

CORSO BASE COLPOSCOPIA
Diagnostica e operativa del Basso Tratto Genitale

Milano 10-12 Novembre 2016

**Linee guida della gestione pap-test
anormale, HPV test; utilità e limiti.
HTA report**

Massimo Confortini

L'infezione da HPV

- ✓ E' la più comune delle infezioni a trasmissione sessuale e la trasmissione può avvenire anche tramite semplice contatto nell'area genitale.
- ✓ Il 50-80% dei soggetti sessualmente attivi si infetta nel corso della vita con un virus HPV e fino al 50% si infetta con un tipo oncogeno.
- ✓ L'80-90% delle infezioni sono transitorie, asintomatiche e guariscono spontaneamente

Infezione da Human Papillomavirus (HPV) e Tumori della Cervice Uterina

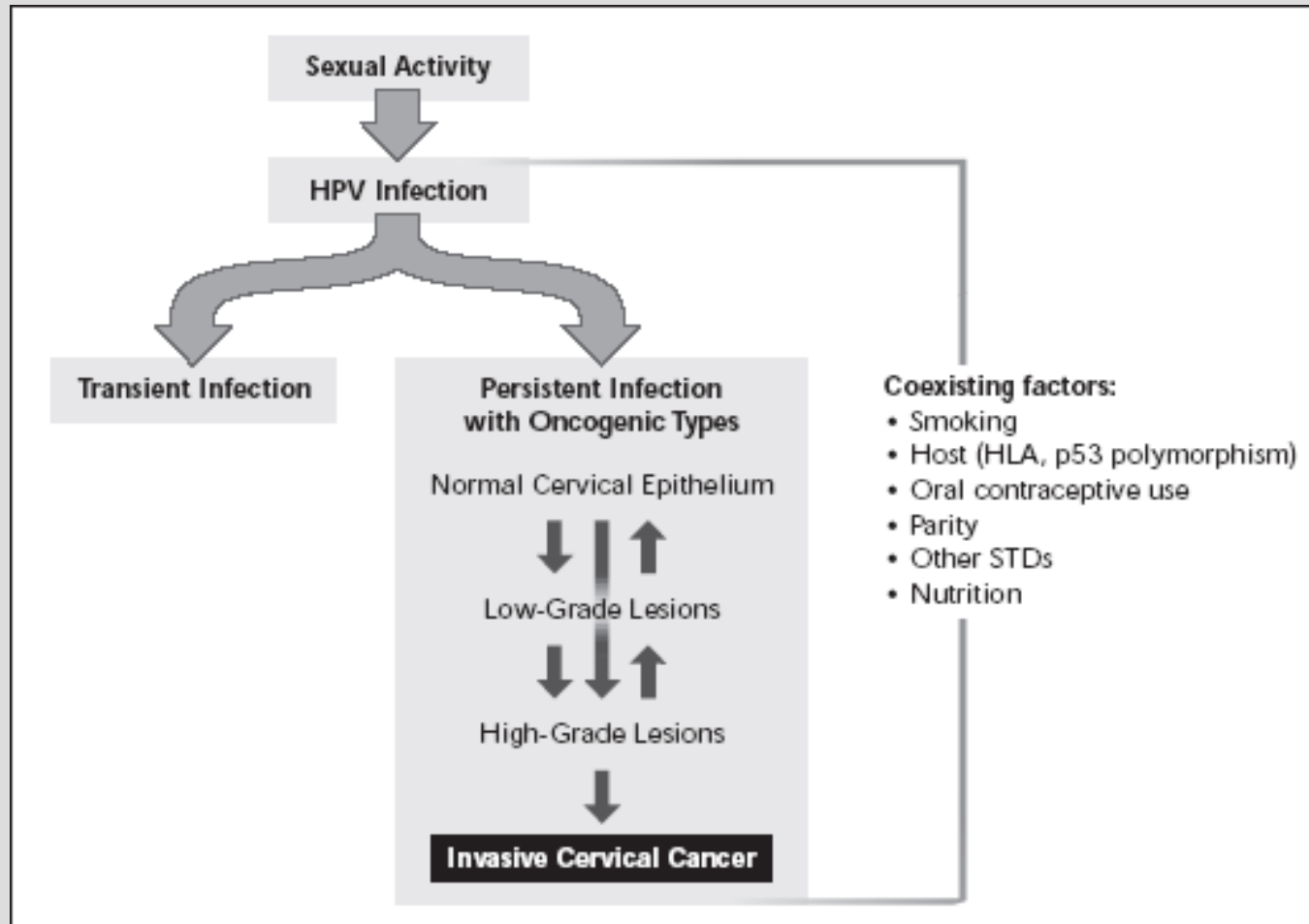


Fig. 4: Etiological model of human papillomavirus (HPV) infection and cervical cancer, illustrating probable role of remote behavioural risk factors for persistent infection and of coexisting factors that mediate lesion progression.

- 99% delle Neoplasie Cervicali sono HPV+.

- Infezione Persistente con HPV ad alto rischio oncogeno è una causa necessaria ma non sufficiente per la neoplasia cervicale.

- Cofattori per le donne HPV+: contraccettivi orali ≥ 5 anni, fumo, grandi parità (≥ 5), altre MST (Clamydia/Herpes Simplex tipo 2), HIV+

Per ogni milione di donne infettate con un qualunque tipo di HPV:

- **100.000 svilupperanno un'anomalia citologica cervicale**
 - **8.000 svilupperanno un CIN III (ca in situ)**
 - **1.600 svilupperanno un carcinoma della cervice**
-

A review of human carcinogens—Part B: biological agents

[Véronique Bouvard](#) , [Robert Baan](#) , [Kurt Straif](#) , [Yann Grosse](#) , [Béatrice Secretan](#) , [Fatiha El Ghissassi](#) , [Lamia Benbrahim-Tallaa](#) , [Neela Guha](#) , [Crystal Freeman](#) , [Laurent Galichet](#) , [Vincent Coglianò](#) , on behalf of the WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group

Special Report: Policy

A review of human carcinogens—Part B: biological agents

Un gruppo di 12 tipi di HPV causa virtualmente tutti i casi di carcinoma cervicale
HPV 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59

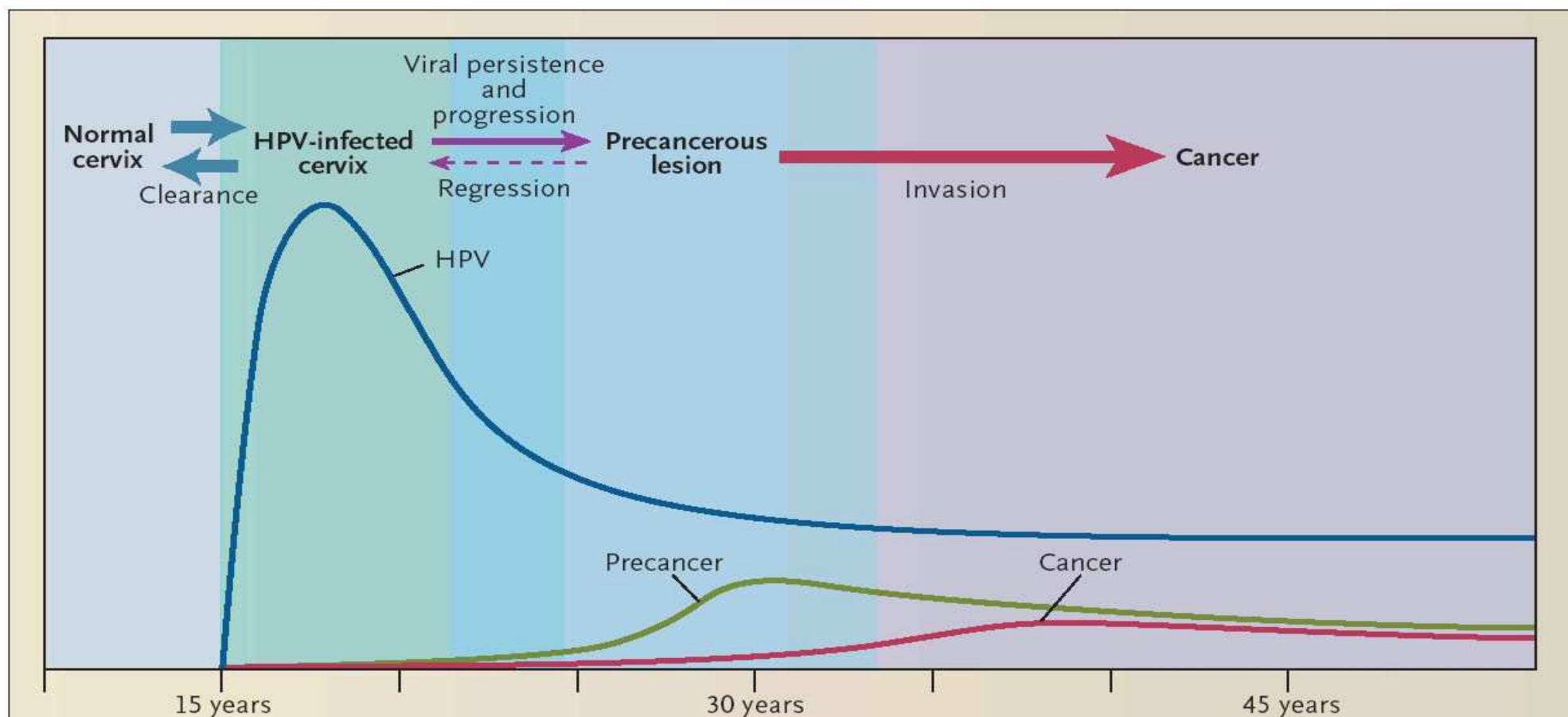
the biological agents classified as "carcinogenic to humans" (Group 1) and to identify additional tumour sites in Africa. New evidence points to a role for EBV in 5–10% of gastric carcinomas, in Kaposi's sarcoma and in primary effusion lymphoma—in individuals who are immunocompromised and in those who are not.



