

Recomandările europene pentru asigurarea calității în screeningul cancerului de col uterin

Ediția a doua - suplimente

Sprijinul financiar a fost oferit de Programul de sănătate publică al Uniunii Europene (proiectul nr. 2006 322, European Cooperation on Development and Implementation of Cancer Screening and Prevention Guidelines [ECCG]).

Opiniile exprimate în acest document sunt cele ale autorilor și nu reflectă neapărat poziția oficială a Comisiei Europene. Nici Comisia Europeană, nici o altă organizație, nici o persoană care acționează singură sau în numele altora, nu pot fi făcute responsabile pentru orice utilizare care poate fi făcută din informațiile din acest document.

Mulțumiri speciale se datorează personalului IARC din Grupurile de asigurare a calității, screening și comunicare care au furnizat asistență tehnică și editorială.

Recomandările europene pentru asigurarea calității în screeningul cancerului de col uterin

**Ediția a doua
Suplimente**

Editors

A. Anttila
M. Arbyn
H. De Vuyst
J. Dillner
L. Dillner
S. Franceschi
J. Patnick
G. Ronco
N. Segnan
E. Suonio
S. Törnberg
L. von Karsa

Adresa de corespondență

Dr Lawrence von Karsa
Quality Assurance Group
International Agency for Research on Cancer
150 cours Albert Thomas
F-69372 Lyon cedex 08
France
Tel: +33 (0)4 72 73 84 85
Fax: +33 (0)4 72 73 85 75
Email: KarsaL@iarc.fr

Autori, colaboratori, editori și recenzori

Ahti Anttila, Mass Screening Registry / Finnish Cancer Registry
Helsinki, Finland

Marc Arbyn, Belgian Cancer Centre / Unit of Cancer Epidemiology, Scientific
Institute of
Public Health, Brussels / Belgium

Christine Bergeron, Laboratory Cerba
Cergy Pontoise, France

Jack Cuzick³, Wolfson Institute of Preventive Medicine, Queen Mary University
of London
London, United Kingdom

Hugo De Vuyst, International Agency for Research on Cancer
Lyon, France

Joakim Dillner⁴, Karolinska Institutet, Department of Medical Epidemiology &
Biostatistics
Stockholm, Sweden

Lena Dillner⁵, Karolinska University Hospital, Department of Infectious Diseases
Stockholm, Sweden

Simon Ducarroz, International Agency for Research on Cancer
Lyon, France

Silvia Franceschi, International Agency for Research on Cancer
Lyon, France

Paolo Giorgi Rossi⁶, Epidemiology Unit, AUSL Reggio Emilia, and
Arcispedale S. Maria Nuova, IRCCS, Reggio Emilia, Italy

Christian Herrmann, Cancer Registry St. Gallen-Appenzell
St. Gallen, Switzerland

Rebecca Howell-Jones, Oxford Deanery School of Public Health
Oxford, United Kingdom

Daniel Levy-Bruhl, French Institute for Public Health Surveillance
Saint-Maurice, France

Tracy Lignini, International Agency for Research on Cancer
Lyon, France

C.J.L.M. Meijer⁷ VU University Medical Center
Amsterdam, The Netherlands

Florian Nicula, The Oncology Institute "Prof. Dr. Ion Chiricuta"
Cluj-Napoca, Romania

Pekka Nieminen⁸, Helsinki University Central Hospital,
Helsinki, Finland

Julietta Patnick, Public Health England
Sheffield, United Kingdom

Maja Primic-Zakelj, Institute of Oncology
Ljubljana, Slovenia

Guglielmo Ronco⁹, CPO Piemonte and City of Health and Science of Turin
Turin, Italy

Nereo Segnan, CPO Piemonte and City of Health and Science of Turin
Turin, Italy

Dominique Sighoko, Rush University
Chicago, United States of America

P.J.F. Snijders¹⁰, VU University Medical Center
Amsterdam, The Netherlands

Eero Suonio, International Agency for Research on Cancer
Lyon, France

Sven Törnberg, Stockholm Regional Cancer Centre
Stockholm, Sweden

Piret Veerus, National Institute for Health Development
Tallinn, Estonia

Lawrence von Karsa, International Agency for Research on Cancer
Lyon, France

Literature Group¹¹

Silvia Minozzi, CPO Piemonte and City of Health and Science of Turin
Turin, Italy

Paola Armaroli, CPO Piemonte and City of Health and Science of Turin
Turin, Italy

Rita Banzi, IRCCS-Mario Negri Institute for Pharmacological Research
Milan, Italy

Cristina Bellisario, CPO Piemonte and City of Health and Science of Turin
Turin, Italy

Nereo Segnan, CPO Piemonte and City of Health and Science of Turin
Turin, Italy

Prefață

2015 marchează a 30-a aniversare a acțiunii UE în domeniul cancerului - o problemă prioritară de lungă durată pentru politicile în domeniul sănătății publice UE. Recomandarea Consiliului din 2003 privind screeningul cancerului este o etapă importantă în activitățile la nivelul UE în domeniul cancerului. Această recomandare stabilește principiile celor mai bune practici în depistarea precoce a cancerului și invită toate statele membre să ia măsuri comune pentru punerea în aplicare a programelor naționale de screening populațional pentru cancerul de sân, col uterin și colorectal, cu asigurarea calității corespunzătoare la toate nivelurile.

Pentru a asista statele membre în screeningul cancerului, Comisia a publicat Ghidurile Europene pentru asigurarea calității în screeningul cancerului de col uterin, cancerului de sân și al cancerului colorectal.

S-au obținut realizări considerabile în ceea ce privește screeningul cancerului ca urmare a activităților coordonate la nivelul UE pentru a sprijini statele membre în implementarea programelor naționale de screening pentru cancer și prin urmare, finalizarea suplimentelor la ediția a II-a a Ghidurilor europene pentru asigurarea calității în screeningul cervical este o etapă suplimentară pentru screeningul și diagnosticul de înaltă calitate al cancerului. Luând în considerare evoluțiile recente în domeniul cancerului de col uterin, această publicație ilustrează rolul pe care UE îl poate juca pentru a reduce inegalitățile și pentru a îmbunătăți sănătatea cetățenilor săi.

Aș dori să mulțumesc Agenției Internaționale de Cercetare a Cancerului, precum și tuturor contribuitorilor implicați în acest proiect pentru contribuția lor valoroasă la această publicație.

John F. Ryan
Director
Public Health, DG Health and Food Safety
European Commission
Brussels

Preambul

Prezentele Suplimente la cea de-a doua ediție a ghidurilor europene pentru asigurarea calității în screeningul cancerului de col uterin au fost dezvoltate într-o perioadă de tranziție când testarea primară pentru

tipurile de virus papilom uman oncogen (HPV) și vaccinarea împotriva infecției cu tipurile HPV care provoacă majoritatea cazurilor de cancer de col uterin au devenit abordări complementare ale prevenirii cancerului de col uterin în Europa. Prin concentrarea pe subiectele de bază ale asigurării calității în testarea HPV primară, organizarea de programe de screening bazate pe HPV și citologie și implementarea programelor de vaccinare anti HPV, suplimentele pun bazele dezvoltării ulterioare a Ghidurilor europene complete în următorii ani.

Volumul original al celei de-a doua ediții a fost publicat în 2008. Mulți dintre contributori au colaborat la pregătirea suplimentelor actuale. În această prezentare dorim să mulțumim și să aducem un omagiu dedicării tuturor contribuitorilor actuali și precedenți la orientările europene.

Bruxelles, Helsinki, Londra, Lyon, Stockholm și Torino în martie 2015

Ahti Anttila

Mass Screening Registry
Finnish Cancer Registry
Unioninkatu 22
FI-00130 Helsinki / Finland

Marc Arbyn

Belgian Cancer Centre / Unit of Cancer Epidemiology
Scientific Institute of Public Health
J. Wytsmanstraat 14
1050 Brussels / Belgium

Hugo De Vuyst

Prevention and Implementation Group
Section of Early Detection and Prevention
International Agency for Research on Cancer
150 cours Albert Thomas
69008 Lyon / France

Joakim Dillner

Department of Laboratory Medicine and
Department of Medical Epidemiology and Biostatistics
Huddinge campus F56
Karolinska Institutet
17176 Stockholm / Sweden

Lena Dillner

Department of Infectious Diseases
Karolinska University Hospital
14186 Stockholm / Sweden

Silvia Franceschi

Infections and Cancer Epidemiology Group
Section of Infections
International Agency for Research on Cancer
150 cours Albert Thomas
69008 Lyon / France

Julietta Patnick

NHS Cancer Screening Programmes
Directorate of Health and Wellbeing
Public Health England
Fulwood House
Old Fulwood Rd
Sheffield S10 3TH/ United Kingdom

Guglielmo Ronco

Cancer Screening Dept. & Cancer Epidemiology Unit
Center for Epidemiol. & Prevent. in Oncology, CPO Piedmont
University Hospital Città della Salute e della Scienza
via S. Francesco da Paola 31
10123 Turin / Italy

Nereo Segnan

Cancer Screening Dept. & Cancer Epidemiology Unit
Center for Epidemiol. & Prevent. in Oncology, CPO Piedmont
University Hospital Città della Salute e della Scienza
via S. Francesco da Paola 31
10123 Turin / Italy

Eero Suonio

Quality Assurance Group
Section of Early Detection and Prevention
International Agency for Research on Cancer
150 cours Albert Thomas
69008 Lyon / France

Sven Törnberg

Department of Cancer Screening
Stockholm Regional Cancer Centre
PO Box 6909
10239 Stockholm / Sweden

Lawrence von Karsa

Quality Assurance Group
Section of Early Detection and Prevention
International Agency for Research on Cancer
150 cours Albert Thomas
69008 Lyon/France

Rezumat

Autori

L. von Karsa
M. Arbyn
H. De Vuyst
J. Dillner
L. Dillner
S. Franceschi
J. Patnick
G. Ronco
N. Segnan
E. Suonio
S. Törnberg
A. Anttila

În cele douăzeci și opt de state membre ale Uniunii Europene (UE), apar anual aproximativ 34.000 de noi cazuri de cancer de col uterin și 13.000 de decese din cauza bolii (Ferlay et al. 2013). În ciuda progreselor semnificative din Europa în ultimele decenii în reducerea poverii cancerului de col uterin, ratele de deces atribuite bolii sunt încă mari în multe dintre „noile” state membre care s-au alăturat UE după 2003: estimări ale ratelor anuale standardizate pe vârstă la 100.000 de femei din Ungaria (6,9), Republica Slovacă (6,9), Polonia (7,4), Letonia (8,2), Bulgaria (8,8) și Lituania (9,8) sunt de cinci până la șapte ori mai mare în România (14,2) de zece ori mai mare decât în Finlanda (1,4) și Malta (1,2), statele membre ale UE cu cele mai mici rate în 2012. Rata de incidență a standardizată pe vârste a cancerul cervical dezvăluie o imagine similară. Gradientul actual de 10 ori al ratei mortalității cancerului de col uterin în rândul statelor membre ale UE reflectă în mare măsură absența persistentă sau implementarea inadecvată a programelor de screening de cancer de col uterin la mai mult de zece ani după programele de screening organizat populațional și urmând ghidurile europene de asigurare a calității au fost recomandate în unanimitate de către miniștrii Sănătății din UE (Consiliul Uniunii Europene 2003).

Asigurarea calității urmărește să asigure că un efort duce la rezultatul pentru care a fost destinat; acest fapt este deosebit de important pentru sistemele complexe, cum ar fi programele de screening proiectate pentru a reduce povara cancerului în populație (von Karsa și colab. 2013b). Cea de-a doua ediție a Recomandărilor europene pentru asigurarea calității în screeningul cancerului de col uterin (Arbyn și colab. 2008, vezi și Arbyn et al.2010) a fost publicată în urmă cu șapte ani. Necesitatea clară și continuă de a îmbunătăți implementarea programelor de screening pentru depistarea cancerului cervical în UE subliniază importanța re-accentuării recomandărilor europene prin publicarea prezentelor suplimentelor la cea de-a doua ediție. Suplimentele au fost dezvoltate într-o perioadă de tranziție. Vaccinarea fetelor și, eventual, și a băieților în viitor împotriva tipurilor de virus papilom uman (HPV) care provoacă aproximativ șaptezeci la sută din cancerul de col uterin a devenit o opțiune suplimentară, complementară de prevenire a cancerului de col uterin, al cărui impact principal va apărea în câteva decenii, în momentul în care fetele vaccinate în prezent vor ajunge la treizeci și patruzeci de ani. În plus, citologia¹ nu mai este singurul test potrivit pentru a fi utilizat în screeningul cancerului de col uterin în UE. Evidențele prezentate în primul dintre prezentele suplimente arată că testarea

¹ Citologie cervicală convențională cu colorare Papanicolaou (frotiu Papanicolau) și citologia pe bază de lichid (LBC) sunt teste de screening bazate pe dovezi care îndeplinesc cerințele Recomandării Consiliului cu privire la Screeningul de cancer din 2 decembrie 2003, dacă este efectuat în conformitate cu liniile directoare europene pentru asigurarea calității în screeningul cancerului de col uterin. Elementele aplicabile din Recomandarea Consiliului din 2 decembrie 2003 sunt 1 (a) pentru citologia cervicală convențională cu colorare Papanicolaou (frotiu de Pap) și 1 (a) în combinație cu 6 (e) pentru citologie cervicală pe bază de lichid (LBC) validată (a se vedea anexa 2).

Testele primare pentru HPV oncogenic cu teste validate îndeplinesc, de asemenea, cerințele Recomandării Consiliului din 2 decembrie 2003 pentru testele de screening bazate pe dovezi, cu condiția ca recomandările din suplimentele 1 și 2 la a doua ediție a recomandărilor europene pentru asigurarea calității în screeningul cancerului de col uterin să fie îndeplinite. Elementele aplicabile din Recomandarea Consiliului sunt 6 (c) și 6 (e) (a se vedea anexa 2)

primară pentru HPV oncogenic² îndeplinește cerințele pentru testele de screening bazate pe dovezile stabilite în Recomandările Consiliului, cu condiția ca programele de screening ale cancerului de col uterin să respecte recomandările pentru asigurarea calității publicată în a doua ediție a Ghidurilor Europene și în prezentele suplimente.

O importanță deosebită o reprezintă recentele dovezi din studiilor europene randomizate efectuate în a doua rundă care arată un efect mai pronunțat al screeningului cervical folosind testarea primară HPV comparativ cu screeningul bazat pe citologie (Ronco și colab. 2014, Arbyn și colab., 2012). Având în vedere dovezile pentru eficacitatea îmbunătățită a screeningului primar HPV, care este explicat în primul supliment, factorii de decizie, militanții, profesioniștii și femeile din UE se confruntă din ce în ce mai mult cu problema dacă este sau nu cazul, iar dacă da, modul în care aceste noi evoluții ar trebui integrate în abordări cu mai mult succes pentru controlul cancerului de col uterin în Europa, atât pentru femeile afectate, cât și pentru populație în ansamblu. Prin concentrarea pe subiectele de bază ale testării primare HPV în primul supliment (Ronco și colab. 2015), organizarea programelor de screening bazate pe HPV și pe citologie în al doilea supliment (Anttila și colab. 2015a) și punerea în aplicare a programelor de vaccinare împotriva HPV în al treilea supliment (De Vuyst et al. 2015), publicarea comună a acestor suplimente își propune să ofere răspunsuri adecvate la aceste întrebări importante și pentru a pune bazele dezvoltării ulterioare a recomandărilor europene cuprinzătoare în următorii ani.

Formatul publicării

Suplimentele sunt prezentate într-un volum comun, inclusiv 62 de recomandări principale și concluzii, pentru care puterea evidențelor și recomandările respective sunt clasificate în funcție de format definit. Recomandările respective sunt prezentate la începutul fiecărui supliment iar adnotările lor indică locurile din textul următor unde se află evidențele și justificările referitoare la fiecare recomandare sunt explicate, inclusiv referințe încrucișate la alte suplimente, mențiuni și recomandări. Acest lucru permite cititorului să examineze rapid conținutul cheie al suplimentelor și să identifice locurile din volum care ar putea fi de interes pentru lectură ulterioară. În plus în fiecare supliment sunt prezentate unele declarații cu caracter consultativ considerate a fi bune practici, dar nu suficient de importante pentru a fi clasificate formal.

Metodologie

Pentru a dezvolta recomandările bazate pe dovezi, abordarea utilizată pentru recomandările europene pentru asigurarea calității în screeningul și diagnosticarea cancerului colorectal

² HPV oncogenic se referă la cele 13 tipuri de HPV cu risc înalt (hrHPV): 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 și 68. Acestea includ cele 12 tipuri de HPV clasificate în prezent drept cancerigene pentru om și un tip (68) clasificate ca probabil cancerigen la om în seria monografică IARC (Bouvard et al. 2009; IARC 2012). Cu excepția cazului în care este astfel indicat, termenii *testare primară HPV* și *screening primar HPV* utilizați în acest supliment se referă la testarea HPV efectuată cu sisteme bazate pe teste ADN de hrHPV validate. HPV oncogen induce și alte tipuri de cancer decât cele ale cancerului colului uterin, cum ar fi cancerul vulvar, vaginal, anal și orofaringian.

(Minozzi et al. 2012) a fost adoptată și ușor modificată pentru a ține cont de subiectul și perioada de timp diferite a prezentului proiect. Un grup multidisciplinar de autori și editori cu experiență în asigurarea calității la nivelul screeningul cancerului colului uterin, implementarea programului și elaborarea de ghiduri au colaborat cu un grup format din epidemiologi cu expertiză specială în domeniul screeningului cancerului de col uterin și în revizuirea sistematică a literaturii. Experții în vaccinarea împotriva HPV au fost, de asemenea recrutați pentru a participa la proiect împreună cu ceilalți editori, autori și recenzori. Grupul de literatură a extras, evaluat și sintetizat în mod sistematic publicații relevante care se ocupă de screeningul cancerului de col uterin și vaccinare folosind întrebări clinice definite de autori și editori. Întrebările clinice au fost elaborat conform metodei Pacient-Intervenție-Comparație-Rezultate-Studiu (PICOS) (Richardson și colab., 1995, Greenhalgh 1997, O'Connor, Green și Higgins 2008), care a fost ușor modificată luând în considerare obiectivul de screening pentru a reduce povara bolii la populație.

Căutările bibliografice pentru majoritatea întrebărilor clinice au fost limitate la perioada de timp din ianuarie 2000 până la martie 2012 și au fost realizate pe bazele de date Medline, și în multe cazuri, de asemenea, pe Embase și Cochrane. Au avut prioritate recenziile recente. Căutări suplimentare au fost efectuate cu restricții de dată sau începând înainte de 2000 dacă autorii sau editorii care au fost experți în domeniu știu că există articole relevante publicate înainte de 2000. Acolo unde nu existau date observaționale disponibile, rezultatele simulate de modele matematice și opinia experților au fost acceptate ca fiind nivelul cel mai scăzut al dovezilor. Articole de calitate adecvată, recomandate de autori datorită relevanței lor clinice au fost, de asemenea, incluse, în special în perioada de timp după martie 2012 și până în decembrie 2014 înainte de finalizarea editării finale a manuscriselor care au început în iulie 2014. Preliminar versiunile suplimentelor de proiecte au fost revizuite în mod repetat în cadrul întâlnirilor și discuțiilor multidisciplinare la care au participat autori, editori și membri ai grupului de literatură. Înainte de finalizare și revizuire de către grupul complet de editori, proiectele de manuscrise au fost revizuite intens de redactorii selectați și / sau experți externi.

