



26 NOVEMBRE 2024
SALA "20 MAGGIO 2012" TERZA TORRE
VIALE DELLA FIERA 8, BOLOGNA



LE PAROLE CHIAVE
DELLO SCREENING
DELLA CERVICE
UTERINA
IN EMILIA-ROMAGNA:

- **personalizzazione**
- **comunicazione**
- **valutazione**

2024
SEMINARI
REGIONALI

PROGRAMMA

SETTORE PREVENZIONE
COLLETTIVA E SANITÀ
PUBBLICA DELLA REGIONE
EMILIA-ROMAGNA IN
COLLABORAZIONE CON AUSL
DI PIACENZA

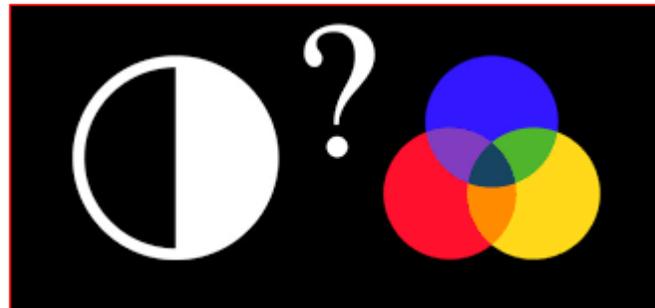


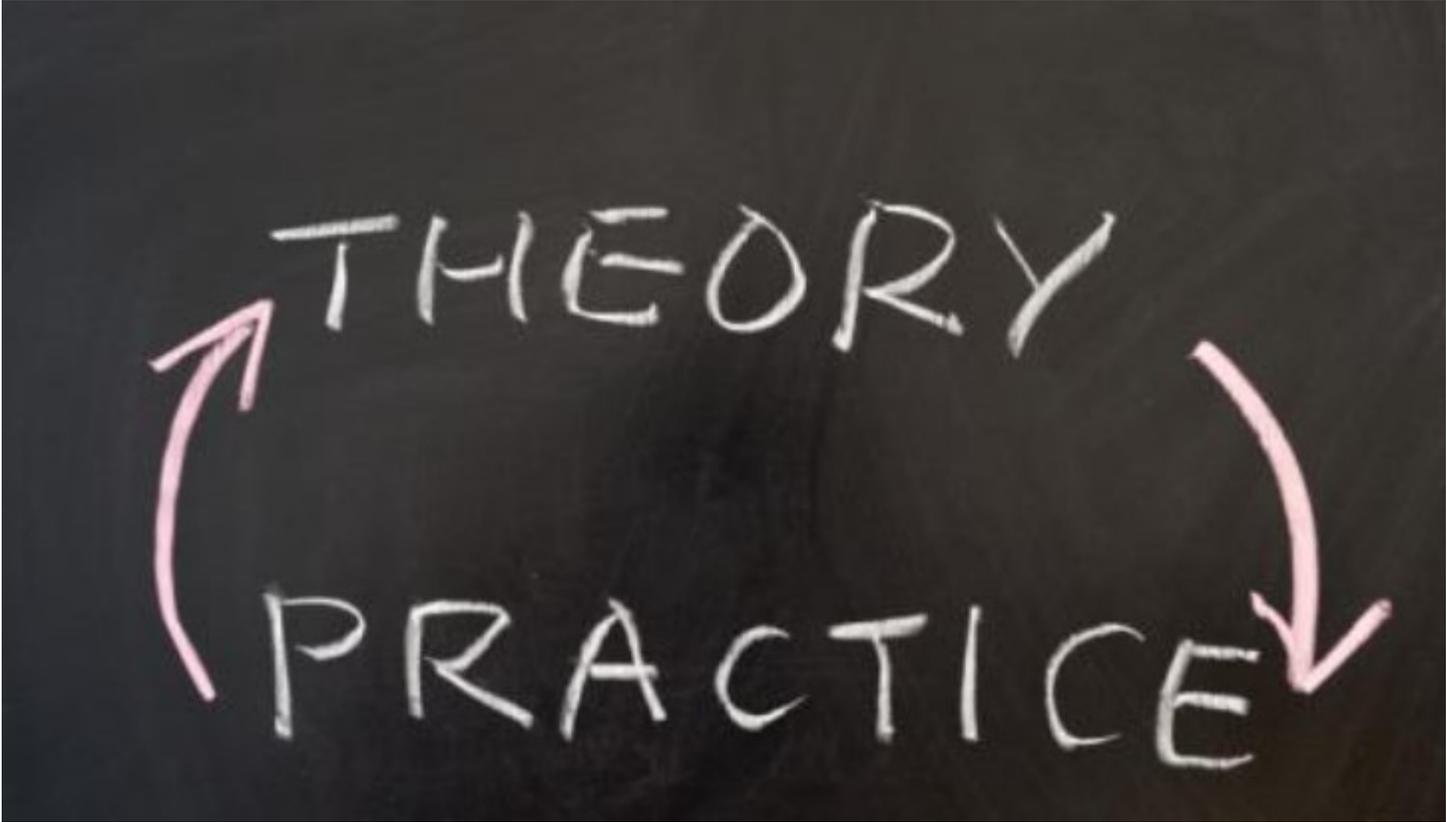
SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