Group	HPV types	Comments
Alpha HPV types		
1	16	Most potent HPV type, known to cause cancer at several sites
1	18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	Sufficient evidence for cervical cancer
2A	68	Limited evidence in humans and strong mechanistic evidence for cervical cancer
2B	26, 53, 66, 67, 70, 73, 82	Limited evidence in humans for cervical cancer
2B	30, 34, 69, 85, 97	Classified by phylogenetic analogy to HPV types with sufficient or limited evidence in humans
3	6, 11	"
Beta HPV types		
2B	5 and 8	Limited evidence for skin cancer in patients with epidermodysplasia verruciformis
3	Other beta and gamma types	"

Table 2: Human papillomavirus (HPV) types assessed by the IARC Monograph Working Group

STORIA NATURALE DELL'INFEZIONE DA HPV



- le infezioni genitali da HPV sono molto più frequenti intorno ai 20 anni
- la grande maggioranza delle infezioni si risolve (= test HPV negativo) entro uno-due anni
- solo in una piccola percentuale di donne l'infezione persiste e si associa a lesioni, e anche queste possono regredire spontaneamente → concetto di **persistenza** (stesso tipo)
- la storia naturale è legata soprattutto al tipo di HPV e allo stato immunitario

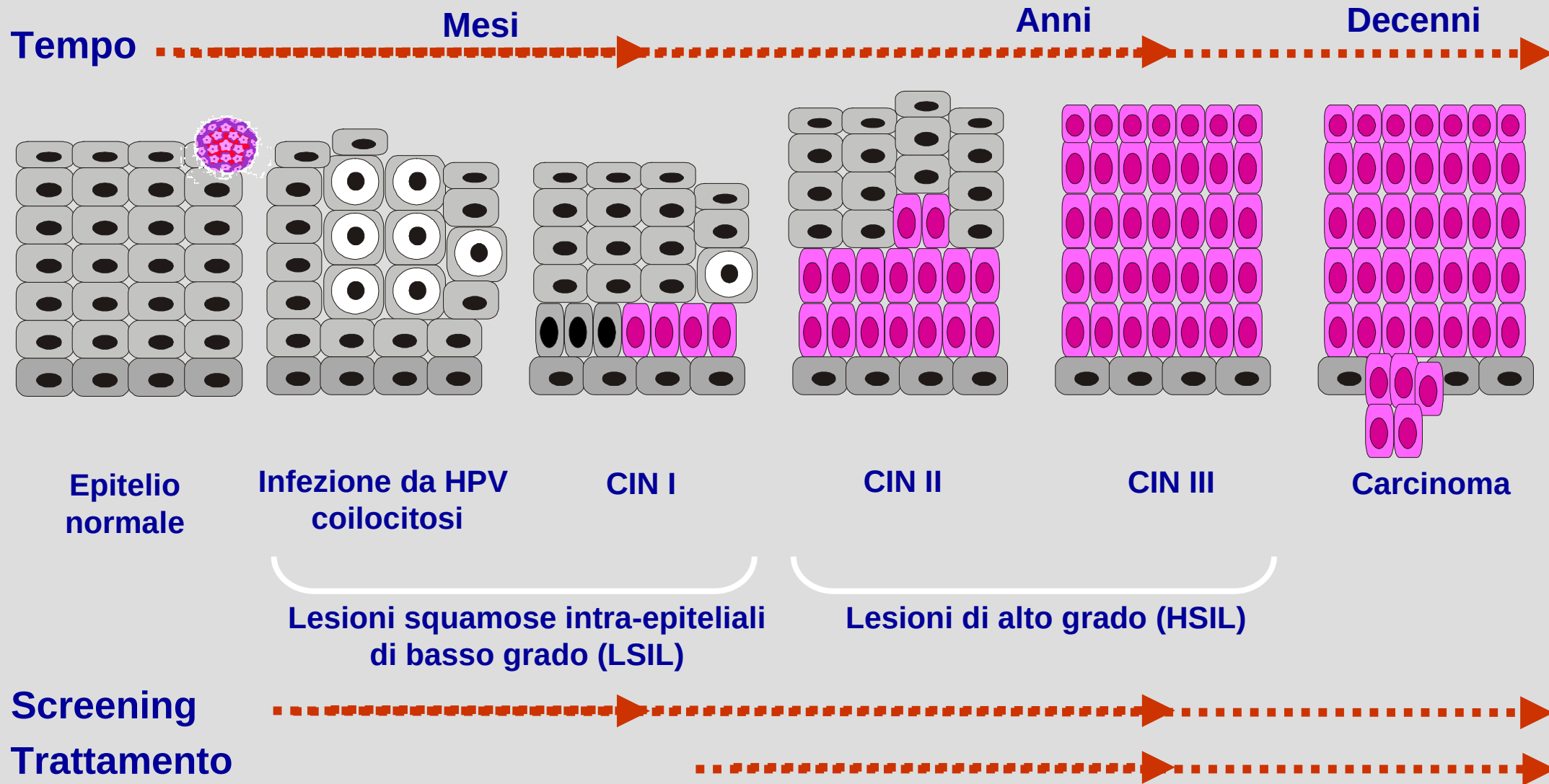
Ministero della Salute
Direzione generale della prevenzione

Raccomandazioni per la pianificazione e l'esecuzione degli screening di popolazione per la prevenzione del cancro della cervice uterina, del cancro della mammella, del cancro del colon retto

In attuazione dell'art. 2 bis della Legge 138/2004 e del Piano nazionale della prevenzione 2005-2007, approvato con Intesa Stato Regioni del 23 Marzo 2005

- ❑ Dati di letteratura , gruppi e società scientifiche concordano nell'utilizzo del test HPV nel triage e nel monitoraggio post-trattamento.
- ❑ Per una decisione sull'introduzione del test quale screening primario , sarà necessario attendere la conclusione degli studi randomizzati in corso.
- ❑ L'utilizzo di marcatori biologici che possano aumentare la specificità è tuttora un obiettivo di ricerca

Progressione della malattia

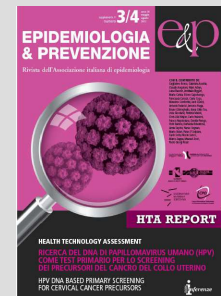


HPV-based cervical screening in Italy

- ❑ 2002-4 NTCC multicentre RCT enrolment
- ❑ 2006-8 NTCC data on enrolment published
- ❑ 2010 NTCC data on first 2 screening rounds published
- ❑ 2010 : Some pilots programmes using HPV as primary test have been implemented

2012 HTA report. HPV more effective and less expensive if appropriate protocols

- Stand alone HPV as primary
- Triage by reflex cytology and 1-year HPV repeat in cytology negatives
- 5-year intervals
- Start HPV screening at age 30



- ❑ 2013
 - Ministry of Health recommends HPV screening to Regions with above protocol
 - Official decision to start HPV screening as routine in 5 Regions: Tuscany (2012), Basilicata(2013) and Piedmont (2013) , Liguria (2013) Umbria (2013)
- ❑ 2015:
 - *PNP 2015: all programs to HPV within 2018 (women 30+)*

Uso del test HPV nello screening

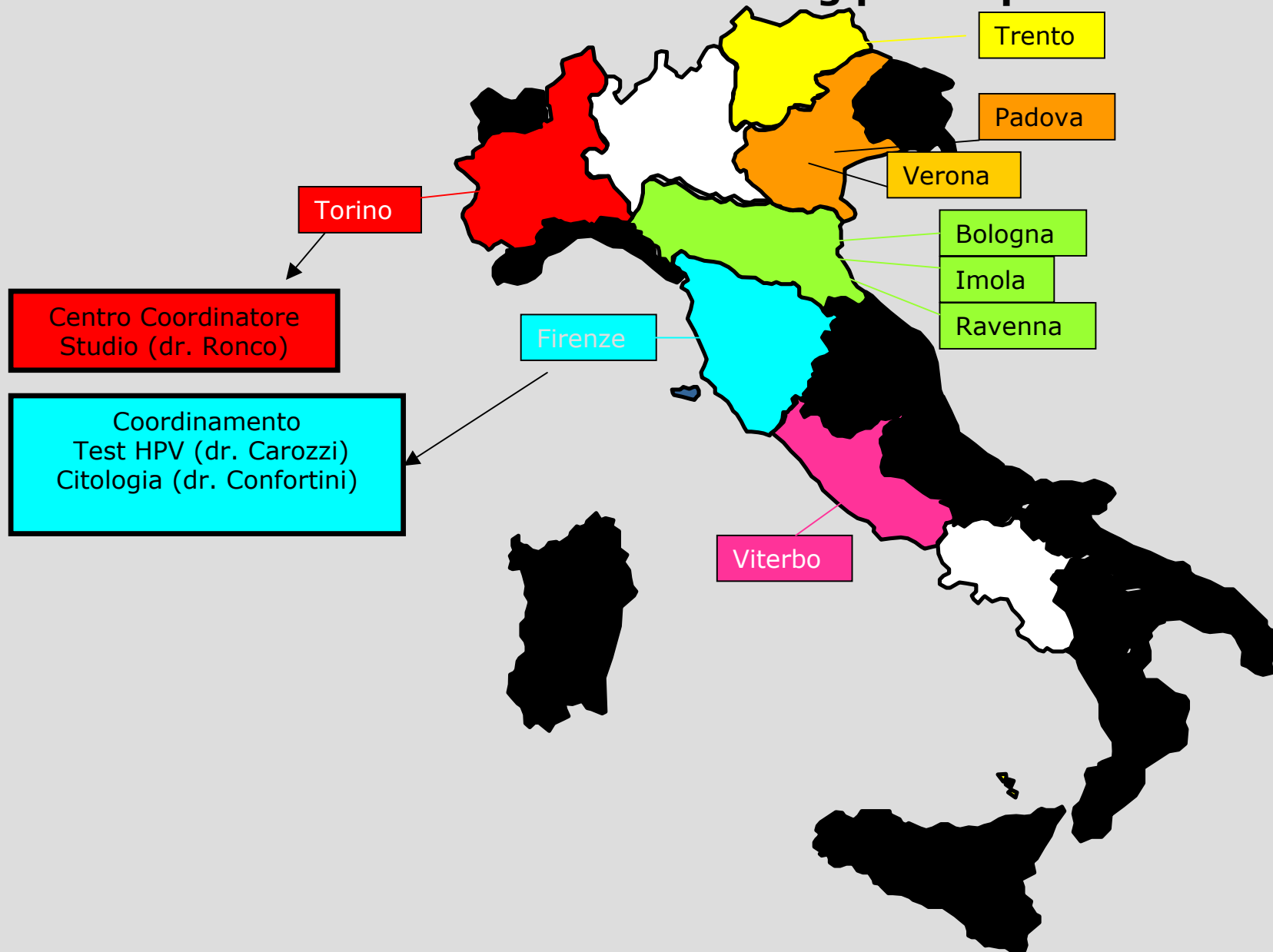
1. follow up Post-trattamento.
2. Triage dell'ASC-US e dell'LSIL.
3. Follow Post-colpo negativa
4. HPV come test primario seguito da triage citologico.

