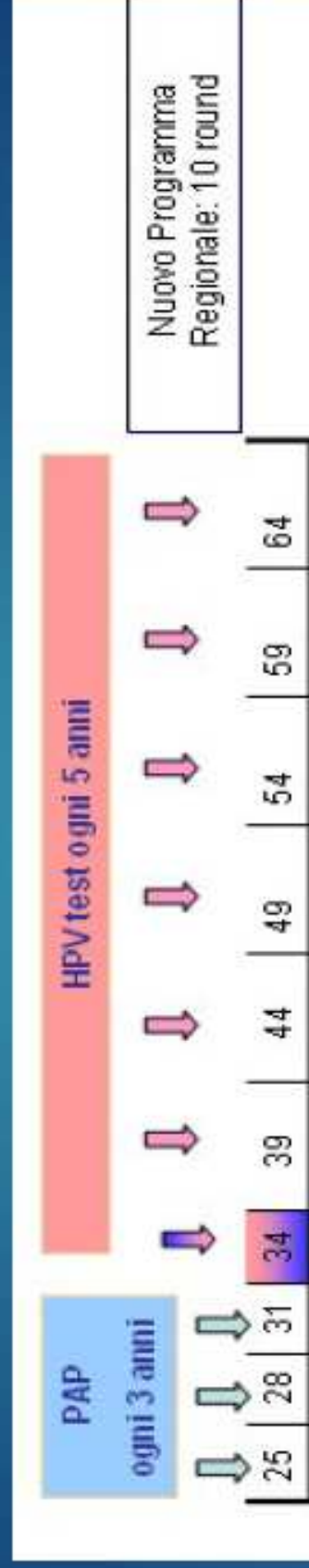
HPV DNA BASED PRIMARY SCREENING  
FOR CERVICAL CANCER PRECURSORS

Il rapporto di Health Technology Assessment (HTA) italiano del 2012 "Ricerca del DNA di Papilloma Virus umano (HPV) come test primario per lo screening dei precursori del cancro del collo uterino"<sup>(1)</sup> considera raccomandabile il test HPV per lo screening primario, a condizione che vengano applicati protocolli appropriati.

In particolare:

- lo screening basato sul test HPV non deve iniziare prima dei 30-35 anni; al di sotto di tale fascia resta raccomandato lo screening citologico;
- le donne positive al test HPV non devono essere inviate direttamente in colposcopia, ma è necessario utilizzare sistemi di triage;
- il sistema di triage attualmente raccomandabile è l'esecuzione della citologia (Pap test) nelle donne HPV positive.

# Confronto tra precedente e futuro programma di screening



**PERCHE' 5 ANNI?**



# BMJ

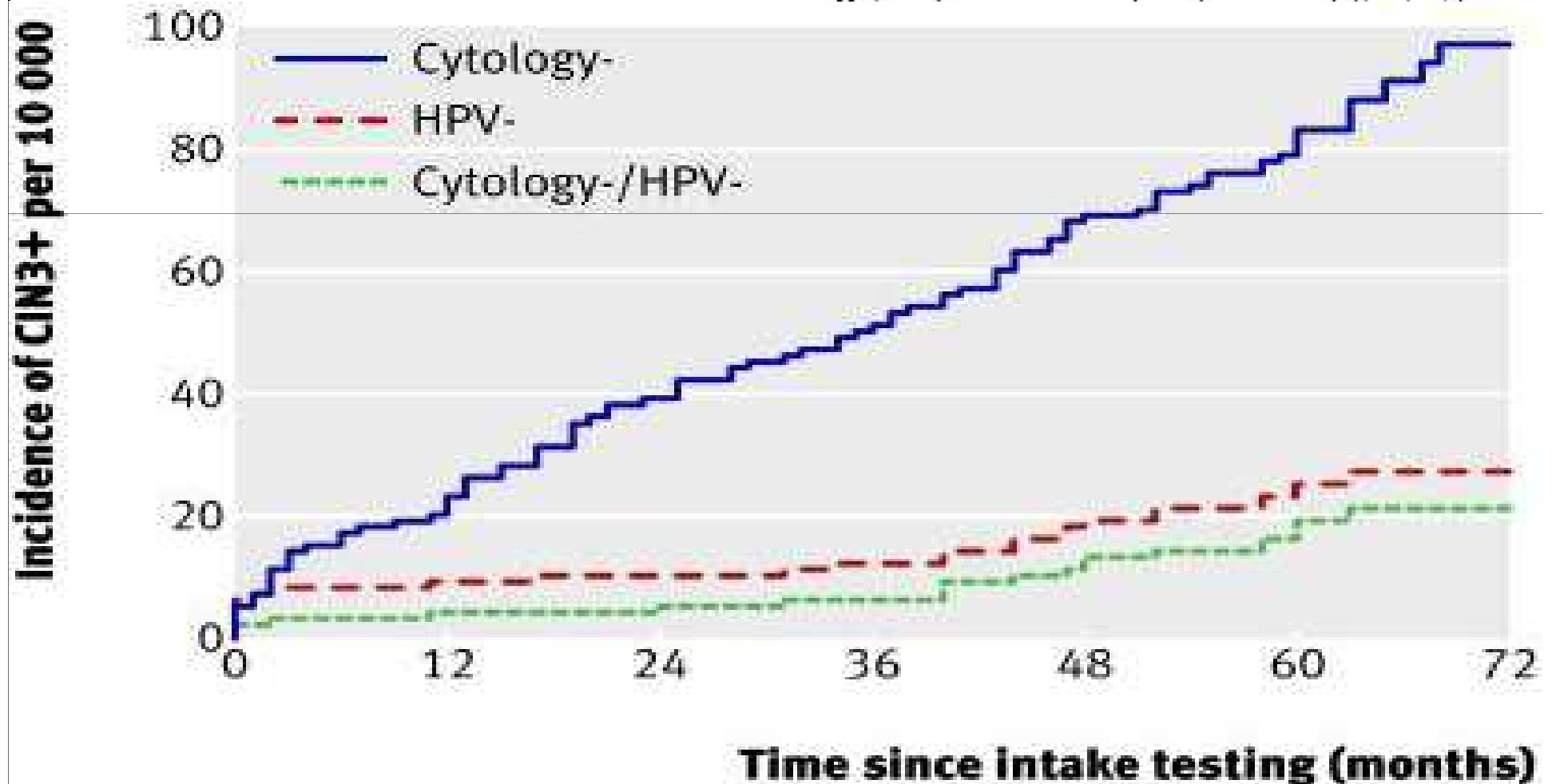
## Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study