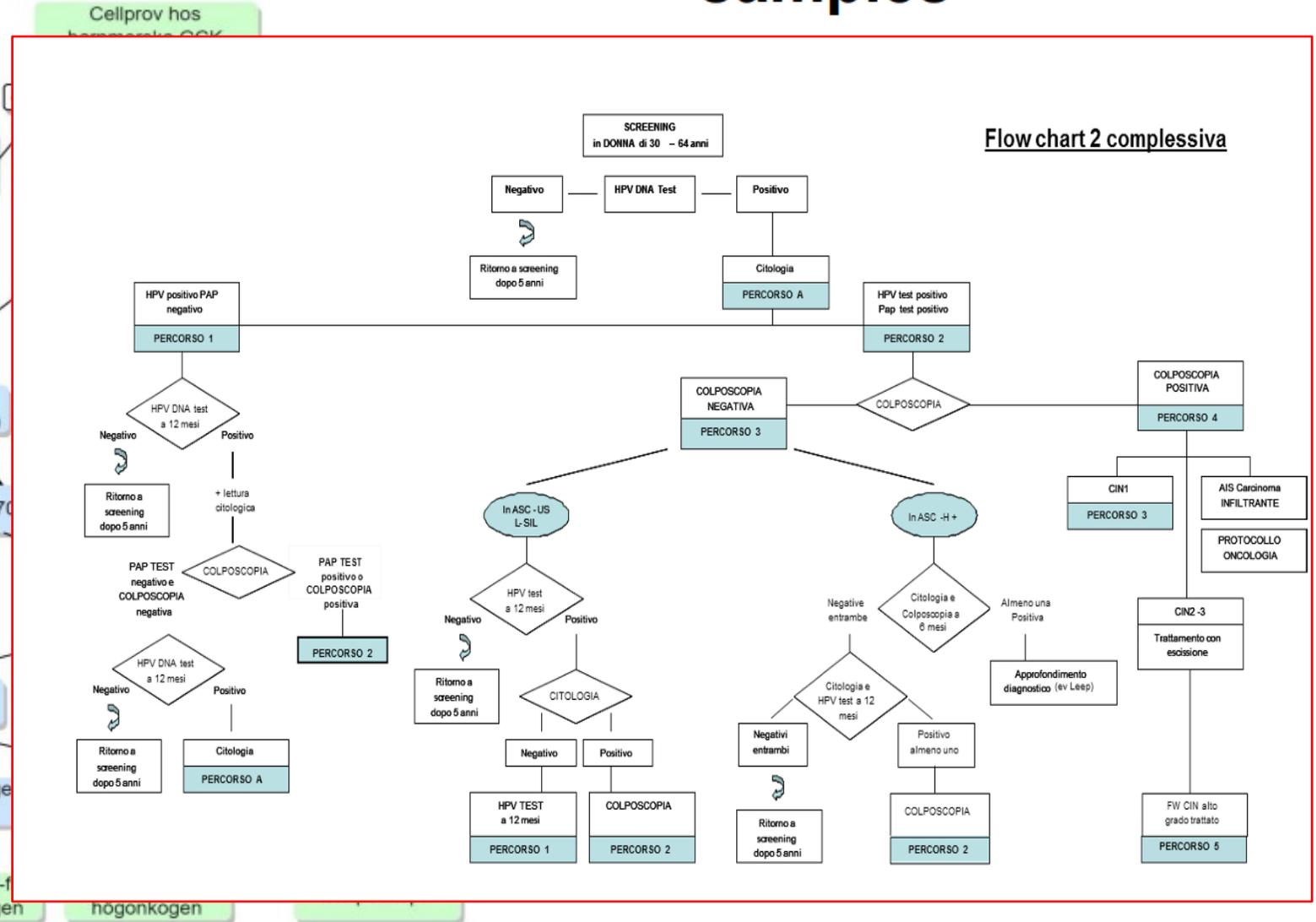
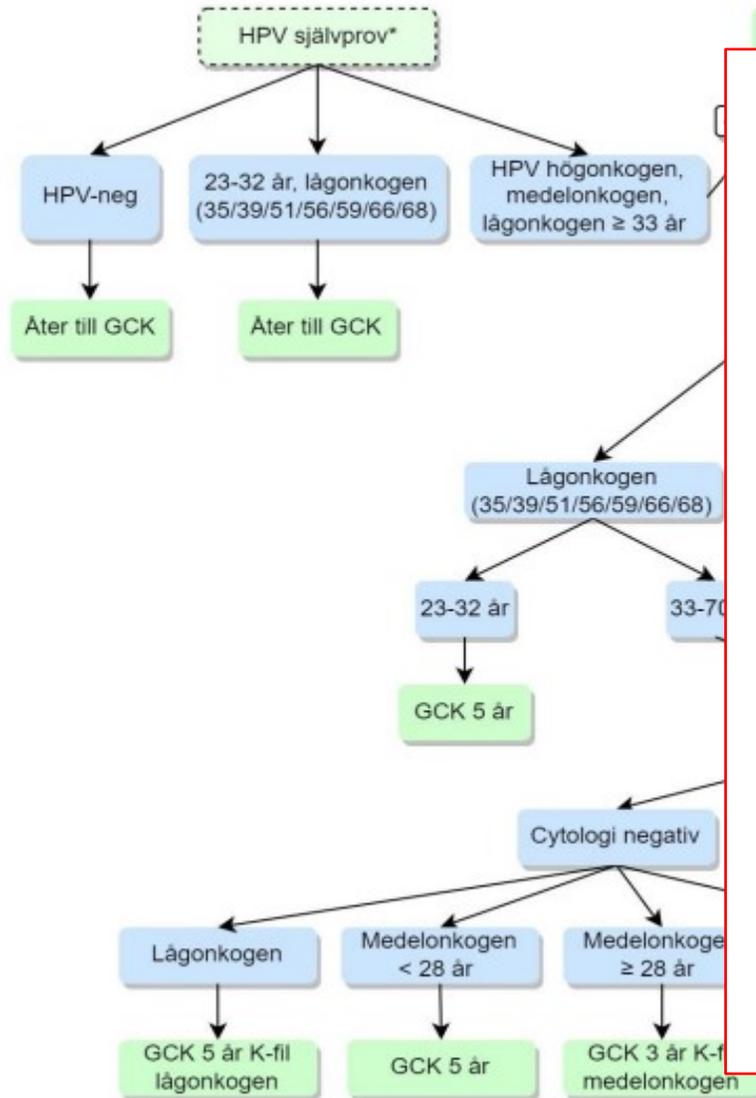
GENOTIPIZZAZIONE: IL PUNTO DI VISTA DEL CLINICO

Francesca Tortolani Vincent
Ausl Modena

- ✓ SCREENING BASATO SUL **LIVELLO DI RISCHIO**
- ✓ NON PIU CONCETTO «POSITIVO VS NEGATIVO»
- ✓ PASSAGGIO DAL CONCETTO DI «ONE SIZE FITS ALL» ALLA **SARTORIALIZZAZIONE DEL PERCORSO**