Secondo le
LLGG 2006

Secondo le
LLGG 2012

LLGG EU 2015
Documento HTA 2012
Documento indirizzato
Ministero 2013

Studio NTCC –
Trial randomizzato multicentrico
Centri Screening partecipanti



Risultati degli studi sperimentali di efficacia , sull'utilizzo del test HPV nello screening primario

Il test HPV ha una sensibilità nettamente superiore rispetto al Pap test sia nelle donne di età compresa tra i 25 ed i 34 anni che in quelle di età superiore

Il test HPV ha una più bassa specificità che comporterebbe con l'invio diretto in colposcopia dei casi HPV positivi un aumento elevato di colposcopie ed una diminuzione del valore predittivo positivo del test di primo livello.



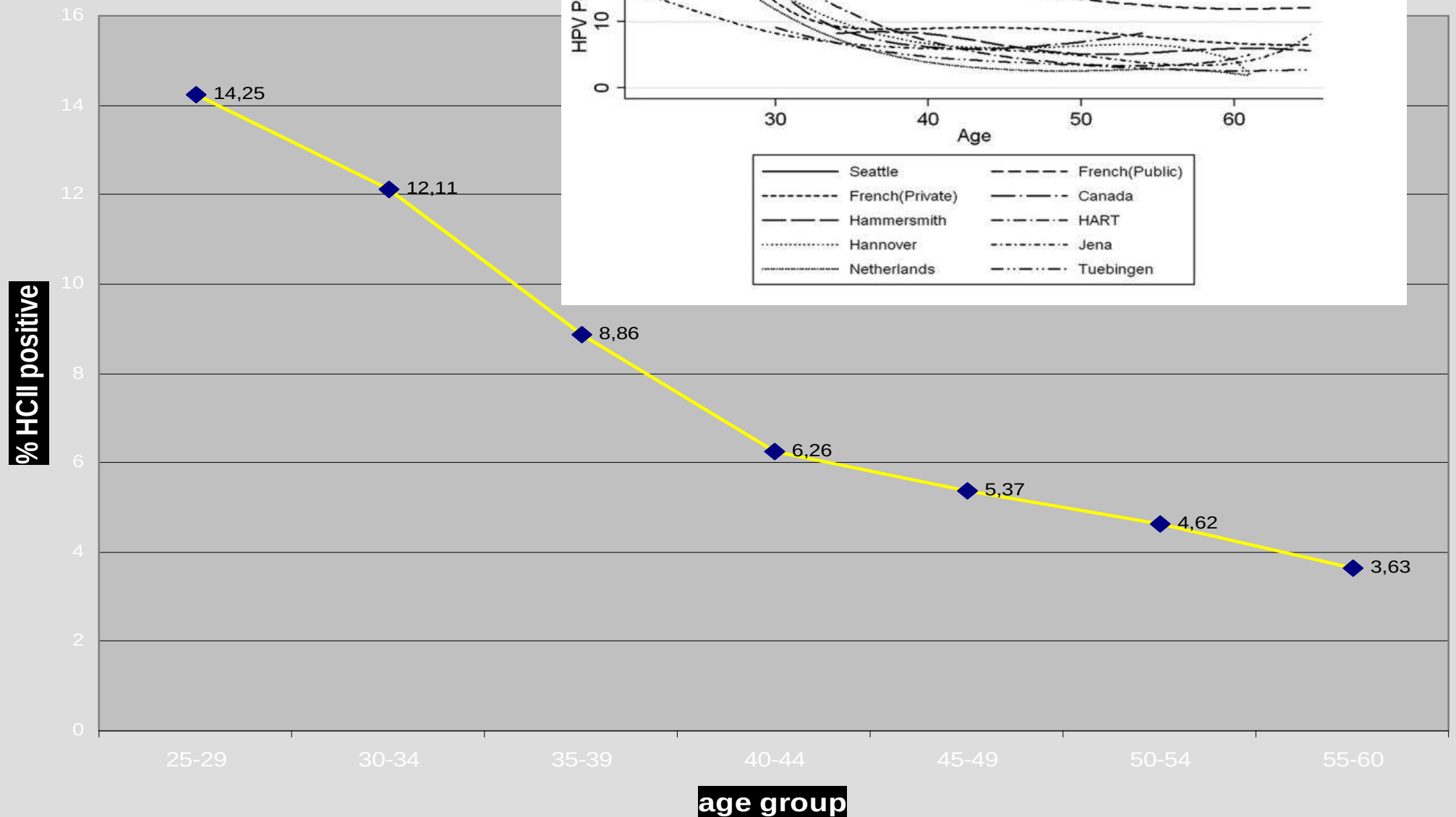
Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma

Risultati degli studi sperimentali di efficacia , sull'utilizzo del test HPV nello screening primario

Lo studio italiano NTCC ha inoltre dimostrato che **la sovradiagnosi nelle donne al di sopra dei 35 anni è modesta.**

Nelle donne fra i 25 e i 35 anni, **la sovradiagnosi è stata invece cospicua**, in particolare quando si è adottato un protocollo con invio diretto in colposcopia per tutte le donne HPV positive

NTCC
Proportion of women
First



THELANCET-D-13-01875

S0140-6736(13)62218-7

Embargo: November 3, 2013—00:01 (GMT)

13TL1875

Articles

SP

Version 2

This version saved: 12:21, 28-Oct-13

Published 3.11.2013 on line

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



*Guglielmo Ronco, Joakim Dillner, K Miriam Elfström, Sara Tunesi, Peter J F Snijders, Marc Arbyn, Henry Kitchener, Nereo Segnan, Clare Gilham, Paolo Giorgi-Rossi, Johannes Berkhof, Julian Peto, Chris J LM Meijer, and the International HPV screening working group**

Summary

Background In four randomised trials, human papillomavirus (HPV)-based screening for cervical cancer was compared with cytology-based cervical screening, and precursors of cancer were the endpoint in every trial. However, direct estimates are missing of the relative efficacy of HPV-based versus cytology-based screening for prevention of invasive cancer in women who undergo regular screening, of modifiers (eg, age) of this relative efficacy, and of the duration of protection. We did a follow-up study of the four randomised trials to investigate these outcomes.

Published Online
November 3, 2013
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62218-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62218-7)
See Online/Comment
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62218-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62218-7)
PII

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.

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)



- Screening con HPV ha una efficacia 60-70% maggiore della citologia nel prevenire tumori invasivi (non solo diagnosi anticipata)

- Inizio screening possibile dai 30 anni

- Raccomandabili intervalli di almeno 5 anni nelle HPV neg

after CIN2

13 modif.

Quale strategia?

	Endpoint CIN2+				Endpoint CIN3+			
	Detection rate per 1000	Relative sensitivity (95% CI)	PPV %	Relative PPV (95% CI)	Detection rate per 1000	Relative sensitivity (95% CI)	PPV%	Relative PPV (95% CI)
Experimental arm								
Liquid-based cytology ≥ASCUS or HPV ≥1 pg/mL	4.49	1.47 (1.03 to 2.09)	4.5	0.40 (0.23 to 0.66)	2.33	1.25 (0.78 to 2.01)	2.3	0.34 (0.21 to 0.54)
Liquid-based cytology ≥ASCUS	3.23	1.06 (0.72 to 1.55)	6.5	0.57 (0.39 to 0.82)	1.86	1.00 (0.61 to 1.64)	3.7	0.54 (0.33 to 0.87)
Liquid-based cytology ≥LSIL	2.39	0.78 (0.52 to 1.18)	12.7	1.11 (0.75 to 1.64)	1.50	0.80 (0.48 to 1.36)	7.9	1.14 (0.69 to 1.90)
Invio diretto HPV ≥1 pg/mL	4.37	1.43 (1.00 to 2.04)†	6.6	0.58 (0.33 to 0.98)	2.27	1.22 (0.76 to 1.96)	3.5	0.50 (0.32 to 0.79)
	4.25	1.41 (0.98 to 2.01)	8.5	0.75 (0.45 to 1.27)	2.21	1.19 (0.74 to 1.92)	4.4	0.63 (0.40 to 1.00)†
Strategia citologica cytology ≥ASCUS and HPV ≥1 pg/mL	3.11	1.02 (0.69 to 1.50)	18.8	1.66 (1.16 to 2.36)	1.80	0.96 (0.58 to 1.59)	10.9	1.57 (0.97 to 2.54)
Conventional arm								
Conventional cytology ≥ASCUS	3.06	1.00 (referent)	11.4	1.00 (referent)	1.86	1.00 (referent)	6.9	1.00 (referent)
Conventional cytology ≥LSIL	2.52	0.82 (0.69 to 0.95)	21.4	1.88 (1.60 to 2.06)	1.56	0.84 (0.66 to 0.95)	13.3	1.92 (1.53 to 2.13)

Il nuovo algoritmo

- 1. L'introduzione di un test filtro fra HPV e colposcopia permette di riportare su valori accettabili la specificità.**
- 1. La logica è quella di rovesciare l'attuale algoritmo Pap Test-test HPV-Colposcopia eseguendo prima il test più sensibile (test HPV) e successivamente il test più specifico (Pap Test).**
- 1. Allo stato attuale questa è l'ipotesi più percorribile in attesa di dati più certi su numerosi biomarcatori molecolari di specificità (genotipizzazione, Proteina p16, overespressione di oncogeni).**