Joakim Dillner, Matejka Rebolj, Philippe Birembaut, Karl-Ulrich Petry, Anne Szarewski, Christian Munk, Silvia de Sanjose, Pontus Naucler, Belen Lloveras, Susanne Kjaer, Jack Cuzick, Marjolein van Ballegooijen, Christine Clavel and Thomas Iftner

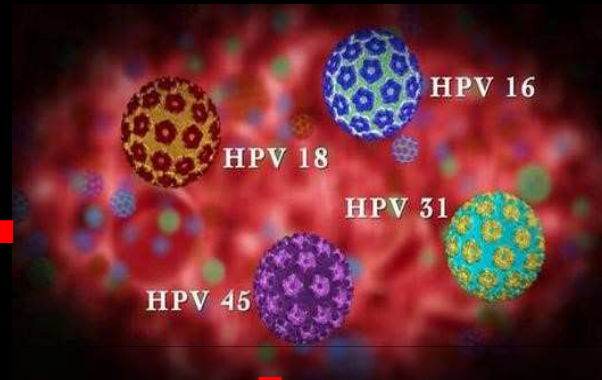
BMJ 2008;337:a1754  
doi:10.1136/bmj.a1754

Setting Seven primary HPV screening studies in six European countries.

Participants 24 295 women attending cervical screening enrolled into HPV screening trials who had at least one cervical cytology or histopathology examination during follow-up.



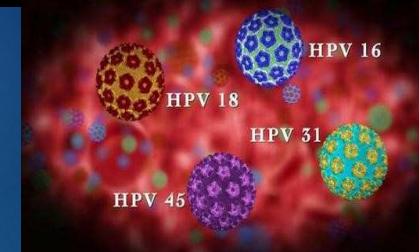
# Gestione del prelievo nel nuovo scenario



**PRELIEVO UNICO**



# L'importanza del prelievo



eseguito secondo  
**LINEE GUIDA**

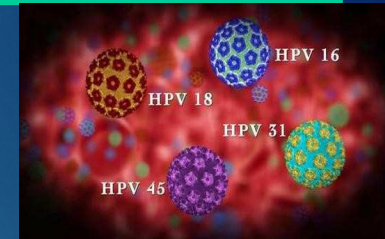
Raccomandazioni GISCI prelievo  
(rapporto aggiornamento N 2, dicembre 2016)