Comitetul de redacție a fost responsabil pentru formularea finală a suplimentelor și clasificarea dovezilor și forța recomandărilor. Nivelul dovezilor și puterea fiecăreia recomandările clasificate sunt indicate folosind scalele ușor modificate adoptate pentru Recoamndările europene pentru asigurarea calității în screeningul cancerului colorectal (Segnan, Patnick și von Karsa 2010; Minozzi, Armaroli & Segnan 2012); Vezi mai jos:

Clasificarea recomandărilor și a evidențelor de support :

Pentru nivelul evidențelor ;

- I Multiple studii controlate randomizate (RTC) cu dimensiunea adecvată a eșantionului sau recenzii sistematice (SR) ale ECR, ținând cont de eterogenitate
- II Un studiu RTC cu dimensiune adecvată a eșantionului sau unul sau mai multe RTC cu dimensiuni mici ale eșantioanelor

- III Studii de cohortă prospective sau recenzii sistematice ale studiilor de cohortă; pentru întrebări diagnostice de acuratețe, studii secționale cu verificare după un standard de referință
- IV Studii retrospective de caz-control sau recenzii sistematice ale studiilor de control de caz, analize de tendință
- V Serii de cazuri ; studii înainte / după, fără grup de control, sondaje transversale
- VI Opinii ale experților

Pentru puterea recomandării respective:

- A Intervenție puternic recomandată pentru toți pacienții sau persoanele vizate
- B Intervenția este recomandată
- C Intervenția trebuie luată în considerare, dar cu incertitudine cu privire la impactul acesteia
- D Intervenția nu este recomandată
- E Intervenția este puternic contraindicată

Screening pentru cancerul de col uterin cu testare primară pentru papilomavirus uman

Primul dintre prezentele suplimente (Ronco și colab. 2015) vizează informarea factorilor de decizie europeni și a specialiștilor în sănătate publică și orice alte părți interesate cu privire la problemele critice care ar trebui să fie luate în considerare în cântărirea beneficiului potențial și a riscurilor programelor de screening cervical bazate pe testare primară HPV. Acesta include 36 de recomandări principale și concluzii referitoare la caracterul adecvat testelor primare HPV pentru utilizare în screeningul cancerului de col uterin. Mesaje cheie și subiecte abordate în supliment includ lipsa unui beneficiu adecvat al co testării și vârsta corespunzătoare a grupului țintă și intervalul pentru testarea primară HPV. Protocoale de management pentru femeii cu teste primare pozitive sau inadecvate din punct de vedere tehnic HPV, precizia clinică a testării HPV folosind auto-recoltarea eșantioanelor și selecția testelor adecvate pentru screening primar sunt, de asemenea, acoperite; și alte politici și standarde profesionale și științifice, cum ar fi luarea în considerare a problemelor economice de sănătate, ar trebui să fie respectate în proiectarea și punerea în aplicare a programe de screening pentru cancerul colului uterin cu asigurarea calității , bazate pe testarea primară a HPV. Nu este intenția autorilor și a redactorilor să promoveze constatările recente ale cercetării înainte de a fi dovedite beneficiile în practica clinică. Prin urmare, suplimentul se concentrează pe utilizarea testelor primare pentru HPV ADN în screeningul cancerului de col uterin cu triaj citologic în UE. Pe cât posibil, autorii și redactorii au încercat să obțină un echilibru echitabil care se aplică într-un spectru larg de setări culturale și economice de asistență medicală în UE. Ca în orice standarde și recomandări, acestea ar trebui revizuite în mod continuu, având în vedere experiența viitoare. Justificarea științifică a recomandărilor din primul supliment este furnizată de peste 110 publicații citate în text, inclusiv

date transversale și longitudinale publicate din opt studii clinice randomizate efectuate în Canada, Finlanda, India, Italia, Suedia, Olanda, SUA și Marea Britanie (Bulkmans și colab. 2004, Kotaniemi-Talonen și colab. 2005, Sankaranarayanan și colab. 2005, Kitchener și colab. 2006, Ronco și colab. 2006a, Ronco și colab. 2006b, Mayrand și colab. 2007, Naucler et al. 2007, Ronco & Segnan 2007, Leinonen și colab. 2009, Naucler et al. 2009, Sankaranarayanan și colab. 2009, Anttila și colab. 2010, Ronco și colab. 2010, Kitchener și colab. 2011, Leinonen și colab. 2012, Rijkaart și colab. 2012, Dijkstra și colab. 2014, Ronco G și colab. 2014). Trebuie menționat că eficacitatea testării primare HPV în screeningul cancerului de col uterin a fost demonstrată în studii folosind eșantioane recoltate de personal medical. Autorii și editorii subliniază faptul că, în prezent, acuratețea clinică a testării primare HPV pe eșantioanele auto-recoltate este suficientă pentru desfășurarea de programe pilot organizate populațional, pentru femeile care nu au participat la screening în ciuda unei invitații personale și a unui memento personal de reamintire (a se vedea suplimentul 1, Rec. 1.32). Totuși, factorii de decizie și profesioniștii trebuie să fie conștienți de faptul că testarea HPV pe eșantioane auto-recoltate, este mai puțin precisă decât în cazul eșantioanelor recoltate de către personal medical. Din acest motiv, auto-recoltarea nu este recomandată tuturor femeilor invitate la screening (vezi Secțiunea 1.7 și Suppl. 2, Secțiunea 2.4.4 și Rec. 2.8 - 2.13).

De asemenea, autorii și editorii subliniază, că în ciuda dovezilor convingătoare cu privire la eficiența crescută a testării primare HPV, politicile de screening adecvate și organizarea programului sunt esențială pentru obținerea unui echilibru acceptabil între beneficii și riscuri ale oricărui program de screening. Aceste principii sunt deosebit de importante în screeningul primar HPV, pentru a evita creșterea substanțială a numărului de femei cu rezultate pozitive ale testelor și colposcopii și tratament suplimentar fără niciun beneficiu suplimentar pentru femeile participante. În urma recomandărilor din prezentele suplimente va permite programelor să obțină beneficiul potențial al testării primare HPV în cancerului colului uterin screeningul în timp ce sunt minimizate riscurile (Rec. 1.1).

În timp ce majoritatea recomandărilor din primul supliment se concentrează pe oportunități și provocări ale screeningului primar HPV care îl diferențiază de screeningul bazat pe citologie; factorii de decizie, managerii de programe și profesioniștii ar trebui să fie, de asemenea, conștienți de orientările din a doua ediție a recomandărilor (Arbyn și colab. 2008; Arbyn și colab. 2010), care este relevantă pentru orice program de screening cervical indiferent de metoda de testare primară folosită (vezi Rec. 1.34). De primă importanță în această privință sunt, de asemenea, recomandările privind organizarea, planificarea, monitorizarea și evaluarea în al doilea supliment. Autorii și editorii subliniază, de asemenea, importanța utilizării de teste HPV fiabile, validate (a se vedea Rec. 1.33) în laboratoare calificate, acreditate de organismele de acreditare autorizate și în conformitate cu standardele internaționale (a se vedea Rec. 1.35) În plus, orice decizie de a implementa testarea primară HPV în screeningul cancerului de col uterin ar trebui să țină seama de factorii economici ai sănătății și dacă poate fi organizată utilizarea corectă a testului așa cum este specificat în instrucțiunile producătorului și în conformitate cu

recomandările din supliment (vezi Rec. 1,36). Autorii și editorii subliniază, de asemenea, că sustenabilitatea este crucială pentru succesul oricărui program de screening cervical și în primul supliment este subliniată importanța recomandării respective în suplimentul 2 și anexa 1

Organizarea screeningului pentru cancerul de col uterin bazat pe citologie sau HPV

Al doilea supliment (Anttila și colab. 2015a) abordează decalajul persistent în UE între cunoștințele cu privire la potențialul screeningului cervical populațional pentru a reduce povara bolii în populație, pe de o parte, și pe de altă parte, măsura în care au fost traduse aceste cunoștințe în programe naționale eficiente pentru combaterea cancerului de col uterin. Așa cum s-a subliniat în Recomandările Consiliului privind screeningul cancerului (anexa 2), cea mai eficientă și mai potrivită metodă pentru depistarea pentru reducerea incidenței și mortalității cancerului de col uterin se face prin implementarea programelor populaționale bazate pe recomandările europene de asigurare a calității. În ciuda acestor cunoștințe, multe state vechi și noi ale Uniunii Europene nu au programe în vigoare de screening populațional sau au programe subperformante. Suplimentul oferă șaptesprezece recomandări cu privire la problemele de politică și organizaționale care sunt inerente utilizării citologiei și testării HPV în programele de screening. În primul rând, este recunoașterea nevoii de a implementa screeningul primar HPV numai în programele organizate, bazate pe populație (vezi Rec. 2.1 din Suppl. 2). Aceasta este o condiție prealabilă importantă pentru asigurarea eficientă a calității oricărui screening de cancer program (vezi anexa 1 și 2) și unul care se aplică în special la screeningul primar HPV.

Justificarea științifică a recomandărilor din al doilea supliment este furnizată de peste 90 publicații citate în text. Având în vedere dovezile că screeningul primar HPV de calitate adecvată poate oferi rezultate mai bune decât screeningul bazat pe citologie, factorii de decizie din țările sau regiunile UE cu programe populaționale bazate pe citologie sunt sfătuiți să revizuiască politicile actuale și să ia în considerare dacă tranziția la screeningul primar HPV ar îmbunătăți echilibrul dintre riscuri și beneficii ale programele lor. Factorii de decizie din țările sau regiunile UE care nu au niciun fel de programul de screening pentru cancerul de col uterin sunt sfătuiți să examineze politicile actuale și să ia în considerare implementarea de programe organizate de screening cervical populațional, ținând cont de orientările europene actuale, inclusiv suplimentele și Recomandarea Consiliului (a se vedea Rec. 2.2 și 2.3). Pe lângă aceste aspecte generale sunt discutate probleme care sunt frecvent întâlnite în implementarea programelor de depistare a cancerului cervical în statele membre ale UE, cu politici de programe populaționale, în cele cu programe oportuniste sau în statele membre din Europa Centrală și de Est și sunt sugerate soluții care s-au dovedit a fi eficiente în programele de screening europene de succes. Recomandările din supliment sunt axate pe strategii de optimizare a prezenței la screening, inclusiv invitații, memento-uri și auto-eșantionare. Pentru evaluare și monitorizare, suplimentul de asemenea furnizează indicatori cheie de performanță vizavi de screeningul primar HPV; și pentru prima dată, sunt introduse standarde europene de calitate pentru indicatorii cheie de

performanță (acoperirea cu invitații, acoperirea cu examinări; și rata de participare sau absorbție) a se vedea Rec. 2.15 - 2.17).

În text sunt oferite sfaturi mai detaliate cu privire la etapele pe care trebuie să le ia managementul programului în navigarea procesului prelungit de stabilire a unui proiect de screening organizat, populațional, inclusiv o listă de verificare pentru planificare, testare de fezabilitate, pilotare, monitorizare și evaluare (vezi Sect. 2.7). Această orientare ilustrează și completează recomandările din anexa 1 referitoare la factorii determinanți ai implementării cu succes a programelor de screening pentru cancer (Lyngge et al 2012; von Karsa și colab. 2013a; vezi și Anttila și colab. 2015b și von Karsa și colab. 2014).

Implementarea vaccinării împotriva papilomavirusului uman în Europa

Al treilea dintre suplimentele prezente (De Vuyst și colab. 2015) rezumă baza de dovezi pentru vaccinarea HPV folosind vaccinurile bivalente și quadrivalente în acest moment autorizate în UE³. Sunt citate peste 90 de publicații și nouă recomandări și concluzii principale sunt furnizate pentru a promova implementarea eficientă a acestui instrument de combatere a cancerului de col uterin în UE. Studiile clinice au demonstrat ca vaccinurile anti HPV profilactice actuale sunt sigure și foarte eficiente împotriva infecțiilor persistente HPV legate de tipurile HPV din vaccin și împotriva leziunilor precanceroase anogenitale în rândul femeilor care nu erau infectate de aceste tipuri în momentul vaccinării (ECDC 2012; OMS 2009a; OMS 2014a; vezi, de asemenea, EMA 2014a; EMA 2014b). Utilizarea vaccinurilor împotriva HPV la fetele pre-adolescente și la femeile tinere pentru prevenirea primară a cancerului de col uterin și a altor boli legate de HPV a fost aprobat de Agenția europeană a medicamentului (EMA) în 2006 (vaccin quadrivalent HPV 6/11/16/18) 15 și 2007 (vaccin HPV bivalent 16/18), 16 și într-un document de poziție al Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) în 2009 și 2014 (OMS) 2009b; OMS 2014b). De atunci, 21 din cele 28 de state membre ale Uniunii Europene plus Norvegia și Islanda au introdus programe naționale de vaccinare împotriva HPV. Recent, OMS și-a actualizat documentul de poziție HPV pentru vaccinuri pentru a recomanda un regim de două doze cu o flexibilitate crescută în intervalul între doze (OMS 2014b). EMA a acordat, de asemenea, autorizații de introducere pe piață pentru vaccinuri bivalente și quadrivalente în UE pentru o schemă cu două doze administrate injectabil la 6 luni interval pentru fetele între 9-14 ani, respectiv 9-13 ani. Dacă vaccinurile respective sunt administrate la o vârstă mai în vârstă, trebuie utilizat programul

³ Vaccinul cu 9 valențe, recomandat de Agenția Europeană a Medicamentului (EMA) în martie 2015 pentru prevenirea bolilor cauzate de nouă tipuri de papilomavirus uman (HPV) nu a fost luat în considerare în completarea prezentului supliment, deoarece la momentul scrierii și editării, acesta nu era autorizat pentru utilizare în UE. Vezi http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2015/03/WC500184898.pdf (accesat la 28/05/2015):

cu trei doze (EMA 2014a, EMA 2014b). Unele țări din UE, cum ar fi Belgia, Franța, Italia și Marea Britanie, au implementat deja programe de vaccinare HPV cu 2 doze.

Principalul grup țintă pentru vaccinarea de rutină sunt fetele la o vârstă înainte de debutul activității sexuale, de obicei 12-13 ani. Tintirea fetelor mai în vârstă și a femeilor tinere cu vaccinare catch-up la începutul Programului de vaccinare de rutină poate accelera impactul programului de vaccinare, iar studiile clinice au arătat un răspuns imun satisfăcător și eficacitate crescută împotriva infecției la femeile cu vârste între 15 și 1 26 de ani care erau HPV 16 și 18 ADN negative. Întrebarea dacă băieții ar trebui să fie incluși în populația țintă a vaccinării împotriva HPV este în prezent în dezbatere și este subiectul cercetărilor în curs de desfășurare. Vaccinarea băieților ar putea contribui la imunitatea de grup și ar putea oferi protecție împotriva celorlalte tipuri de cancer legate de HPV și a verucilor genitale la subiecții vaccinați. Mai mult, modelarea matematică a studiilor indică faptul că vaccinarea băieților ar fi rentabilă dacă acoperirea vaccinului la fete este mai mică decât 30% –50%, așa cum se întâmplă în mai multe state membre ale UE sau dacă costul vaccinului este substanțial redus (la jumătate).

Studiile clinice și studiile post-licență au arătat că vaccinurile actuale sunt sigure și că se depun eforturi de a continua monitorizarea evenimentelor rare, cum ar fi bolile auto-imune sau posibilele efecte adverse în special în cazul unor grupuri precum femeile care au fost vaccinate din neatenție în timpul sarcinii. O măsură importantă în procesul de monitorizare a vaccinării împotriva HPV este evaluarea datelor privind acoperirea vaccinului pe an de naștere și numărul de doze administrate. În plus, ar trebui să fie păstrate înregistrările individuale de vaccinare, pentru a permite legătura incidenței bolilor legate de HPV cu starea de vaccinare individuală în viitor.

Un indicator măsurabil timpuriu al impactului vaccinării va fi prevalența infecțiilor cu HPV în rândul femeilor tinere vaccinate. Dovada indirectă a impactului la nivel de populație al vaccinurilor împotriva HPV a fost oferită prin demonstrarea unei scăderi a prevalenței HPV, a incidenței anomaliilor cervicale de grad înalt și incidența verucilor genitale la scurt timp după introducerea programe de vaccinare. Cu toate acestea, monitorizarea pe termen lung a indicatorilor de finalitate este esențială pentru a asigura că programele își ating impactul așteptat. Acest lucru va necesita o evaluare atentă a modificărilor în epidemiologia leziunilor precanceroase severe și a cancerelor de-a lungul deceniilor prin legătura dintre depistarea și înregistrarea cancerului indiferent de valorile timpurii ale indicatorilor.

La începutul anului 2014, șapte țări din UE încă nu au inițiat campanii de vaccinare împotriva HPV, toate noi Statele membre (Estonia, Ungaria, Lituania, Polonia, Slovacia, Cipru și Croația). Vaccinarea HPV este percepută ca fiind prea scumpă de multe state membre noi, dar în ultimii ani companiile au scăzut considerabil prețurile vaccinurilor, iar studiile de modelare au arătat că eficacitatea vaccinării împotriva HPV tinde să fie cea mai mare în țările cu cele mai ridicate povari ale cancerului de col uterin, așa cum se întâmplă în majoritatea acestor țări.

În majoritatea statelor membre ale UE care au campanii de vaccinare împotriva HPV, vaccinul este oferit gratuit, în principal prin programe organizate populațional, care distribuie vaccinul la

școli sau centre publice de sănătate. Succesul în ceea ce privește acoperirea grupurilor țintă a fost extrem de variabil, variind de la <30% la 80% și peste. La capătul inferior al gamei, în Franța și Luxemburg, programele se bazează pe vaccinarea oportunistă. Cele mai mari rate de peste 80% se află în țări sau regiuni cu programe de vaccinare bazate pe populație (Danemarca, Malta, Portugalia, Suedia, Regatul Unit și comunitatea flamandă din Belgia). Majoritatea țărilor aleg grupuri țintă de rutină care includ vârste cuprinse între 11 și 13 ani. Programele organizate în baza sistemului de învățământ, în școală de obicei, oferă cea mai bună acoperire și acces mai echitabil la vaccinurile HPV, urmate de programe organizate prin centre de îngrijire a sănătății și prin medici generaliști. Programele oportuniste obțin de obicei niveluri de acoperire scăzute. Campanii de vaccinare care vizează adolescenții prezintă provocări specifice, comparativ cu cele care vizează copii mai mici cu vârsta cuprinsă între 10-13 ani.

Având în vedere variația actuală a acoperirii vaccinale împotriva HPV în UE, importanța organizării, abordarea pe bază populațională a livrării de vaccinuri și necesitatea adaptării infrastructura existente a livrării vaccinurilor conform cerințelor speciale ale vaccinării împotriva HPV sunt comune tuturor țărilor UE (a se vedea Rec. 3.1 din supliment. 3). O acoperire vaccinale mai mare este un obiectiv rezonabil în multe state membre ale UE. Programele de vaccinare împotriva HPV ar trebui să vizeze o acoperire minimă de 70% și de preferință > 80% (vezi Rec. 3.7). Monitorizarea și evaluarea eficientă vor fi esențiale pentru îmbunătățirea acoperirii și eficienței a programelor de vaccinare din întreaga UE. Programe de vaccinare anti-HPV organizate pe populație ar trebui să aibă o monitorizare sistematică pe bază de registru a acoperirii și siguranței. Evaluarea pe termen lung a siguranței și eficacității vaccinului este recomandată în toate țările. Cadre juridice adecvate trebuie să fie dezvoltate, ținând cont de resurse de finanțare și organizaționale (a se vedea Rec. 3.3). Ar trebui întreprinse toate eforturile pentru înregistrarea statusului individual de vaccinare pentru a se asigura că va fi cunoscut pe viitor cohortelor care ating vârsta țintă pentru screening (vezi Rec. 3.8).

REFERINTE

Anttila A, Kotaniemi-Talonen L, Leinonen M, Hakama M, Laurila P, Tarkkanen J, Malila N & Nieminen P (2010). Rate of cervical cancer, severe intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma in situ in primary HPV DNA screening with cytology triage: randomised study within organised screening programme. *BMJ*, vol. 340, p. c1804. doi:10.1136/bmj.c1804

Anttila A, Ronco G, Nicula F, Nieminen P & Primic Žakelj M (2015a). Organization of cytology-based or HPV-based cervical cancer screening. S2, in European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition, Supplements, Anttila A, Arbyn A, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, Patnick J, Ronco G, Segnan N, Suonio E, Törnberg S & von Karsa L (eds.). Office for Official Publications of the European Union, Luxembourg, pp. 69–108

Anttila A, Lönnberg S, Ponti A, Suonio E, Villain P, Coebergh JW & von Karsa L (2015b). Towards better implementation of cancer screening in Europe through improved monitoring and evaluation and greater engagement of cancer registries. *Eur J Cancer*, vol. 51, pp. 241-51.

Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Schenck U, Ronco G, Segnan N, Wiener H, Herbert A, Daniel J & von Karsa L (eds.) (2008). European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition. European Commission, Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg.

Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, Wiener H, Herbert A & von Karsa L. (2010). European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second Edition - Summary Document. *Ann. Oncol.*, vol. 21, no. 3, pp. 448-458.

Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJLM, Poljak M, Ogilvie G, Koliopoulos G, Naucler P, Sankaranarayanan R & Peto J. (2012). Evidence regarding HPV testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine*, vol. 30, Suppl 5, pp. F88-F99.

Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L & Coglian V (2009). A review of human carcinogens--Part B: biological agents. *Lancet Oncol*, vol. 10, no. 4, pp. 321-322

Bulkmans NW, Rozendaal L, Snijders PJ, Voorhorst FJ, Boeke AJ, Zandwijken GR, van Kemenade FJ, Verheijen RH, Groningen K, Boon ME, Keuning HJ, van Ballegooijen M, van den Brule AJ & Meijer CJ (2004). POBASCAM, a population-based randomized controlled trial for implementation of high-risk HPV testing in cervical screening: design, methods and baseline data of 44,102 women. *Int J Cancer*, vol. 110, no. 1, pp. 94-101

Council of the European Union (2003). Council Recommendation of 2 December 2003 on cancer screening (2003/878/EC). *Off J Eur Union*, no. L 327, pp. 34-38

De Vuyst H, Howell-Jones R, Levy-Bruhl D, Giorgi Rossi P & Franceschi S (2015). Implementation of vaccination against human papillomavirus in Europe. S3. In: European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition, Supplements. Anttila A, Arbyn M, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, Patnick J, Ronco G, Segnan N, Suonio E, Törnberg S & von Karsa L (eds.). Office for Official Publications of the European Union, Luxembourg, pp. 109–141.