**Prelievo striscio convenzionale +
STM (per test HPV)
o prelievo in fase liquida**

Test HPV

Negativo

Positivo

**colorazione e lettura
vetrino**

Negativo

Inadeguato

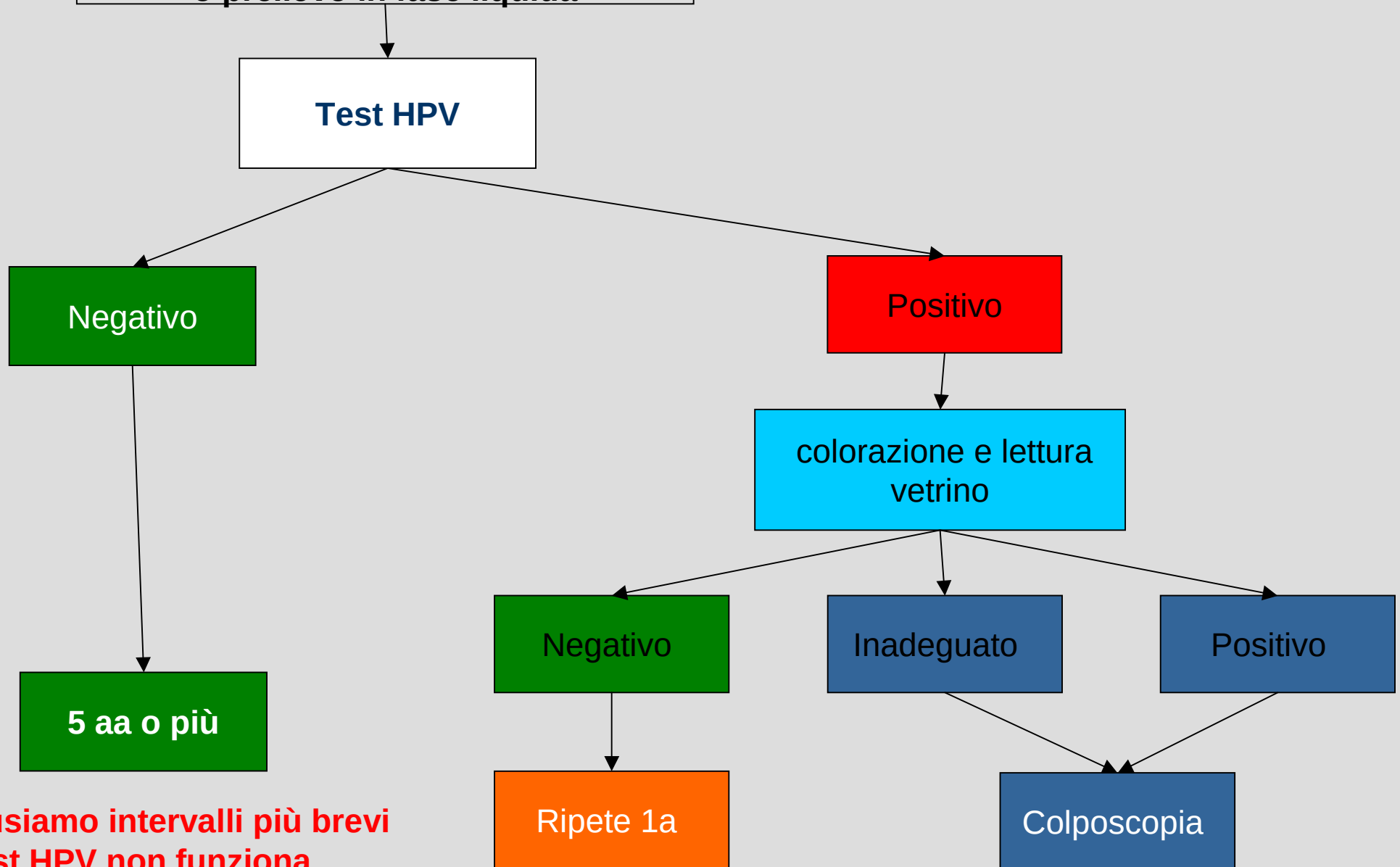
Positivo

5 aa o più

Ripete 1a

Colposcopia

**Se usiamo intervalli più brevi
il test HPV non funziona**



Gruppo di I° livello

4. PROCEDURE DI GESTIONE DEL PRELIEVO IN BASE ALLA METODICA INDIVIDUATA E CONSEGUENTE MODIFICA DEL PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO INTEGRATO DI SCREENING SECONDO PROTOCOLLI VALIDATI

- **Il prelievo può essere unico** nel caso si utilizzi il contenitore con liquido preservante (vial) per la citologia in fase liquida in modo da permettere sia la ricerca del papillomavirus sia la lettura della citologia in strato sottile nel caso di test HPV positivo.
- **Il prelievo deve essere doppio** nel caso non si utilizzi la citologia in fase liquida: un primo prelievo da strisciare e fissare per la citologia convenzionale (da colorare e leggere solo nel caso di test HPV positivo) ed un secondo prelievo per il test HPV.

Dal doppio prelievo alla fase liquida

Prelievo unico

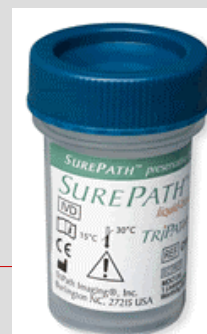
-
- ☐ **Citologia**
 - ☐ **Rappresentatività del campione**
adeguato numero di cellule rappresentative di tutto il prelievo
 - ☐ **Utilizzazione del campione per più test**
 - ☐ **Tempo e modalità di conservazione**
 - temperatura
 - ☐ Thin prep stabile a t.a. per 6 settimane
 - ☐ Surepath stabile a t.a. per 4 settimane
 - organizzazione nei punti prelievo e nel trasporto al laboratorio
-

Prelievo dei campioni di cellule cervicali in fase liquida

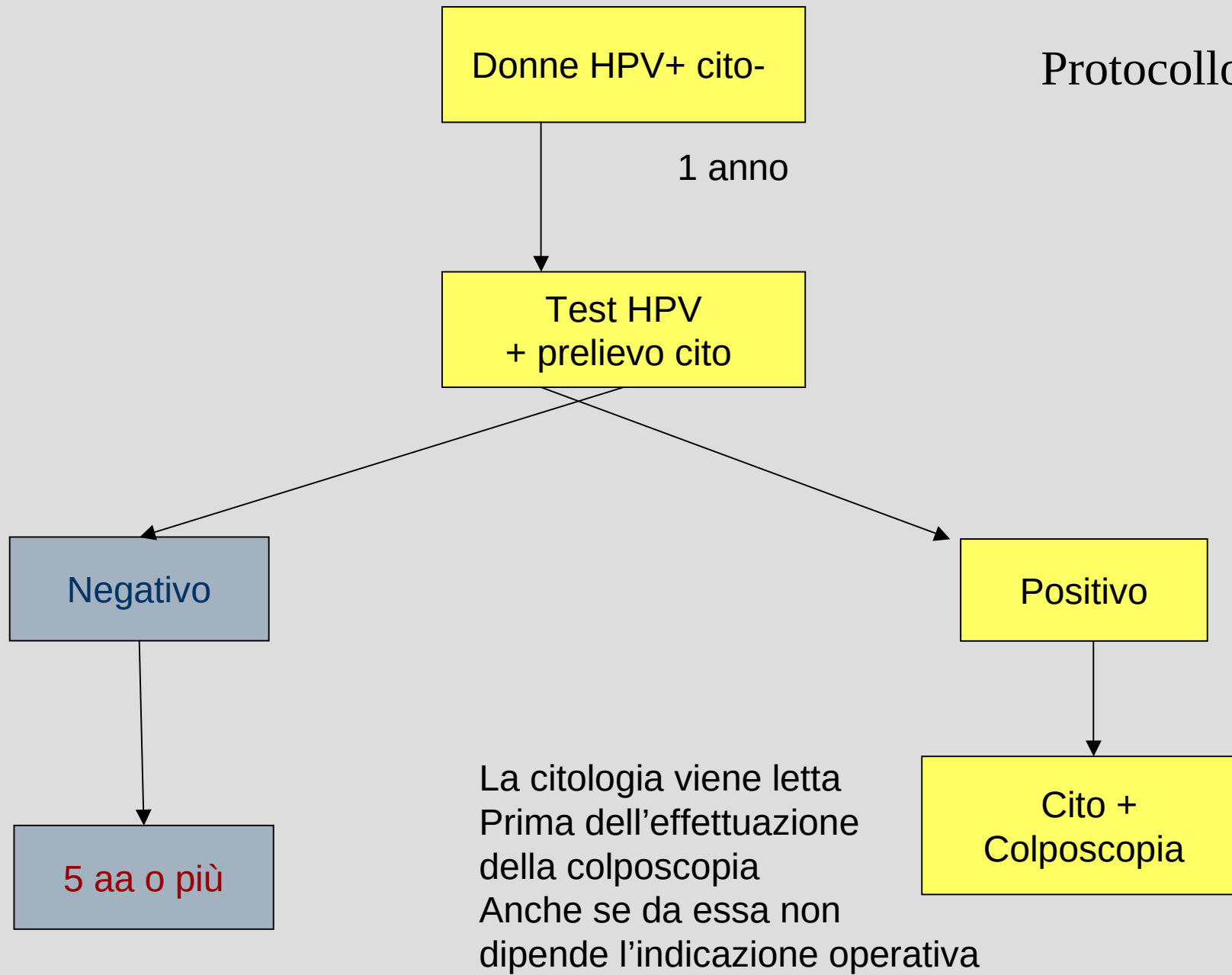
1. **Thin Prep** Prelievo unico in soluzione **PreservCyt**
(soluzione tamponata contenente 30-60% di metanolo)



2. **SurePath** (soluzione acquosa contenente <24% di etanolo)



Protocollo (2)



Il nuovo algoritmo

Questo algoritmo permette di stratificare la popolazione di screening in tre fasce:

- **popolazione a bassissimo rischio di patologia (donne con test HPV negativo),**
- **popolazione ad alto rischio di patologia (donne con test HPV positivo e diagnosi citologia di anormalità (ASC-US o più grave) da inviare a colposcopia,**
- **popolazione a medio rischio di patologia (donne con HPV positivo e citologia negativa) da inviare a ripetizione del test HPV ad un anno.**

Referto HPV negativo

Gentile Signora,

le scriviamo per informarla che il Test HPV da lei eseguito in data
, nell'ambito del programma di prevenzione dei tumori del
collo dell'utero, ha dato il seguente esito:

TEST HPV: non ha evidenziato la presenza di Papilloma Virus
(Tipi testati: 16,18,31,33, 35,39,45,51,52,56,58,59,68)

UO. di Citologia Analitica e Biomolecolare

Referto HPV positivo/ Citologia positiva (ASC-US+)

Gentile Signora,
le scriviamo per informarla che il Test HPV da lei eseguito in data _____,
nell'ambito del programma di prevenzione dei tumori del collo dell'utero, ha dato il
seguente esito:

TEST HPV: ha evidenziato la presenza di Papilloma Virus
(Tipi testati: 16,18,31,33, 35,39,45,51,52,56,58,59,68)

U.O. di Citologia Analitica e Biomolecolare

Il Pap Test è risultato: **ASC-US/LSIL/HSIL/ASC-H**

U.O. di Citopatologia

Le consigliamo di effettuare una colposcopia.

