

Le attività di ricerca da implementare

Guglielmo Ronco
CPO Torino

Razionale aumento intervallo screening

- Incidenza di infezioni fortemente ridotta nelle vaccinate rispetto alle non vaccinate
- Incidenza di CIN di alto grado maggiore nelle infezioni da genotipi vaccinali (HPV16 e 18) che negli altri genotipi.
- Quindi incidenza cumulativa di Ca dopo un test HPV negativo in vaccinate < non vaccinate
- Cioè durata del periodo a basso rischio di Ca dopo un test HPV negativo maggiore nelle vaccinate
- Prolungamento degli intervalli di screening con HPV sicuro
- bassa prevalenza di CIN di alto grado implica forte perdita di efficienza dello screening (aumento dei costi per lesione trovata)

- Forte a priori per allungare gli intervalli ma i dati disponibili non permettono di definire l'entità
- Necessari approcci di ricerca con risultati ottenibili entro l'inizio dello screening delle vaccinate a 12 anni

Donne vaccinate a 16 anni

- Una quota di queste non aveva infezione da HPV16/18 alla vaccinazione (come le vaccinate a 12 aa)
- Una quota aveva infezione da HPV16/18. La vaccinazione non ha effetto su queste infezioni
- Le donne HPV negative a 25 anni non hanno avuto o non hanno più queste infezioni
- Quindi sono predittive di quanto avverrebbe nelle donne vaccinate a 12 anni e HPV negative a 25.

Approccio suggerito

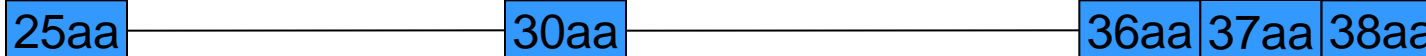
- Arruolare coorte di donne vaccinate a 16 anni
 - Sottoporle a screening con HPV (protocollo meno aggressivo) a 25 anni
 - Ri-sottoporle a screening con HPV a 30 anni
 - Se Detection Rate di CIN3+ $<0.1\%^*$ si prolunga l'intervallo di screening di un anno
 - La cosa viene reiterata con coorti successive.
- * in NTCC a round 2 (dopo 3 anni) in braccio cito donne di 25-34 aa $DR(CIN3+) = 0.15\%$

Screenate con HPV

Screenate con HPV e negative round precedente.
Calcolo DR CIN3+

donne vaccinate a 16 aa

Se DR CIN3+ significativamente $< 1/1000$ intervallo di 6 aa



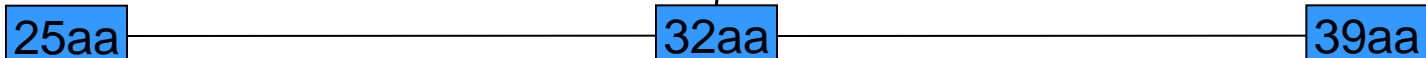
Coorte 1

Se DR CIN3+ significativamente $< 1/1000$ intervallo di 7 aa



Coorte 2

Se DR CIN3+ significativamente $< 1/1000$ intervallo di 8 aa



Coorte 3

Possibile anche confronto con coorte 00 di
donne non vaccinate screenate con HPV a 25 aa

Monitoraggio ai round di screening successivi dopo variazione intervallo

- L'incremento di intervallo ottimale potrebbe essere diverso ad età differenti
- Deve essere previsto monitoraggio mediante confronto tra DR di CIN3+ nelle vaccinate agli intervalli applicati e DR nelle donne non vaccinate di età simile (sottoposte a screening in anni precedenti).
- Ciò ha una funzione in termini di sicurezza ma può anche portare ad ulteriori allungamenti

Controllo di sicurezza mantenimento intervallo prolungato nei rounds di screening successivi

donne non vaccinate - reference

25aa

30aa

35aa

40aa

45aa

50aa

Coorte 0

donne vaccinate a 16 aa

25aa

30aa

DR <1/1000

37aa

44aa

51aa

Coorte 1

25aa

31aa

DR <1/1000

38aa

45aa

52aa

Coorte 2

25aa

32aa

DR <1/1000

39aa

46aa

Coorte 3

25aa

33aa

DR >1/1000!

40aa

47aa

Coorte 4

25aa

32/33aa

39aa

46aa

Coorte 5

Confronto DR

Confronto DR

Tempi per disporre delle informazioni

- Plausibile reclutare coorti di vaccinate a 15-16 anni dal 2018 (screening con HPV a 25 anni).
- Se le dimensioni sono sufficienti:
 - 1° valutazione (reclutate 2018 a 30aa) nel 2023: intervallo 6aa
 - 2° valutazione (reclutate 2019 a 31aa) nel 2025: intervallo 7aa
 - 3° valutazione (reclutate 2020 a 32aa) nel 2027: intervallo 8aa
- Le prime coorti vaccinate a 12 anni dovrebbero iniziare lo screening a 30 anni nel 2026 e con intervallo standard ripeterebbero nel 2031.