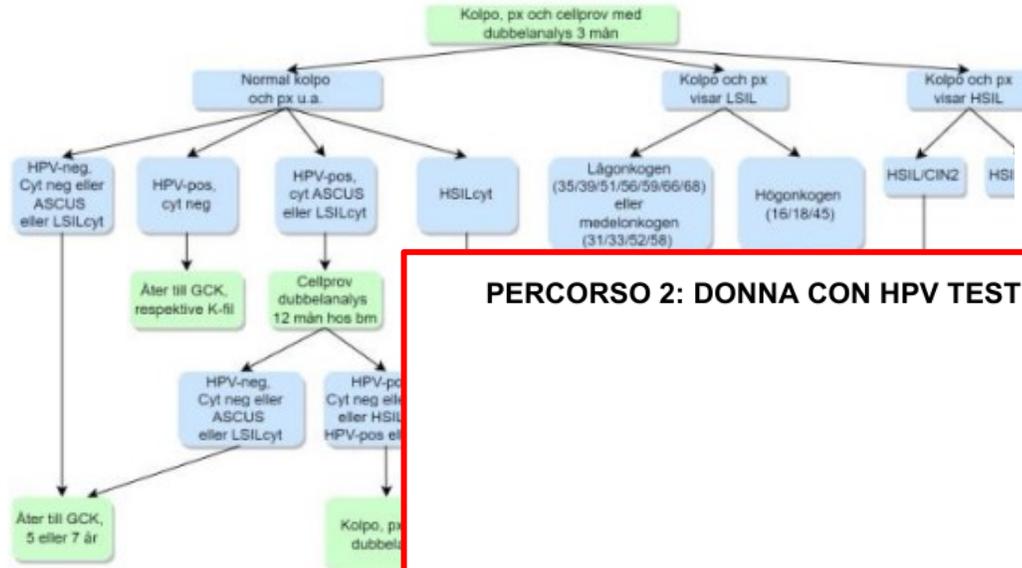




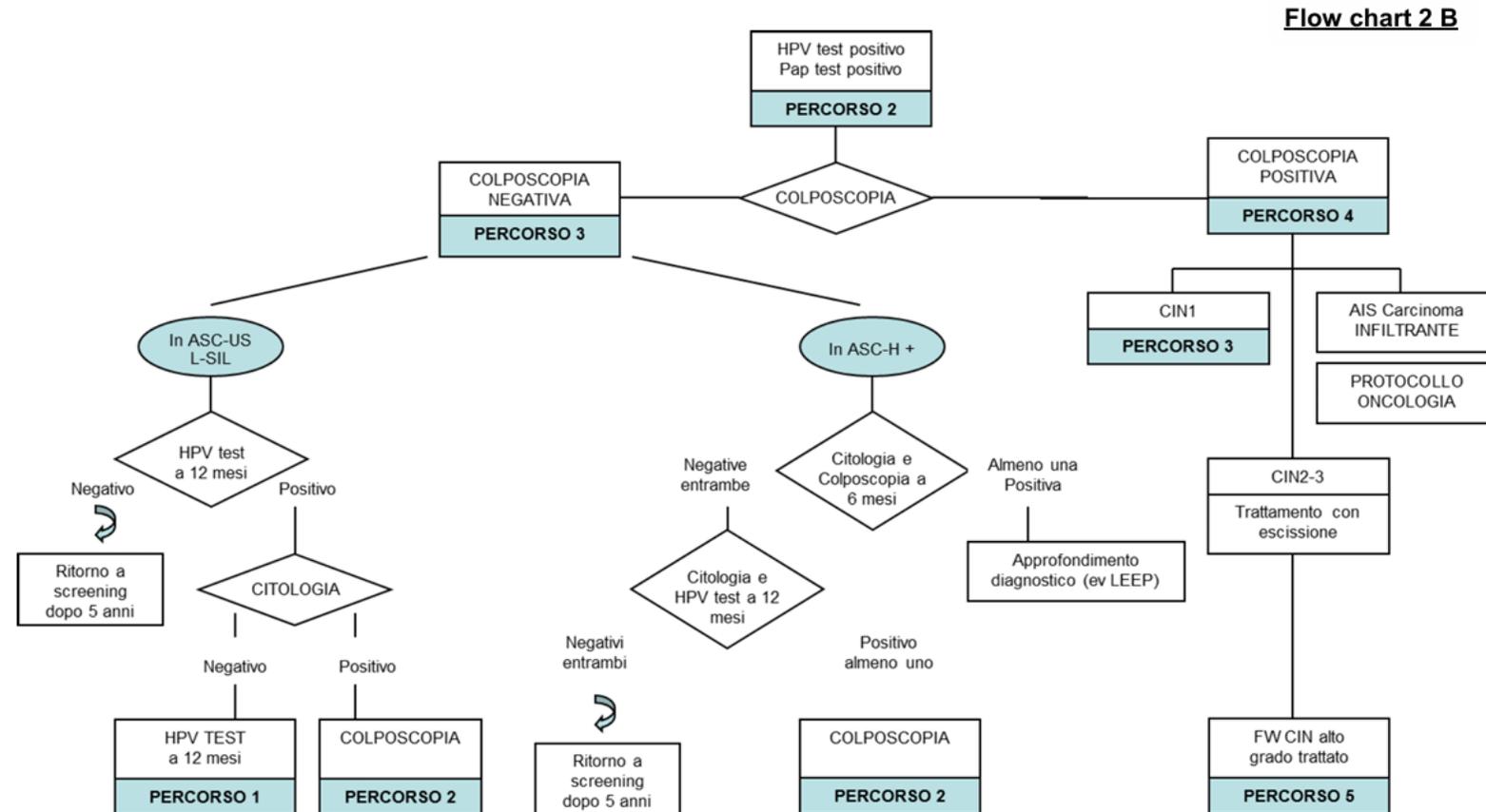


L'esperienza Svedese

Flow for follow-up of



PERCORSO 2: DONNA CON HPV TEST POSITIVO E PAP TEST POSITIVO



- **Percorsi** di screening più **appropriati e sicuri**
- Minor rischio di over diagnosis e di over treatment
- **Minor pressione** sulle donne e sui servizi

MA



- Percorsi più **articolati e complessi** nei quali il clinico si troverà ad orientarsi e decidere

- Storia di screening
- Stato vaccinale
- Età e storia clinica della donna



In quali ambiti la
genotipizzazione
potrebbe
essere utile al clinico ?





GENOTIPIZZAZIONE:QUANDO?

- Gestione delle donne in follow up post trattamento
- Gestione delle lesioni CIN2
- Gestione delle donne con HPV test positivo persistente

Human Papillomavirus Genotyping Compared With a Qualitative High-Risk Human Papillomavirus Test After Treatment of High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia

A Systematic Review

**FOLLOW UP POST TRATTAMENTO
LESIONI ALTO GRADO**

Table 2. Proportions of Same-Genotype Persistence Compared With New Human Papillomavirus Infection (With Clearance of Pretreatment Genotypes)

Study	Same-Genotype Persistent Posttreatment	New HPV Infection Posttreatment	All High-Risk HPV-Positive Posttreatment
Brismar et al ²¹	9 (23)	31 (78)	40
Jones et al ²³	17 (31)	37 (69)	54
Kreimer et al ²⁵	18 (50)	18 (50)	36
Soderlund-Strand et al ²⁶	18 (35)	33 (65)	51
Bottari et al ²⁰	24 (71)	10 (29)	34
Kang et al ²⁴	56 (67)	27 (33)	83
Heymans et al ²²	13 (72)	5 (28)	18
Median (%)	50	50	

HPV, human papillomavirus.

Data are n (%) or n unless otherwise specified.

Bottari et al , Obstet &Gynecol September 2019

Comparison of Diagnostic Performance of Qualitative Human Papillomavirus Compared With Genotyping for Posttreatment Cervical Intraepithelial Neoplasia 2 or Worse²⁰⁻²⁶

Bottari et al , Obstet &Gynecol
September 2019

Study	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
Diagnostic performance of qualitative HPV pooled result for CIN 2 or worse posttreatment				
Brismar et al ²¹	100 (47.8–100)	73.4 (62.3–82.7)	19.2 (14.2–24.6)	100*
Jones et al ²³	100 (15.8–100)	42.6 (32.4–53.2)	3.6 (3.0–4.2)	100*
Kreimer et al ²⁵	100 (63.1–100)	84.9 (78.9–89.7)	22.2 (16.9–28.7)	100*
Soderlund-Strand et al ²⁶	100 (73.6–100)	66.7 (57.4–75.1)	23.5 (19.2–28.5)	100*
Bottari et al ²⁰	83.3 (35.9–99.6)	80.3 (72.9–86.4)	14.7 (9.6–21.9)	99.2 (95.2–99.9)
Kang et al ²⁴	97.3 (84.2–99.9)	93.1 (90.7–94.9)	45.0 (34.0–56.5)	99.8 (98.9–99.9)
Heymans et al ²²	100 (83.9–100)	57.1 (41.0–72.3)	53.9 (45.1–62.3)	100*
Median	100	73.4	22.2	100
No. of colposcopies/CIN 2 or worse			4.5	
Diagnostic performance of same-genotype persistent result for CIN 2 or worse posttreatment				
Brismar et al ²¹	60 (14.7–94.7)	94.9 (87.5–98.6)	42.9 (18.5–71.2)	97.4 (92.8–99.1)
Jones et al ²³	100 (15.8–100)	78.7 (69.0–86.5)	9.1 (6.4–12.9)	100*
Kreimer et al ²⁵	100 (63.1–100)	94.6 (90.3–97.4)	44.4 (30.5–59.4)	100*
Soderlund-Strand et al ²⁶	100 (71.5–100)	94.2 (88.4–97.6)	61.1 (43.4–76.3)	100*
Bottari et al ²⁰	83.3 (35.9–99.6)	83.1 (75.9–88.9)	17.2 (11.1–25.8)	99.2 (95.2–99.9)
Kang et al ²⁴	100 (88.3–100)	97 (95.3–98.1)	66.1 (52.1–77.8)	100 (99.2–100)
Heymans et al ²²	100 (83.9–100)	69.1 (52.9–82.4)	61.8 (50.7–71.7)	100*
Median	100	94.2	44.4	100
No. of colposcopies/CIN 2 or worse			2.3	
Diagnostic performance of new genotype infection result for CIN 2 or worse posttreatment				
Brismar et al ²¹	40 (5.27–85.3)	78.4 (67.8–86.9)	10.5 (3.6–27.2)	95.4 (90.9–97.7)
Jones et al ²³	0 (0–84.2)	61.7 (51.1–71.5)	0*	95.7 (94.9–96.5)
Kreimer et al ²⁵	0 (0–36.9)	90.3 (85.1–94.1)	0*	96.7 (96.1–97.1)
Soderlund-Strand et al ²⁶	10 (0.25–44.5)	72.5 (63.6–80.25)	2.9 (0.5–16.6)	90.6 (88.4–92.4)
Bottari et al ²⁰	0 (0–97.5)	92.2 (86.1–96.2)	0*	99.2 (99.1–99.2)
Kang et al ²⁴	0 (0–9.5)	38.6 (24.4–54.5)	0*	81.5 (24.5–40.0)
Heymans et al ²²	0 (0–16.1)	88.1 (74.4–96.0)	0*	63.8 (61.2–66.3)
Median	0	78.4	0	95.4
No. of colposcopies/CIN 2 or worse			52 or more	