Dijkstra MG, van Niekerk D, Rijkart DC, van Kemenade FJ, Heideman DA, Snijders PJ, Meijer CJ & Berkhof J (2014). Primary hrHPV DNA testing in cervical cancer screening: how to manage creenpositive women? A POBASCAM trial substudy. *Cancer Epidemiol.Biomar*, vol. 23, no. 1, pp. 55-63

ECDC (2012). European Centre for Disease Prevention and Control. Introduction of HPV vaccines in EU countries - an update. Stockholm. Available from (accessed 10/04/2015): http://ecdc.europa.eu/en/publications/publications/20120905_gui_hpv_vaccine_update.pdf

EMA (2014a). European Medicines Agency. Cervarix. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. EMA/620356/2012. Available from (accessed 10/04/2015): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000721/WC500024639.pdf

EMA (2014b). European Medicines Agency. Gardasil. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. EMA/391688/2012. Available from (accessed 10/04/2015): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000703/WC500021147.pdf

Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Forman D & Bray F (2013). Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*, vol. 49, no. 6, pp. 1374-403

Greenhalgh T (1997) Why read papers at all? In: *How to read a paper: the basics of evidence-based medicine*. BMJ Publishing Group, London, pp. 1–14

IARC (2012). *Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 100B: A Review of Human Carcinogens: Biological Agents. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, International Agency for Research on Cancer, Lyon

Kitchener HC, Almonte M, Wheeler P, Desai M, Gilham C, Bailey A, Sargent A & Peto J (2006). HPV testing in routine cervical screening: cross sectional data from the ARTISTIC trial. *Br J Cancer*, vol. 95, no. 1, pp. 56-61

Kitchener HC, Gilham C, Sargent A, Bailey A, Albrow R, Roberts C, Desai M, Mather J, Turner A, Moss S & Peto J (2011). A comparison of HPV DNA testing and liquid based cytology over three rounds of primary cervical screening: extended follow up in the ARTISTIC trial. *Eur.J.Cancer*, vol. 47, no. 6, pp. 864-871

Kotaniemi-Talonen L, Nieminen P, Anttila A & Hakama M (2005). Routine cervical screening with primary HPV testing and cytology triage protocol in a randomised setting. *Br J Cancer*, vol. 93, no. 8, pp. 862-867

Leinonen M, Nieminen P, Kotaniemi-Talonen L, Malila N, Tarkkanen J, Laurila P & Anttila A (2009). Age-specific evaluation of primary human papillomavirus screening vs conventional cytology in a randomized setting. *J Natl.Cancer Inst.*, vol. 101, no. 23, pp. 1612-1623

Leinonen MK, Nieminen P, Lonnberg S, Malila N, Hakama M, Pokhrel A, Laurila P, Tarkkanen J & Anttila A (2012). Detection rates of precancerous and cancerous cervical lesions within one screening round of primary human papillomavirus DNA testing: prospective randomised trial in Finland. *BMJ*, vol. 345, p. e7789. doi: 10.1136/bmj.e7789. Epub 2012 Nov 29

Lynge E, Törnberg S, von Karsa L, Segnan N & van Delden JJM (2012). Determinants of successful implementation of population-based cancer screening programmes. *Eur. J. Cancer*, vol. 48, pp. 743– 748.

Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A, Ratnam S, Coutlee F & Franco EL (2007). Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med*, vol. 357, no. 16, pp. 1579-1588.

Minozzi S, Armaroli P & Segnan N (2012). *European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First edition – Principles of evidence assessment and methods for reaching recommendations*. *Endoscopy*, vol. 44, SE9–SE14

Naucler P, Ryd W, Tornberg S, Strand A, Wadell G, Elfgrén K, Radberg T, Strander B, Johansson B, Forslund O, Hansson BG, Rylander E & Dillner J (2007). Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med*, vol. 357, no. 16, pp. 1589-1597

Naucler P, Ryd W, Tornberg S, Strand A, Wadell G, Elfgrén K, Radberg T, Strander B, Forslund O, Hansson BG, Hagmar B, Johansson B, Rylander E & Dillner J (2009). Efficacy of HPV DNA testing with

cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening. *J Natl Cancer Inst*, vol. 101, no. 2, pp. 88-99

O'Connor D, Green S & Higgins JPT (2008). Defining the review question and developing criteria for including studies. In: Higgins JPT & Green S (eds.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (Wiley Cochrane Series). Wiley-Blackwell, UK

Richardson WS, Wilson MC, Nishikawa & Hayward RS (1995). The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. *ACP J Club*, vol. 123, pp. A12–A13

Rijkaart DC, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Bulkman NW, Heideman DA, Kenter GG, Cuzick J, Snijders PJ & Meijer CJ (2012). Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, vol. 13, no. 1, pp. 78-88

Ronco G & Segnan N (2007). HPV testing for primary cervical cancer screening. *Lancet*, vol. 370, no. 9601, pp. 1740-1742

Ronco G, Arbyn M, Meijer CJLM, Snijders PJF & Cuzick J (2015). Screening for cervical cancer with primary testing for human papillomavirus. S1. In: *European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening*. Second edition, Supplements. Anttila A, Arbyn A, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L,

Franceschi S, Patnick J, Ronco G, Segnan N, Suonio E, Törnberg S & von Karsa L (eds.). *Office for Official Publications of the European Union*, Luxembourg, pp. 1–68.

Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, Kitchener H, Segnan N, Gilham C, Giorgi-Rossi P, Berkhof J, Peto J & Meijer CJ (2014). Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet*, vol. 383, no. 9916, pp. 524-532

Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, Ghiringhello B, Girlando S, Gillio-Tos A, De Marco L, Naldoni C, Pierotti P, Rizzolo R, Schincaglia P, Zorzi M, Zappa M, Segnan N & Cuzick J (2010). Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, vol. 11, no. 3, pp. 249-257

Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Dalla Palma P, Del Mistro A, De Marco L, De Lillo M, Naldoni C, Pierotti P, Rizzolo R, Segnan N, Schincaglia P, Zorzi M, Confortini M & Cuzick J (2006a). Human papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment for a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, vol. 7, no. 7, pp. 547-555

Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P, Zappa M, Casadei GP, Carozzi F, Dalla Palma P, Del Mistro A, Folicaldi S, Gillio-Tos A, Nardo G, Naldoni C, Schincaglia P, Zorzi M, Confortini M & Cuzick J (2006b).

Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial. *J Natl.Cancer Inst.*, vol. 98, no. 11, pp. 765-774

Sankaranarayanan R, Nene BM, Dinshaw KA, Mahe C, Jayant K, Shastri SS, Malvi SG, Chinoy R, Kelkar R, Budukh AM, Keskar V, Rajeshwarker R, Muwonge R, Kane S, Parkin DM, Chauhan MK,

Desai S, Fontaniere B, Frappart L, Kothari A, Lucas E & Panse N (2005). A cluster randomized controlled trial of visual, cytology and human papillomavirus screening for cancer of the cervix in rural India. *Int J Cancer*, vol. 116, no. 4, pp. 617-623

Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, Budukh AM, Hingmire S, Malvi SG, Thorat R, Kothari A, Chinoy R, Kelkar R, Kane S, Desai S, Keskar VR, Rajeshwarkar R, Panse N & Dinshaw KA (2009). HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med*, vol. 360, no. 14, pp. 1385-1394

Segnan N, Patnick J & von Karsa L (eds.) (2010). *European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First edition.* European Commission, Office for Official Publications of the European Union, Luxembourg.

von Karsa L, Anttila A, Primic Žakelj M, de Wolf C, Bielska-Lasota M, Törnberg S & Segnan N (2013a). Stockholm statement on successful implementation of population-based cancer screening programmes. Annex 1a. In: *European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition, Supplements.* Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R & von Karsa L (eds.). European Commission, Office for Official Publications of the European Union, Luxembourg, pp. 123–128.

von Karsa L, Patnick J & Segnan N et al.; European Colorectal Cancer Screening Guidelines Working Group (2013b). *European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: overview and introduction to the full Supplement publication.* *Endoscopy*, 45:51–59.

von Karsa L, Qiao Y-L, Ramadas K, Keita N, Arrossi S, Dean PB, Al Alwan N & Sankaranarayanan R (2014). Screening - implementation, Chapter 4.8. In: *World Cancer Report 2014*, Stewart BW & Wild CP (eds.). International Agency for Research on Cancer, Lyon, pp. 330-336.

WHO (2009a). Global Advisory Committee on Vaccine Safety, report of meeting held 17-18 June 2009. *Wkly Epidemiol Rec*, vol. 84, no. 32, pp. 325-332

WHO (2009b). Human papillomavirus vaccines. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*, vol. 84, no.15, pp. 118-131

WHO (2014a). Global Advisory Committee on Vaccine Safety, report of meeting held 11-12 December 2013. *Wkly Epidemiol Rec*, vol. 89, no. 7, pp. 53-60

WHO (2014b). Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, October 2014. *Wkly Epidemiol Rec*, vol. 89, no. 43, pp. 465-491

S1

Screeningul pentru cancerul de col uterin prin testare primară HPV

Authors

G. Ronco
M. Arbyn
C.J.L.M. Meijer
P.J.F. Snijders
J. Cuzick

CUPRINS

Recomandări și concluzii.....	4
1.1 Introducere	9
1.2 Evidențe privind acuratețea și rezultatele screeningului primar HPV	15
1.2.1 Acuratețea transversală	15
1.2.1.1.Acuratețea transversală a testării HPV relativ la citologie.....	16
1.2.1.2 Acuratețea relativă a screeningului cervical utilizând doar testarea primară HPV sau în combinăție cu testarea primară citologică.....	16
1.2.1.3 Prejudiciile (daunele) screeningului primar HPV	18
1.2.2.Rezultate longitudinale ale screeningului prin testare primară HPV în studii randomizate controlate	22
1.2.2.1 Reducerea CIN3+ și incidența cancerului.....	22
1.2.2.2. Rezultate pozitive ale testelor, repetarea testelor și trimiterea la colposcopie	25
1.2.2.3 Supradiagnosticul leziunilor precanceroase	25
1.2.3 Concluzii	26
1.3 Politici ale screeningului primar HPV	27
1.3.1 Testare primară HPV unică sau în combinație cu testare primară citologică	27
1.3.2 Interval de vârste.....	28
1.3.2.1 Vârsta la care să fie inițiat screeningul primar HPV	29
1.3.2.2 Vârsta la care să se oprească screeningul primar HPV	31
1.3.3. Intervalul pentru screeningul primar HPV	32
1.3.4 Managementul femeilor care nu au un rezultat adecvat la testul primar HPV	34
1.3.5 Managementul femeilor care au un rezultat adecvat la testul primar HPV.....	34
1.4 Triajul femeilor cu un rezultat HPV pozitiv	36
1.4.1 Triajul citologic.....	36
1.4.1.1. Performanța triajului citologic în testarea primară HPV.....	38
1.4.1.2 Trimiterea după triajul citologic în testarea primară HPV	39
1.4.1.3 Alte opțiuni de triaj pentru femeile HPV pozitive	40
1.5 Repetarea testării.....	41
1.5.1 Intervalul pentru repetarea testării	41
1.5.2 Tipuri și moduri de repetare a testării	42
1.5.3 Protocoale de management pentru repetarea testării.....	43
1.6 Cerințe minimale pentru sistemele de testare HPV în screeningul primar al cancerului de col uterin	

.....	44
1.7 Auto-recoltarea (self-sampling) pentru testarea HPV.....	47
1.8 Cost-eficiența HPV versus citologia în screeningul primar pentru cancerul de col uterin	51
1.9 Concluzii.....	53
1.10 Bibliografie	59

Recomandări și concluzii¹

Măsura în care testarea primară HPV este adecvată pentru utilizarea în programele de screening de cancer de col uterin

1.1 Testarea primară pentru HPV18 oncogen poate fi utilizată într-un program organizat, populațional pentru screeningul cancerului de col uterin (I-A), cu condiția ca să fie respectate și celelalte recomandări din acest supliment (VI-A). Testar primară pentru HPV oncogenic în afara unui program populațional organizat nu este recomandată (a se vedea, de asemenea, Suplimentul 2, Rec. 2.1) (VI-E). **Sect 1.2.1.3; 1.2.3**

Evitarea co-testării (HPV și citologie primară) la orice vârstă

1.2 Trebuie utilizat un singur test primar (fie citologie sau testare pentru HPV oncogenic) la oricare dintre vârstele populației țintă în screeningul cancerului de col uterin (vezi și Rec. 1.3 - 1.7) (II-A). **Sect 1.3.1**

Vârsta la care să înceapă testarea primară HPV în programele de screening de cancer de col uterin

1.3 Screeningul primar HPV de rutină poate începe la vârsta de 35 de ani sau mai mult (vezi și Rec. 1.1) (I-A). Secțiunea 1.3.2.1

1.4 Screening-ul primar HPV de rutină nu trebuie să înceapă sub 30 de ani (I-E. Secțiunea 1.3.2.1

1.5 Dovezile disponibile sunt insuficiente pentru a recomanda în favoarea sau împotriva începerii testării HPV de rutină screening primar în intervalul de vârstă 30 - 34 ani (VI). Secțiunea 1.3.2.1

Vârsta la care să se oprească testarea primară a HPV în programele de screening de cancer de col uterin

1.6 În absența unor dovezi suficiente cu privire la vârsta optimă la care să se oprească screeningul, screeningul primar HPV s-ar putea opri la limita de vârstă superioară recomandată pentru screeningul primar citologic 60 sau 65 de ani), cu condiția ca o femeie să fi avut un test recent negativ (VI-B). Secțiunea 1.3.2.2

Screening cervical folosind testarea citologică primară în afara intervalului de vârstă al testării primare HPV

¹ **Sect (Secțiunea) (superscript)** după fiecare recomandare din listă trimite cititorul la secțiunea / secțiunile suplimentelor tratând recomandarea respectivă.

Rec (superscript) în întregul supliment se referă la numărul de recomandări tratate în precedent text.

1.7 Screeningul cervical bazat pe testarea primară citologică efectuată în afara intervalului de vârstă al testării primare HPV va urma recomandările furnizate pentru screeningul bazat pe citologie din ediția a doua a Ghidului european pentru asigurarea calității în screeningul cancerului de col uterin și din Suplimentul 2 (a se vedea, de asemenea, Rec. 1.9, 1.10, 1.22 și 1.34) (VI-A). Secțiunea 1.3.2.1

Intervalul de screening după un test primar HPV negativ

1.8 Intervalul de screening pentru femeile cu un rezultat primar negativ al HPV trebuie să fie de cel puțin 5 ani (I-A) și poate fi prelungit până la 10 ani, în funcție de vârstă și istoricul de screening (III-C). Secțiunea 1.3.3

Managementul femeilor fără un rezultat adecvat al testului primar HPV

1.9 Unele femei care participă la screeningul cancerului de col uterin pot prefera să nu fie testate pentru HPV. În cazul în care o femeie refuză testarea primară HPV, se poate efectua citologia (a se vedea, de asemenea, Rec. 1.7) (VI-C). Secțiunea 1.3.4

1.10 Non-participantele și femeile cu un rezultat inadecvat din punct de vedere tehnic al testului HPV ar trebui invitate pentru prelevarea unei noi probe (VI-A); alternativ, poate fi efectuată testarea citologică fără o probă suplimentară dacă este posibil din punct de vedere tehnic și dacă această variantă este preferată de către femeie (a se vedea, de asemenea, suplimentul 2, Rec. 2.9-2.11) (VI-B). Secțiunea 1.3.4; 2.4

Managementul femeilor cu un test primar pozitiv HPV

1.11 Programele de screening cervical care utilizează testarea primară HPV trebuie să adopte politici specifice privind triajul, trimiterea și repetarea testării a femeilor cu rezultate pozitive ale testului primar, luând în considerare îndrumarea din Rec. 1.12 - 1.31). Politicile trebuie să includă îndrumări cu privire la situația în care femeile cu rezultatele pozitive la testarea HPV trebuie invitate să revină la screeningul de rutină (VI-A). Secțiunea 1.3.5

1.12 Programele de screening trebuie să monitorizeze cu atenție managementul femeilor cu HPV pozitiv. Monitorizarea trebuie să includă complianța fiecărei femei la teste de urmărire a unui test HPV pozitiv, precum și rezultatele triajului, trimiterilor, colposcopiilor, biopsiilor și tratamentul leziunilor preinvasive (VI-A). Secțiunea 1.3.5

1.13 Politicile de testare, trimitere și repetare a testării (vezi Rec. 1.11) trebuie revizuite în mod regulat și, dacă este necesar, să fie revizuite ținând cont de rezultatele monitorizării (a se vedea Rec. 1.12) și a dovezilor disponibile (VI-A). Secțiunea 1.3.5

Testare secundară

• Triaj citologic

- 1.14 Femeile cu test HPV pozitiv la screeningul primar trebuie testate fără întârziere pentru citologie cervicală (triaj citologic) (I-A). **Sect 1.4.1.1** Este de preferat ca testul de citologie să utilizeze proba colectată în timpul vizitei de screening HPV (VI-A). Secțiunea **1.4.1.1**
- 1.15 Trimiterea direct la colposcopie a tuturor femeilor HPV pozitive nu este recomandată (I-D). Secțiunea **1.4.1.1**
- 1.16 În funcție de rezultatul triajului citologic, femeile HPV pozitive ar trebui trimise fie pentru repetarea testului fie către colposcopie (vezi Rec. 1.18 - 1.21) (I-A). Secțiunea **1.4.1.1**
- 1.17 Asigurarea calității laboratoarelor și practicilor profesionale în furnizarea citologiei, a serviciilor de colposcopie și histopatologie utilizate în triajul citologic în screeningul primar HPV trebuie să respecte recomandările din cap. 3 - 6 din Ghidul European european, a doua ediție (a se vedea, de asemenea, Rec. 1.35) (VI-B). Secțiunea 1.4.1.1

• **Trimiterea femeilor care la triajul citologic prezintă citologie pre-invazivă sau citologie mai severă**

- 1.18 Femei cu ASC-H (celule scuamoase atipice, leziuni scuamoase de grad înalt nu pot fi excluse), HSIL (leziuni intraepiteliale scuamoase de grad înalt), AIS (adenocarcinom în situ) sau un rezultat mai sever la triajul citologic trebuie trimise la colposcopie fără alte observații sau testări (**III-A**).**Sect 1.4.1.2**

• **Trimiterea femeilor cu anomalii citologice minore la triajul inițial**

- 1.19 Femei cu ASC-US (celule scuamoase atipice cu semnificație nedeterminată), AGC (celule glandulare atipice) sau LSIL (leziune intraepitelială scuamoasă de grad scăzut) la triaj după un test primar inițial HPV într-un episod de screening pot fi urmărite prin retestare, de preferință după 6-12 luni, sau trimise direct la colposcopie (vezi Rec. 1.22 - 1.31) (VI-C). Secțiunea 1.4.1.2

• **Trimiterea femeilor cu citologie negativă la triajul inițial**

- 1.20 Femeile care au citologie negativă (negativă pentru anomalii epiteliale) la triaj după testul primar HPV pozitiv într-un episod de screening trebuie urmărite prin re-testare după un interval mai scurt decât intervalul de screening obișnuit, dar de cel puțin 6 - 12 luni (vezi de asemenea Sect.1.4.1 și Rec 1.23 și 1.24) (VI-A). Secțiunea 1.4.1.2
- 1.21 Trimiterea directă la colposcopie a femeilor cu citologie negativă la triaj nu este recomandată (I-D). Secțiunea 1.4.1.2

Managementul femeilor la repetarea testării

- 1.22 Prevalența HPV și calitatea și organizarea screeningului citologic afectează eficiența, eficacitatea și adecvarea managementului femeilor la repetarea testării. Acești factori ar trebui luați în considerare în revizuirea periodică a protocoalelor de management pentru repetarea testării. (vezi și Rec. 1.13) (VI-A). Secțiunea 1.5.3

- **Tipul și intervalul repetării testării**

1.23 Repetarea testării prin citologie după cel puțin 6-12 luni este o alternativă acceptabilă la repetarea testării prin HPV (a se vedea, de asemenea, capitolul 6, secțiunea 6.3.1 din Ghidul european, ediția a doua) (III-B). sect.1.5.1

1.24 Femeile care au avut rezultat HPV pozitiv și citologie normală (negativ pentru anomalii epiteliale) în screeningul primar pot fi gestionate prin retestarea HPV cu sau fără triaj citologic după un interval de preferință de cel puțin 12 luni (III-B). Secțiunea 1.5.1