Responsabile organizzativo del Programma di Screening

Referto HPV positivo/ Citologia Negativa

Gentile Signora,

le scriviamo per informarla che il Test HPV da lei eseguito in data _____, nell'ambito del programma di prevenzione dei tumori del collo dell'utero, ha dato il seguente esito:

TEST HPV: ha evidenziato la presenza di Papilloma Virus
(Tipi testati: 16,18,31,33, 35,39,45,51,52,56,58,59,68)

U.O. di Citologia Analitica e Biomolecolare

Il Pap Test è risultato:

Normale: non presenta alterazioni sospette per lesioni pre-tumorali o per tumore del collo dell'utero.

U.O. di Citopatologia

Nella nostra esperienza abbiamo visto che queste infezioni scompaiono da sole nella maggior parte dei casi, senza bisogno di molti controlli ravvicinati. Per questo motivo la inviteremo a ripetere un test di screening fra un anno.

Il Responsabile Organizzativo del Programma di Screening

supplemento 1
numero **3/4** anno 36
maggio
agosto
2012

EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE

Rivista dell'Associazione italiana di epidemiologia

epo

CON IL CONTRIBUTO DI:

Guglielmo Ronco, Gabriele Accetta,
Claudio Angeloni, Marc Arbyn,
Luisa Barzon, Annibale Biggeri,
Maria Calvia, Ettore Capoluongo,
Francesca Carozzi, Carla Cogo,
Massimo Confortini, Jack Cuzick,
Antonio Federici, Antonio Frega,
Bruno Ghiringhelli, Anna Gillio Tos,
Livia Giordano, Patrizia Maioli,
Chris JLM Meijer, Carlo Naldoni,
Franco Napolitano, Davide Perego,
Vicki Rabino, Raffaella Ribaldone,
Anna Sapino, Nereo Segnan,
Mario Sideri, Peter JF Snijders,
Carlo Sotgiu, Nicola Surico,
Marco Zappa, Manuel Zorzi,
Paolo Giorgi Rossi

agenas  AGENAS NAZIONALE PER
SERVIZIO SANITARI REGIONALI

 REGIONE
LAZIO

 OSSERVATORIO
NAZIONALE
SCREENING 
CPO
Centro di riferimento per l'epidemiologia
e la prevenzione oncologica in Piemonte

HTA REPORT

HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

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

HPV DNA BASED PRIMARY SCREENING
FOR CERVICAL CANCER PRECURSORS

EDIZIONE
inferenze

www.osservatorionazionale screening.it

Conclusioni: HTA report italiano

Chiara evidenza scientifica che uno screening con **test clinicamente validati** per il DNA di HPV oncogeni come test di screening primario e **con un protocollo appropriato**, è **più efficace** dello screening basato sulla citologia nel prevenire i tumori invasivi del collo ; aumento di effetti indesiderati, qualora presente, è comunque limitato

Elementi essenziali protocollo

Gestione donne HPV positive

- ❑ **Le donne positive ad HPV non devono essere inviate direttamente in colposcopia, ma è necessario utilizzare sistemi di “trriage”.**
- ❑ Il metodo attualmente raccomandabile è basato sull'esecuzione della citologia (Pap-test) nelle donne HPV positive.
- ❑ Se la citologia è anormale la donna viene inviata immediatamente in colposcopia.
- ❑ Se la citologia è negativa la donna viene invitata ad eseguire un nuovo test HPV a distanza di un anno. Se tale test è ancora positivo la donna verrà inviata a colposcopia mentre, se è negativo, la donna verrà invitata ad un nuovo round di screening entro gli intervalli previsti.

ARTICLE

Informed Cytology for Triaging HPV-Positive Women: Substudy Nested in the NTCC Randomized Controlled Trial

Christine Bergeron, Paolo Giorgi-Rossi, Frederic Cas, Maria Luisa Schiboni, Bruno Ghiringhello, Paolo Dalla Palma, Daria Minucci, Stefano Rosso, Manuel Zorzi, Carlo Naldoni, Nereo Segnan, Massimo Confortini, Guglielmo Ronco

Abstract

Background: Human papillomavirus (HPV)-based screening needs triage. In most randomized controlled trials (RCTs) on HPV testing with cytological triage, cytology interpretation has been blind to HPV status.

Methods: Women age 25 to 60 years enrolled in the New Technology in Cervical Cancer (NTCC) RCT comparing HPV testing with cytology were referred to colposcopy if HPV positive and, if no cervical intraepithelial neoplasia (CIN) was detected, followed up until HPV negativity. Cytological slides taken at the first colposcopy were retrieved and independently interpreted by an external laboratory, which was only aware of patients' HPV positivity. Sensitivity, specificity, and positive (PPV) and negative (NPV) predictive values were computed for histologically proven CIN2+ with HPV status-informed cytology for women with a determination of atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) or more severe. All statistical tests were two-sided.

Results: Among HPV-positive women, informed cytology had cross-sectional sensitivity, specificity, PPV and 1-NPV for CIN2+ of 85.6% (95% confidence interval [CI] = 76.6 to 92.1), 65.9% (95% CI = 63.1 to 68.6), 16.2% (95% CI = 13.0 to 19.8), and 1.7 (95% CI = 0.9 to 2.8), respectively. Cytology was also associated with subsequent risk of newly diagnosed CIN2+ and CIN3+. The cross-sectional relative sensitivity for CIN2+ vs blind cytology obtained by referring to colposcopy and following up only HPV positive women who had HPV status-informed cytology greater than or equal to ASCUS was 1.58 (95% CI = 1.22 to 2.01), while the corresponding relative referral to colposcopy was 0.95 (95% CI = 0.86 to 1.04).

Conclusions: Cytology informed of HPV positivity is more sensitive than blind cytology and could allow longer intervals before retesting HPV-positive, cytology-negative women.

Table 3. Sensitivity and immediate referral to colposcopy in studies applying cytological triage, according to knowledge of HPV status*

Study	Cross-sectional sensitivity†		Immediate referral to colposcopy ‡	
	Cin2+	Cin3+	Absolute	Relative to stand alone "blind" cytology
HPV status not known				
ATHENA (20)§	52.6% (200/380)	52.8% (133/252)	2.7%	0.42
CCCaST (21) §	59.9%	NA	1.1%	0.38
Swedescreen (6)	69.9% (58/83)	72.9% (35/48)	1.7%	NA
POBASCAM (7)	74.3% (179/241)	74.5% (187/251)	1.7%	0.47
NTCC Phase 1(10)¶	76.8% (96/125)	82.7% (43/52)	3.2%	0.83
ARTISTIC (7)#	92.4% (391/423)	95.6% (216/226)	6.4%	0.50
HPV status known				
This study	85.6% (77/90)	88.1% (37/42)	2.8%	0.99
Pilot Veneto Italy (22)**	77.4% (41/53)	NA	2.8%	1.07

Elementi essenziali protocollo

Età di inizio

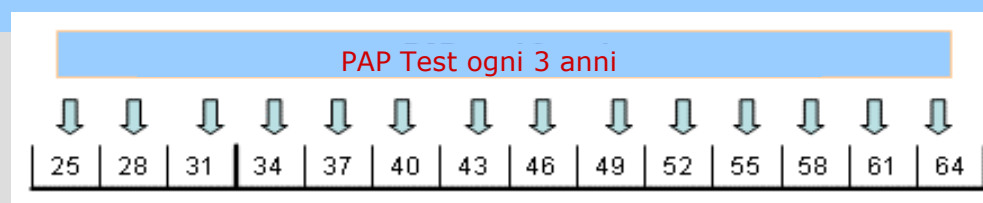
- ❑ **Lo screening basato sul test HPV non deve iniziare prima dei 30/35 anni di età.**
- ❑ Ci sono prove che sotto i 30 anni lo screening basato sul test HPV conduce a **sopradiagnosi** di CIN2 che sarebbero regredite spontaneamente, con il conseguente rischio di sopratrattamento. Inoltre qualche sopradiagnosi è plausibile anche tra 30 e 34 anni.
- ❑ Sotto questa età è raccomandato lo screening citologico.

