

I progetti di ricerca su vaccinate e giovani

Guglielmo Ronco
CPO Piemonte
Città della salute e delle Scienza
Torino

STUDIO HPV GIOVANI

- Indicato da DGR 21-5705 del 23/4/2013
 - (Allegato A Protocollo – Gestione sperimentale delle donne di età <30 anni)
 - Previo parere Comitato Etico
- Finanziato da Ministero Salute (Ricerca Finalizzata 2014) 327000 euro
 - a Regioni Piemonte e Toscana
 - Durata 3 anni
 - Convenzione in corso
 - Domanda Comitato Etico in preparazione

Background

- Screening con HPV non raccomandato sotto 30 aa di età
- Infezioni da HPV frequenti in donne giovani e spesso regressive
- Alto invio in colposcopia e basso VPP
- Uno studio (NTCC) ma non un altro (POBASCAM) indica maggiore sopradiagnosi di lesioni regressive nelle giovani con HPV (Ronco et al Lancet Oncol 2010 Rijkaart et al Lancet Oncol 2012)
- Trattamento CIN legato a problemi in gravidanza (Kyrgiou et al Lancet 2009)

Background 2

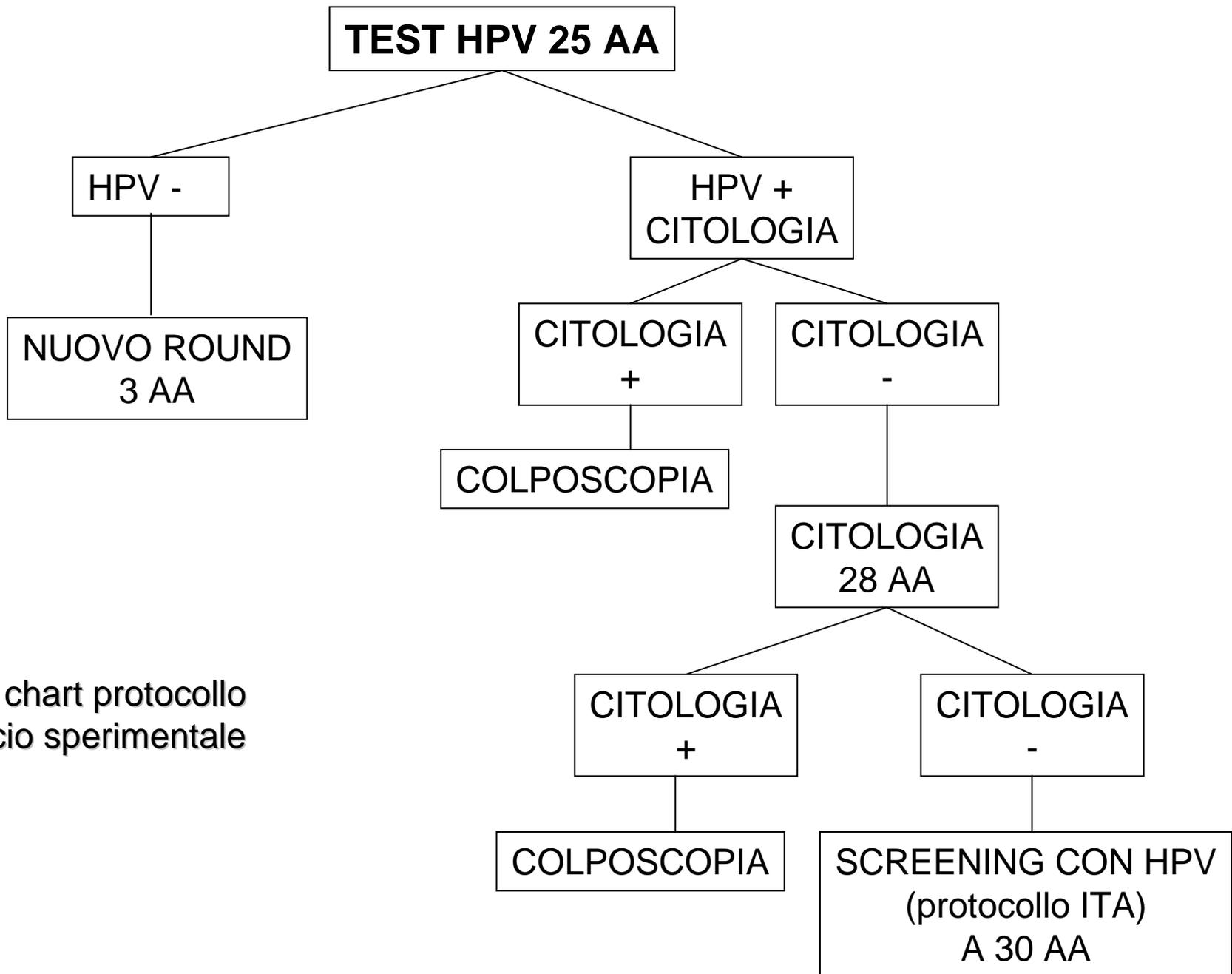
- Comunque sopradiagnosi rilevante anche con citologia (1/3 delle CIN3 progredisce a Ca in 30 anni, McCredie et al. Lancet Oncol 2008)
- Test differenziato per età scomodo organizzativamente e difficile da spiegare alle donne
- Rischio di Ca entro 5.5 anni dopo test HPV- metà che rischio Ca entro 3.5 aa dopo test citologico negativo (Ronco et al Lancet 2014)