- **Protocole care utilizează testarea HPV cu triaj citologic la repetarea testării**

1.25 Femeile trebuie să fie trimise la colposcopie dacă rezultatul triajului citologic al unui test HPV pozitiv repetat este ASC-US (VI-B) sau citologie mai severă (VI-A). Secțiunea 1.5.3

1.26 Femeile care au rezultatul negativ la triajul citologic (negativ pentru anomalie epitelială) al unui test HPV repetat pozitiv pot fi gestionate prin una dintre următoarele opțiuni (a se vedea, de asemenea, Rec. 1.11-1.13)(VI-B). Secțiunea 1.5.3

- Trimiterea la a doua testare repetată după cel puțin 12 luni
- Trimiterea la colposcopie
- Revenirea la screeningul de rutină

1.27 Femeile care au un test HPV repetat negativ ar trebui să revină la screeningul de rutină (III-A). Nu este necesar triajul citologic pentru aceste femei (III-E). Secțiunea 1.5.3

- **Protocole care utilizează numai testarea citologică la repetarea testării**

1.28 Femeile cu ASC-US sau cu citologie mai severă la repetarea testării trebuie trimise la colposcopie (VI-B).Sect 1.5.3

1.29 Femeile cu citologie normală la repetarea testării trebuie să revină la screeningul de rutină (III-A) Secțiunea 1.5.3

- **Protocole care utilizează numai testarea HPV la repetarea testării**

1.30 Femeile care au un test HPV repetat negativ trebuie să revină la screeningul de rutină (II-A). Secțiunea 1.5.3

1.31 Femeile care au un test HPV repetat pozitiv trebuie să fie trimise la colposcopie (II-C). Secțiunea 1.5.3

Auto-prelevarea în programe de screening cu testare primară HPV

1.32 Precizia clinică a testelor primare HPV pe probe auto-colectate prelevate pentru screeningul cervical este suficientă pentru a desfășura programe pilot organizate, populaționale, pentru femeile care nu au participat la screening în ciuda unei invitații personale și a unui rapel

personal (reminder) (a se vedea, de asemenea, Rec.1.33 și supliment. 2, Rec. 2.8 - 2.13) (III) .Sect 1.7

Selecția testelor HPV adecvate pentru screeningul primar al cancerului de col uterin

1.33 Programele de screening pentru cancerul de col uterin trebuie să adopte pentru utilizare un test primar HPV numai dacă acesta a fost validat prin demonstrarea sensibilității reproductibile, constant ridicate pentru leziunile CIN2 + și CIN3 + și detectarea numai minimală a infecțiilor tranzitorii cu HPV, irelevante din punct de vedere clinic(VI-A). Secțiunea 1.2.1.3; 1.6

Implementarea testării primare HPV în programele de screening de cancer de col uterin

1.34 Programele de screening primar HPV ar trebui să urmeze îndrumările din Ghidurile europene care sunt relevante pentru orice program de screening cervical, indiferent de metoda de testare primară folosită. Recomandările relevante includ recomandările privind organizarea programelor, planificarea, monitorizarea și evaluarea (a se vedea suplimentul 2 la Ghidul european, și a doua ediție, cap. 2); comunicarea; și asigurarea calității întregului proces de screening, inclusiv prelevarea de probe, interpretarea și clasificarea histopatologică a țesutului cervical; și managementul leziunilor identificate (vezi ediția a doua, apendicele 1 și cap. 3 - 6) (VI-A). Secțiunea 1.2.3

1.35 La fel ca și testarea citologică cervicală, testarea HPV trebuie efectuată numai pe probe prelucrate și analizate în laboratoare calificate, acreditate de organisme de acreditare autorizate și cu respectarea standardelor internaționale. Laboratorul trebuie să efectueze minimum 10.000 teste pe an (a se vedea, de asemenea, Rec. 1.34) (VI-A). Secțiunea 1.6

1.36 Orice decizie de a implementa testarea primară HPV în screeningul cancerului de col uterin trebuie să țină seama de factorii de economie sanitară și de posibilitatea de a organiza utilizarea corectă a testului, așa cum este specificat în instrucțiunile producătorului și în conformitate cu recomandările din Suplimentul Ghidului European (VI-B). Secțiunea 1.2.1.3; 1.3.2.1

- Factorii de economie sanitară de luat în considerare în planificarea și etapele ulterioare în implementarea programului includ prevalența infecțiilor cu HPV; povara testării repetate, a colposcopiilor și a tratamentului CIN rezultate din testarea HPV; și calitatea și impactul programelor existente de screening citologic.
- Trebuie realizate evaluări pentru a determina optimal grupurile țintă de vârstă și intervalele de screening bazate pe testele și protocoalele de management alese.
- Fezabilitatea și sustenabilitatea programului trebuie asigurate prin resurse și coordonare adecvate, inclusiv planificare coordonată, studii pilot și de fezabilitate și extinderea acestora la nivel de țară sau de regiune prin controlul calității (a se vedea suplimentul 2 și anexa 1).

1.1 Introducere

Cea mai mare parte a cazurilor de cancer de col uterin dintr-o populație pot fi prevenite printr-un tratament eficient al leziunilor precanceroase

depistate în screeningul cancerului de col uterin prin testarea primară citologică (IARC 2005. De peste un deceniu, a fost investigată detectarea agentului etiologic virusul papiloma uman (HPV) în probele cervicale ca metodă alternativă de screening primar în studii transversale, studii de cohortă și studii randomizate de intervenție controlată.

Evaluarea utilității și adecvării noii metode de screening pentru depistarea cancerului de col uterin necesită evaluarea dovezilor relevante, răspunzând la întrebări clar definite cu privire la performanța testului, și fezabilitatea și eficacitatea procesului de screening (Appendix 1). Un prim pas este de a evalua dacă testarea primară HPV are o precizie mai mare decât citologia în identificarea leziunilor precursorilor ale cancerului de col uterin în analiză transversală. Sensibilitate mai mare pentru depistarea cancerului de col uterin și a precursorilor săi imediați pot implica o creștere a siguranței. Specificitatea și valorile predictive pozitive (VPP) sunt de asemenea importante, întrucât specificitatea și VPP mai scăzute implică faptul că un astfel de screening va avea ca rezultat creșterea numărului de colposcopii inutile, tratamente și efecte adverse (vezi Secțiunea 1.2.1).

O dată ce evaluarea transversală a performanței testelor primare este promițătoare, următorul pas este să fie evaluate rezultatele longitudinale, de preferință în studiile cu intervenție activă ca rezultat al testului. Scăderea mai accentuată a incidenței cancerului de col uterin invaziv după screeningul primar HPV decât după screeningul primar citologic oferă dovezi directe ale eficacității îmbunătățite a noii metode. Cu toate acestea, cancerul de col uterin invaziv este rar, în special în țările cu programe de screening eficiente. Evidențe suplimentare timpurii ale eficienței îmbunătățite sunt furnizate de scăderea depistării precursorilor imediați ai cancerului de col uterin, neoplazia intraepitelială cervicală de gradul 3 (CIN3), după screeningul inițial al HPV (vezi Secțiunea 1.2.2).

Studiile controlate randomizate (SCR) oferă cel mai înalt nivel de dovezi de eficacitate și diverși determinanți ai impactului screeningului. Începând cu 2004, rapoartele de la șase SCR europene au comparat screening primar HPV și citologic ((Bulkmans et al. 2004; Bulkmans et al. 2007; Kitchener et al. 2009b; Kotaniemi-Talonen et al. 2005; Leinonen et al. 2009; Naucler et al. 2007; Naucler et al. 2009; Rijkaart et al. 2012; Ronco et al. 2006a; Ronco et al. 2006b; Ronco et al. 2008; Ronco et al. 2010). Într-un SCR canadian (CCCaST) (Mayrand et al. 2007), au fost efectuate teste primare HPV și citologice în combinație (co-testare) și ordinea prelevării testelor a fost atribuită aleatoriu. Într-un studiu desfășurat în India, screeningul primar HPV a fost comparat cu screeningul primar citologic (Sankaranarayanan et al. 2005). Patru SCR au publicat rezultatele primelor două runde de screening (Bulkmans et al. 2007; Kitchener et al. 2009b; Naucler et al. 2007; Ronco et al. 2010).

Principalele caracteristici ale SCR sunt rezumate în tabelul 1.1. Principalele concluzii sunt prezentate și într-o revizuire (recenzie) sistematică (Arbyn et al. 2012) efectuată în timpul pregătirii prezentelor suplimente la a doua ediție a Ghidurilor europene pentru asigurarea calității în screeningul cancerului de col uterin (Ghidurile europene) (Arbyn et al. 2008a). Diferențele de protocoale sunt în principal legate de (1) utilizarea testelor de HPV de sine stătătoare vs. co-testarea tuturor femeilor pentru HPV și citologie și (2) trimiterea tuturor femeilor HPV pozitive la colposcopie sau efectuarea triajului, în special prin citologie. Diferitele protocoale de screening HPV utilizate în studii au fost evaluate prin compararea rezultatelor obținute cu privire la eficacitatea, supradiagnosticul și trimiterea la colposcopie, precum și VPP a colposcopiei. Având în vedere incidența scăzută a cancerului de col uterin invaziv la femeile corect testate prin screening, eficacitatea screeningului cancerului de col uterin a fost mai întâi examinată prin determinarea ratelor de CIN gradul 3 sau neoplazie mai severă (CIN3 +) detectată la a doua rundă de screening; și a fost evaluat impactul relativ al diferitelor protocoale de screening prin determinarea raportului dintre ratele de detectare obținute folosind testarea primară HPV versus testare primară citologică (vezi Secțiunea 1.2). Efectul direct asupra incidenței cancerului a fost ulterior evaluat în o analiză ... pooled analysis (Ronco et al. 2014).

O altă întrebare esențială este dacă screeningul primar HPV crește numărul de intervenții rezultate în urma supradiagnosticării leziunilor precursorare, adică depistarea leziunilor care în absența screeningului ar fi regresat spontan sau nu ar fi progresat până la cancer. Leziuni supragnoticate nu pot fi identificate individual, dar numărul lor poate fi evaluat în studiile randomizate prin compararea depistării leziunilor precursorare în brațul HPV versus brațul citologic în două (sau mai multe) runde de screening. SCR în care toate femeile sunt testate pentru HPV la runda 2 sunt mai potrivite pentru evaluarea supradiagnosticului. Dacă toate femeile sunt testate pentru citologie în a doua rundă, atunci mai mult de două runde de screening sunt și mai informative pentru evaluarea supradiagnosticului (Ronco și Segnan 2007) (a se vedea vezi Sect. 1.2.2.3).

Odată ce a fost luată decizia de a utiliza testul primar HPV în screeningul cancerului de col uterin, următoarea întrebare este cum să fie evaluat ce test să fie utilizat. În prezent sunt disponibile peste 150 de teste HPV, cu grade variabile de documentare. Identificarea testelor HPV care ar putea fi considerate a fi acceptabile pentru screeningul primar al cancerului de col uterin, au fost definite criteriile de echivalență pe baza preciziei (acurateții) relative în studii transversale pentru CIN de gradul 2 sau neoplazie mai severă (CIN2 +) comparativ cu testele validate (Meijer și colab. 2009) (a se vedea Sect 1.6).

Deoarece prevalența HPV depinde puternic de vârstă și performanța longitudinală a testării primare HPV este diferită de cea a citologiei, intervalul de vârstă recomandat și intervalele pentru testarea în screeningul primar HPV este probabil să difere de cele al screeningului citologic primar. Evaluarea sistematică atât a efectelor benefice și negative ale inițierii și opririi screeningului primar HPV la vârste diferite și screeningul la diverse intervale este, prin urmare, de o importanță crucială (vezi Sect1.3.2).

Tabel 1.1 – Studii controlate randomizate care compară testarea primară HPV versus testarea primară citologică în screeningul cancerului de col uterin

Study and country (references)	Participants	Primary screening test(s) in intervention arm	Management of test-positive women in intervention arm	Primary screening test in control arm
POBASCAM (The Netherlands) (Bulkman et al. 2004; Rijkaart et al. 2012)	Randomized: $N_{int} = 22\ 420$ $N_{cont} = 22\ 518$ Eligible at baseline: $N_{int} = 21\ 996$ $N_{cont} = 22\ 106$ Age: 29-61 years Second round: $N_{int} = 19\ 579$ $N_{cont} = 19\ 731$ Age: 29-56 years at baseline	Conventional cytology + HPV	Cytology moderate dyskaryosis or more severe: refer to colposcopy. Borderline or mild dyskaryosis: repeat at 6 and 18 months; colposcopy at 6 months if cytology borderline or more severe and HPV+ or cytology moderate dyskaryosis or more severe; colposcopy at 18 months if still HPV+. Normal cytology: repeat at 6 and 18 months; colposcopy at 6 months if cytology moderate dyskaryosis or more severe; colposcopy at 18 months if still HPV+.	Conventional cytology
(Finland) (Anttila et al. 2010; Kotaniemi-Talonen et al. 2005; Leinonen et al. 2009)	Randomized: $N_{int} = 54\ 207$ $N_{cont} = 54\ 218$ Age 25-65 years Baseline: $N_{int} = 33\ 100$ $N_{cont} = 35\ 475$	HPV alone	Refer to colposcopy if cytology Pap III or more severe. Otherwise, 'intensified' screening, ie, repeat testing after 12-24 months. During the intensified screening in the HPV arm, women were referred for colposcopy after repeated borderline findings at cytological triage or after three consecutive positive HPV test results even if cytology was normal.	Conventional cytology
(India) (Sankaranarayanan et al. 2005; Sankaranarayanan et al. 2009)	$N_{HPV} = 34\ 126$ $N_{cytol} = 32\ 058$ $N_{cont} = 31\ 488$ Age 30-59 years	HPV alone	Refer to colposcopy	Conventional cytology; no screening

Tabel 1.1 – Studii controlate randomizate care compară testarea primară HPV versus testarea primară citologică în screeningul cancerului de col uterin

ARTISTIC (UK) (Kitchener et al. 2006; Kitchener et al. 2011)	Baseline: $M_{int} = 1838$ $N_{cont} = 6124$ Second round: $M_{int} = 11\ 862$ $N_{cont} = 3928$ Third round: $M_{int} = 6665$ $N_{cont} = 2208$ Age 20–64 years	Liquid-based cytology + HPV	If abnormal cytology, manage accordingly. If negative cytology, new HPV at 12 months. Colposcopy offered if still HPV+ (again at 24 months if refused at 12 and still HPV+).	LBC
NTCC ¹⁹ phase 1 (Italy) (Ronco et al. 2006a; Ronco et al. 2008; Ronco & Segnan 2007)	Baseline: $M_{int} = 6002$ $N_{cont} = 5808$ Age 25–34 years	LBC + HPV	Refer to colposcopy if cytology ASC-US+. If normal cytology, repeat both tests after 1 year and refer to colposcopy if still HPV+ or cytology ASC-US+	Conventional cytology
NTCC ¹⁹ phase 1 (Italy) (Ronco et al. 2006b; Ronco et al. 2008; Ronco & Segnan 2007)	Baseline: $N_{cont} = 16\ 658$ $M_{int} = 16\ 706$ Age 35–60 years	LBC + HPV	Refer to colposcopy	Conventional cytology
NTCC ¹⁹ phase 2 (Italy) (Ronco et al. 2008; Ronco et al. 2010; Ronco & Segnan 2007)	Baseline: $M_{int} = 6937$ $N_{cont} = 6788$ Age 25–34 years	HPV alone	Refer to colposcopy	Conventional cytology

¹⁹ Note that in some meta-analyses the NTCC phases 1 and 2 are counted as separate trials.

Tabel 1.1 – Studii controlate randomizate care compară testarea primară HPV versus testarea primară citologică în screeningul cancerului de col uterin

NTCC ²⁰ phase 2 (Italy) (Ronco et al. 2008; Ronco et al. 2010; Ronco & Segnan 2007)	Baseline: $N_{int} = 17\ 724$ $N_{cont} = 17\ 747$ Age 35–60 years	HPV alone	Refer to colposcopy	Conventional cytology
Swedescreen (Sweden) (Naucner et al. 2007; Naucner et al. 2009)	Baseline: $N_{int} = 6257$ $N_{cont} = 6270$ Age: 32–38 years	Conventional cytology + HPV	Immediate referral to colposcopy if cytology abnormal. Otherwise, repeat HPV and cytology after 12 months. Referral to colposcopy if persistent infection with the same HPV type.	Conventional cytology
(Mayrand et al. 2007) (Canada)	Randomized: $N_{focus\ on\ HPV} = 5059$ $N_{focus\ on\ Pap} = 5059$ Age 30–69 years Baseline: $N_{focus\ on\ HPV} = 4957$ $N_{focus\ on\ Pap} = 5020$	HPV + Conventional cytology	Participants were referred for colposcopy if they had a positive Pap test (defined as ASC-US or more severe) or a positive HPV screening test or if they were randomly selected from among women with a negative index test: 706 of 4575 Pap-/HPV- and 664 of 4600 HPV-/Pap-.	Conventional cytology + HPV

ASC-US+, atypical squamous cells of undetermined significance or more severe; HPV, human papillomavirus; LBC, liquid-based cytology.

Așa cum s-a subliniat în cea de-a doua ediție a Ghidurilor europene, toate etapele procesului de screening afectează impactul general și echilibrul dintre beneficii și daune ale screening ului cancerului de col uterin. Prin urmare, prezentul supliment oferă, de asemenea, îndrumări cu privire la managementul femeilor după determinarea rezultatului testului de screening primar. Aceasta include managementul femeilor care nu au un rezultat adecvat al testului primar HPV, precum și cele care necesită management din cauza unui rezultat pozitiv al testului primar. Ultimul grup de femei le include pe cele pentru care repetarea testării este abordarea adecvată, adică după citologia normală la triajul după un test primar HPV pozitiv (ase vedea Sect. 1.3.4, 1.3.5, 1.4 și 1.5).

O nouă opțiune în proiectarea programelor de screening cervical, atunci când se ia în considerare screeningul primar HPV este utilizarea auto-recoltării; acest lucru poate simplifica logistica și permite noi strategii de mobilizare a femeilor pentru a spori participarea la programele de screening organizate. În lipsa unor dovezi longitudinale privind sensibilitatea echivalentă sau mai bună și specificitate de detectare a CIN3 + folosind probe auto-recoltate, aplicarea acestei metode de prelevare trebuie planificată și evaluată cu atenție și ar trebui să fie limitată doar la femeile care nu au ajuns la recoltarea efectuată de un clinician (vezi Sect 1.7).

Trebuie, de asemenea, considerat că, deși eficiența este esențială, acesta nu este singurul criteriu pentru recomandarea implementării de noi sau modificarea programelor de screening existente. Factorii de health economics sănătate economică ar trebui, de asemenea, să fie luați în considerare pentru a se asigura că beneficiile așteptate și un echilibru adecvat între beneficii și daune poate fi obținut cu resursele disponibile. În ciuda variației largi a costurilor screeningului și a procedurilor medicale în UE, rezultatele și concluziile studiilor de cost-eficiență efectuate într-un cadru dat pot oferi o perspectivă care îi va ajuta pe decidenți și profesioniști din alte țări să planifice și să implementeze programe eficiente (Sect 1.8).

Acest supliment la a doua ediție a Ghidurilor europene pentru asigurarea calității în screeningul cancerului colului uterin (Arbyn et al. 2008a) a fost dezvoltat pentru a informa factorii politici europeni și specialiștii în sănătate publică și orice alte părți interesate despre problemele critice care ar trebui să fie luat în considerare în cântărirea potențialelor beneficii și a daune ale programelor de screening cervical bazate pe testare primară HPV. Nu este intenția autorilor și a editorilor să promoveze descoperirile cercetărilor recente înainte ca acestea să fi demonstrat a reprezenta beneficii dovedite în practica clinică. Așadar suplimentul se concentrează pe utilizarea testelor primare pentru ADN-ul HPV în screeningul cancerului de col uterin cu triaj citologic. Pe cât posibil, autorii și editorii au încercat să obțină un echilibru echitabil, care se aplică într-un spectru larg de medii culturale și economice din domeniul îngrijirii sănătății în Uniunea Europeană. Ca în orice standarde și recomandări, acestea ar trebui să fie revizuite în mod continuu prin prisma experiențelor viitoare.

Treizeci și șase de recomandări și concluzii, gradate în funcție de puterea respectivelor recomandări sau concluzii, împreună cu dovezile justificative, sunt prezentate la începutul suplimentului și explicate în corpul textului. Câteva declarații cu caracter consultativ considerate

de autori și editori ca fiind bune practici, dar nu suficient de importante pentru a justifica clasificarea formală sunt incluse în text. Respectarea acestor recomandări ar trebui să permită decidenților din statele membre ale UE să se asigure că eforturile comprehensive de combatere a cancerului de col uterin utilizează testarea primară HPV în mod corespunzător în cadrul dezvoltării programelor de screening al cancerului de col uterin sau la îmbunătățirea programelor existente.