eseguito secondo  
istruzioni riportate nel  
**dispositivo**

guida rapida e/o video ThinPrep Pap Test

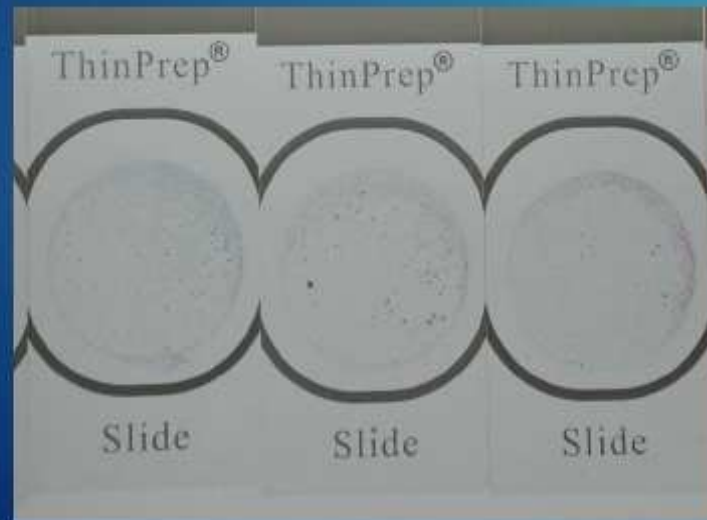


# Modalità di esecuzione del prelievo

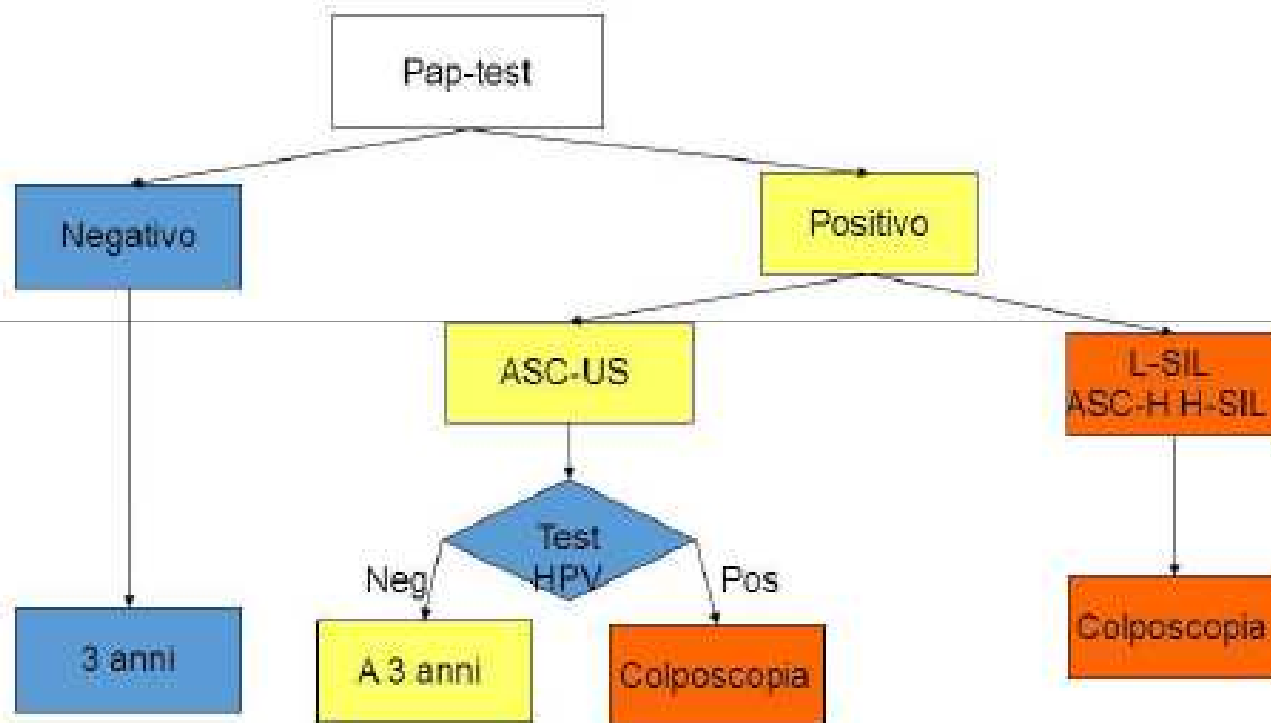


Campione adeguato

Campione inadeguato

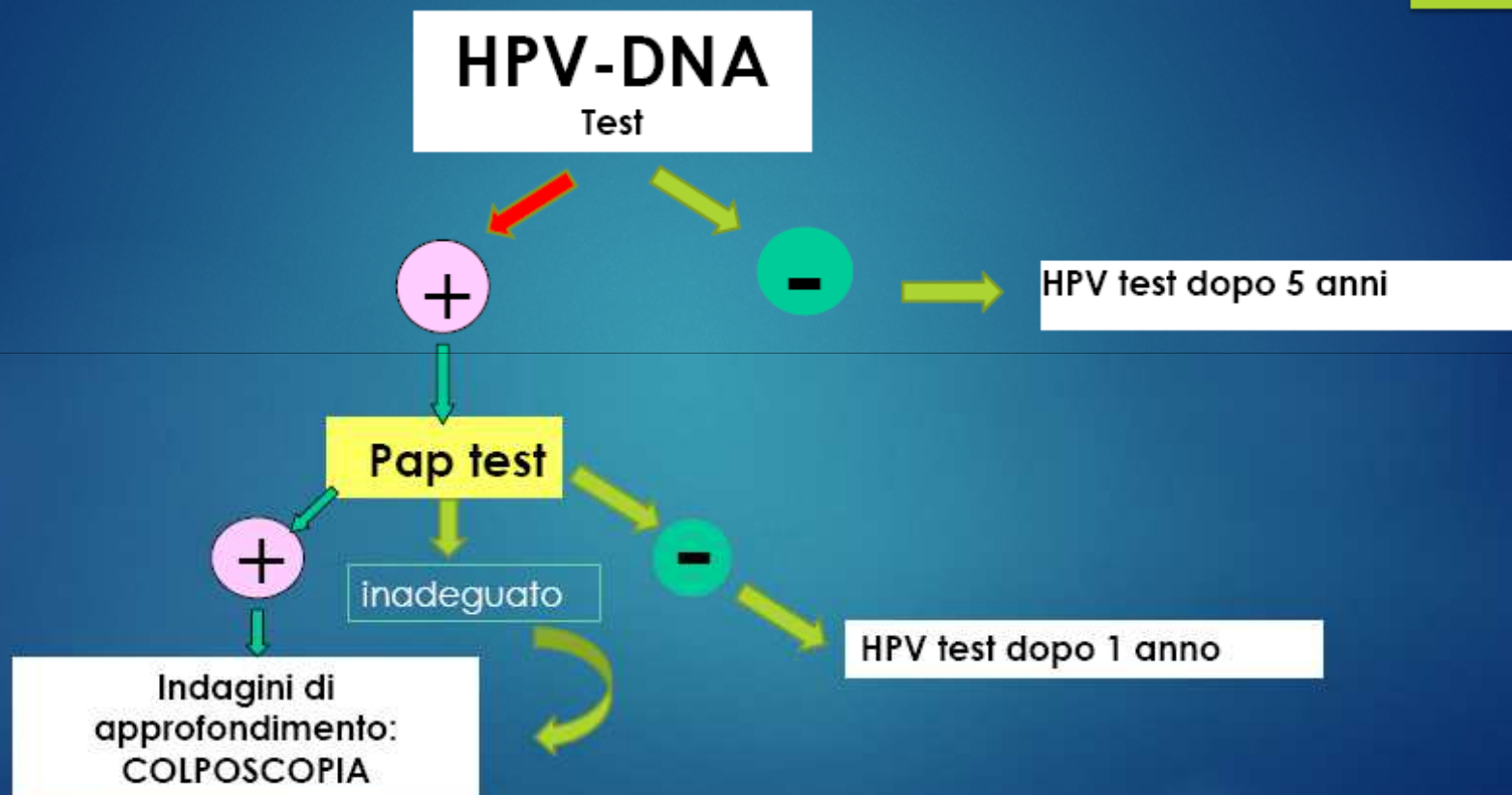


# ALGORITMO SCREENING DONNE 25-30/35 ANNI



In caso di colpo negativa si passa a follow up con HPV

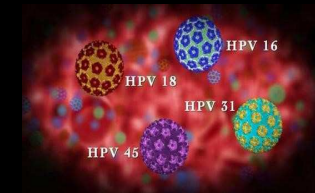
# ALGORITMO SCREENING DONNE >30 ANNI



# Pap-test come Citologia di Triage

- ❑ Viene letto esclusivamente *dopo un test HPV-HR+* (test più sensibile)
- ❑ Viene utilizzato come **filtro** tra test HPV-HR e Colposcopia, *ha il compito di riportare la specificità del test molecolare a valori accettabili*