Elementi essenziali protocollo Intervalli di screening

- ❑ L'intervallo di screening nell'ambito di programmi organizzati di popolazione dopo un test HPV primario negativo **deve essere di almeno 5 anni.**
- ❑ Ci sono prove che il rischio di CIN di alto grado fino a 5 anni dopo un test HPV negativo è inferiore a quello fino a 3 anni dopo una citologia normale,
- ❑ la probabilità di colposcopie e trattamenti inutili sarebbero invece plausibilmente rilevanti con intervalli triennali dopo test HPV negativo

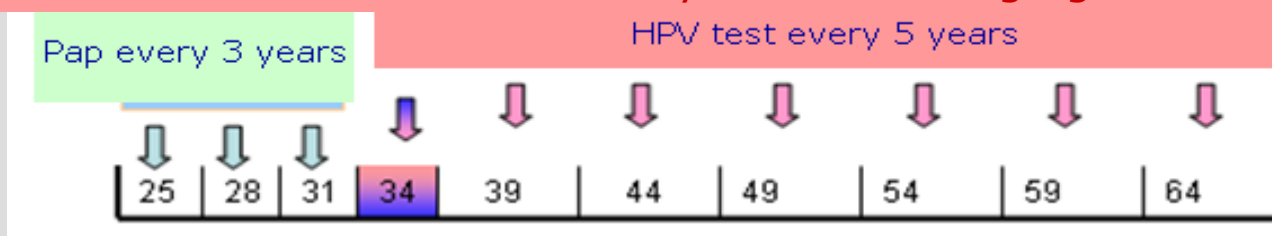
Il nuovo protocollo dello Screening Cervicale in Regione Toscana in donne 25-64 anni

Fino al 2012 Programma di screening: 25-64 anni Pap-Test ogni 3 anni



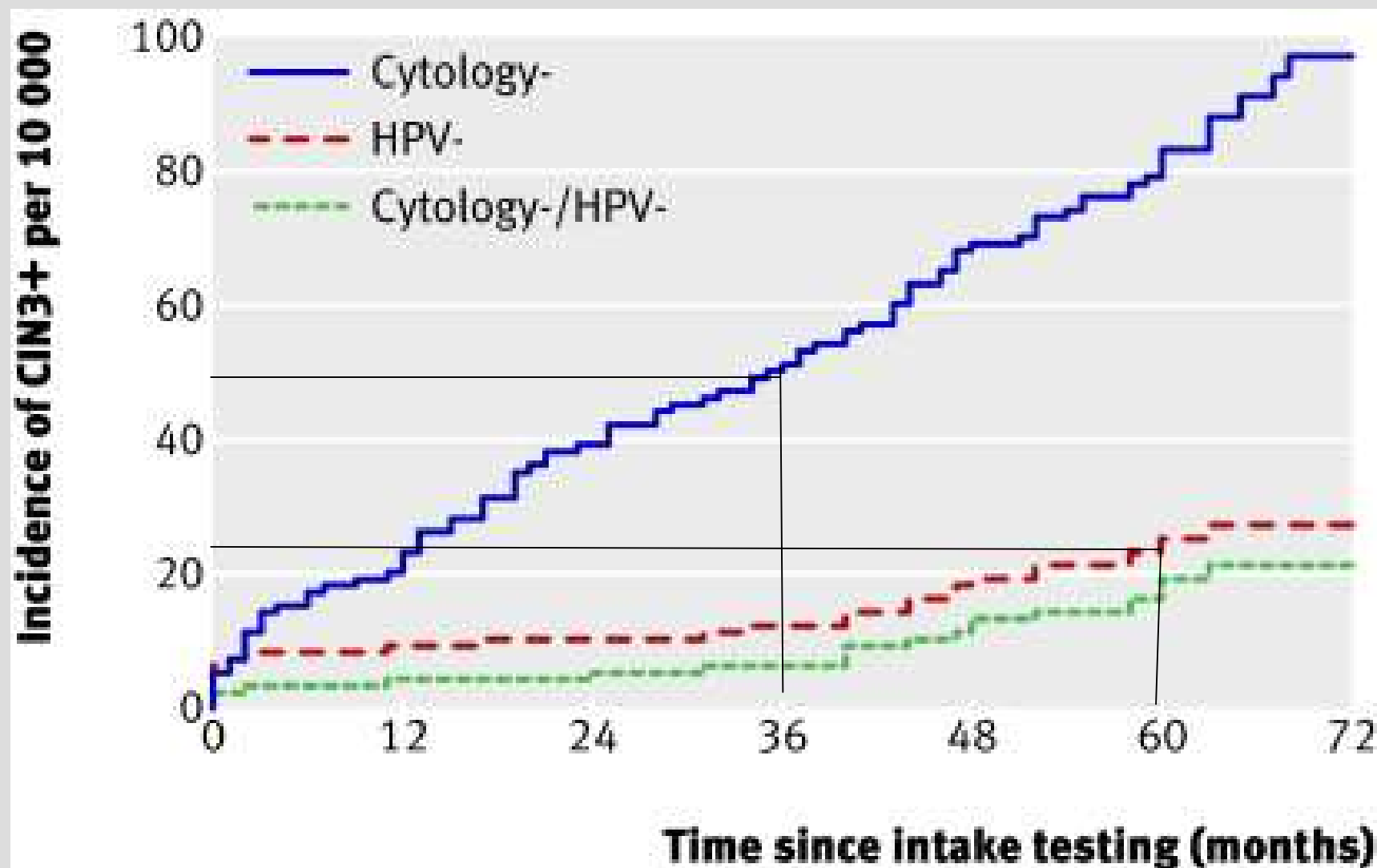
14 rounds
25-64 anni

Nuovo protocollo : 25-33y Pap Test ogni 3 anni
34-64 y HPV screening ogni 5 anni



10 rounds
25-64 anni

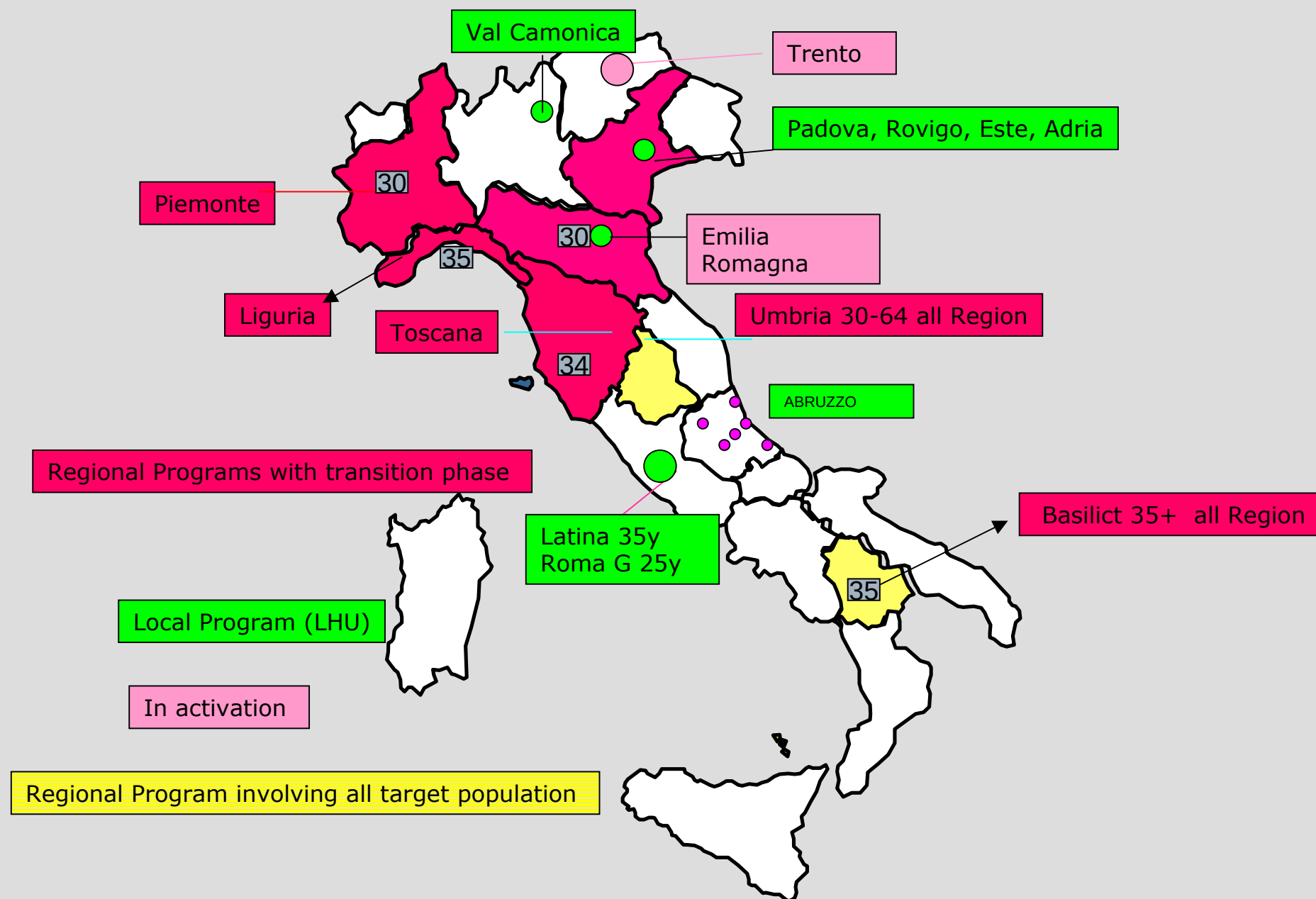
Intervallo dopo un HPV negativo: Il rischio cumulativo di una CIN3+ nei 5 anni a seguire un test negativo è la metà di quello nei 3 anni dopo una citologia negativa



Elementi essenziali protocollo Uso di test validati

- Devono essere utilizzati **test per il DNA di HPV oncogeni validati** quanto a sensibilità e specificità per lesioni di alto grado, secondo quanto riportato nelle linee guida europee.