Human Papillomavirus Genotyping Compared With a Qualitative High-Risk Human Papillomavirus Test After Treatment of High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia

A Systematic Review

Il **rischio di recidiva** di lesioni CIN2+ dopo trattamento:

- risultava **statisticamente significativo** in caso di **persistenza** dello stesso genotipo virale con un VPP medio del 44,4%
- Risultava **molto ridotto** in caso di **nuove infezioni**:
 - 0 in 5 studi/7
 - 2,9% in 1/7 studi
 - 10,5% in 1/7 studi

Linee guida condivise per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina.

Raccomandazioni per la gestione delle donne in follow-up post trattamento per CIN2 e CIN3

Raccomandazioni pubblicate nel Sistema Nazionale Linee Guida

Roma, 14 ottobre 2021

GISCi in collaborazione con AIO, AOGOI, SIAPEC-IAV, SICI, SICPCV, SIGO, SItI, SIV-ISV

Linee guida condivise per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina.

Raccomandazioni per la gestione delle donne in follow-up post trattamento per CIN2 e CIN3

Genotipizzazione a 6 mesi: raccomandazione a *condizione né a favore né contro* l'utilizzo alternativo della genotipizzazione nei casi di HPV test positivo e citologia negativa. Favorito l'uso se lo screening è già dotato di test HPV con genotipizzazione. Se in fase di implementazione si decide di introdurre la genotipizzazione a 6 mesi:

- è necessario avere a disposizione l'esito del genotipo in fase di trattamento della lesione;
- se persiste lo stesso genotipo a 6 mesi si effettua la colposcopia;
- se non è confermato lo stesso genotipo si invia la donna a controllo dopo 12 mesi con co-testing.

Linee guida condivise per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina.

Raccomandazioni per la gestione delle donne in follow-up post trattamento per CIN2 e CIN3

- ❖ **Gestione differenziata** per le nuove infezioni a minor rischio di recidiva della lesione rispetto alle infezioni persistenti
- ❖ nella casistica Italiana le donne trattate con HPV + pap negativo a 12 mesi sono il 14,3%



FOLLOW UP CIN 2+ POST TRATTAMENTO – Flow chart

Regione Emilia Romagna
Assessorato Politiche per la salute

mammOgrafia
pap test

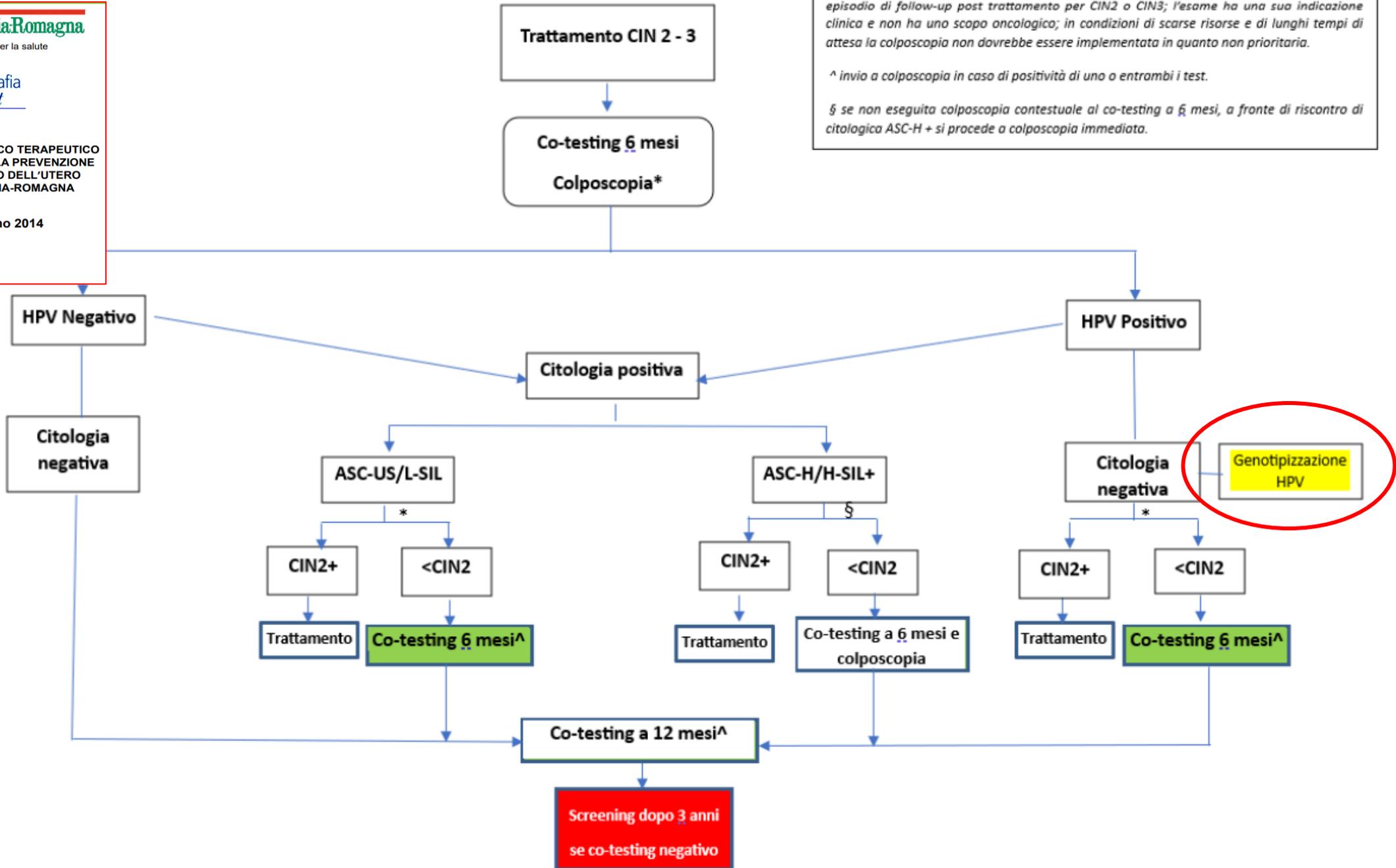
PROTOCOLLO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO
DELLO SCREENING PER LA PREVENZIONE
DEI TUMORI DEL COLLO DELL'UTERO
NELLA REGIONE EMILIA-ROMAGNA

5ª edizione – Anno 2014

*non ci sono elementi per preferire l'aggiunta della colposcopia al co-testing nel primo episodio di follow-up post trattamento per CIN2 o CIN3; l'esame ha una sua indicazione clinica e non ha uno scopo oncologico; in condizioni di scarse risorse e di lunghi tempi di attesa la colposcopia non dovrebbe essere implementata in quanto non prioritaria.