# Citologia di Triage



aisci

Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma

LA CITOLOGIA DI TRIAGE  
NEI PROGRAMMI DI SCREENING  
CON HPV COME TEST PRIMARIO

## Refertazione

- Cambia la frequenza di anomalità  
(ma non cambiano i quadri morfologici)



# Aspetti del nuovo contesto

## The Tahoe Study

### Bias in the Interpretation of Papanicolaou Test Results When Human Papillomavirus Status Is Known

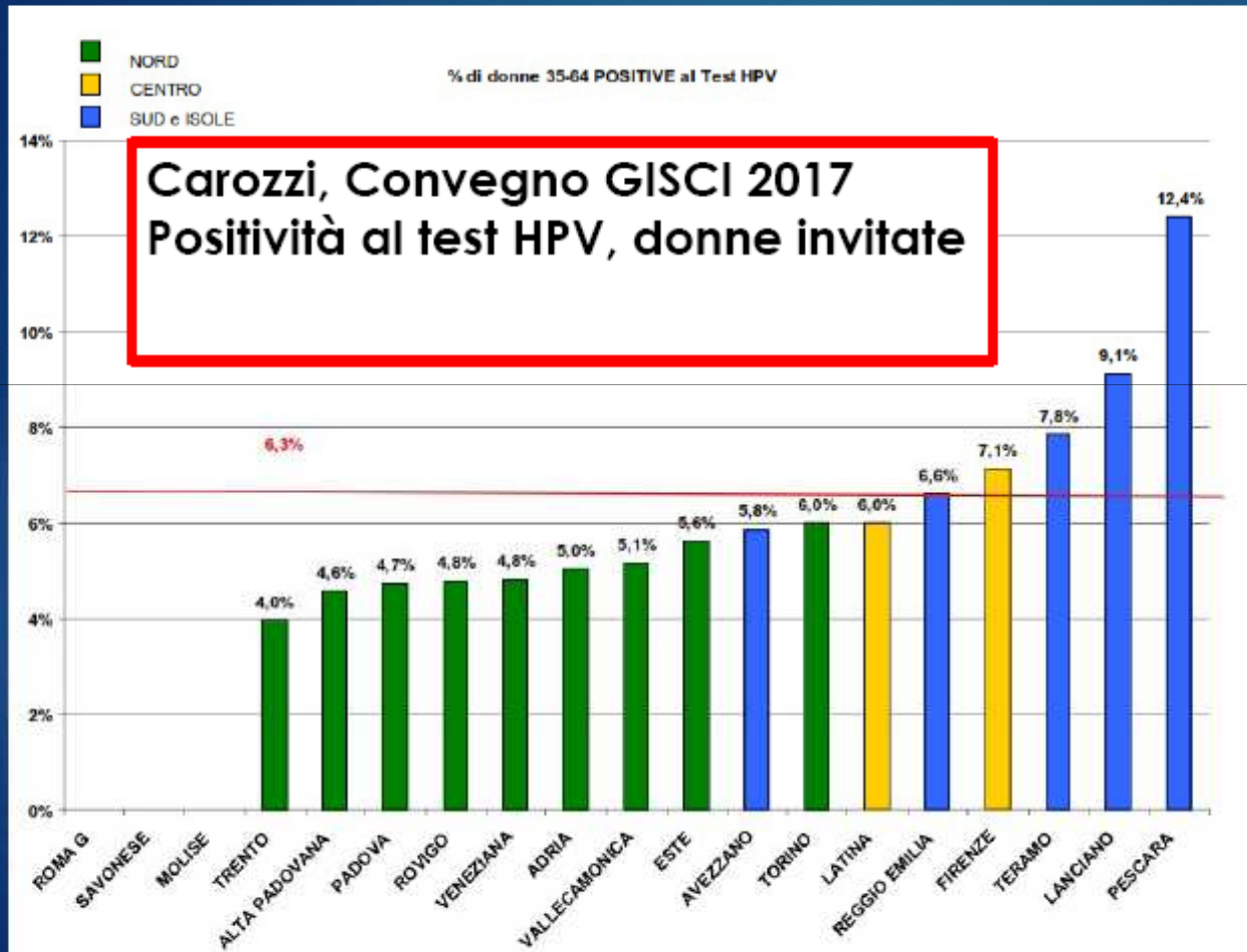
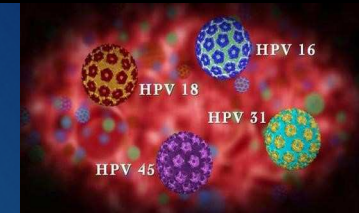
*Ann T. Moriarty, MD; Ritu Nayar, MD; Terry Arnold, CT(ASCP); Lisa Gearries, CT(ASCP); Andrew Renshaw, MD;  
Nicole Thomas, MPH, CT(ASCP); Rhona Souers, MS*