HPV organized primary screening in 2014

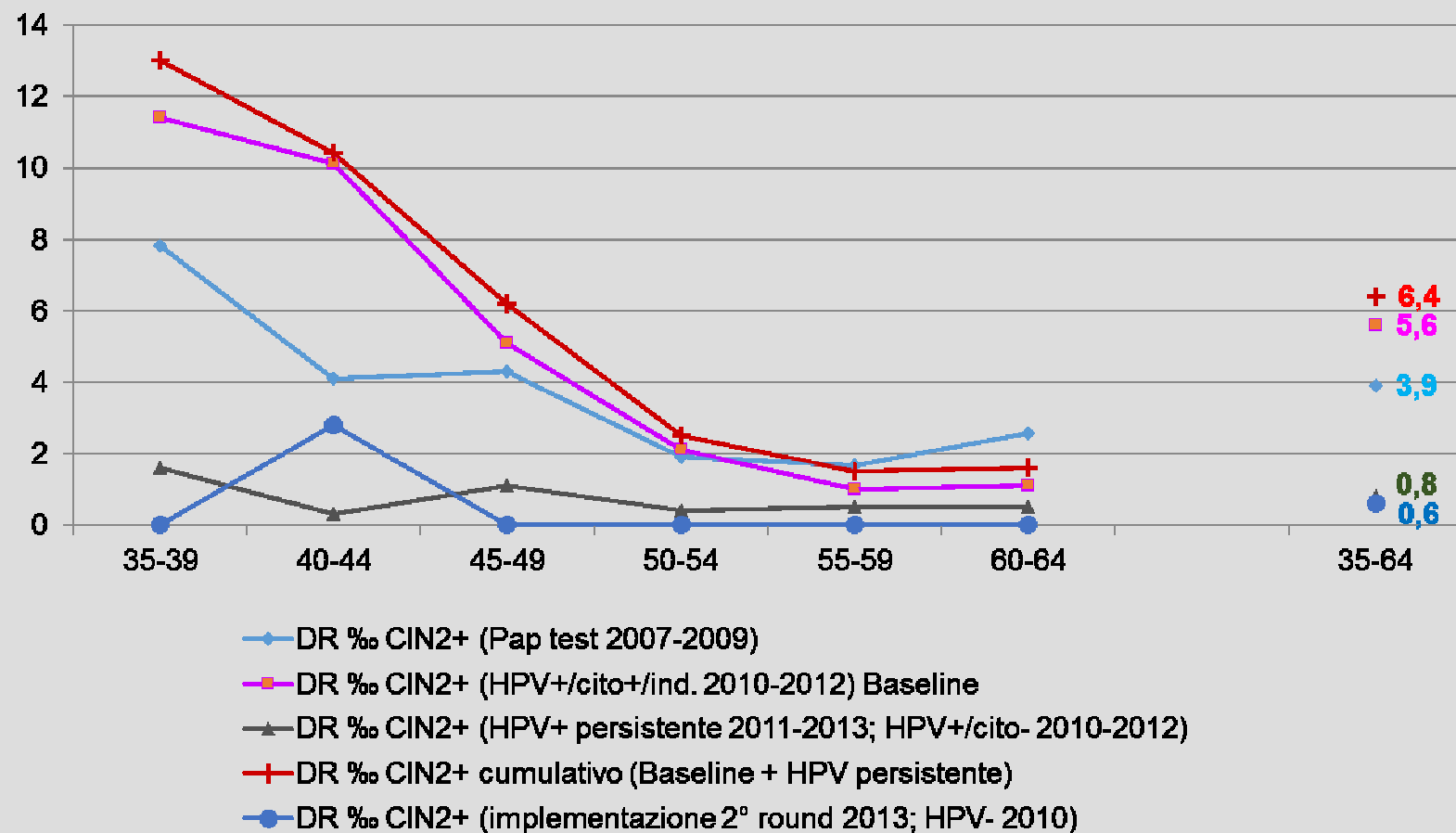


HPV-based organised cervical screening Italy 2012-2014

	# programmes	Women invited HPV (% of all invited)	Women screened HPV (compliance)
2012	19 from 10 Regions	311,840 (8%)	131,155 (42%)
2013	20 from 10 Regions	399,813 (10%)	165,058 (41%)
2014	27 from 10 Regions	507,585 (13%)	240,472 (47%)

Progetto pilota Vallecamonica

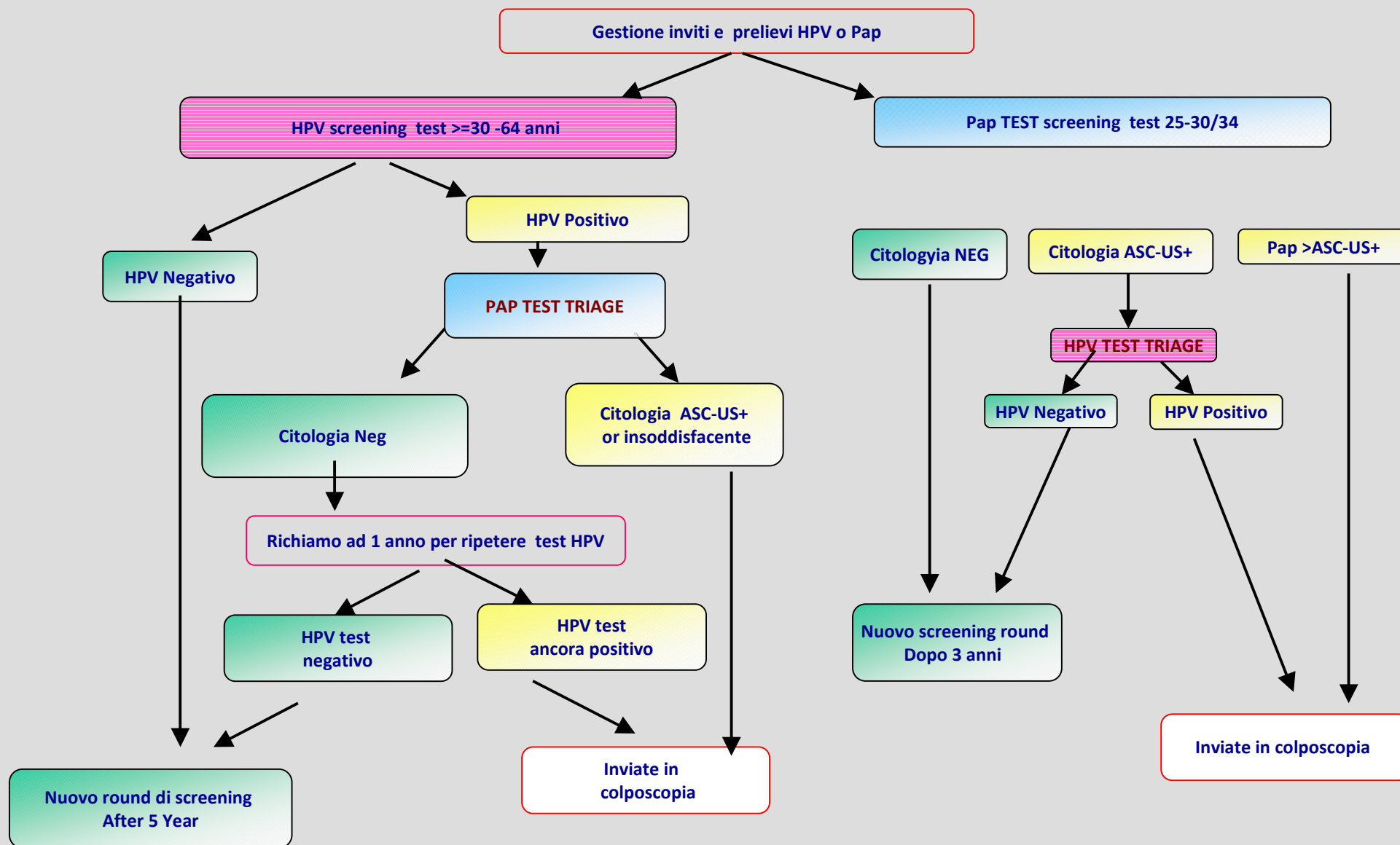
Tasso di identificazione di lesioni CIN2+ (DR) per fascia di età



Lo Screening Cervicale in Italia

Età	Screening	Intervallo
Da 25y a 30-35 y 25-64*	Pap-test con HPV di triage per ASC-US	3 anni
Da > 30-35y a 64	HPV con Pap di Traige	5 anni
25-64	HPV test nel the follow-up di donne : - Trattate per lesioni CIN2 - Con alterazioni citologiche e negative alla colposcopia	

Lo Screening cervicale: 2 percorsi differenziati per età



Strategie attuali per il follow up dopo trattamento

*[Lancet Oncol.](#) 2011 May;12(5):441-50. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70078-X.

Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study.

[Kocken M1](#), [Helmerhorst TJ](#), [Berkhof J](#), [Louwers JA](#), [Nobbenhuis MA](#), [Bais AG](#), [Hogewoning CJ](#), [Zaal A](#), [Verheijen RH](#), [Snijders PJ](#), [Meijer CJ](#).

- ❑ II co-testing ha una maggiore sensibilità nel predire le recidive
- ❑ avere due co-testing negativi dopo il trattamento riporta la donna al rischio della popolazione generale
- ❑ La maggior parte delle recidive sono concentrate nei primi due anni.

Sensibilità dei test per CIN2+

Strategia	Metanalisi Kocken* 2012	Metanalisi Arbyn** 2012	Studio di Coorte (Follow up 2 anni) Gosvig*** 2015
test HPV	92% IC95% (87-96%)	94% IC95% (88-97%)	95% IC95% (76,2-99,9%)
Pap test	79% IC95% (72%–85%)	72% IC95% (66-78%)	81% IC95% (58,1-94,6%)
Co-testing	95% IC95% (91%–98%)	95% IC95% (88-98%)	95% IC95% (76,2-99,9%)

* [Kocken M, Uijterwaal MH, de Vries AL, Berkhof J, Ket JC, Helmerhorst TJ, Meijer CJ](#). High-risk human papillomavirus testing versus cytology in predicting post-treatment disease in women treated for high-grade cervical disease: a systematic review and meta-analysis. [Gynecol Oncol](#) 2012;125(2):500-7.

** [presentazione Arbyn Eurogin Siviglia feb/2015](#)

*** [Gosvig CF, Huusom LD, Deltour I, Andersen KK, Duun-Henriksen AK, Madsen EM, et al](#). Role of human papillomavirus testing and cytology in follow-up after conization. [Acta Obstet Gynecol Scand](#) 2015;94:405-11.