^ invio a colposcopia in caso di positività di uno o entrambi i test.

§ se non eseguita colposcopia contestuale al co-testing a 6 mesi, a fronte di riscontro di citologica ASC-H + si procede a colposcopia immediata.



Linee guida condivise per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina.

Raccomandazioni per la gestione delle donne in follow-up post trattamento per CIN2 e CIN3

POSSIBILI CONSEGUENZE:

- ❖ **riduzione degli invii a colposcopia a 6 mesi** in conseguenza alla diminuzione di falsi positivi
- ❖ Ottimizzazione follow up
- ❖ necessità di implementare una **comunicazione mirata** per le donne con HPV positivo non persistente

G M. 55 anni

- In menopausa dal 2020
- Anamnesi muta per patologie di rilievo
- Fumatrice 5 sigarette elettroniche/die



shutterstock.com - 194682983

- 06/2021 eseguita escissione con ansa diatermica con esito istologico CIN3
- 02/2022 al I controllo post trattamento HPV e Pap test negativi ,
quadro colposcopico con GSC visibile, normale , Conclusione: co test a 12 mesi
- 08/2023 HPV positivo pap test negativo
- 09/2023 colposcopia GSC non visibile, eseguito curettage cc con EI negativo
- Conclusione: Co test a 6 mesi
- 09/2024 HPV + pap test negativo
- 11/2024 colposcopia GSC non visibile, eseguito curettage canale
cervicale EI negativo per atipie
- Conclusione co test a 6 mesi

Gestione Lesioni CIN2

- **Diagnosi istologica frequente**
- **spesso lesioni focali e/o in donne < 30 anni**
- Il PDT Regionale prevede invio a trattamento
- **Dibattito** sul possibile ruolo della «sorveglianza attiva»

Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis

K.Tainio et al BMJ 2018, 360

Table 1 | Pooled rates of regression, persistence, and progression of CIN2 treated with active surveillance

Analysis	6 months			12 months			24 months		
	Regression	Persistence	Progression	Regression	Persistence	Progression	Regression	Persistence	Progression
Main analysis*:									
No of studies; n/N†	7; 139/328	5; 96/278	5; 42/278	13; 300/628	9; 110/414	13; 131/834	11; 819/1470	8; 334/1257	9; 282/1445
Summary % (95% CI; I ²)	52 (36 to 68; 85)	34 (29 to 40; 0)	13 (8 to 20; 42)	46 (36 to 56; 81)	29 (17 to 43; 85)	14 (9 to 20; 75)	50 (43 to 57; 77)	32 (23 to 42; 82)	18 (11 to 27; 90)
Strict outcome assessment‡:									
No of studies; n/N	4; 100/257	4; 91/257	-	10; 177/426	6; 71/212	-	6; 161/314	2; 34/72	-
Summary % (95% CI; I ²)	50 (26 to 73; 91)	35 (29 to 41; 0)	-	42 (31 to 53; 78)	32 (15 to 52; 88)	-	50 (43 to 58; 40)	47 (36 to 59; 98)	-
Low risk of bias:									
No of studies; n/N	4; 73/121	3; 33/100	3; 9/100	6; 82/16	5; 45/149	6; 66/380	5; 653/1176	3; 275/1049	3; 181/1049
Summary % (95% CI; I ²)	60 (50 to 70; 20)	33 (24 to 43; 0)	9 (4 to 15; 0)	48 (34 to 63; 60)	30 (10 to 56; 89)	17 (12 to 21; 5)	45 (33 to 58; 88)	35 (21 to 51; 89)	20 (12 to 30; 76)
Prospective studies:									
No of studies; n/N	4; 73/121	3; 33/100	3; 9/100	9; 163/390	5; 52/176	8; 81/567	5; 195/370	2; 46/164	3; 46/259
Summary % (95% CI; I ²)	60 (50 to 70; 20)	33 (24 to 43; 0)	9 (4 to 15; 0)	42 (30 to 54; 81)	28 (10 to 50; 87)	14 (7 to 22; 80)	52 (43 to 61; 68)	27 (20 to 34; 97)	17 (10 to 27; 69)
Aged <30 years:									
No of studies; n/N	3; 63/205	3; 74/205	3; 37/205	6; 182/349	5; 63/254	6; 47/349	4; 638/1069	2; 226/938	3; 163/1033
Summary % (95% CI; I ²)	38 (21 to 57; 76)	36 (29 to 43; 0)	18 (12 to 23; 0)	51 (40 to 63; 71)	31 (15 to 49; 82)	9 (2 to 20; 84)	60 (57 to 63; 0)	23 (20 to 26; 97)	11 (5 to 19; 67)

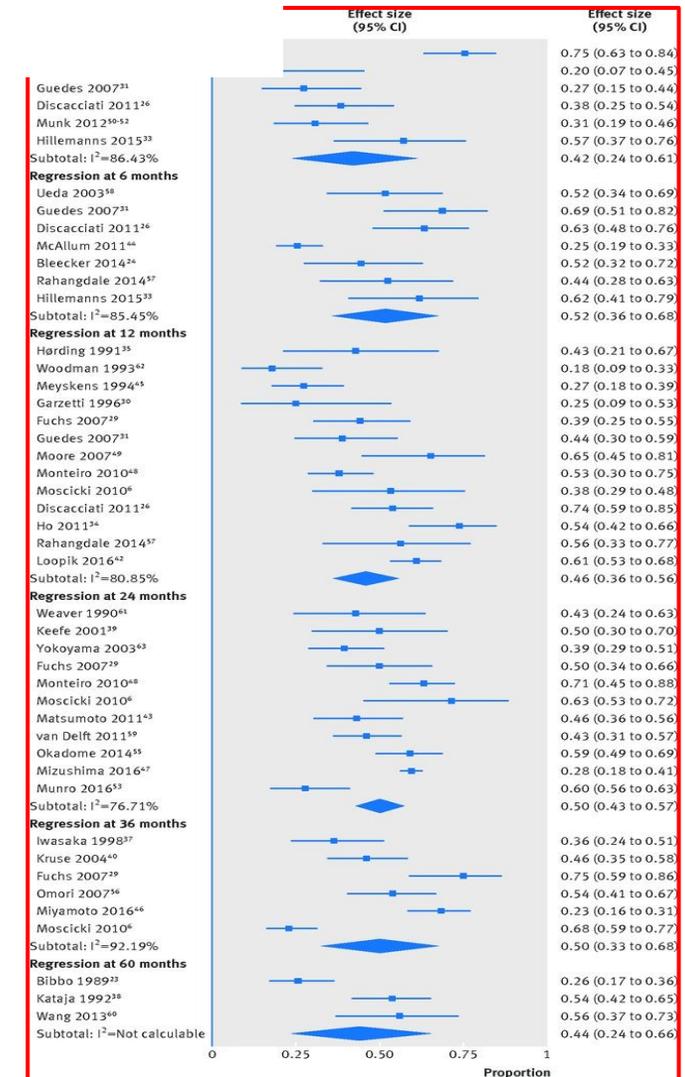
Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis

RISULTATI

✓ La **regression rate** è risultata **elevata** al follow up:

- a 12 mesi 46% (13 studi 300/628 donne, 95% confidence interval)
- a 24 mesi 50% (11 studi, 819/1470 donne)

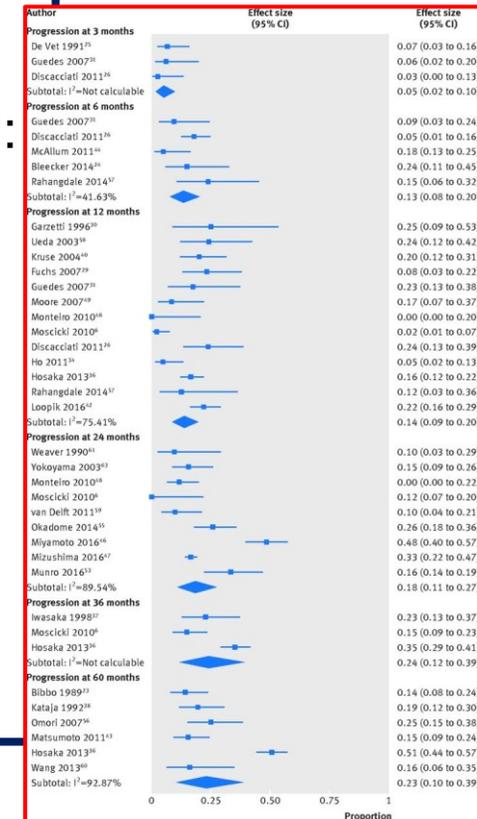
✓ Nelle donne < 30 aa la regression rate a 24 mesi è risultata aggiorre 60% con un picco al 70% a 36 mesi



Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis

RISULTATI

- ✓ La **progression rate** è risultata **direttamente proporzionale alla durata del FU**:
 - 5% a 3 mesi (3 studi 7/133 donne)
 - 14% a 12 mesi (13 studi, 131/834 donne)
 - 18% a 24 mesi (9 studi, 282/1445 donne)
- ✓ Su 3160 donne incluse negli studi sono stati riscontrati
 - 15 casi di adenoK in situ (0.5%)
 - 15 casi di K invasivo di cui 13 in stadio 1A1 e 2 in stadi più avanzati

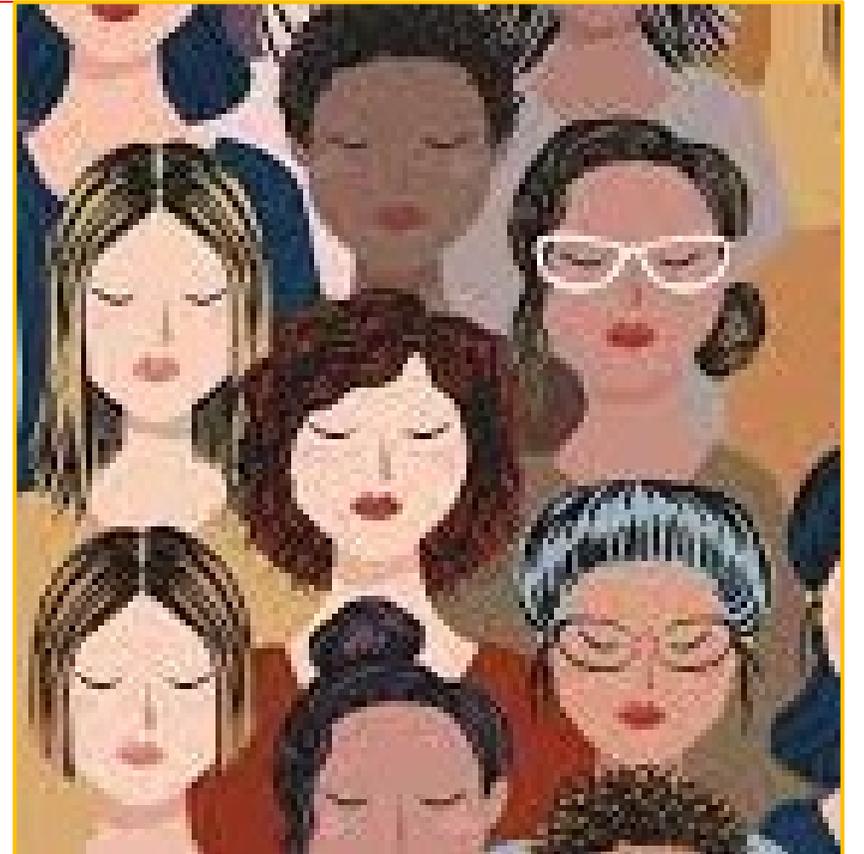


Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis

- ❖ le donne **HPV 16/18 negative** al baseline presentavano un **rischio di progressione** a 24 mesi **molto basso** (dal 3 al 5%)
- ❖ mentre le donne HPV 16/18 positive al baseline presentavano un rischio di Progressione a 24 mesi più alto (dal 21 al 25%)

Genotipizzazione nella gestione lesioni CIN2

- riduzione over treatment in particolare nelle donne più giovani
- necessità di follow up mirati
- compliance della donna



M. S. 27 anni

- Anamnesi muta per patologie di rilievo, non fumatrice
- PARA 0000
- Vaccino bivalente a 11 aa

- 12/2022 PAP test screening ASCUS HR-HPV +

- 01/2023 colposcopia GSC visibile ANTZ1 per presenza di piccola area aceto bianca ore 5-6
- Eseguita biopsia mirata con EI CIN 2
- Conclusione: invio trattamento escissionale