**Table 2. General Category Response With Knowledge of the HPV Status (Biased)  
and Without Knowledge of the HPV Status (Unbiased) ( $P < .001$ )**

Variable	Response Category, No. (%)		
	NILM	ECA	Total
Observers know positive HPV status	131 (31.3)	288 (68.7)	419
Observers do not know the HPV status	181 (43.1)	239 (56.9)	420

Abbreviations: ECA, epithelial cell abnormality; HPV, human papillomavirus; NILM, negative for intraepithelial lesion or malignancy.

# Positività al test HPV, donne invitate

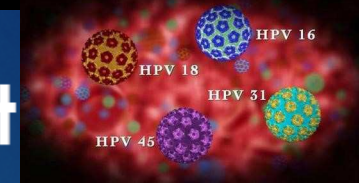


**Media = 6,3%**

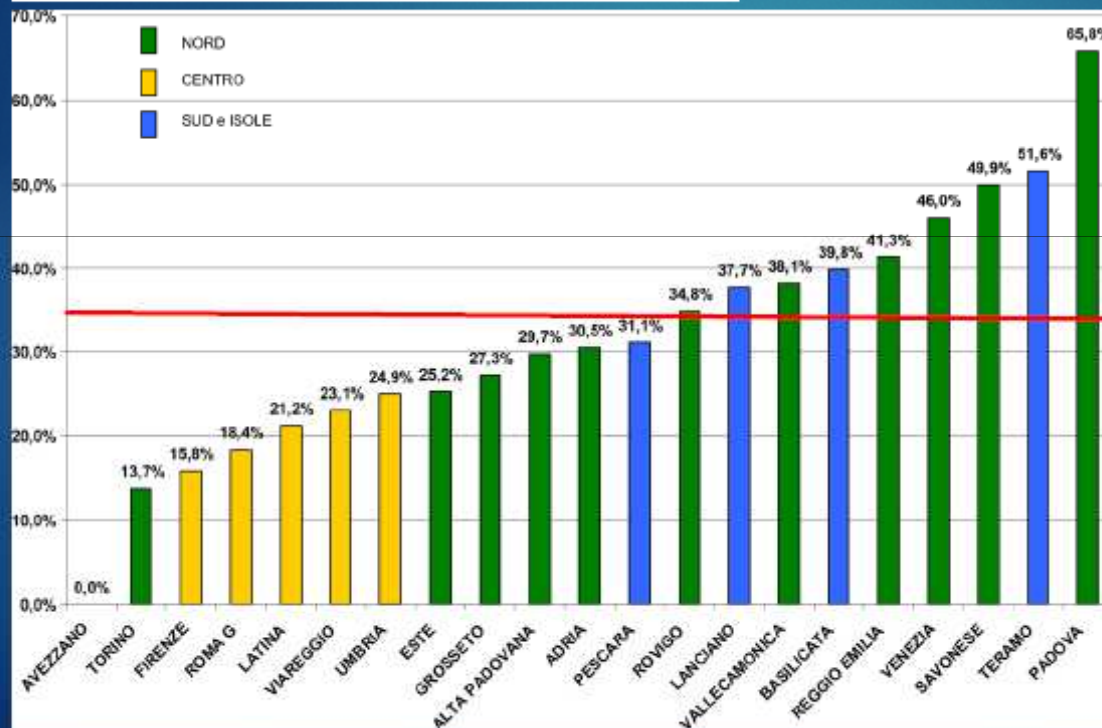
Min: 4%

Max: 12,4%

# Frequenza di anomalità al Pap-test



**Ascus + su HPV+**  
(coorte 2013, Carozzi, GISC1 2017)



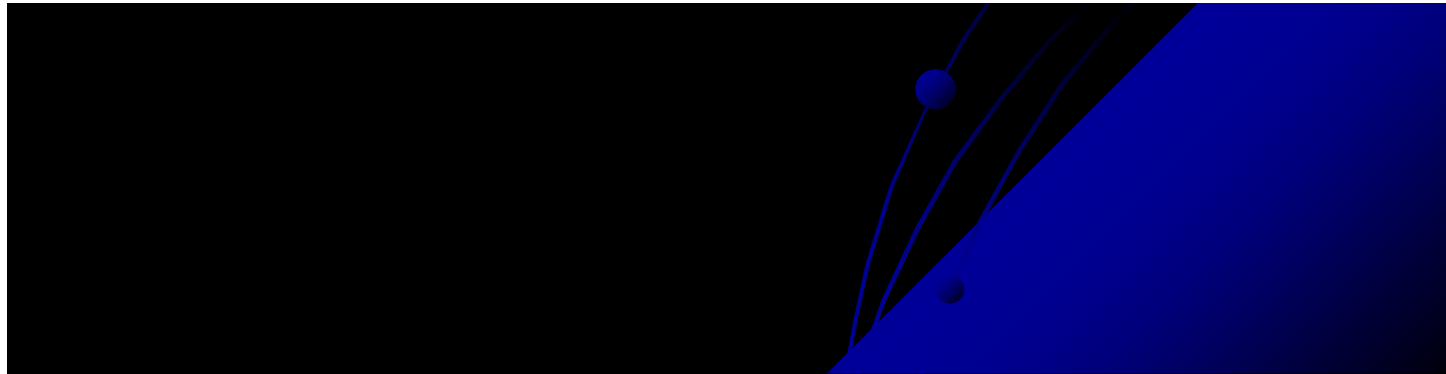
**Media = 34,7%**  
Min: 13,7%  
Max: 65,8%



REGIONE AUTONOMA DE SARDEGNA  
REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA

Allegato alla Delib. G.R. n. 30/21 del 16.6.2015

## PIANO REGIONALE DI PREVENZIONE 2014-2018





## Programma P-1.4: Identificazione precoce dei tumori oggetto di screening e presa in carico sistemica

### Descrizione del programma

I Programmi organizzati di screening oncologico, attivati in Sardegna in modo progressivo, a partire dal 2006, sulla spinta programmatica del Piano Regionale di Prevenzione 2005-2007, presentano un grado di attuazione territoriale incompleto, e disomogeneo.

Presupposto fondamentale per l'efficacia dei Programmi organizzati di screening oncologico è che tutta la popolazione target possa accedere alle prestazioni e che questo avvenga secondo una tempistica che rispetti gli standard definiti dalle linee guida nazionali e internazionali.

I dati relativi alla estensione ed alla adesione dei Programmi di screening in Sardegna (dati tratti dalle Survey dell'Osservatorio nazionale Screening, riferiti all'anno 2013), evidenziano quanto segue:

- per lo **screening del cervico-carcinoma**, a fronte di una estensione grezza del 65,7%, l'adesione reale è stata pari a 24,9% (41.161 su 160.503) della popolazione target,
- per lo **screening mammografico**, a fronte di una estensione grezza del 63,7%, l'adesione reale è stata pari a 24,7% (29.189 su 118.027) della popolazione target,