1.2 Evidențe privind acuratețea și rezultatele screeningului primar HPV

1.2.1 Acuratețea transversală

Datele privind acuratețea transversală a testării primare HPV sunt disponibile din două tipuri de studii: (1) studii transversale în care femeilor li s-a oferit co-testare atât cu citologie cervicală (convențional sau pe bază de lichid) cât și cu testul ADN HPV și (2) studii clinice randomizate în care femeile au fost repartizate aleator pentru testare citologică, testare HPV sau co-testare.

În evaluarea sensibilității și specificității, au fost descrise trei abordări ale studiilor (Arbyn et al. 2009a): (1) toate cazurile au fost verificate cu un standard de referință (evaluarea CIN2+ utilizând histopatologia biopsiilor direcționate prin colposcopie), (2) au fost verificate doar cazurile pozitive ale testelor de screening și s-a făcut presupunerea că niciuna dintre femeile care au fost negative la toate testele nu aveau CIN2+ și (3) un eșantion aleatoriu de femei care au fost negative pentru toate testele au fost verificate suplimentar. Pentru evaluarea sensibilității relative, au fost luate în considerare raportul dintre sensibilități și raportul dintre ratele de detectare a CIN2+.

Meta-analizele privind acuratețea transversală a screeningului bazat pe HPV și citologie au concluzionat că screeningul primar HPV are o sensibilitate mai mare decât screeningul primar citologic în detectarea leziunilor cervicale precanceroase (CIN2+ și CIN3+) (I). Cu toate acestea, testarea HPV este în general mai puțin specifică, ceea ce duce la creșterea proporției de rezultate pozitive ale testului (I), în special la femeile mai tinere (Arbyn et al., 2012; Cuzick et al., 2008a; Koliopoulos et al., 2007; Ronco et al., 2008).

Per global, sensibilitatea testului HPV utilizat în mod obișnuit Hybrid Capture 2TM (HC2), în condițiile standard „cut-off” (≥ 1 unități de lumină relativă [RLU]), pentru descoperirea CIN2+ subiacent a fost de 90% (interval de confidență {IC} 95%, 88-93%); a se vedea Tabelul 1.2. Eterogenitatea sensibilității a fost foarte mare în studii efectuate în țările în curs de dezvoltare (probabil datorită variațiilor de calitate ale colposcopiei și verificării histologice pentru CIN2+) (Arbyn et al. 2006). Variația inter-studii a fost substanțial redusă în studiile efectuate în țări industrializate.

În studiile europene și din America de Nord, care sunt cele mai relevante pentru Ghidurile europene, sensibilitatea comună pentru a detecta CIN2+ a fost de 96% (IC 95%, 95-98%), în timp ce specificitatea comună pooled a fost 91% (IC 95%, 90-93%); a se vedea Tabelul 1.2. Valorile de precizie ale HC2 pentru CIN3+ au fost similare cu cele pentru CIN2+. Per ansamblu, 10% (IC 95%, 8–12%) din populația analizată prin testarea HC2 care vizează HPV cu risc ridicat (hrHPV) a fost HPV pozitivă; 1,5% (IC 95%, 1,1-1,9%) din populație aveau CIN2+ și 1,1% (IC 95%, 0,8–1,3%) au avut CIN3+. Proportia diagnosticului nu a variat semnificativ cu completitatea verificării standard de referință, indicând faptul că bias-ul de verificare a fost limitat.

1.2.1.1. Acuratețea transversală a testării HPV relativ la citologie

În 11 studii europene și nord-americane, sensibilitatea HC2 a fost în medie de cu 37% (IC 95%, 22–54%) și 43% (IC 95%, 15–77%) mai mare decât cea a citologiei la cel mai scăzut citologic cut-off (celule scuamoase atipice cu semnificație nedeterminată sau mai severă [ASCUS+]) pentru detectarea CIN2+, respectiv CIN3+; a se vedea Tabelul 1.3. When all pooled studies were considered, the relative sensitivity of HPV testing was higher when compared with cytology at a cut-off of Când au fost luate în considerare toate studiile colectate, sensibilitatea relativă a testării HPV a fost mai mare în comparație cu citologia la nivelul cel mai scăzut al leziunilor intraepitelială scuamoase cu risc scăzut sau mai severe (LSIL+).

Specificitatea HC2 pentru excluderea CIN2+ a fost semnificativ mai scăzută decât cea a citologiei, la un raport de 0,97 (IC 95%, 0,96–0,98) și 0,92 (IC 95%, 0,90–0,94) când se iau în considerare reducerile ASC-US+ și respectiv LSIL+, . Reacția polimerazei GP5 + / 6 + (PCR) a fost, de asemenea, mai sensibilă și mai puțin specifică decât citologia pentru detectarea CIN2+, (raporturi: 1,33; IC 95%, 1,13-1,55 și 0,94; IC 95%, 0,85-1,03) (Arbyn și colab., 2012).

Combinatia citologiei cu HC2 a avut o sensibilitate cu 42% (IC 95%, 36-48%) și 33% (IC 95%, 29-37%) mai mare pentru detectarea CIN2+ și, respectiv, CIN3+, decât citologia (la cut-off ASC-SUA +), în timp ce specificitățile au fost cu 6% (IC 95%, 6–7%) și 8% (IC 95%, 7–9%) mai scăzute. Adăugarea citologiei la testul HC2 a crescut sensibilitatea medie cu 5 puncte procentuale (IC 95%, 4-7%) și 2 puncte procentuale (IC 95%, 1-3%) pentru CIN2+ și respectiv CIN3+ comparativ cu testarea HPV singură, dar aceasta a dus la o pierdere semnificativă a specificității (raporturi: 0,95; 95%

CI, 0,94–0,96 și 0,93; IC 95%, 0,92–0,95) (Arbyn et al., 2012).

1.2.1.2 Acuratețea relativă a screeningului cervical utilizând doar testarea primară HPV sau în combinație cu testarea primară citologică

Rezultatele de referință din opt studii randomizate au comparat exactitatea detectării CIN2+ în screeningul colului uterin utilizând teste hrHPV, citologie sau combinația ambelor (pentru caracteristicile studiului a se vedea Tabelul 1.1). Figura 1.1 arată sensibilitatea relativă pentru detectarea CIN2 + ca raport al ratei de detecție [DRR] a HPV versus screeningul primar citologic în cele opt studii, grupate pe metode citologiei și țări în curs de dezvoltare versus țări industrializate. Rezultatele țărilor industrializate au arătat o sensibilitate substanțial mai mare a testării primare HPV pentru detectarea CIN2 + decât screeningul convențional (raport DR combinat de 1,39; IC 95%, 1,23–1,57, p pentru eterogenitate inter-studiu = 0,57);

Table 1.2. Summary of meta-analyses of HPV versus cytology primary cervical screening. Sensitivity and specificity (pooled estimates), p-value for inter-study heterogeneity, and range (minimum and maximum observed value) for detection of histologically confirmed CIN2+ or CIN3+; pooled test positivity rate; and prevalence of CIN.

Test	Test cut-off	Outcome	Number of studies	Sensitivity		Specificity		Test positivity rate	Prevalence
				Pooled estimate (95% CI)	Range (%)	Pooled estimate (95% CI)	Range (%)	Pooled estimates (95% CI)	
HC2	1 pg/mL	CIN2+	31	90.4 (88.0–92.8)	50–100	88.5 (87.0–90.0)	61–95	13.2 (11.4–14.9)	2.2 (1.8–2.6)
		CIN2+	14*	96.3 (94.5–98.1)	69–100	91.4 (89.8–92.9)	86–96	9.9 (8.1–11.8)	1.5 (1.1–1.9)
		CIN3+	22	95.3 (93.3–97.3)	62–100	89.0 (87.2–90.8)	82–95	N.A.	1.1 (0.8–1.3)
HC2 & cytology	1 pg/mL or ASC-US+	CIN2+	13	94.2 (90.8–97.6)	63–100	87.7 (85.0–90.3)	69–94	13.8 (10.9–16.8)	1.3 (1.0–1.6)
		CIN2+	8*	99.8 (99.0–100)	69–100	88.8 (85.5–92.1)	80–93	12.5 (8.7–16.2)	0.7 (0.5–0.9)
PCR	+signal	CIN2+	3	94.5 (94.2–96.9)	94–100	94.8 (93.3–96.3)	86–96	8.0 (5.6–10.4)	2.4 (1.0–3.7)

ASC-US+, atypical squamous cells of undetermined significance or more severe; CI, confidence interval; CIN, cervical intraepithelial neoplasia; HC2, Hybrid Capture 2; PCR, polymerase chain reaction.

* Restricted to studies conducted in North America or Europe.

Source: Table 6 in Chapter 3, Sect. 3.8, European Guidelines, second edition, (Arbyn et al. 2008a), updated with data from Table 1 in: (Arbyn et al. 2012)

rezultatele au fost per ansamblu semnificative și în trei dintre cele șase studii respective, care toate au avut rezultate consecvente. Sensibilitatea a fost în mod clar mai scăzută în studiul desfășurat în India (Sankaranarayanan et al. 2005) și posibil doar puțin mai mare în studiul ARTISTIC (care a folosit citologia în mediu lichid [LBC]) (Kitchener et al., 2009b). Motive plauzibile care au fost sugerate pentru ultimele constatări include clasificarea greșită a CIN2+ în studiul indian, supragnosticarea leziunilor detectate de LBC (Arbyn et al. 2009b) și pierderea unei proporții mari de femei pozitive cu HPV din urmărirea (follow up) în studiul ARTISTIC (Sasieni, Castanon & Cuzick 2009).

Șapte dintre cele opt studii randomizate au raportat, de asemenea, detectarea CIN3+. Rezultatele din țările industrializate au arătat, de asemenea, o sensibilitate substanțial mai mare a unui test de hrHPV comparativ cu citologia convențională (DRR combinat de 1,28; IC 95%, 1,09-151,5, p pentru eterogenitate inter-studiu =0.012); rezultatele au fost per ansamblu semnificative și într-una din cele cinci studii respective, toate au avut rezultate consistente. În studiul cu un rezultat semnificativ (faza 2 NTCC) creșterea sensibilității pentru CIN3+ a fost substanțială cu un raport DR de 2,06 (IC 95%, 1,16-3,68) (Ronco et al., 2008).

În toate studiile care au avut un braț experimental cu HPV combinat și screening primar citologic, adăugarea citologiei la testarea primară a hrHPV a dat numai o creștere minoră și ne semnificativă statistic a sensibilității așa cum se reflectă în raporturile de DR combinate (pooled DR ratio) de 1,06 (IC 95%, 0,97-1,16) și 1,04 (IC 95%, 0,92-1,17) pentru CIN2 + și respectiv CIN3 + (Figura 1.2).

1.2.1.3 Prejudiciile (daunele) screeningului primar HPV

Daunele semnificative potențiale ale screeningului primar HPV includ rate semnificativ crescute ale rezultatelor pozitive ale testului (I) și trimeri la colposcopie la primul screening HPV (I) (Bulkmans et al. 2007; Kitchener et al. 2009b; Kitchener et al. 2011; Rijkaart et al. 2012; Ronco et al. 2006b; Ronco et al. 2010). Aceste riscuri sunt deosebit de pronunțate în rândul femeilor sub 35 de ani. (a se vedea Sect 1.3.2.1). Totuși, în studiile randomizate care au utilizat triajul citologic pentru a gestiona femeile cu un test primar HPV pozitiv, valoarea predictivă pozitivă a trimerii la colposcopie a fost similară pentru citologie sau screeningul primar HPV (pentru informații suplimentare a se vedea secțiunea 1.4). Acestea sunt motivele cheie ale recomandărilor din acest supliment cu privire la intervalul de vârstă și interval de testare pentru screeningul primar HPV (vezi Rec 1.3 - 1.6 și 1.8) și managementul femeilor după un test primar HPV pozitiv (vezi Rec. 1.11 - 1.31). Pentru a se asigura că programele de screening a cancerului de col uterin bazate pe testarea primară a HPV obțin un echilibru adecvat între beneficii și prejudicii, screeningul primar HPV este recomandat doar atunci când este utilizat într-un program organizat populațional (a se vedea, de asemenea, Suplimentul 2, Rec. 2.1) (VI-E) și cu condiția că celelalte recomandări din acest supliment sunt urmate (a se vedea și secțiunea 1.2.3) (VI-A). **Rec 1.1** Acestea includ necesitatea asigurării utilizării corecte a testului, așa cum este specificat în instrucțiunile producătorului și în concordanță cu celelalte recomandări din acest supliment (VI-B) .Rec 1.36

Table 1.3. Relative accuracy of HPV versus cytology primary screening, and of co-testing versus screening with one test alone. Sensitivity and specificity for detection of histologically confirmed CIN2+ or CIN3+.

Comparison	Outcome	Relative sensitivity (95% CI)		Range	Relative specificity (95% CI)		Range	No. of studies
HC2 vs cyto (ASC-US+)	CIN2+	1.23	(1.15–1.31)	0.91–2.93	0.97	(0.96–0.98)	0.86–1.10	28 / 25 [†]
HC2 vs cyto (ASC-US+)**		1.37	(1.22–1.54)	1.06–2.25	0.97	(0.96–0.98)	0.93–1.00	12 / 10 [†]
HC2 vs cyto (LSIL+)		1.40	(1.27–1.54)	1.09–2.37	0.92	(0.90–0.94)	0.67–1.03	20 / 19 [†]
HC2 vs cyto (ASC-US/LSIL+)		1.27	(1.18–1.36)	0.91–2.93	0.96	(0.94–0.97)	0.67–1.10	33 / 30 [†]
PCR vs cyto (ASC-US+)		1.25	(1.08–1.45)	0.75–3.57	0.97	(0.94–1.00)	0.86–1.08	9 / 7 [†]
PCR vs cyto (LSIL+)		1.61	(0.84–3.09)	0.82–5.10	0.92	(0.89–0.95)	0.89–1.00	3
HC2 vs cyto (ASC-US+)	CIN3+	1.27	(1.12–1.44)	0.97–2.63	0.97	(0.96–0.99)	0.88–1.10	20 / 18 [†]
HC2 vs cyto (ASC-US+)**		1.43	(1.15–1.77)	1.01–2.12	0.97	(0.96–0.98)	0.93–1.00	8 / 6 [†]
HC2 vs cyto (LSIL+)		1.36	(1.21–1.53)	0.97–2.32	0.93	(0.91–0.96)	0.84–1.03	13 / 12 [†]
Cyto (ASC+) & HC2 vs Cyto (ASC-US+)	CIN2+	1.42	(1.36–1.48)	1.06–2.30	0.94	(0.93–0.94)	0.89–0.96	13
Cyto (ASC+) & HC2 vs Cyto (ASC-US+)	CIN3+	1.33	(1.29–1.37)	1.02–2.18	0.92	(0.91–0.93)	0.85–0.96	10/9
Cyto (ASC-US+) & HC2 vs HC2 [‡]	CIN2+	1.05	(1.04–1.07)	1.00–1.19	0.95	(0.94–0.96)	0.81–0.99	10
Cyto (ASC-US+) & HC2 vs HC2	CIN3+	1.02	(1.01–1.03)	1.04–1.04	0.93	(0.92–0.95)	0.81–0.99	6

ASC-US+, atypical squamous cells of undetermined significance or more severe; CI, confidence interval; CIN2+, cervical intraepithelial neoplasia of grade 2 or more severe; CIN3+, cervical intraepithelial neoplasia of grade 3 or more severe; cyto, cytology; HC2, Hybrid Capture 2; LSIL+, low-grade squamous intraepithelial lesion or more severe; PCR, polymerase chain reaction.

[†] The meta-analysis of relative sensitivity (first no.) includes randomized controlled trials (RCTs) with a control arm where only cytology was used; the meta-analysis of relative specificity (second no.) does not include these RCTs.

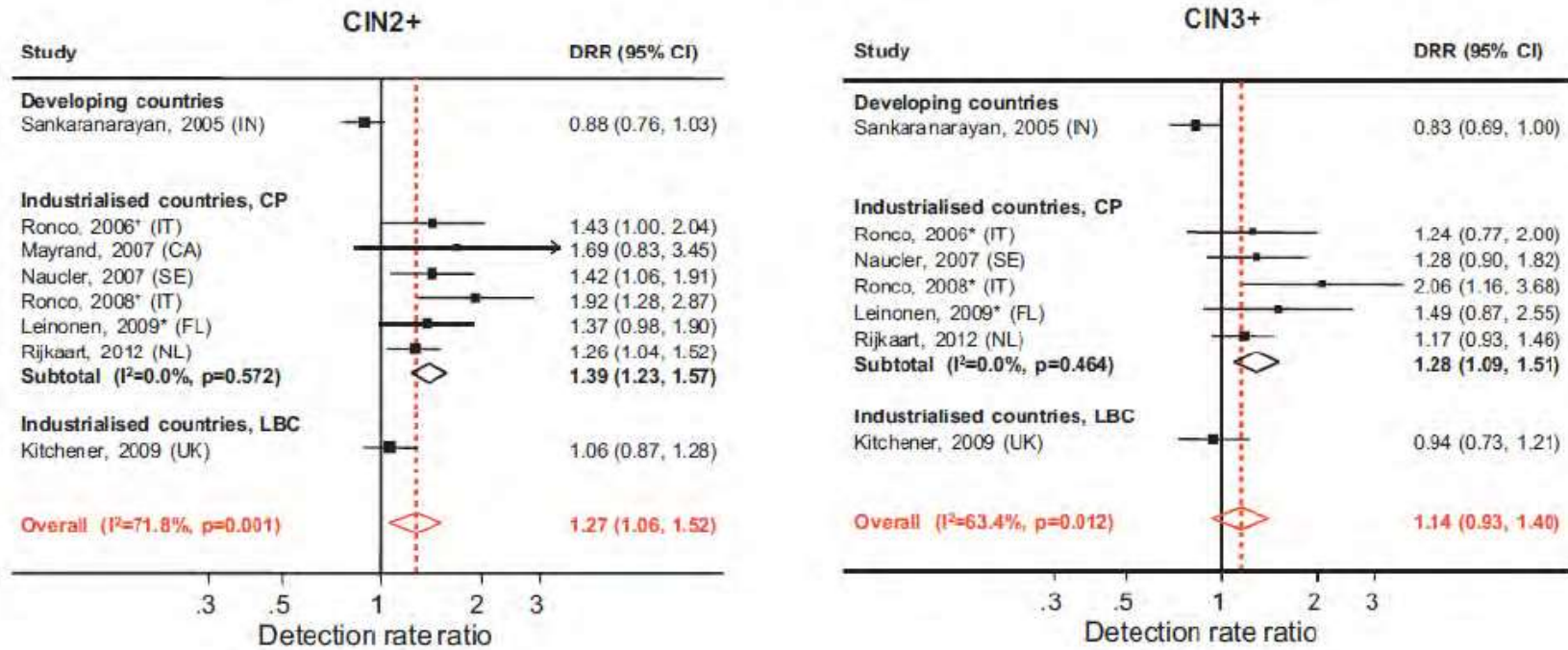
** Restricted to studies conducted in North America or Europe.

[‡] Exclusion of (Sankaranarayanan et al. 2005), for explanation see text.

Source: Modified from Table 3 in: (Arbyn et al. 2012)

Figure 1.1. Meta-analysis of randomized trial results for detection of CIN2+, and CIN3+.