- 04/2023 eseguito trattamento escissionale con ansa diatermica con EI CIN1

- 11/2023 FU co test negativo, colposcopia normale



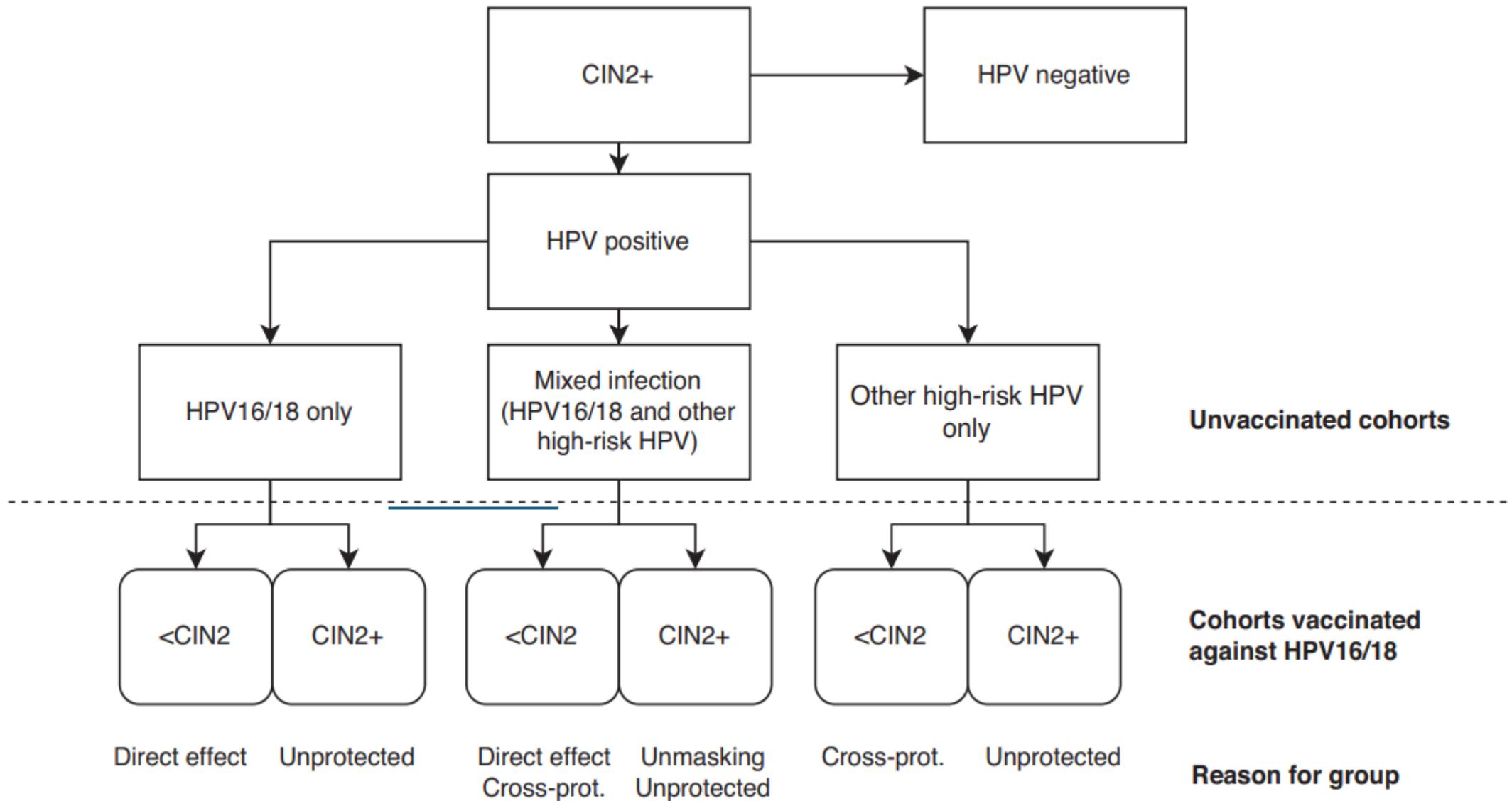
Predictable changes in the accuracy of human papillomavirus tests after vaccination: review with implications for performance monitoring in cervical screening

Matejka Rebolj ¹✉, Adam R. Brentnall^{2,4} and Kate Cuschieri ^{3,4}

Potenziati effetti della vaccinazione

- protezione diretta vs lesioni HPV 16-18 correlate
- immunità di gregge
- cross protection
- viral e clinical unmasking

April 2024 British Journal of Cancer



Predictable changes in the accuracy of human papillomavirus tests after vaccination: review with implications for performance monitoring in cervical screening

Matejka Rebolj ¹✉, Adam R. Brentnall^{2,4} and Kate Cuschieri ^{3,4}

CONCLUSIONS

In summary, HPV test performance in vaccinated cohorts is likely to differ from that in unvaccinated cohorts due to the direct protective effect against HPV16/18; and cross-protection, viral unmasking, and clinical unmasking affecting the epidemiology of non-16/18 high-risk HPV genotypes. We outlined the likely

Linee guida condivise per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina.

Raccomandazioni sul tema dei biomarcatori nello screening cervicale con test HPV

Raccomandazioni pubblicate nel Sistema Nazionale Linee Guida

Roma, 29 agosto 2024

GISCI in collaborazione con AIO, AOGOI, SIAPEC-IAP, SICI, SICPCV, SIGO, SItI, SIV-ISV

Linee guida condivise per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina.

Raccomandazioni per l'utilizzo di biomarcatori nello screening cervicale con test

HPV

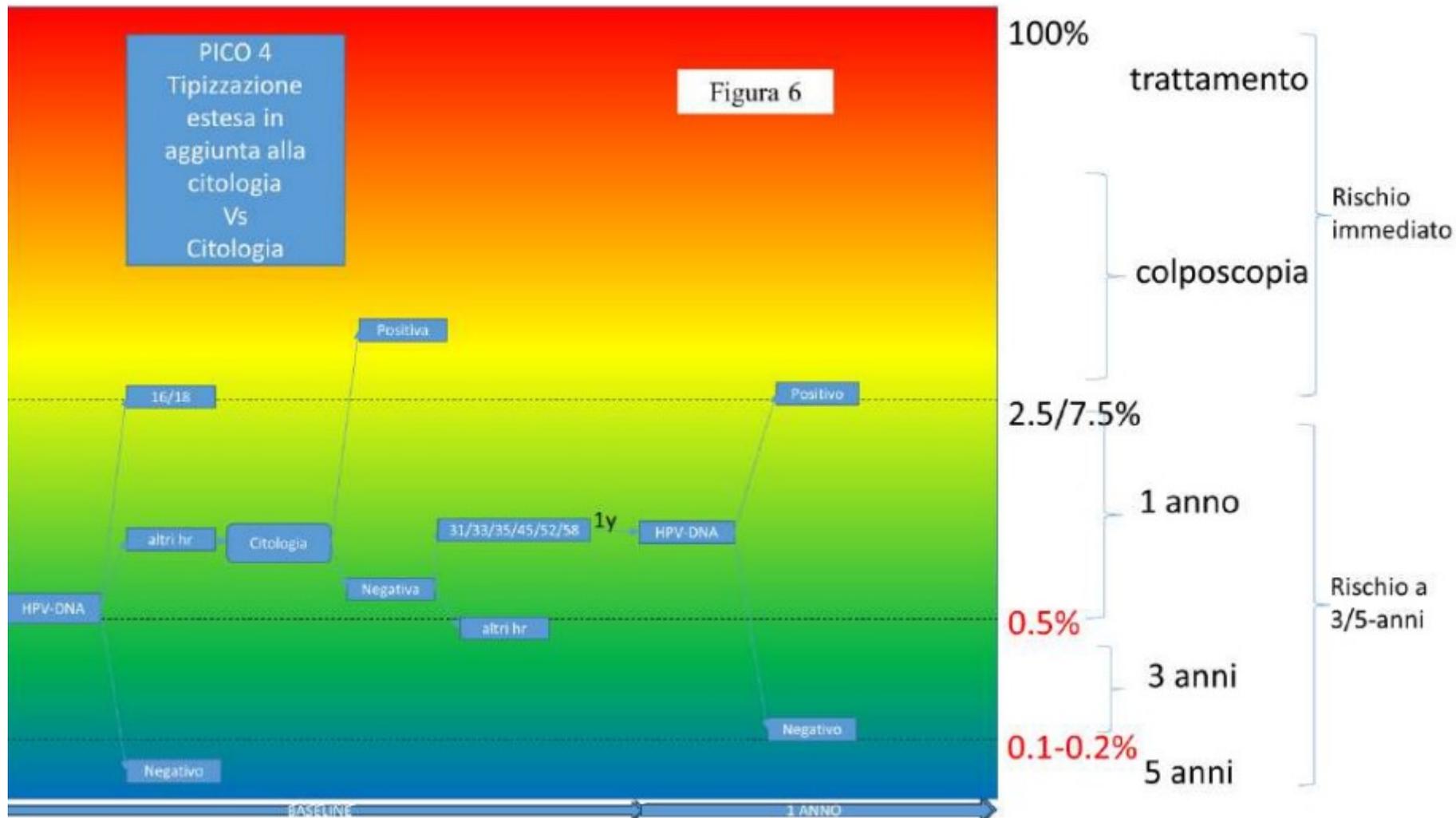
1. Le donne HPV+/trriage-negative che ad un anno ripetono il test HPV possono andare incontro a triage se ancora HPV-positive; al controllo a due anni devono essere inviate in colposcopia se HPV-positive, indipendentemente dalla citologia. Questa opzione di gestione era già presente nelle linee guida Europee, ma non adottata in Italia. Si ottiene una piccola riduzione delle colposcopie, ma comporta un tempo di attesa più lungo da parte della donna prima di avere una decisione definitiva sull'approfondimento da effettuare.
2. L'espressione delle proteine p16/ki67 (doppia colorazione) può essere utilizzata come triage al posto della citologia. Comporta un aumento dei costi e un piccolo aumento delle lesioni individuate immediatamente.
3. La tipizzazione parziale con invio in colposcopia delle donne con infezione HPV16 e/o HPV18 indipendentemente dalla citologia può essere adottata, tenendo presente che comporta un piccolo aumento dell'invio totale in colposcopia.
4. La tipizzazione estesa in aggiunta alla citologia e/o al doppia colorazione p16/ki67, con invio a tre anni delle donne negative al test morfologico (citologia o p16/ki67) e positive solo per genotipi a basso potenziale oncogeno (HPV39, HPV51, HPV56, HPV59, HPV66, HPV68), è la strategia più vantaggioso in termini di riduzione di colposcopie e di potenziale sovratrattamento e ritenuto dal panel sufficientemente sicuro.

