

# Quali raccomandazioni per la ricerca

Guglielmo Ronco  
CPO Piemonte

# Oggetti di ricerca: come modificare lo screening con l'arrivo delle vaccinate

- 1) Protocolli basati su test HPV applicabili nelle giovani (evitare screening primario con citologia nelle sole non vaccinate sotto i 30 anni)
- 2) Età inizio screening nelle vaccinate
- 3) Intervallo di screening nelle vaccinate

Per (2) e (3)

- «**Predire**» (Cosa accadrebbe togliendo CIN/Ca dovute a tipi vaccinali?): genotipizzazione di CIN/Ca di donne non vaccinate
- «**Osservare**» l'occorrenza di CIN/Ca in donne vaccinate

## Protocolli HPV per donne giovani: usare il test HPV solo per selezionare chi prosegue nello screening

- Test HPV a tutte.
- HPV negative ri-invitate a 30 anni .
- HPV positive testate per citologia.
- HPV+ cito+ inviate in colposcopia.
- HPV+ cito- ri-invitate per citologia a 28 anni (no ri-test con HPV)
  - Se a 28 aa cito+ inviate in colposcopia
  - Se a 28 aa cito- invitate per screening con HPV a 30 anni

Rispetto a citologia si attende minore invio in colposcopia e sopradiagnosi non maggiore

# Progetto studio randomizzato in non vaccinate (sottoposto Ricerca Finalizzata 2014 Piemonte e Toscana)

- Confronto con citologia convenzionale
- Paragone Detection Rate, Referral rate e VPP al baseline
- Paragone Detection rate a 30 anni (entrambi i bracci HPV)
- Paragone invio in colposcopia (costi) e detection rate (sopradiagnosi) cumulativi 25-30 anni.
- **COSTITUISCE GRUPPO DI RIFERIMENTO PER DONNE VACCINATE A 16 ANNI SCREENATE CON HPV (vedi oltre)**

## Età inizio. Qual è la prevalenza di CIN tra le donne vaccinate a 16 anni e da quali tipi?

- Paragone con donne della stessa età. Attesa riduzione CIN2+ simile a RCT fase 3 (età 18-25, circa metà non-naives): circa 25%
  - Permette di verificare efficacia sul campo dopo lungo intervallo da vaccinazione (dati di lungo periodo limitati)
- **Screening con citologia** (paragone donne stessa età non vaccinate screenate con citologia)
- **Screening con HPV** (protocollo donne giovani, paragone donne stessa età non vaccinate screenate con HPV anno precedente)
  - Valutazione riduzione prevalenza infezione HPV in vaccinate (e non vaccinate, herd immunity)
  - Le infezioni da HPV16 nelle vaccinate dovrebbero essere precedenti alla vaccinazione, quindi persistenti e ad alto VPP per CIN2/3. Verifica se vero (valutazione protezione da infezioni, possibile utilizzo per triage in programmi eradicazione rapida)
  - Valutazione detection rate CIN2/3 a 30 anni in vaccinate vs. non vaccinate HPV negative a 25 (intervalli screening, vedi oltre)

# Intervalli di screening nelle vaccinate

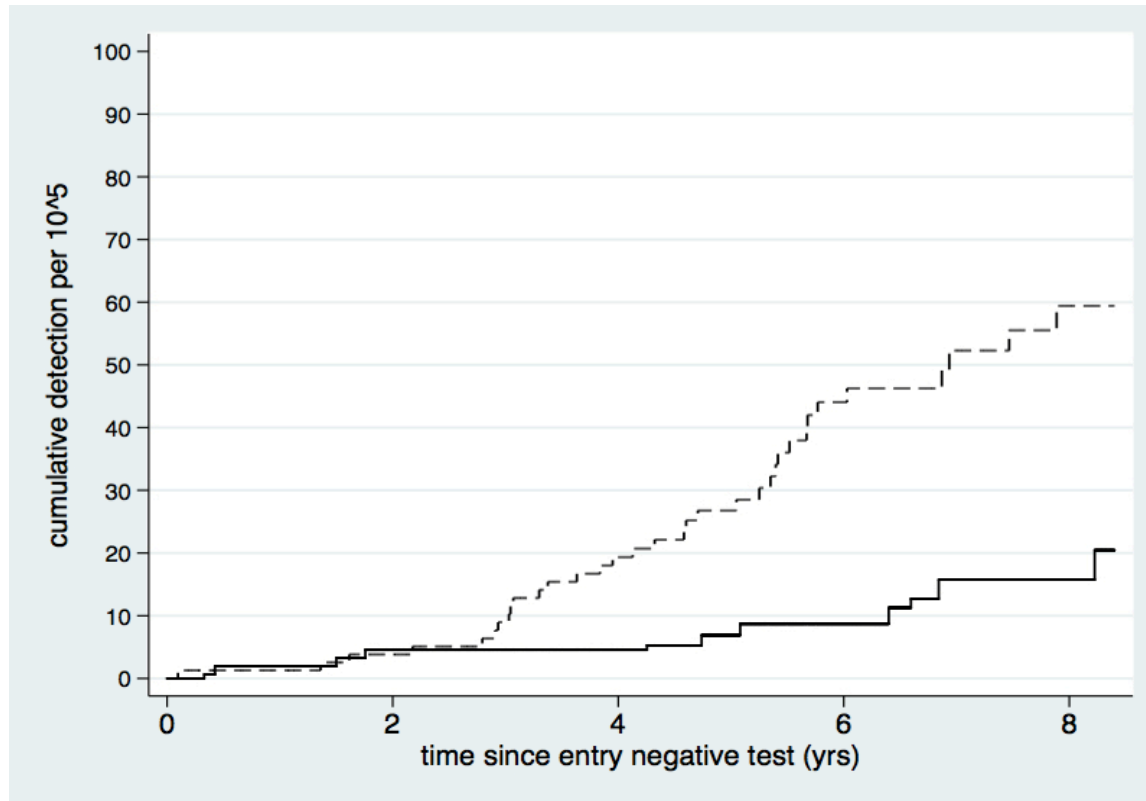
- Qual è l'incidenza cumulativa di Ca e CIN2/3 a diversi intervalli dopo un test HPV negativo in donne vaccinate?
  - «Predetta» (genotipizzazione)
  - Osservata
- L'incidenza cumulativa **di Ca** con i nuovi intervalli deve essere inferiore all'incidenza cumulativa di Ca 3 anni dopo una citologia negativa nelle non vaccinate.
- Quale soglia di incidenza cumulativa **di CIN2/3** consente di prolungare gli intervalli?
  - Effetto età: nelle giovani meno CIN ma maggiore rischio di Ca (riflette maggiore età delle CIN)