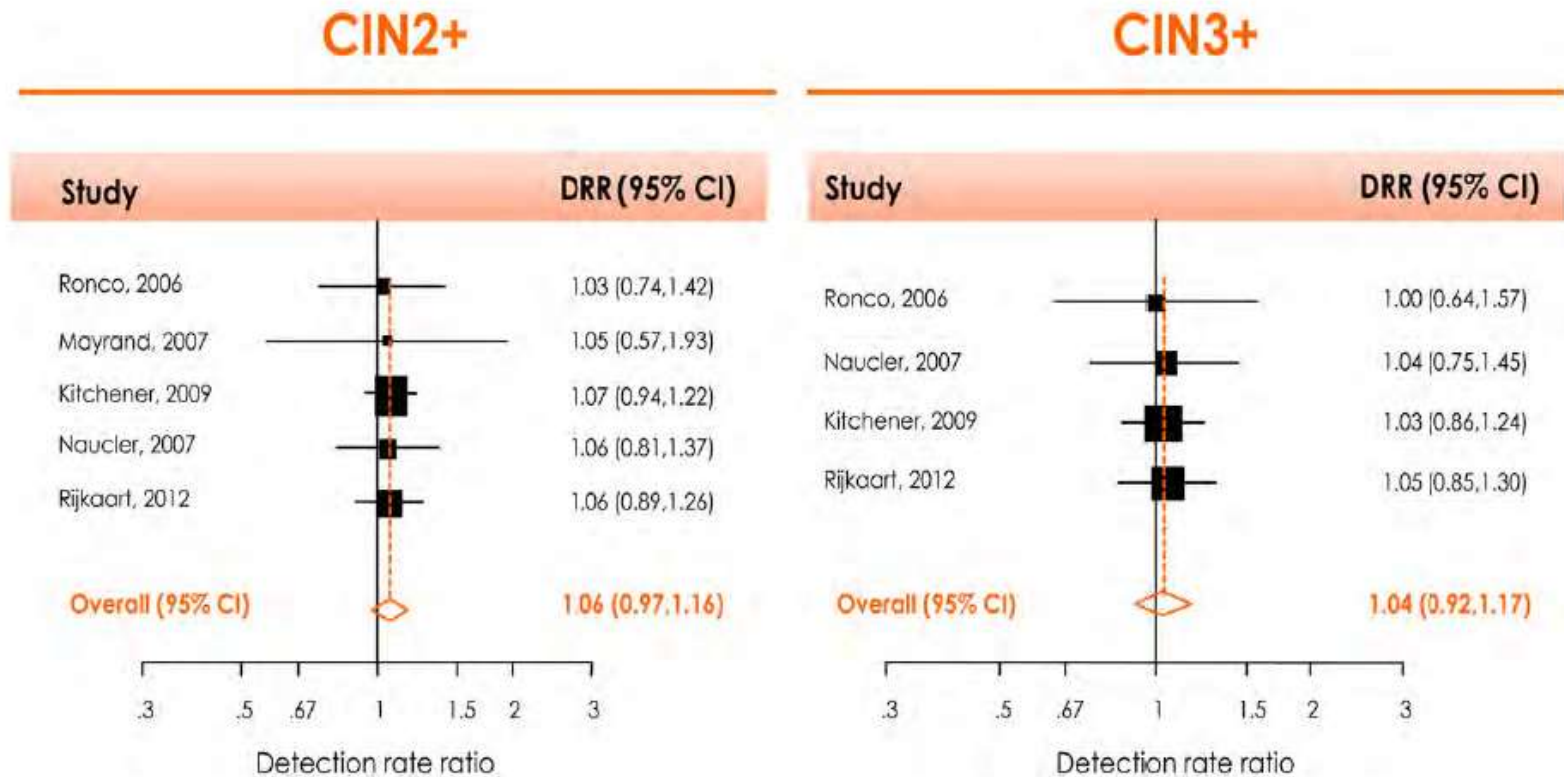
Relative detection rate of CIN2+ (left) and CIN3+ (right) identified by hrHPV testing versus cytology. Studies are grouped by type of cytology used in the control group (conventional [CP] or liquid-based cytology [LBC]), and by industrialized versus developing countries.



*Restricted to women older than 35 years. p = test for inter-study heterogeneity; I² = the percentage of total variation across studies due to heterogeneity.
 CI, confidence interval; CIN, cervical intraepithelial neoplasia; DRR, detection rate ratio
 CA, Canada; FL, Finland; IT, Italy; NL, Netherlands; SE, Sweden; UK, United Kingdom

Source: (Arbyn et al. 2013)

Figure 1.2. Relative sensitivity of HPV primary testing in combination with cytology versus HPV primary testing alone.
 Relative detection rate of CIN2+ (left) and CIN3+ (right) observed in the second screening round among women who were HPV negative versus cytology negative at enrolment.



CI, confidence interval; CIN, cervical intraepithelial neoplasia; DRR, detection rate ratio.

Source: (Arbyn et al. 2012)

Ultimele recomandări includ selectarea pentru utilizare într-un program doar a acelor teste primare HPV care au fost validate prin demonstrarea sensibilității reproductibile, constant ridicată pentru leziunile CIN2+ și CIN3+ și numai depistarea minimală a HPV tranzitorii irelevante din punct de vedere clinic **(VI-A) Rec 1.33**, sau procesarea testelor HPV doar pe probe procesate și analizate în laboratoare calificate acreditate de către organisme de acreditare autorizate și în conformitate cu standardele internaționale **(VI-A). Rec 1.35**

1.2.2. Rezultate longitudinale ale screeningului prin testare primară HPV în studii randomizate controlate

1.2.2.1 Reducerea CIN3+ și incidența cancerului

• Rezultate în a doua rundă de screening a cancerului de col uterin

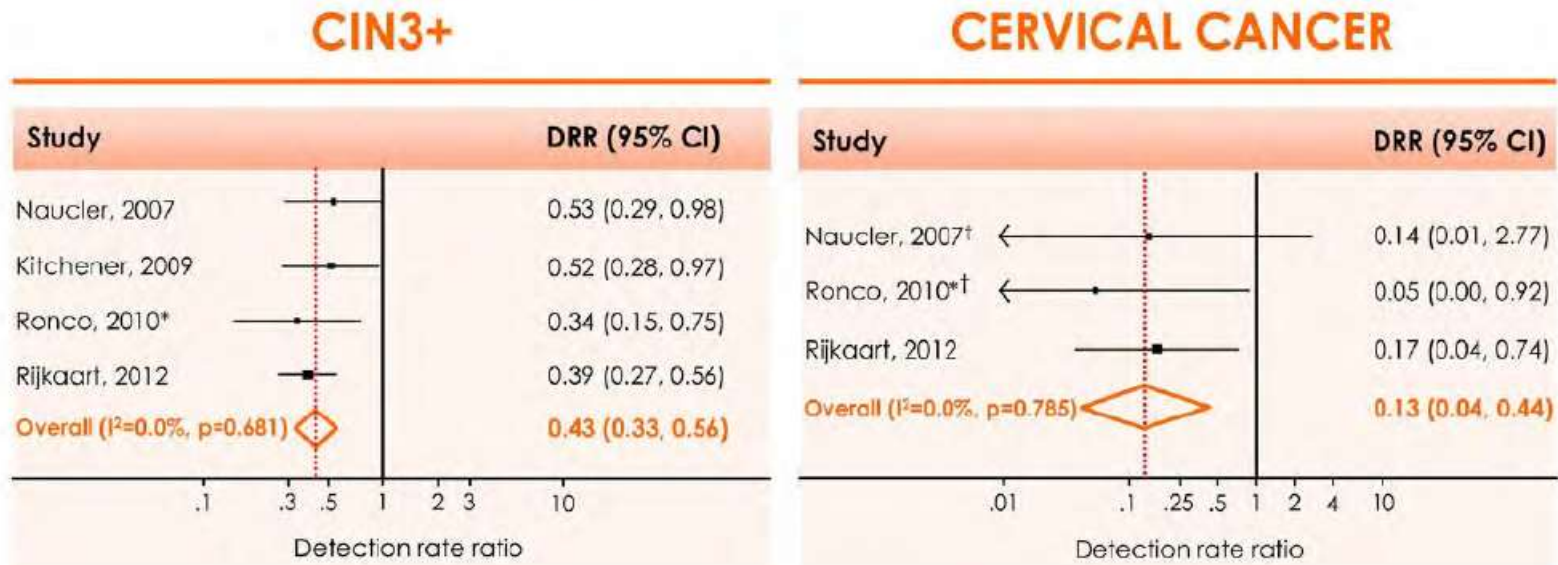
Rezultatele celei de-a doua runde de screening au fost publicate pentru patru SCR care au investigat screening HPV: în ciuda diferitelor protocoale pentru managementul femeilor cu teste pozitive în screening, a fost găsită o remarcabilă reducere consistentă a incidenței leziunilor de CIN3 + în rândul femeilor care avuseseră screening primar HPV față de cele care avuseseră screening primar citologic în runda 1 (DRR comun de 0,43; IC 95%, 0,33-0,56); vezi **Figura 1.3**. Rezultatele au fost semnificative per ansamblu și în fiecare dintre cele patru studii când analiza datelor italiene a fost restricționată la femeile peste 35 de ani. Mai mult, în studiile italiene, nu s-au găsit cazuri de cancer la runda 2 în rândul femeilor care au avut screening primar HPV la runda 1, în timp ce 9 cazuri au fost observate la femeile care aveau în runda 1 screening primar citologic ($p = 0.004$) (Ronco et al. 2010). Deoarece în prima rundă au fost detectate un număr similar de cazuri de cancer invaziv atât la brațul HPV cât și la cel citologic, reducerea la runda 2 rezultă din prevenirea mai eficientă, spre deosebire de diagnosticul precoce, a cancerului invaziv prin testarea primară HPV.

În comparație cu citologia, screeningul primar HPV are ca rezultat o reducere a incidenței CIN2 și CIN3 la a doua rundă de screening (I) (Arbyn et al. 2012; Kitchener et al. 2009b; Kitchener et al. 2011; Naucler et al. 2009; Rijkaart et al. 2012; Ronco et al. 2010) indicând faptul că screeningul bazat pe HPV permite detectarea CIN2 și CIN3 persistente mai devreme decât citologia.

• Rezultate după screeningul inițial (două sau mai multe runde de monitorizare)

Pe baza unei analize comune a patru studii europene randomizate cu date pentru două sau mai multe runde de screening, DRR al cancerelor de col uterin pentru screeningul primar HPV versus cel citologic, începând de la screeningul inițial, a fost 0,60 (IC 95%, 0,40–0,89); pentru ratele cumulative de detecție a se vedea Figura 1.4. Nu a existat nicio dovadă de eterogenitate între studii ($p = 0,52$). Screeningul primar HPV, comparativ cu screeningul primar citologic, oferă o protecție mai mare împotriva cancerului de col uterin invaziv **(I)**. La femei cu un test screening negativ de la început, DRR a fost de 0,30 (IC 95%, 0,15–0,60).

Figure 1.3. Meta-analysis of the main outcomes from randomized trials comparing HPV and cytology primary cervical cancer screening. Relative detection rate of CIN3+ (left) and cervical cancer (right) observed in the second screening round among women who were HPV-negative versus cytology-negative at enrolment.



*Restricted to women older than 35 years. [†]continuity correction (+.5 in each cell because of zero cancer cases among HPV-negative women).

CIN, cervical intraepithelial neoplasia; CI, confidence interval; DRR, detection rate ratio;

I² = percentage of total variation across studies due to heterogeneity; p = test for inter-study heterogeneity

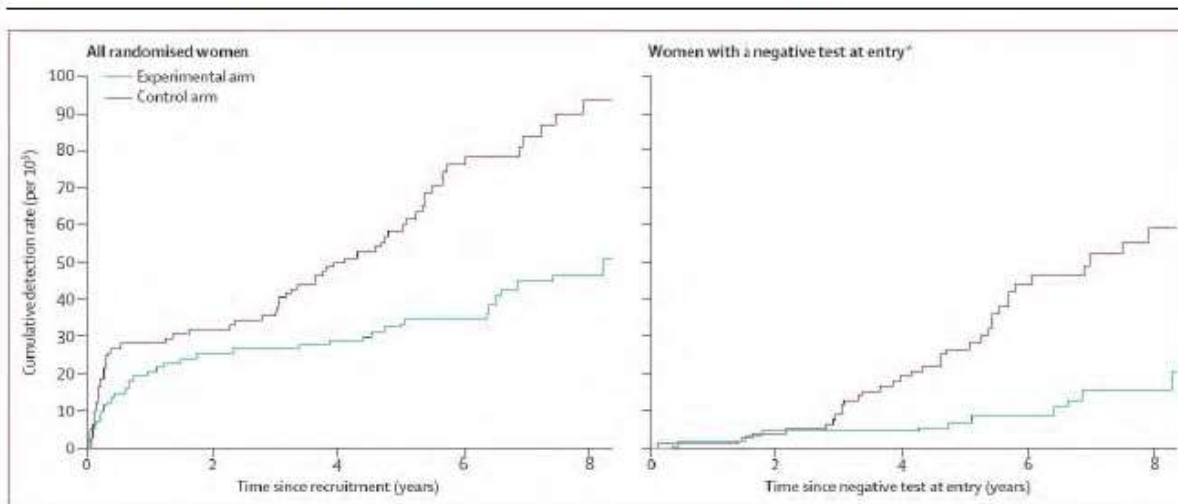
Source: (Arbyn et al. 2012)

Raporturile ratelor (rate ratio) nu diferă în funcție de stadiul cancerului (carcinom microinvaziv, 0,58 (IC 95%, 0,34-11,01); carcinom complet invaziv, 0,56 (IC 95%, 0,31–1,00)), dar au fost mai mici pentru adenocarcinom (0,31; IC 95%, 0,14–0,69) decât pentru carcinom cu celule scuamoase (0,78; IC 95%, 0,49-1,25). DRR a fost cea mai scăzută pentru femeile cu vârste cuprinse între 30 și 34 de ani la recrutare (0,36; IC 95%, 0,14–0,94). În rândul femeile cu vârste cuprinse între 35 și 49 de ani la recrutare, raportul ratelor a fost de 0,64 (IC 95%, 0,37–1,10), iar în rândul femeilor ≥ 50 de ani a fost 0,68 (IC 95%, 0,30–1,52).

• **Rezultatele unui studiu cu un singur screening**

Un studiu efectuat în cadrul studiului din India nu a implicat runde de screening ulterioare, ci a utilizat urmărirea pasivă prin înregistrarea de rutină a cancerului după o depistare odată în viață. Reducerea incidenței cancerului la col uterin avansat (stadiul II+) și a mortalității din cauza cancerului de col uterin a fost observat la femeile din brațul de selecție HC2 comparativ cu brațul de control în care nu a fost oferit niciun screening: rata de hazard (hazard ratio) de 0,47 (IC 95%, 0,32–0,69) și, respectiv, 0,52 (CI 95%, 0,33–0,83). Rezultatele raportate demonstrează protecția screeningului primar HPV împotriva cancerului invaziv avansat și mortalității prin cancer de col uterin în comparație cu o populație netestată (II) (Sankaranarayanan et al. 2009). Brațele studiului în care au fost utilizate screeningul primar prin citologie sau VIA (inspecție vizuală a colului uterin după aplicare de acid acetic) nu au prezentat reduceri semnificative în comparație cu brațul de control cu o populație netestată.

Figure 1.4. Cumulative detection of invasive cervical carcinoma.



*Observations are censored 2.5 years after CIN2 or CIN3 detection, if any

Source: Figure 2 in: (Ronco et al. 2014)

1.2.2.2. Rezultate pozitive ale testelor, repetarea testelor și trimiterea la colposcopie

Deoarece Swedescreen și NTCC au utilizat testarea HPV doar la prima rundă de screening, acestea nu au furnizat date privind trimiterea la colposcopie cu screening primar HPV la rundele subsecvente. În POBASCAM (Bulkmans et al. 2007), rata de trimitere în brațul de intervenție la a doua rundă (1,0%) a fost mult mai mică decât cea din runda 1 atât în intervenție (2,3%) cât și în brațul de control (1,3% la runda 1 și 1,5% la runda 2). În ARTISTIC, trimiterea la colposcopie a scăzut puternic în brațul HPV la runda 2. Acest lucru s-a întâmplat însă și în brațul citologiei, astfel încât raportul dintre brațe a fost neschimbat (Kitchener et al. 2009a). Analiza comună a patru studii europene a raportat o creștere în rate ratio al femeilor care au făcut biopsie (toate studiile, 1,35; IC 95%, 1,30–1,40). Totuși existat o eterogenitate semnificativă între studii ($p < 0,0001$). Când se iau în considerare doar studiile care au folosit triajul² rata biopsiei a fost similară cu HPV și citologie (raport 1,02; IC 95% 0,97-1,07), fără eterogenitate între studii ($p = 0,236$) (Ronco et al. 2014). Comparativ cu citologia, rata biopsiei este crescută la trimiterea directă (II) (NTCC), dar nu în triajul citologic (I) (Swedescreen, ARTISTIC, POBASCAM *). Nu au fost raportate alte efecte potențial dăunătoare ale screeningului în analizele combinate.

1.2.2.3 Supradiagnosticul leziunilor precanceroase

Singurul studiu randomizat care a folosit testarea HPV pentru toate femeile la a doua rundă de screening, POBASCAM nu a observat nicio diferență semnificativă între brațele de studiu în detectarea globală de CIN2+ și CIN3+ în cursul primelor două runde combinate (Bulkmans et al. 2007; Rijkaart et al., 2012).

Celelalte SCR au folosit teste primară citologică în a doua rundă. Studiul Swedescreen nu a găsit nicio diferență în ceea ce privește detectarea generală a CIN3 + (raportul grupului HPV față de citologie a fost 1,04; $p = 0,20$), dar a găsit un exces de CIN2 în brațul HPV (raport, 1,56; $p = 0,04$) (Naucler et al. 2007). În studiul ARTISTIC, raportul a fost de 1,18 (IC 95%, 0,90-1,55) pentru CIN2 și 0,85 (IC 95%, 0,67-1,08) pentru CIN3+ (Kitchener et al. 2009a). Studiul NTCC a constatat excedente mai mari decât studiul ARTISTIC în grupul HPV. În rândul femeilor cu vârsta cuprinsă între 35 și 60 de ani la recrutare, raportul HPV comparativ cu citologia a fost de 1,65 (95% CI, 1,21-2,26) pentru CIN3 și 1,68 (95% CI, 1,25-2,26) pentru CIN2. Creșterea a fost mai mare în rândul femeilor mai tinere (25-34 de ani la recrutare. Raportul HPV versus citologie a fost 2,14 (IC 95%, 1,28-3,59) pentru CIN3 în faza 2, dar 0,99 (IC 95%, 0,61–1,65) în faza 1 care nu a arătat detectarea precoce a CIN3. Pentru CIN2, raportul a fost 3,11 (IC 95%, 2,20–

4.39) pentru ambele faze combinate, fără diferențe semnificative între faza 1 (cu triaj citologic) și faza 2 (cu trimitere directă). Studiul finlandez, care are un interval de screening de 5 ani, nu a

² În analiza combinată, triajul citologic al femeilor cu HPV pozitiv a fost definit ca trimiterea imediată la colposcopie dacă citologia a fost pozitivă și invitația de a monitoriza testarea HPV dacă citologia a fost negativă, urmată de trimiterea la colposcopie dacă infecția persistă

raportat încă rezultatele din a doua rundă. În prima rundă, raporturile DR cumulate pentru CIN2 a HPV față de citologie au fost 1,6 și 1,5 în rândul femeilor cu vârste cuprinse între 25 și 34 de ani și respectiv ≥ 35 de ani la randomizare, (Leinonen et al., 2012), iar raportul DR pentru CIN3 a fost de 1,5 (Malila et al. 2013).

Toate aceste excese ar putea fi, în principiu, explicate fie prin diagnostic excesiv, fie prin câștiguri mari de timp (diagnostic precoce) cu HPV versus citologie. De aceea, diferența dintre screeningul Swedescreen și rezultatele NTCC ar putea fi explicate fie printr-un supradiagnostic mai mare cu trimitere directă (utilizat în NTCC) decât cu triajul bazat pe citologie repetată și persistență specifică tipului (utilizat în Swedescreen) sau prin larger lead-time gain câștig mai mare de timp cu trimitere directă decât cu triaj citologic sau, plauzibil, prin ambele. Același lucru poate fi spus și pentru efectul de vârstă observat în NTCC. Cu toate acestea, pare foarte puțin plauzibil ca un raport extrem de mare (> 3) observat pentru incidența CIN2 la femeile cu vârstă < 35 ani în NTCC să poate să fie explicat în întregime prin câștiguri în lead-time. Sugerează cu tărie că screeningul primar HPV la tinere femei duce la un supradiagnostic substanțial de CIN2 regresiv.

Dovada de mai sus sugerează supradiagnosticarea CIN2+ **(II)** non-progresiv și, într-o măsură mai mică, leziunile CIN3 + **(III)**, deși dovezile nu sunt consistente (Naucler et al. 2007; Rijkaart et al. 2012; Ronco et al. 2010). În rândul femeilor cu vârsta ≥ 35 de ani, screeningul primar HPV presupune doar o creștere limitată a supradiagnosticului leziunilor non-progresive în comparație cu screeningul citologic primar, dar poate duce la un supra diagnostic considerabil de CIN2 regresiv la femeile mai tinere.

1.2.3 Concluzii

Beneficiile screeningului primar HPV în comparație cu screeningul primar citologic includ: o mai mare sensibilitate în detectarea leziunilor cervicale precanceroase; protecție crescută împotriva cancerului de col uterin și reducerea poverii de CIN2 și CIN3, reflectând depistarea timpurie a leziunilor precanceroase persistente. În comparație cu o populație netestată, este îmbunătățită și protecția împotriva cancerului invaziv avansat și a mortalității prin cancer de col uterin.