Linee guida condivise per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina.

Raccomandazioni per l'utilizzo di biomarcatori nello screening cervicale con test

Genotipizzazione parziale

HPV

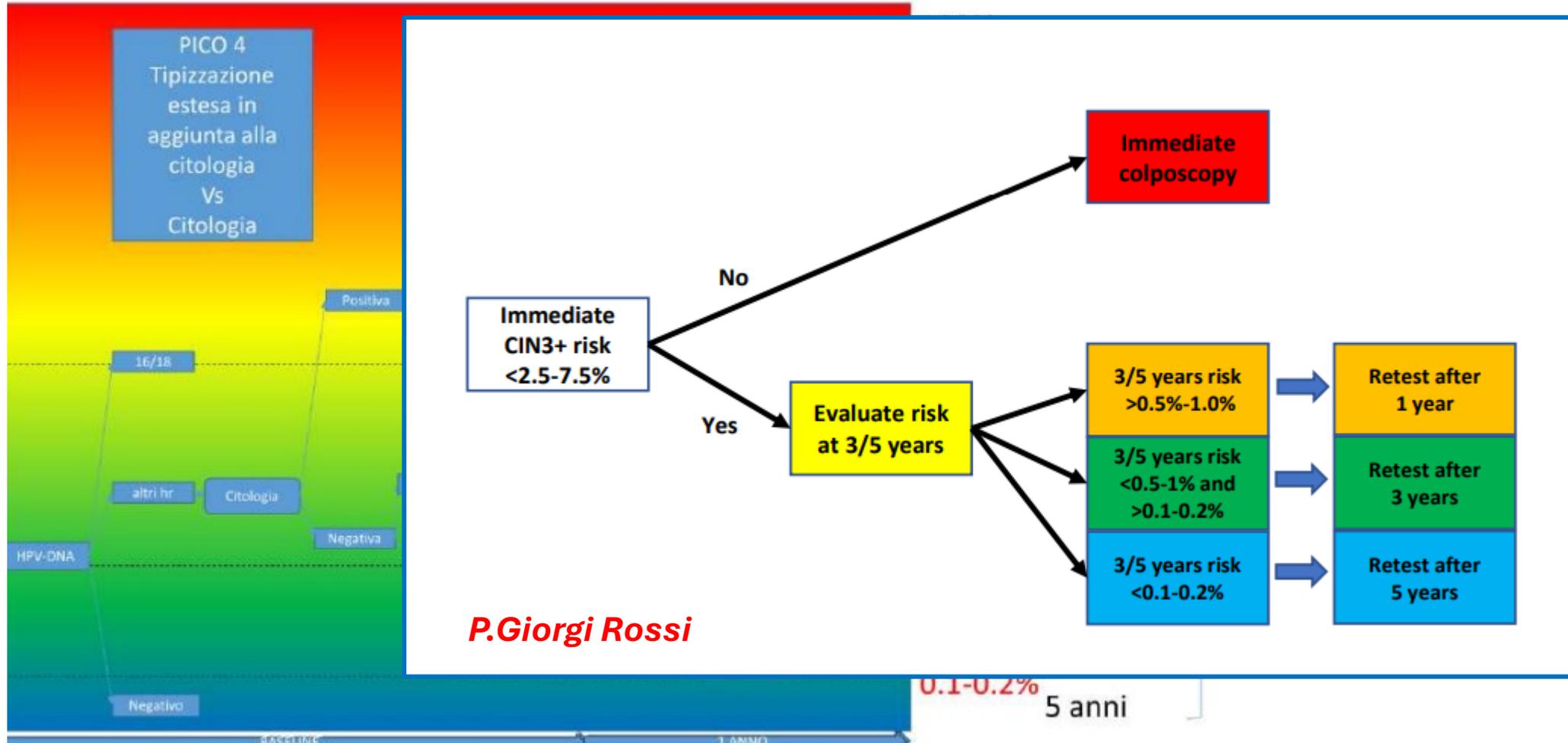


Linee guida condivise per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina.

Raccomandazioni per l'utilizzo di biomarcatori nello screening cervicale con test

HPV

Genotipizzazione estesa



Linee guida condivise per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina.

Raccomandazioni per l'utilizzo di biomarcatori nello screening cervicale con test

HPV

Genotipizzazione estesa

- ❖ deintensificazione dei richiami nelle donne con HPV a basso potenziale oncogeno
- ❖ riduzione di falsi positivi e over treatment
- ❖ riduzione del disagio alle donne per colposcopie ripetute nel tempo
- ❖ gestione della comunicazione alle donne



shutterstock.com - 194682983

- A.P. 58 anni
- In anamnesi ipertensione e ipercolesterolemia in tp, ex fumatrice
 - PARA 2103 2 pregressi tagli cesarei

 - Storia di screening: dal 2018 HPV + Pap test negativo

 - Nel 2019 , 2022 e 2024 eseguite colposcopie con GSC non visibile, zona T normale
 - Studio del canale cervicale mediante curettage con EI negativo

Possibile impatto della genotipizzazione



- percorsi differenziati risk based
- invio a colposcopia donne a più alto rischio
- intervalli di richiamo più lunghi per le donne a basso rischio
- impatto sull'accuratezza della colposcopia ?



SFIDE PER IL CLINICO

- ❖ Conoscere e comprendere il cambiamento
- ❖ Padroneggiare i nuovi percorsi

IMPORTANZA della FORMAZIONE !!!

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE EMILIA-ROMAGNA



2025
SEMINARI
REGIONALI

PROGRAMMA

SETTORE PREVENZIONE
COLLETTIVA E SANITA'
PUBBLICA DELLA REGIONE
EMILIA-ROMAGNA IN
COLLABORAZIONE CON AUSL
DELLA ROMAGNA

LA QUALITÀ IN
COLPOSCOPIA
NELLO SCREENING
CERVICALE DELLA
REGIONE EMILIA-ROMAGNA

24 gennaio 2025

AULA MAGNA - VIALE ALDO MORO 30, BOLOGNA

SFIDE PER IL CLINICO

Saper comunicare il cambiamento alle donne



la sfida comunicativa nello screening cervicale

8 aprile 2025

Aula Magna Ospedale Maggiore di Bologna