- per lo **screening del colon retto**, a fronte di una estensione grezza del 61%, l'adesione reale è stata pari al 19,9% (45.426 su 227.997) della popolazione target.

## Pianificazione delle azioni: azione P – 1.4.3

**Azione P -1.4.3** Riorganizzazione del percorso dello screening del cervico-carcinoma per l'introduzione dell'HPV-DNA come test primario e avvio delle attività entro il 2017.

Azione	Obiettivo specifico	Indicatori	Fonte di verifica	Formula di calcolo	Valore Baseline	Valori attesi			
						2015	2016	2017	2018
P -1.4.3 Riorganizzazione del percorso dello screening del cervico-carcinoma per l'introduzione e dell'HPV-DNA come test primario e avvio delle attività entro il 2017	Utilizzare in maniera esclusiva il test HPV-DNA quale test primario, in tutte le Aziende sanitarie della regione Sardegna, entro il 2018	Adozione di indirizzi regionali programmatori entro il 2016 (indicatore sentinella)  Percentuale annua di donne che riceve l'invito ad eseguire lo screening con il test HPV-DNA quale test primario (indicatore sentinella)	Documentazione le attività propedeutiche e l'adozione e degli indirizzi regionali  Database screening regionale (Aziende Sanitarie)	NA  <i>Numeratore:</i> numero di donne che riceve l'invito a partecipare allo screening con HPV-DNA test <i>Denominatore:</i> popolazione target annua	0%	0%	40%	100%	



REGIONE AUTÓNOMA DE SARDIGNA  
REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA

**DELIBERAZIONE N. 56/17 DEL 20.12.2017**

**Oggetto:** Linee di indirizzo per la riconversione del programma di screening del cervicocarcinoma con l'introduzione del test papilloma virus umano (HPV) DNA, in attuazione dell'Azione P-1.4.3 del Piano Regionale di Prevenzione (PRP) 2014-2018.

L'Assessore dell'Igiene e Sanità e dell'Assistenza Sociale rammenta che il Piano Regionale di Prevenzione (PRP) 2014-2018, adottato con la Deliberazione della Giunta regionale n. 30.21 del 16.6.2015, include un'Azione specifica (P-1.4.3) diretta a promuovere e rendere operativa la riorganizzazione del percorso di screening del cervicocarcinoma con l'introduzione del test HPV DNA quale test primario, in attuazione di specifiche indicazioni del Piano Nazionale della Prevenzione (PNP) 2014-2018 (Obiettivo Centrale 1.14), mediante l'emanazione di apposite linee di indirizzo regionali (Indicatore Centrale 1.14.1).