Specificità dei test per CIN2+

Strategia	Metanalisi Kocken* 2012	Metanalisi Arbyn** 2012 update	Studio di Coorte (Follow up 2 anni) Gosvig*** 2015
test HPV	76% IC95% (67%-84%)	80% IC95% (74%-85%)	82% IC95% (79,0-85,4%)
Pap test	81% IC95% (74%–86%)	85% IC 95% (81-88%)	85% IC95% (82,0-88,0%)
Co-testing	67% IC95% (60%–74%)	69% IC 95% (62-77%)	73% IC95% (69,3-76,8%)

* [Kocken M, Uijterwaal MH, de Vries AL, Berkhof J, Ket JC, Helmerhorst TJ, Meijer CJ](#). High-risk human papillomavirus testing versus cytology in predicting post-treatment disease in women treated for high-grade cervical disease: a systematic review and meta-analysis. [Gynecol Oncol](#) 2012;125(2):500-7.

** [presentazione Arbyn Eurogin Siviglia feb/2015](#)

*** [Gosvig CF, Huusom LD, Deltour I, Andersen KK, Duun-Henriksen AK, Madsen EM, et al](#). Role of human papillomavirus testing and cytology in follow-up after conization. [Acta Obstet Gynecol Scand](#) 2015;94:405-11.

FOLLOW UP POST TRATTAMENTO

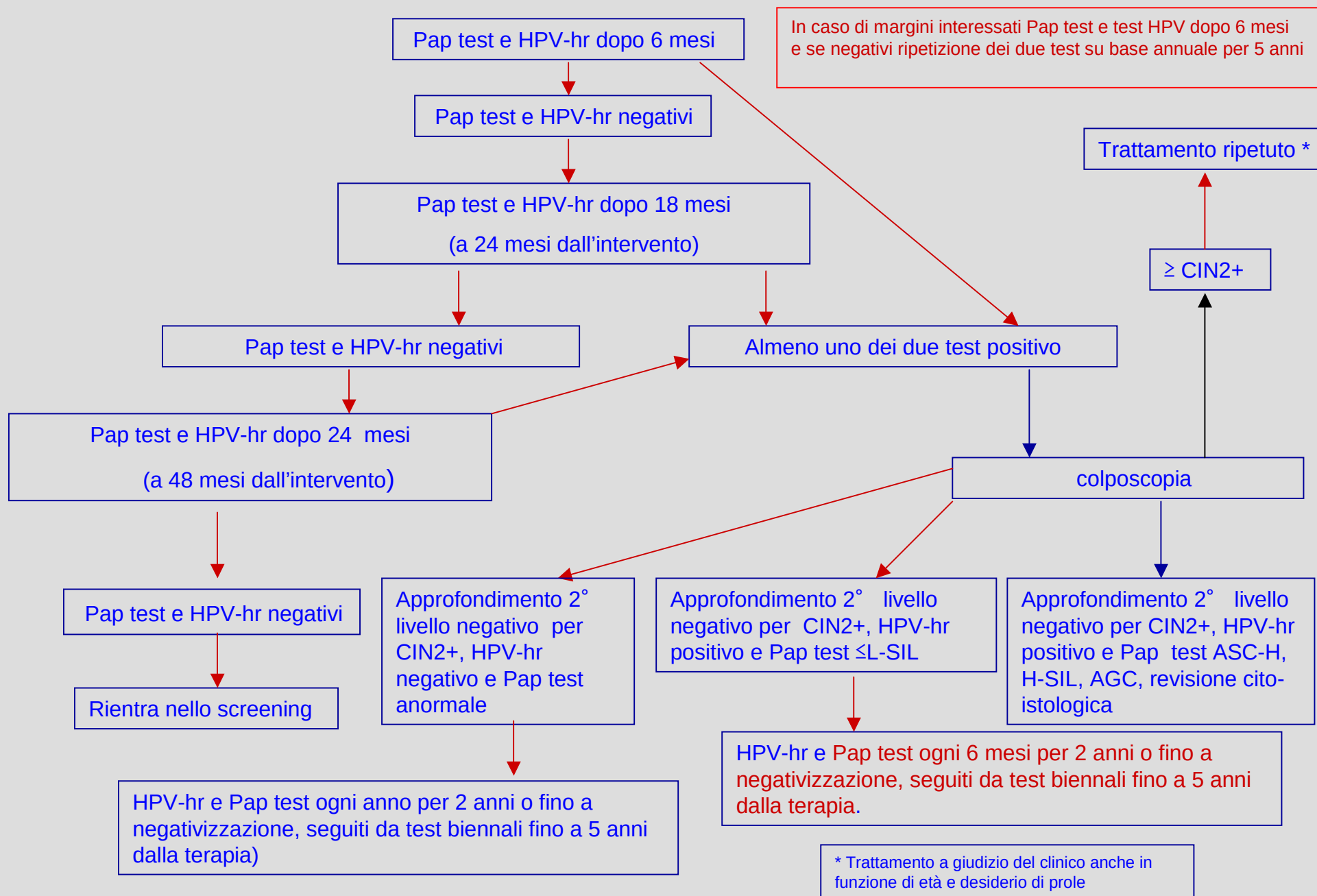


Table 3. Multivariate analysis of the probability of developing a CIN2 + lesion after post-colposcopic hr-HPV test using Cox Model adjusted by hr-HPV test result, age class, index Pap test results and cervix squamocolumnar junction visualisation

Variables	Hazard ratio	95% CI
hr-HPV result (reference negative hr-HPV)	104.5 ^a	14.5–755.1
Age class (reference <35 years)	1.3	0.9–1.9
Index Pap test result (reference ASC-US/hr-HPV +)		
ASC-H	2.2 ^a	1.3–3.6
AGC	4.5 ^a	1.5–13.6
LSIL	0.8	0.5–1.4
HSIL	1.6	0.8–3.0
Squamocolumnar junction (reference visible)		
Not visible	0.7	0.4–1.2

Abbreviations: AGC = atypical glandular cells; ASC-H = Atypical Squamous Cells cannot exclude a High-Grade Lesion; ASC-US = Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance; CI = confidence interval; CIN2 + = Cervical Intraepithelial Neoplasia grade 2 or worse; hr-HPV = high-risk human papillomavirus; HSIL = High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion; LSIL = Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion.

^aStatistically significant.

Figure 2 : Management of women with ASC-US cytology and positive HPV-hr and L-SIL with or without HPV triage
Figura 2: Gestione delle donne con citologia ASC-US e HPV-hr positivo e L-SIL con o senza HPV Triage

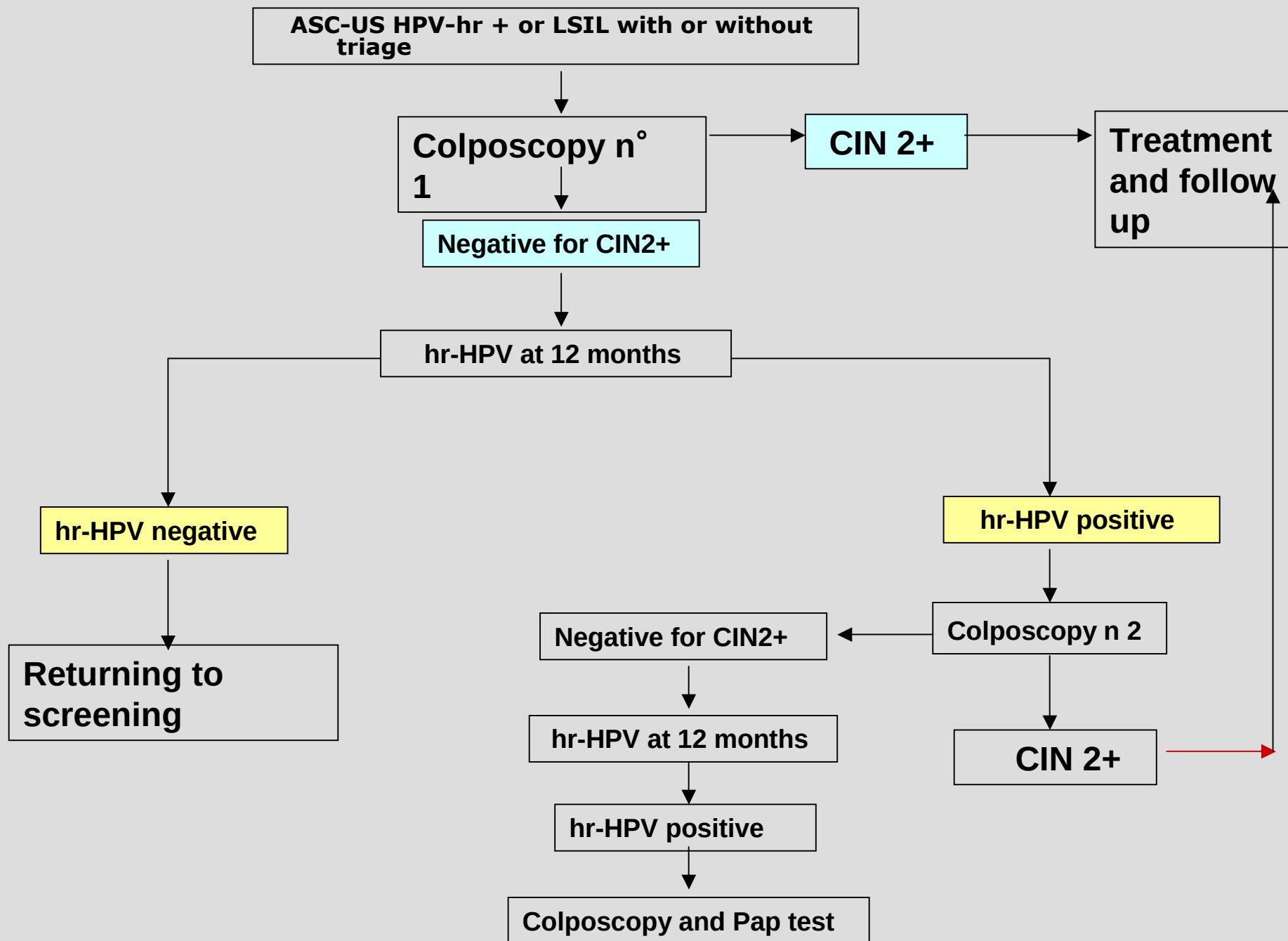


Figure 3: Management of women with cytology ASC-H and H-SIL
 Figura 3: Gestione delle donne con citologia ASC-H e H-SIL