Dimensione

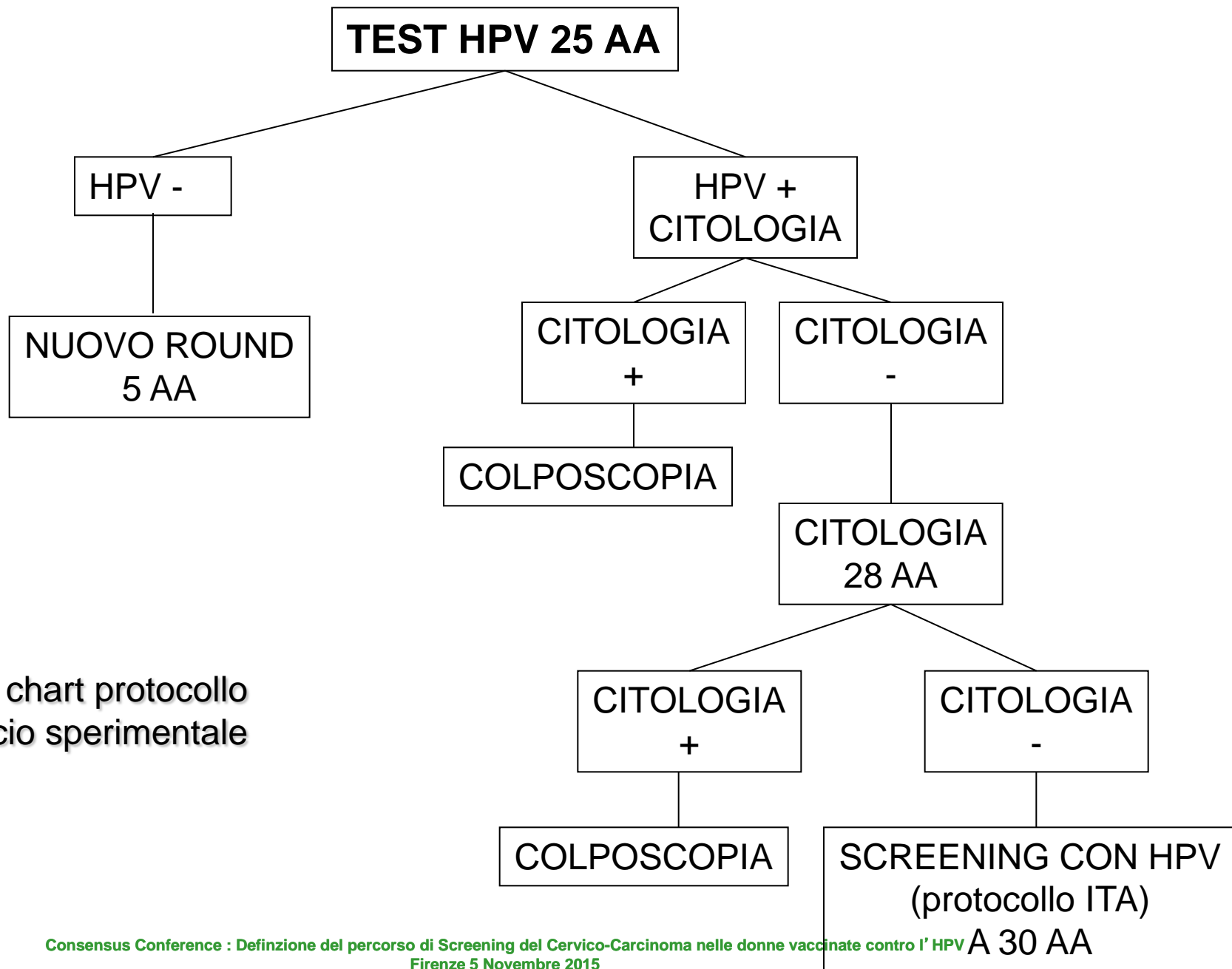
Dimensione necessaria per avere una potenza dell'80% nel trovare come significativamente $<0.1\%$ (test a 1 coda $\alpha=0.05$) una proporzione osservata se la vera proporzione è p_1 .

p_1	N
0.01%	5186
0.02%	7683
0.03%	11234
0.04%	16739
0.05%	26019
0.06%	43458

Coorti di dimensioni $\approx 20,000$ verosimili per prolungare a 6 forse 7 anni. Dimensioni maggiori necessarie per ulteriori prolungamenti.

Protocollo HPV in donne giovani

- Utilizzare test HPV per identificare le donne che a 25 anni hanno bisogno di screening
- Le donne HPV negative vengono inviate a nuovo round con HPV a 30 anni (secondo protocollo italiano standard, con triage citologico e ripetizione del test HPV a 1 anno)
- Le donne HPV positive ricevono anche test citologico.
- Se positivo inviate in colposcopia. Se negativo richiamate per nuova citologia a 28 anni.
- Se positivo invio in colposcopia, se negativo invio a screening con HPV (protocollo italiano standard) a 30 anni.



Flow chart protocollo braccio sperimentale

AZIONI NECESSARIE 1

- **Linkage tra registri screening, tumori e vaccinazioni**
- **Studi di validazione protocolli HPV nelle giovani**
 - Finanziato studio a Regioni Piemonte e Toscana (finalizzata). Previsto avvio Ottobre 2016, randomizzazione di 20,000 donne non vaccinate.
 - Con aumento dimensioni (altre Regioni) può costituire coorte di confronto con vaccinate a 16 anni

AZIONI NECESSARIE 2

- **Costituzione di coorti di donne vaccinate a 16 anni sottoposte a screening con HPV a 25 aa**
 - Previsto entro progetto FP7 COHEAHR reclutamento di coorte donne vaccinate a 16 anni e screenate con HPV a 25 anni. Max plausibile 10,000 donne.
 - Necessari:
 - allargamento ad altre Regioni (vedi calcolo dimensione)
 - arruolamento nuove coorti (25enni dal 2018 al 2020).