L'Assessore riferisce che l'infezione da papilloma virus umano (HPV) è un evento molto frequente



attuazione degli obiettivi del PRP 2014-2018. In particolare, per quanto attiene all'impatto sugli aspetti organizzativi, tecnici e amministrativi, dell'introduzione del test HPV, l'Assessore sottolinea:

la coesistenza, nell'ambito del programma di screening, di due percorsi distinti: il primo rivolto alle donne più giovani (25 – 29 anni) alle quali continuerà ad essere offerto attivamente il Pap test, quale test primario, con un intervallo temporale di tre anni; il secondo rivolto alle donne meno giovani (30 – 64 anni) alle quali sarà offerto attivamente l'HPV test, quale test primario, con un intervallo temporale di 5 anni;

- l'utilizzo di entrambi i test di screening, a seconda dell'età della donna, sia come test di primo livello che come test di triage in caso di positività, sulla base delle indicazioni contenute nel protocollo specifico;

la centralizzazione, per motivi di qualità e di efficienza, della lettura dei test citologici e dell'ambito della rete regionale delle anatomie patologiche, nell'Unità Operativa Complessa di anatomia patologica dell'Area Socio Sanitaria Locale di Cagliari, attualmente presso il P.O. SS. Trinità, che assumerà la responsabilità tecnico-operativa ed organizzativa di tutta l'attività;

- la definizione delle gare d'appalto a livello regionale sia per l'acquisizione del cosiddetto mezzo di trasporto (sistemi di prelievo e trasporto del campione) sia per l'acquisizione dell'HPV test (attività già finanziate in favore dell'ATS Sardegna per un importo complessivo di € 2.530.000, determinazione di impegno n. 1409 del 22.11.2016 e di pagamento n. 1556 del 2.12.2016, e determinazione di impegno n. 1096 del 23.10.2017);





REGIONE AUTONOMA DE SARDIGNIA  
REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA

ASSESSORADU DE SIDIENE E SANIDADE E DE S'ASSISTENTZIA SOTZIALE  
ASSESSORATO DELL'IGIENE E SANITA' E DELL'ASSISTENZA SOCIALE

Allegato alla Dellb.G.R. n. 56/17 del 20.12.2017

## **Piano Regionale di Prevenzione (PRP) 2014-2018**

**Programma P-1.4**  
*Identificazione precoce dei tumori oggetto di screening e presa in carico sistemica*

**Azione P-1.4.3**  
*Riorganizzazione del percorso dello screening del cervicocarcinoma con l'introduzione test HPV-DNA come test primario*