Ipotesi

- Sopradiagnosi ed overreferral legate essenzialmente a donne inviate a colposcopia perché HPV+ citologia normale
- Invio a 30 anni delle donne HPV negative a 25 aa sicuro
- Usare test HPV per selezionare a 25 anni le donne che hanno bisogno di screening fino a 30
- Si attende che sopradiagnosi e i siano invio in colposcopia addirittura inferiori a quelli con screening citologico

Disegno

- Studio randomizzato
- Eligibili: donne di 25 anni che si presentano allo screening
- 50% braccio sperimentale (vedi flow chart)
- 50% braccio convenzionale (protocollo attuale, screening a 25 e 28 anni)
- Tutte le donne screenate a 30 anni con HPV (secondo protocollo italiano standard)
- Dimensione attesa 20,000 donne randomizzate (10,000 per braccio)



Flow chart protocollo braccio sperimentale

Endpoints 1 (sicurezza)

- Detection rate di CIN2+ a baseline (non maggiore in braccio convenzionale che sperimentale)
- Detection rate di CIN2+ a 30 anni (non maggiore in braccio sperimentale che convenzionale)

Endpoints 2 (ridotti cost/effetti collaterali)

- Invio cumulativo in colposcopia tra 25 e 30 anni (incluso a 28 anni se fatto)
 - Potenza >90% per una riduzione del 20% assumendo referral cumulativa in braccio sperimentale 9%.
- Detection rate cumulativa di CIN2+ tra 25 e 30 anni (riduzione in braccio sperimentale indica ridotta sopradiagnosi)
 - Potenza 90% per riduzione 30% assumendo deteccion cumulativa 1.5% in braccio convenzionale

Implementazione Piemonte

- Popolazione Piemonte circa 20,000 donne nate nel 1991 (primo screening 2016) e circa 20,000 nate nel 1992 (primo screening 2017)
- Si prevede di iniziare su tutte le aree del Piemonte dove è attivo screening con HPV
- Protocollo gestito da sistema informatico.
Impegno extra: richiesta consenso informato

Screening nelle vaccinate

- Consensus conference nazionale (crf relazione Segnan)
- Previsto utilizzo dati da donne vaccinate a 16 anni per determinare prolungamento intervallo screening
- Reclutare coorti di donne vaccinate a 16 anni e negative per HPV a 25 anni
- Valutare detection rate di CIN3+ a 30 anni
- Se significativamente $< 1/1000$ donne screenate prolungare di 1 anno
- Iterare per prolungamenti ulteriori

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

25aa ————— 30aa ————— 36aa 37aa 38aa

Coorte 1

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

25aa ————— 31aa ————— 38aa 39aa

Coorte 2

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

25aa ————— 32aa ————— 39aa

Coorte 3

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

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.

IMPLEMENTAZIONE PIEMONTE

- In Piemonte nel 2018 arrivano a screening a 25 aa le donne della prima coorte vaccinata a 16 anni
- Attese circa 7500 donne vaccinate sottoposte a screening in ogni anno 2018, 2019, 2020
- Screening a 25 aa con “protocollo giovani”. Possibilmente tutta la Regione.
- Genotipizzazione donne HPV+
- Risultati in donne non vaccinate usati per confronto con vaccinate (anche valutazione impatto vaccinazione su prevalenza infezioni)
- Per 2018 finanziamento UE (PF7 progetto COHEAHR).

NECESSARIO LINKAGE CON REGISTRO VACCINAZIONI