Prejudiciile (daunele) potențiale ale screeningului primar HPV includ: creșterea semnificativă a ratelor pozitive ale testului, trimiteri către colposcopie și biopsii și supradiagnostic al leziunilor CIN2 + ne-progresive. Aceste riscuri sunt deosebit de pronunțate în rândul femeilor din grupele de vârstă mai tinere vizate frecvent de programele de screening (25-29 și 30-34 de ani, a se vedea și Sect 1.3.2.1). Aceste daune potențiale pot fi mult reduse sau evitate dacă se aplică politici de screening adecvate. De exemplu, cu triaj citologic VPP a trimiterii la colposcopie este similară cu cea a screeningului primar citologic (a se vedea și pct. 1.4.1), trimiterea la colposcopie scade după prima rundă de screening HPV și rata biopsiei este similară cu cea din screeningul primar citologic.

Evidențele de mai sus demonstrează că screeningul primar HPV poate obține un beneficiu mai mare decât screeningul citologic cu condiția să fie adoptate protocoale și proceduri eficiente pentru a maximiza impactul și a minimiza daunele potențiale ale screeningului primar HPV (a se vedea Rec. 1.2 - 1.36). Organizarea și politicile adecvate ale screeningului sunt cruciale pentru a asigura că orice program de screening cervical implementează cu succes protocoalele și procedurile necesare, indiferent de tipul metodei de screening aplicate (Anttila et al. 2008; a se vedea și Suplimentul 2). Așadar, programele de screening HPV ar trebui, de asemenea să urmeze îndrumările din Ghidurile europene relevante pentru orice program de screening cervical **(VI-A)**. Rec 1.34 Prin urmare, testarea primară pentru HPV oncogenic pot fi utilizate într-un program de screening al cancerului de col uterin organizat populațional **(I-A)**, cu condiția respectării celorlalte recomandări din acest supliment **(VI-A)**. **Rec 1.1**

1.3 Politici ale screeningului primar HPV

1.3.1 Testare primară HPV unică sau în combinație cu testare primară citologică

În screeningul primar, niciun SCR nu a comparat co-testarea tuturor femeilor pentru HPV și citologie cu testarea numai pentru HPV. În SCR-urile care au publicat rezultatele primelor două runde de ecran (Swedescreen, POBASCAM, ARTISTIC și NTCC) HPV a fost utilizat ca singur test de screening primar numai în faza 2 a NTCC. În celelalte studii, testarea HPV a fost utilizată în combinație cu citologia, adică toate femeile din grupul experimental au fost testate și pentru citologie și referite la colposcopie dacă citologia a fost anormală, chiar și în prezența unui test HPV negativ. În ARTISTIC și faza 1 a NTCC, testarea HPV a fost efectuată utilizat în combinație cu LBC în brațul experimentale, în timp ce în Swedescreen și POBASCAM testarea HPV testarea a fost utilizată în combinație cu citologia convențională. Testarea HPV a fost de asemenea folosită ca unic test primar de screening în studiul finlandez, care nu a publicat încă rezultate din a doua rundă de screening.

În studiul NTCC, în rândul femeilor cu vârste cuprinse între 35 și 60 de ani la recrutare, raporturile pentru detectarea CIN2 sau CIN3 între brațele experimentale și de control (citologie) în runda I de screening au fost similare și crescute semnificativ în faza 1 care a utilizat co-testarea (1,94; IC 95%, 1,40-2,68) și faza 2, folosind testare unică HPV (2,13; IC 95%, 1,50-3,03) (p pentru eterogenitate = 0,70). La runda 2 de screening, DRR (experiment vs control) a fost redus în mod similar în faza 1 (0,74; IC 95%, 0,34-1,62) și faza 2 (0,30; IC 95%, 0,11-0,81), fără dovezi de eterogenitate între faze (p = 0,15), dar reducerea în faza 1 nu a fost semnificativă (Ronco et al., 2010).

Lipsa dovezilor privind o mai mare protecție împotriva infecției cronice cu HPV, prin co-testare (HPV și citologie) comparativ cu testarea primară HPV unică este în concordanță cu sensibilitatea ridicată a testării HPV pentru CIN (96%) observat în studiile de co-testare efectuate în Europa și America de Nord: testarea HPV în combinație cu citologia este minimal mai

sensibilă, dar mai puțin specifică pentru CIN2+ / CIN3+ **(III)** (Arbyn et al. 2012); vezi Sect. 1.2.1). Sensibilitatea foarte înaltă se reflectă în singura creștere limitată în detectarea CIN2+ care poate fi obținută prin co-testare HPV și citologie (raport, 1,05; IC 95%, 1.04–1.07) (Tabel 1.3). În plus, în cadrul brațelor experimentale ale SCR care au utilizat co-testarea, sensibilitatea relativă a HPV și citologiei combinate față de HPV unic a fost aproape de 1.0 (Figura 1.3).

În final, a fost observată o perioadă lungă cu risc scăzut după un rezultat HPV negativ unic similară rezultatului negativ pentru ambele testari atât HPV cât și citologie (Arbyn et al., 2012; Dillner et al., 2008).

Co-testarea sistematică determină costuri mai mari decât testarea unică HPV și duce, de asemenea, la rate de trimitere mai mari la colposcopie și în VPP-uri mai mici. În NTCC, ratele de referință de bază în faza 1 au fost $737/22466 = 3,2\%$ în grupul de control (citologie) față de $2500/22708 = 11\%$ în grupul în care a fost aplicată co-testarea cu HPV, adică o creștere de 3,4 ori (Ronco et al. 2006b; Ronco et al. 2010). VPP relativă a trimiterii la colposcopie pentru CIN2+ în testarea co-testată comparativ cu brațul citologic în rândul femeilor peste 35 de ani a fost doar 0,34 (IC 95%, 0,21–0,54) (faza 1) (Ronco et al. 2006b), în timp ce pentru testarea unică HPV a fost 0,80 (IC 95%, 0,55-1,18) (faza 2) (Ronco et al. 2008) (p pentru eterogenitate = 0,0074).

În SCR-urile care au utilizat triaj citologic (vezi Tabelul 1.1), VPP pentru CIN2+ în rândul femeilor trimise au fost similare cu cele ale screeningului primar HPV unic (47%; IC 95%, 40-54%) și screening primar citologic unic (49%; IC 95%, 40-58%) în POBASCAM (Bulkmans et al. 2007), un studiu care a folosit co-testarea. Cu toate acestea, în studiul finlandez, un studiu care a folosit doar testare primară HPV cu triaj citologic, VPP pentru CIN2+ în rândul femeilor referite a fost și mai bun în screeningul primar HPV unic decât cu screeningul citologic primar (VPP relativă pentru CIN2+ în brațul de intervenție vs control a fost 1,34; IC 95%, 1,04-1,72) (Leinonen et al., 2009).

În concluzie, în rândul femeilor ≥ 35 de ani, dovezile disponibile din SCR nu indică faptul că co-testarea tuturor femeilor (citologie și HPV) ar fi mai protectoare decât testarea primară HPV unică. Co-testarea sistematică implică costuri mai mari, rate mai mari de trimitere la colposcopie și o VPP mai mică pentru detectarea CIN2+ printre femeile trimise la colposcopie (II), în special dacă triajul nu este utilizat la femeile cu HPV pozitive. De aici, pentru a evita prejudiciile inutile, ar trebui ca în screeningul cancerului de col uterin, la orice vârstă dată, să fie utilizat doar un singur test primar (citologie sau testare pentru HPV oncogenic) (a se vedea, de asemenea, Rec. 1.3 - 1.7) **(II-A)** .Rec 1.2

1.3.2 Interval de vârste

În general, datele disponibile din studii nu au permis stabilirea celui mai potrivit interval de vârstă pentru screeningul primar HPV. Aceasta a rezultat în parte din variabilitatea intervalelor de vârstă ale studiilor care arată detectarea mai timpurie a CIN2+ și CIN3+ persistente în

screeningul primar HPV decât în screeningul citologic primar: 25-34 ani (Ronco et al. 2010), 32-38 ani (Naucler et al. 2007) și 29-56 ani (Bulkmans et al., 2007). Acest lucru a limitat posibilitatea de a compara datele la vârste tinere. Următoarele recomandări vor trebui revizuite atunci când vor deveni disponibile mai multe date specifice vârstei.

1.3.2.1 Vârsta la care să fie inițiat screeningul primar HPV

În țările europene, prevalența infecției cu HPV este mai ridicată la vârste tinere și scade odată cu creșterea vârstei (De Vuyst et al. 2009). Atât câștigul în sensibilitate, cât și pierderea în specificitate a HPV comparativ cu testarea primară citologia sunt mai pronunțate la femeile mai tinere și scad odată cu creșterea vârstei. Într-o analiza combinată a studiilor efectuate în Europa și America de Nord (Cuzick et al. 2006a) sensibilitățile pentru CIN2+ a testării primare HPV și citologiei au fost 97% și, respectiv, 49% pentru femei sub 35 de ani; și 98% și, respectiv, 79% pentru femeile mai mari de 50 de ani. Specificitatea pentru <CIN2 a HPV și citologiei au fost 86% și, respectiv, 95% pentru femeile sub 35 de ani și 94% și, respectiv, 98% pentru femeile peste 50 de ani. Pierderea specificității cu testarea primară HPV versus cea citologică a foarte mare la vârste mici.

Eficiența mai scăzută a screeningului citologic primar la vârste mai tinere decât la vârste mai mari a fost observată într-un studiu de caz-control în Anglia (Sasieni, Castanon și Cuzick 2009), dar nu și în Suedia (Andrae et al. 2008).

Printre SCR, Swedescreen și POBASCAM au inclus doar femei cu vârsta de cel puțin 30 de ani; al doilea studiu a fost condus în cadrul unui program de screening populațional, care a început la vârsta de 30 de ani. Studiul finlandez a recrutat, de asemenea, femei în special de la 30 de ani, deși au fost incluse și femei de la 25 de ani în unele municipalități. Nu au fost observate interacțiuni generale semnificative în funcție de vârstă a sensibilității transversale relative (HPV cu triaj citologic vs citologie) sau VPP pentru CIN de orice grad. Cu toate acestea, sensibilitatea relativă și VPP pentru CIN3+ la femeile între 25 și 34 de ani au fost de 0,88 (IC 95%, 0,38–2,02) și 0,70 (IC 95%, 0,30–1,64), comparativ cu 1,22 (CI 95%, 0,78–1,92) și respectiv 1,22 (IC 95%, 0,78-1,92) pentru întreaga populație cu vârsta cuprinsă între 25 și 60 de ani (Leinonen și colab., 2009).

Studiul ARTISTIC a recrutat femei de la vârsta de 20 de ani. O analiză pe subgrupe a femeilor peste 30 de ani nu au dus la nicio constatare semnificativă suplimentară în comparație cu cele găsite pentru întreaga populație (Kitchener et al. 2009b).

În NTCC, sensibilitatea mai ridicată și protecția mai mare a screeningului primar HPV în comparație cu cel citologic a fost observată în intervalul de vârstă 25-34 de ani, numai cu trimitere directă la colposcopie a tuturor femeilor HPV-pozitive. Si mai remarcabil, detectarea cumulativă a CIN2 în primele două runde de screening a fost de 3,11 ori mai mare (IC 95%, 2,20-4,39) în brațul HPV comparativ cu brațul citologic. Deși o parte din acest exces s-ar putea datora unui câștig în timp de peste 3 ani față de citologie, excesul este foarte larg; aceasta

sugerează supradiagnostic clinic semnificativ al leziunilor regresive sau non-progresive prin testarea HPV la această vârstă. Nu a existat nicio dovadă de eterogenitate ($p = 0,60$) între faza 1 (HPV și co-testarea citologică cu „triajul citologic”) și faza 2 (HPV singur cu trimitere directă). Prin comparație, raportul de detectare CIN2 a fost de numai 1,68 (IC 95%, 1,25-2,26) la femeile cu vârste cuprinse între 35 și 60 de ani (Ronco et al., 2010).

Analiza combinată a datelor a patru studii europene randomizate ale screeningului HPV a raportat o reducere semnificativă a cancerelor de col uterin (inclusiv cazuri microinvasive și complet invasive) în grupul cu screening HPV cu vârste deja între 30 și 34 de ani la înrolarea în studiu (Ronco et al. 2014).

Poate fi de așteptat ca potențialele prejudicii reflectate în rate crescute de trimitere după testarea primară HPV să scadă odată cu scăderea prevalenței infecției cu HPV la femeile cu vârsta peste 35 de ani, dar nu este neglijabil. Prin urmare, este important să se ia în considerare prevalența HPV specifică vârstei în luarea deciziei privind politica de screening primar HPV **(VI-B)**. **Rec 1.36**

În concluzie, s-a demonstrat că screeningul primar HPV este mai eficient decât screeningul primar citologic în reducerea incidenței cancerului de col uterin începând cu vârsta de 30 de ani (I) (Ronco et al. 2014). Cu toate acestea, pentru femeile sub 35 de ani, există dovezi de la SCR-uri de trimitere crescută la colposcopie sau testări repetate la prima rundă de screening primar HPV (I) (Rijkaart et al. 2012; Ronco et al. 2006a; Ronco și colab. 2008) Supragnostic datorat screeningului primar HPV la femeile tinere poate fi considerabil. Un SCR a găsit un exces mare de CIN2 în brațul experimental cu direct trimitere la colposcopie a tuturor femeilor cu HPV pozitive mai mici de 35 de ani și în special la vârsta de 25-29 ani (Ronco et al. 2010) (II). Tratatamentul inutil al leziunilor regresive este deosebit de îngrijorător deoarece tratamentul excizional al leziunilor cervicale este asociat cu un risc crescut de morbiditate legată de sarcină (Arbyn et al., 2008b; Kyrgiou et al., 2006) și mortalitatea (Arbyn et al., 2008b). Această problemă este deosebit de relevantă la vârste tinere, deoarece probabilitatea unei sarcini ulterioare este ridicată.

O analiză combinată a datelor individuale din SCR va fi utilă pentru o mai bună definiție a vârstei de inițiere a screeningului primar HPV. Pe baza dovezilor de mai sus, poate fi recomandat inițierea screeningului pentru cancerul de col uterin prin testare primară HPV la vârsta de 35 de ani sau mai mare (a se vedea, de asemenea, Rec. 1.4 și 1.5) **(I-A)** Screeningul primar HPV nu trebuie să înceapă sub 30 de ani **(I-E)**. **Rec 1.4** Dovezile nu sunt suficiente pentru a recomanda în favoarea sau împotriva testării primare HPV la vârstele cuprinse între 30 și 34 de ani **(VI)**. **Rec 1.5** Pentru a dezvolta strategiile de screening primar HPV la această vârstă sunt necesare cercetări privind markeri de progresie.

Orice decizie cu privire la când să înceapă screeningul femeilor va trebui să cântărească beneficiile și prejudiciile potențiale și să ia în considerare condițiile locale (a se vedea, de asemenea, suplimentul 2 și anexa 1 și 2). Cea de-a doua ediție a Ghidurilor europene recomandă începerea screeningului bazat pe citologie înainte de apogeul incidenței cancerului de col uterin

la populația feminină și nu înainte de 20 de ani sau mai târziu de vârsta de 30 de ani. De asemenea, ar trebui luat în considerare faptul că incidența cancerului de col uterin la femeile sub 25 de ani este foarte scăzută,

reprezentând o provocare semnificativă pentru atingerea unui echilibru favorabil între prejudiciu și beneficii sub vârsta de 25 de ani. Într-o zonă în care screeningul primar citologic este oferit în prezent femeilor de la 20, 25 sau 30 de ani, factorii de decizie ar putea decide să introducă screeningul HPV primar începând cu vârsta de 35 sau posibil 30 de ani (vezi Rec. 1.3 - 1.5) și să continue programul de screening bazat pe citologie care începe în intervalul de vârstă 20-30 de ani până la dovezile vor arăta că prejudiciile screeningului la vârste tinere depășesc avantajele. Dimpotrivă, unde screeningul citologic primar nu este oferit deja femeilor sub 30 sau 35 de ani, inițial ar putea fi acordată prioritate implementării screeningului primar HPV începând cu vârsta de 35 de ani, cu condiția respectării recomandărilor din Ghidurile europene (a doua ediție și suplimente prezente).

Screeningul cervical bazat pe teste primare citologice efectuate în afara intervalului de vârstă acoperit de testarea primară HPV ar trebui să urmeze îndrumările furnizate pentru screeningul bazat pe citologie în Ghidurile europene (ediția a doua și suplimentul 2) (a se vedea, de asemenea, Rec. 1.9, 1.10, 1.22 și 1.34) **(VI-A). Rec 1.7**

1.3.2.2 Vârsta la care să se oprească screeningul primar HPV

Screeningul primar HPV oferă o protecție mai lungă decât screeningul citologic primar. Intervalul dintre un test negativ HPV și o nouă leziune CIN2 + este rezultatul timpului necesar (a) pentru dobândirea unei infecții noi și (b) să progreseze de la infecție la CIN2+. Teoretic, screeningul ar putea fi oprit la o femeie HPV negativă atunci când riscul dobândirii unei noi infecții încetează. Prevalența infecției prin tipuri de HPV oncogen scade puternic cu vârsta până la aproximativ 45 de ani, dar rămâne constantă după această vârstă (De Vuyst et al. 2009). O analiză recentă a două SCR în Olanda și Italia a arătat că incidența infecțiilor cu HPV scade odată cu vârsta, dar rămâne non neglijabilă până la 60 de ani (Veldhujzen et al. 2015).

Există puține dovezi suplimentare pe care s-ar putea baza o recomandare privind limita de vârstă superioară pentru screeningul primar HPV. Datele dintr-un SCR sugerează o reducere relativă mai mare a incidenței CIN2 și CIN3 la a doua rundă de screening la 50-60 de ani decât la 35-49 ani (Ronco et al. 2010). În rândul femeilor cu vârste cuprinse între 50 și 60 de ani, în grupul HPV nu a fost detectată CIN3 printre 12 572 de femei comparativ cu 5 femei din grupul de citologie (Ronco 2010) (II), sugerând că există un potențial pentru intervale de screening mai lungi cu HPV la vârste mai înaintate, dar acesta nu este suficient pentru a sprijini o vârstă mai timpurie de oprire a screeningului cu screeningul primar HPV decât cu screeningul primar citologic. Nu s-au găsit publicații ale testelor de screening HPV care să fi raportat incidența sau mortalitatea prin cancer de col uterin la femeile cu vârsta peste 64 de ani. Astfel de studii sunt necesare pentru a îmbunătăți politicile de screening.

În concluzie, în absența unor dovezi suficiente cu privire la vârsta optimă la care să se oprească testarea în screeningul primar HPV al cancerului de col uterin, testul primar HPV s-ar putea opri la limita de vârstă superioară recomandată pentru screeningul citologic (60 sau 65 de ani), cu condiția ca o femeie să fi avut recent un test negativ **(II-A)**. **Rec 1.6**

1.3.3. Intervalul pentru screeningul primar HPV

O serie de studii au arătat că perioada de risc scăzut după un test HPV negativ este mai lungă după un rezultat negativ citologic (tabelul 1.4). Primul studiu s-a bazat pe cohorta Portland (Sherman et al. 2003), în care nu a fost luată nicio acțiune cu privire la rezultatul testului HPV. După 10 ani de urmărire a femeilor negative citologic, cele care fuseseră și HPV negative au avut o rată mult mai mică de CIN3 decât cei care fuseseră HPV-pozitive. Un articol de monitorizare (Khan et al. 2005) a demonstrat în plus, că riscul pentru CIN3 a fost deosebit de mare pentru HPV 16 și într-o oarecare măsură HPV 18 (dar numai după 2-3 ani de urmărire). Incidența pentru alte tipuri de hrHPV a fost mai mică, dar încă mai mare decât la femeile HPV negative. Studiul lui Hammersmith a fost primul care a demonstrat că acest lucru a fost adevărat chiar și după ce femeile HPV pozitive au fost trimise la colposcopie (Cuzick et al., 2008a). În studiul respectiv, riscul de a dezvolta CIN2 + la 1, 5 și 9 ani după un rezultat normal al citologiei a fost 0,33%, 0,83% și respectiv 2,20%, în timp ce a fost 0,19%, 0,42% și, respectiv, 1,88%, după un test HPV negativ. Acest fapt a fost în continuare fundamentat într-o analiză comună a mai multor cohorte europene (Dillner et al. 2008) unde rata incidenței cumulate a CIN3 + după 6 ani a fost considerabil mai mică în rândul femeilor negative pentru HPV la început (baseline) (0,27%; IC 95%, 0,12–0,45%) decât în rândul femeilor cu rezultate citologice negative (0,97%; IC 95%, 0,53–1,34%). Prin comparație, rata de incidență cumulată la femeile cu rezultate citologice negative la cel mai frecvent interval de screening recomandat în Europa (3 ani) a fost 0,51% (IC 95%, 0,23–0,77%). Într-un studiu ulterior într-o cohortă cu două probe (HART), incidența cumulată CIN2 + la 3, 5 și 8 ani după un test HPV negativ a fost de 0,12%, 0,25% și 0,61%, respectiv; și 0,28%, 0,48% și, respectiv, 1,04%, după un rezultat normal al citologiei (Mesher et Al. 2010). Prin urmare, există dovezi care sugerează că incidența cumulată a CIN2 + 5 ani după un test negativ HPV este mai mică decât incidența cumulată la 3 ani după un rezultat normal al citologiei **(III)**. Într-o cohortă germană de testare de 4236 de femei care aveau HPV negativ și aveau un nivel normal citologie la început, nu a fost detectat niciun caz de CIN2 + în timpul urmăririi de 5 ani (Petry et al. =. 2013).