**LINEE DI INDIRIZZO**

**PER LA RICONVERSIONE DEL PROGRAMMA DI SCREENING  
DEL CERVICOCARCINOMA  
CON L'INTRODUZIONE DEL TEST HPV DNA**

### 3. Protocolli operativi

Pap test ogni 3 aa

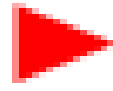
1 2



3



4



5



6



7



8



9



Round

Hpv test ogni 5 aa

25

28

31

36

41

46

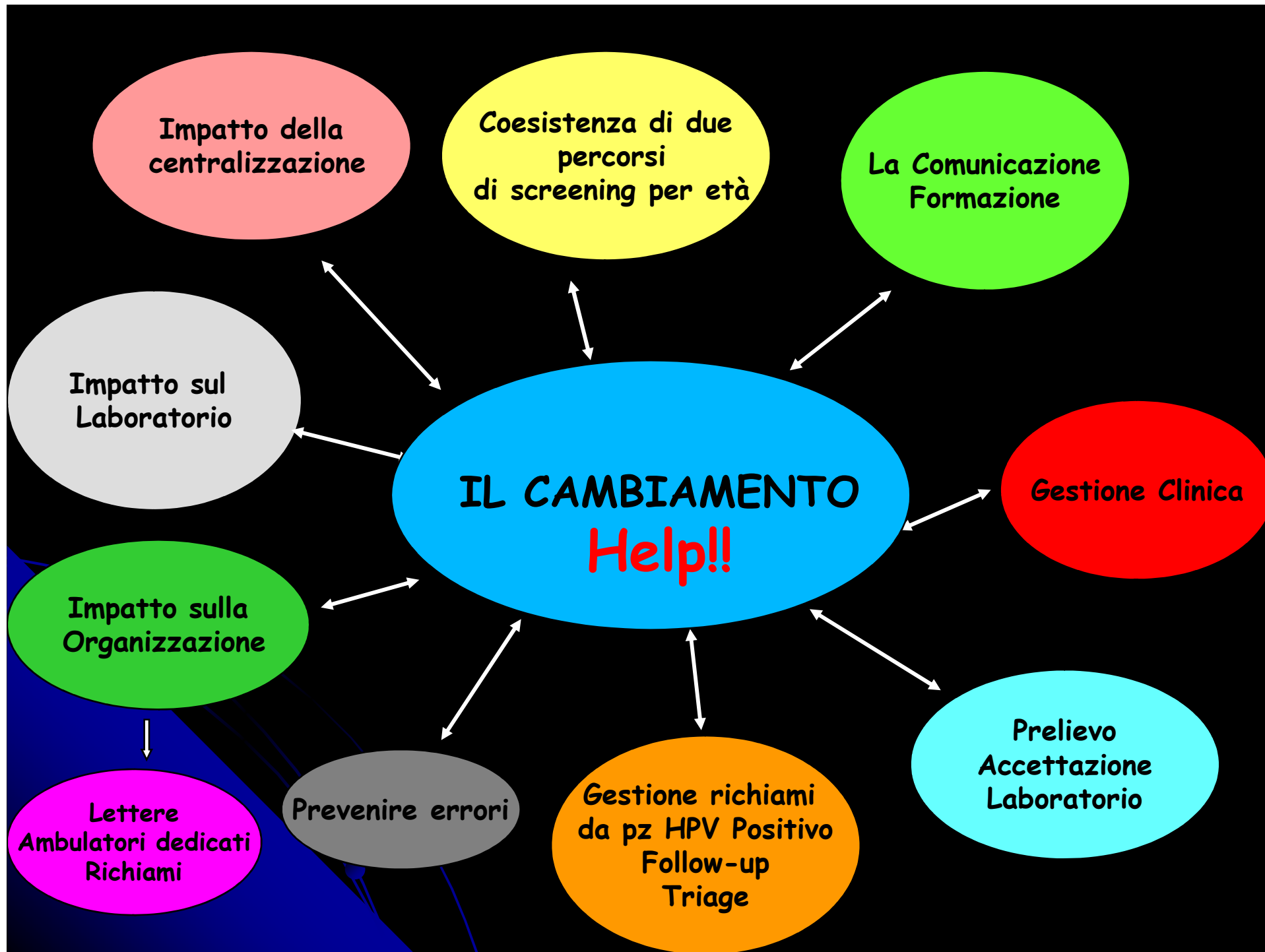
51

56

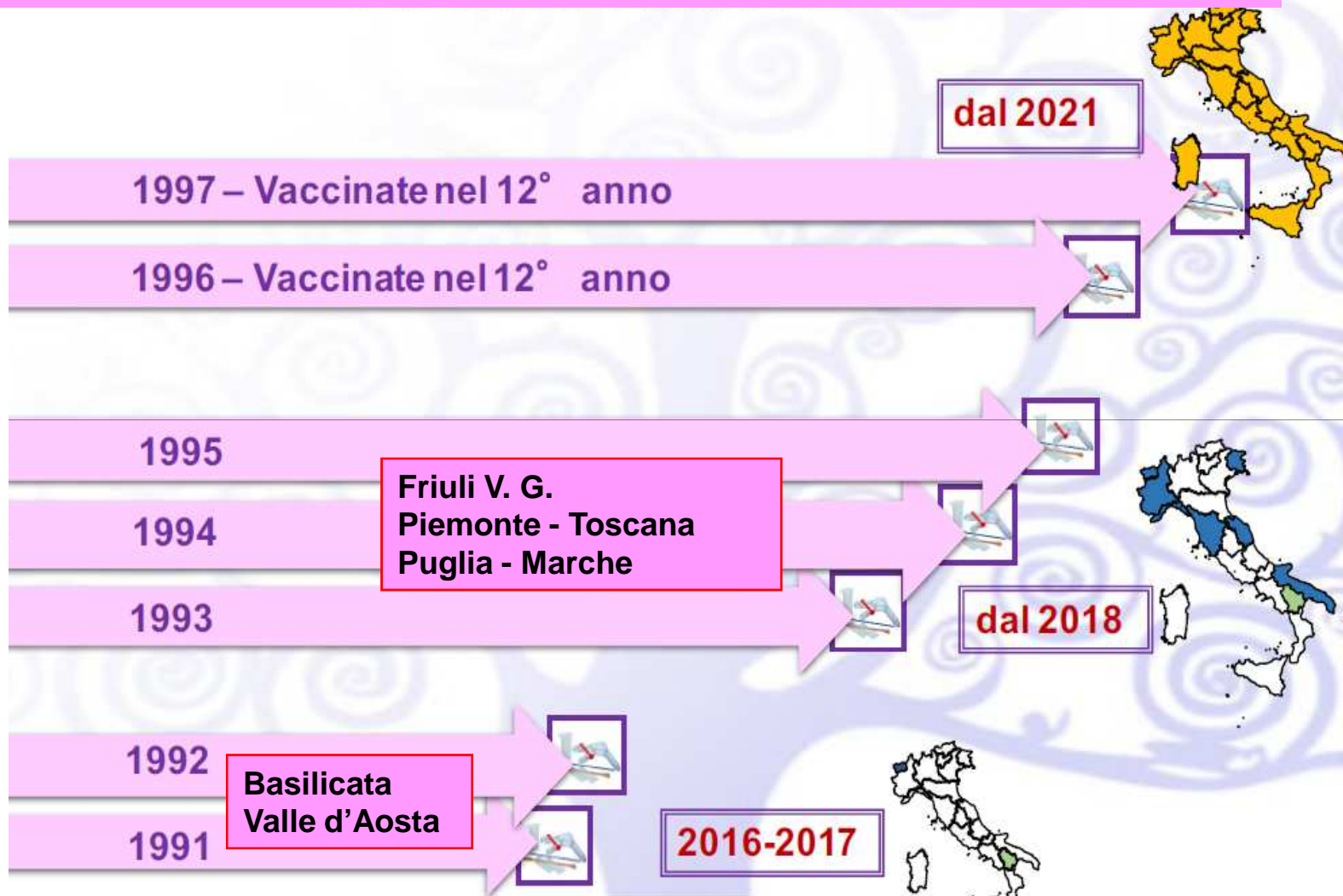
61

Anni





# Raggiungimento dell'età di screening delle coorti vaccinate contro l'HPV





# Raggiungimento dell'età di screening delle coorti vaccinate contro l'HPV