# Risk of invasive carcinoma after a negative entry test (HPV- in HPV arm and cytology- in cytology arm)

Solid lines:  
HPV group.

Dotted lines:  
cytology  
group

Pooled RR  
0.30 (0.15-  
0.60)



Quale  
sarebbe  
l'incidenza  
cumulativa  
nelle  
vaccinate?

	3.5 years	5.5 years
<b>cytology</b>	15.4 (CI 7.9-27.0)	36.0 (23.2-53.5)
<b>HPV</b>	4.6 (1.1-12.1)	8.7 (3.3-18.6)

observations censored 2.5 yrs  
after CIN2 or CIN3 detection, if  
any  
**Ronco et al. Lancet 2014  
modif.**

L'intervallo è prolungabile se l'incidenza cumulativa di CIN2/3 è inferiore a quella osservata 5 anni dopo test HPV negativo nelle non vaccinate

Studio NTCC. Detection rate di CIN2 e CIN3 al secondo round (3 aa) di screening braccio HPV

Età al reclutamento	CIN 2/3	CIN3
25-34	0.15%	0.03% (Phase 2)
35-60	0.05%	0.02%

Ronco et al. Lancet Oncol 2010  
modif.

Studio POBASCAM. Detection rate di CIN2 e CIN3 al secondo round (5 aa) di screening braccio HPV

	CIN 2/3	CIN3
Tutte CIN	0.82%	0.45%
Da HPV16	0.42%	0.18% (RRvs cyto 0.48)
Altri tipi	0.72%	0.26% (RR vs. cyto 0.99)

Dati da Rijkaart et al. Lancet Oncol 2013



# «Osservare»: Donne vaccinate

- Coorte di donne vaccinate a 16 anni e risultate HPV negative a 25 anni
- Detection rate di CIN2 e CIN 3 a 30 anni
- Paragone (1) con le donne di 25 anni non vaccinate negative al test HPV a 25 anni (vedi studio HPV in giovani)
- Paragone (2) dati letteratura
- Se inferiore prolungare intervallo
- Ai round successivi, con intervallo prolungato, paragonare con dati storici osservati (donne non vaccinate della stessa età negative al test HPV 5 anni prima – dati attività routinaria, stesse aree).
- Se inferiore prolungare ulteriormente

# «Predire» - Donne non vaccinate

- Coorte di donne non vaccinate di ogni età
- Negative al precedente round di screening
- Identificare e genotipizzare CIN2 e CIN3
- Calcolare detection rate senza casi da 16/18
- Per età
- (Infezioni multiple)

# Progetto UE FP7 COHEAHR

- **WP3** Donne di 23/24 anni invitate alla vaccinazione e confrontate con non vaccinate riguardo ai risultati dello screening. Svezia, Finlandia, Italia (TO))
- **WP4** Screening e vaccinazione fino ad età adulta (eradicazione rapida) Coordinamento Spagna e UK, diversi paesi
- **PROGETTO PIEMONTE**
- 2015/16 vaccinazione campione casuale di nate nel 1992.
- 2016 Randomizzazione 25enni non vaccinate a screening cito e HPV (protocollo giovani).
- 2017 Prosegue randomizzazione non vaccinate; vaccinate recenti screenate con HPV.
- 2018 Screening vaccinate a 16 anni con HPV.
- Confronto vaccinate e non vaccinate HPV- a 25 anni quando arrivano a 30 anni.