În toate cele patru SCR care au publicat date despre a doua rundă de screening, detectarea CIN3 în runda 2 după screeningul primar HPV din runda 1 a fost aproximativ jumătate decât după screeningul citologic primar în runda 1 (a se vedea Sect 1.3.1 și Figura 1.3). În studiile Swedescreen și NTCC, care amdouă au folosit intervalele de 3 ani și testarea citologică primară pentru toate femeile din runda 2, detectarea cumulativă a CIN3 a fost mai mare la femeile cu screening HPV decât la femeile examinate prin citologie. Acest lucru sugerează că câștigul de timp cu testarea HPV față de citologie ar putea fi mai mare de 3 ani în unele cazuri; totuși,

supradiagnosticarea leziunilor regresive este o altă explicație posibilă. De aceea, urmărirea ulterioară (Follow up) este necesară pentru a clarifica amploarea câștigului în timp cu testarea primară HPV față de citologie. Rezultatele monitorizării timp de 13 ani ai studiului Swedescreen au arătat că în primii șase ani de monitorizare, incidența cumulativă a CIN3 + a fost mai mare la

nivelul brațului de intervenție, ceea ce reflectă faptul că femeile persistent pozitive pentru HPV și cu citologie negativă au fost trimise la colposcopie, rezultând cazuri de CIN3 + detectate suplimentar. Cu toate acestea, după șase ani de urmărire, ratele CIN3+ nu au diferit, sugerând faptul că, cazurile suplimentare de CIN3 + detectate au reflectat mai degrabă diagnosticul precoce decât supradiagnosticul. Incidența cumulată la 5 ani a CIN3+ în rândul femeilor care au fost HPV negative la început a fost similară cu incidența cumulată la 3 ani a femeilor care au fost citologic negative la început (Elfström et al. 2014). În POBASCAM, care a utilizat intervale de 5 ani, raportul ratei de detectare CIN2+ la runda 2 a fost, de asemenea, aproximativ 0,5 după HPV, comparativ cu screeningul primar citologic; aceste descoperiri indică de asemenea, faptul că intervalul poate fi prelungit în siguranță după 5 ani. Datele din acest studiu nu permit investigarea timpilor mai lungi (lead times), din cauza testării primare HPV a tuturor femeilor în runda 2. După screeningul inițial, dar înainte de a doua testare HPV la 5 ani, au existat 11 CIN3+ cazuri printre 18 942 de femei cu HPV negativ din grupul de intervenție (risc, 0,06%) și 12 CIN3+ cazuri printre 19 373 de femei cu citologie normală la început în grupul de control (risc, 0,06%) (Rijkaart et al. 2012). Un model bazat pe rezultatele POBASCAM a prezis un număr mai mic de cancere invazive cu screening primar HPV la 6 ani și la intervale de 7,5 ani decât cu citologie la interval de 5 ani (Berkhof et al. 2010; Rijkaart et al. 2012). Studiul finlandez, care are un screening la interval de 5 ani, a raportat rezultate după un timp de urmărire maximă de 5 ani. Dintre 18 095 de femei cu test negativ de HPV la momentul inițial, incidența cumulată a CIN3+ a fost de 2 (0,01%), în timp ce în rândul 18 096 femei cu citologie normală la început a fost 7 (0,04%) (Anttila și colab. 2010).

În concluzie, intervalele prelungite pentru screeningul primar HPV ar reduce costurile și, mai important, ar reduce probabilitatea trimeriei la colposcopie și tratament inutile cu reacții adverse. Studii randomizate care compară femeile cu un test negativ de screening primar HPV față de femeile cu teste primare citologice normale au raportat incidența CIN3 + egală sau scăzută la grupurile HPV peste un timp de urmărire de până la 5 ani (Leinonen et al. 2012; Rijkaart et al. 2012). Intervalul de screening pentru femeile cu rezultate primare negative ale screeningului HPV ar trebui, prin urmare, să fie de cel puțin **5 ani (I-A)**. **Rec 1.8** Această recomandare este în concordanță cu rezultatele analizei studiilor grupate aleatorizate la nivel european (Ronco și colab. 2014); incidența cumulată a cancerului invaziv în 5,5 ani de la un test primar HPV negativ (8,7 per 105; IC 95% 3,3-18,6) a fost aproximativ jumătate din incidența cumulată a cancerului invaziv la 3,5 ani după un test primar de citologie negativă (<ASC-US) (15,4 la 105; 95% CI 7.9-27.0).

Dovezi suplimentare provenite din studiile de co- testare non-randomizate indică faptul că chiar și la 6-10 ani după un test primar HPV negativ, rata de incidență CIN3 + cumulată este mai scăzută decât după o citologie normală de screening cu o perioadă de urmărire de 3 ani sau 5 ani (Dillner et al. 2008; Khan et al. 2005; Schiffman et al. 2011). Cu toate acestea, unele dintre aceste studii au avut criterii de excludere și gestionare suplimentară în timpul monitorizării care au diferit de programele obișnuite de screening citologic european. Aceste dovezi sugerează că intervalul pentru screeningul primar HPV poate fi extins până la maxim 6 – 10 ani cu condiția ca vârsta și istoricul screeningului să fie luate în considerare **(III-C)**. **Rec 1.8** De exemplu, femeile în vârstă de 40 de ani, cu istoric de două teste consecutive HPV negative și fără semne de boală

de col uterin ar putea fi re-invitate la vârsta de 50 de ani. Studii suplimentare cu monitorizare pe termen lung ar putea oferi precizie statistică suplimentară pentru rafinarea intervalului de screening recomandat pentru screeningul primar HPV.

Table 1.4. Longitudinal CIN2+ and CIN3+ risks after a negative HPV primary test compared with the risks after a negative cytology primary test.

Study (reference)	Design	Findings
Hammersmith (Cuzick et al. 2008b)	2-sample cohort (n=2516)	CIN2+ at 5 years 0.42% (HPV neg) vs 0.83% (cyt neg), p = 0.07
European overview (Dillner et al. 2008)	7 cohorts (n=24 295)	CIN3+ at 6 years 0.27% (HPV neg) vs 0.97% (cyt neg), p < 0.0001
HART (Mesher et al. 2010)	2-sample cohort (n=8868)	CIN2+ at 5 years 0.23% (HPV neg) vs 0.48% (cyt neg)
Portland Kaiser cohort study (Khan et al. 2005)	2-sample cohort (n=13 229); age at enrolment ≥30 years	CIN3+ at 10 years 0.5% (95% CI, 0.3–0.8) HPV neg vs 0.8% (95% CI, 0.5–1.0) cyt neg

1.3.4 Managementul femeilor care nu au un rezultat adecvat la testul primar HPV

Din mai multe motive, unele femei invitate să participe la programele de screening primar HPV nu vor avea un rezultat adecvat al testului HPV într-o perioadă de timp rezonabilă. Programele ar trebui să aibă politici în vigoare pentru a face față acestor situații previzibile. De exemplu, unele femei care participă la screeningul cancerului colului uterin pot prefera să nu fie testate pentru HPV, dar pot accepta testarea primară citologică. În cazul în care un femeia refuză testarea primară HPV, poate fi efectuată citologia (VI-C). **Rec. 1.9** Este posibil să nu existe un rezultat adecvat al testului, deoarece femeile nu au răspuns la o invitație în timpul perioadei specificate în politicile de siguranță ale unui program sau pentru că rezultatul unui test HPV a fost tehnic inadecvat. Non-participantele și femeile examinate cu un test primar HPV cu rezultat inadecvat trebuie invitate pentru prelevarea unei probe noi sau să se facă teste de citologie fără a fi suplimentată prelevarea de probe, dacă este fezabil din punct de vedere tehnic și așa preferă femeia (a se vedea, de asemenea, Suplimentul 2, Rec. 2.9 - 2.11), (VI-B) **.Rec 1.10**

1.3.5 Managementul femeilor care au un rezultat adecvat la testul primar HPV

În cazul în care un test primar HPV utilizat în programele de screening de cancer de col uterin efectuate conform recomandărilor din acest supliment este negativ, femeia va fi invitată să participe la runda următoare de screening (vezi Rec. 1.8). Dacă testul primar HPV este pozitiv,

politicile programului pentru managementul clinic ulterior trebuie să țină cont de daunele semnificative potențiale menționate în Sect. 1.2.1.3 și descrise mai detaliat în sect. 1.4, în special potențialul pentru rate semnificativ crescute de rezultate pozitive ale testelor și recomandările de trimitere la colposcopie în comparație cu testarea primară citologică. Diferitele strategii de gestionare a femeilor cu teste pozitive de screening HPV utilizate în cadrul studiilor randomizate sunt prezentate în tabelul 1.1. și explicate în Sect. 1.4 (triaj citologic) și Sect. 1.5 (testare repetată după triaj citologic). Experiența studiilor demonstrează importanța evitării intervenției inutile în programele de screening cervical care folosesc testarea primară HPV. Acesta poate fi realizată prin adoptarea de politici specifice privind triajul, trimiteri și repetarea testării femeilor cu rezultate pozitive ale testelor primare, ținând cont de recomandările explicate în Sect 1.4 și 1.5 (vezi de asemenea Rec. 1.11 - 1.31). Politicile trebuie să includă îndrumări cu privire la momentul în care femeile cu test HPV pozitiv trebuie invitate să revină la screeningul de rutină.

(VI-A) .Rec 1.11 În plus, pentru a se asigura că serviciile furnizate obțin un echilibru adecvat între beneficii și daune, programele de screening ar trebui să monitorizeze cu atenție managementul femeilor HPV pozitive. Monitorizarea ar trebui să includă complianța femeilor individuale față de urmărirea ulterioară a rezultatelor pozitive ale testului primar, precum și a rezultatelor triajului, trimiterilor, colposcopiilor, biopsiilor și tratamentului precursorilor **(VI-A)**

.Rec 1.12

Protocelele actuale de management pentru femeile cu un rezultat pozitiv al testului primar HPV variază între țări, și nu există dovezi suficiente pentru a recomanda o singură abordare pentru toate țările. Diversitatea actuală este reflectată în opțiunile de management explicate mai detaliat în secțiunile 1.4 și 1.5. Metoda repetării testării și protocoalele de management pentru repetării testării și trimiterile în timpul întregii runde de screening trebuie să fie selectate de program atunci când se planifică testarea primară HPV. Deciziile respective și planificarea programului ar trebui să țină seama de prevalența HPV în populația țintă și calitatea și organizarea screeningului citologic în regiunea deservită de program. Un obiectiv imperativ este evitarea creșterii poverii generale a testelor, trimiterilor la colposcopie și tratament CIN în programul de screening ca rezultat al testării repetate și menținerea unui echilibru adecvat în raport cu rezultatul (a se vedea, de asemenea, Sect 1.8 și suplimentul 2).

O mai bună cunoaștere a criteriilor de calitate care determină echilibrul dintre beneficii și daune în managementul femeilor cu test primar HPV pozitiv poate deveni disponibilă în viitor pe măsură ce se acumulează dovezile pe diferitele protocoale utilizate în prezent. Experiența clinică sugerează că intervalul între două teste de screening primare, diferențe în condițiile locale în care au fost conduse studii relevante și numeroși alți factori, cum ar fi intervalul repetării testării HPV, criteriile pentru trimitere la colposcopie (de exemplu, HPV persistent la testarea inițială sau subsecventă) sau criteriile utilizate în interpretarea citologică pot avea impact asupra eficienței și eficacității managementului femeilor cu HPV pozitive în orice program de screening. Astfel de factori ar trebui luați în considerare ținând cont de studiile de optimizare și de planificare a protocoalelor de management utilizate într-un program de screening. Din aceleași motive, politicile de program privind triajul, trimiterea și repetarea testelor (vezi

Rec.1.11) ar trebui să fie revăzute și revizuite în mod regulat, dacă este necesar, ținând cont de rezultatele monitorizării (vezi Rec. 1.12) și dovezile disponibile (VI-A) .**Rec 1.13**

1.4 Triaajul femeilor cu un rezultat HPV pozitiv

Testarea HPV este mai sensibilă, dar mai puțin specifică decât citologia pentru detectarea CIN2+ (a se vedea Sect 1.2). Acesta este motivul pentru triajul femeilor HPV pozitive HPV înainte de a le referi la colposcopie. Au fost propuse și studiate diferite metode, oferind diferite niveluri de dovezi. Studiile care pot furniza dovezi cu privire la acest subiect includ:

- SCR care compară testarea primară HPV în combinație cu triajul printr-o metodă dată, cu screeningul citologic sau cu alte strategii de screening primar HPV.
- Studii care evaluează acuratețea detectării CIN2+ dovedită histologic a testelor potențiale de triaj la femei neselectate HPV pozitive care se supun verificării complete a colposcopiei. Pentru compararea a două strategii de triaj, cel puțin toate femeile pozitive pentru fiecare dintre ele ar fi trebuit trimise la colposcopie. Precizia (acuratețea) relevantă este:
 - Transversală. Aceasta este relevantă pentru decizia de referire a femeilor la colposcopie și interval înainte de repetarea testului.
 - Longitudinală, pentru a evalua riscul de CIN2, CIN3 și cancer în timp. Aceasta este relevant pentru a determina siguranța pe termen lung și frecvența repetării testului.

1.4.1 Triaajul citologic

Triaajul citologic este definit ca testarea femeilor pozitive cu HPV pentru citologie și trimiterea direct la colposcopie a acelor femei care prezintă anomalii citologice relevante (ASC-US + sau LSIL +). În studii, femeile pozitive cu HPV, dar cu citologie negativă, au fost de obicei testate HPV după 6-12 luni și trimise la colposcopie dacă infecția cu HPV a persistat. Această abordare s-a bazat pe cunoașterea faptului că numai infecțiile persistente sunt relevante pentru dezvoltarea CIN2 + și a cancerului. În studiul HART (Cuzick et al. 2003), femei cu vârste cuprinse între 30 și 60 de ani, care erau pozitive pentru HPV și aveau o citologie normală, precum și toate femeile cu citologie la limită (borderline), au fost repartizate aleatoriu la colposcopie imediat sau la citologie, testare HPV și colposcopie după 1 an. Nu s-a detectat CIN2 + la cele 111 femei care au fost citologic-negative și HPV-negative la repetare (inițial 61 dintre acestea au fost HPV- pozitive cu citologie normală, 55 HPV-negativă cu citologie borderline și 7 HPV- pozitive cu citologie borderline), în timp ce 9 cazuri de CIN2 + au fost depistate în rândul celor 142 de femei care aveau HPV pozitiv sau au avut citologie borderline sau mai severă sau ambele la repetare. Diferite SCR-uri care au comparat HPV cu citologia primară și au generat date longitudinale au utilizat de asemenea, triaj citologic pentru femeile HPV pozitiv, deși au folosit protocoale diverse (a se vedea tabelul 1.1 și mai jos în această secțiune); un studiu (NTCC) a trimis direct

toate femeile pozitive cu HPV la colposcopie, cu excepția fazei 1 în rândul femeilor cu vârste cuprinse între 25 și 34 de ani. Prin urmare, eficiența și costurile triajei citologice în comparație cu trimiterea directă a tuturor femeilor cu HPV pozitive pot fi studiate prin compararea rezultatelor diferitelor SCR.

Reducerea CIN3 în intervenții față de brațul de control în runda 2 poate fi considerată un punct final intermediar pentru protecția împotriva cancerului (Arbyn et al. 2009a). Trebuie menționat că atunci când rezultatele la femei mai tinere (25-34 ani) sunt excluse din studiul NTCC, mărimea acestei reduceri relative este foarte similară în NTCC și în celelalte studii, adică întotdeauna aproximativ 0,5, fără dovezi de eterogenitate între studii ($p = 0,68$; a se vedea figura 1.3). Acest lucru sugerează că protecția cu trimiterea directă este similară cu cea a triajului citologic, cel puțin de la vârsta de 35 de ani înainte. De la aceeași vârstă înainte, sensibilitatea relativă transversală a screeningului primar HPV versus screeningul prin citologie convențională a fost similară în SCR-uri care au folosit trimitere directă și la cele care au aplicat triajul citologic (vezi Figurile 1.1 și 1.2). Studiul finlandez care a publicat date doar la prima rundă de screening a arătat o creștere a sensibilității similare cu cea a celorlalte studii (Arbyn et al., 2012; Leinonen et al. 2009) vezi Figura 1.1), sugerând o protecție similară.

În analiza comună a patru studii randomizate ale screeningului HPV, nu a existat nicio dovadă de eterogenitate a incidenței relative a cancerului în testarea HPV față de brațul citologic dintre cele trei studii care au utilizat triaj citologic (ARTISTIC, POBASCAM și SWEDESCREEN) și studiul care a referit toate femeile HPV pozitive direct la colposcopie (NTCC) (Ronco et al. 2014). Cu toate acestea, au fost clare diferențele dintre studii cu privire la ratele și VPP de trimitere la colposcopie și rata de biopsie.

Având în vedere studiile în care HPV a fost singurul test de screening primar, VPP relativă pentru CIN2 + în comparație cu citologia a fost 0,80 (IC 95%, 0,55-1,80) în faza 2 a NTCC (vârsta 35–60 ani), care a utilizat trimiterea directă (Ronco et al., 2008); comparativ cu 1,34 (IC 95%, 1,04-1,72) în studiul finlandez (vârsta 25-65), care a folosit triaj citologic (Leinonen et al., 2009). Co-testare cu citologie și HPV ca teste primare de screening a dat diferențe și mai mari. În NTCC faza 1, pentru femeile cu vârste cuprinse între 35 și 60 de ani, VPP relativ pentru CIN2 + a HPV versus citologie a fost de 0,34 (IC 95%, 0,21–0,54). În Swedescreen, VPP pentru CIN2 + calculat în cadrul brațului de intervenție în raport cu citologia a fost de 0,90 (IC 95%, 0,70–1.16) pentru HPV singur ca test primar (cu triaj citologic și re-testare pentru HPV specific de tip persistent) (Naucler et al. 2009). În POBASCAM, VPP de trimitere la colposcopie pentru CIN2+ a fost de asemenea similar în brațul de intervenție față de brațele de control: 47% (IC 95%, 40-54%) față de 49% (IC 95%, 40–58%), respectiv (Bulkman și colab., 2007). Un sub-studiu de studiu POBASCAM a comparat diferite strategii de triaje la femeile pozitive cu HPV. Triajul citologic de bază, urmată de screeningul citologic repetat la 6 luni pentru femeile cu citologie de bază negativă au avut o valoare estimativă predictivă negativă pentru CIN3+ de 98,5% și cea mai mare VPP estimată (34,0%), plus cea mai mică rată de trimitere (44,8%). Perioada de urmărire a fost de 48 de luni (Dijkstra et al. 2014). În analiza combinată a patru studii randomizate a existat

o creștere puternică a ratei biopsiei în singurul studiu care a utilizat trimiterea directă (raportul 2,29; 95% CI 2,09-2,39). În schimb, rata de referință a fost similară în brațele HPV și citologie ale trei studii care au utilizat triaj citologic (raport 1,02; IC 95% 0,97-1,07) (Ronco et al. 2014).

1.4.1.1. Performanța triajului citologic în testarea primară HPV

Dovezile anterior prezentate indică faptul că testarea primară a HPV cu triaj citologic asigură o mai mare protecție împotriva cancerului de col uterin invaziv decât testarea primară citologică (Ronco et al. 2014) (I). Testarea primară HPV cu triaj citologic în prima rundă de screening crește rata de trimitere la colposcopie comparativ cu testarea primară a citologiei de sine stătătoare (Bulkmans și colab. 2007; Kitchener et al. 2009b; Kitchener et al. 2011) (I); dar VPP este similară sau mai bună decât în cazul screeningului citologic primar singur (I). La vârsta de 35 de ani sau mai mult, dovezile prezente nu arată ca trimitere directă a tuturor femeilor HPV pozitive la colposcopie ar oferi o protecție mai mare decât triajul citologic, în timp ce există dovezi clare că triajul citologic presupune o rată mai mică de trimitere la colposcopie și o VPP mai mare (I) (Bulkmans et al. 2007; Naucler et al. 2009; Rijkaart et al. 2012; Ronco et al. 2006b; Ronco et al. 2008) și o rată mai mică de biopsie (Ronco et al. 2014). Prin urmare, femeile care testează pozitiv pentru HPV oncogenic în cadrul screeningului primar ar trebui să fie testate fără întârziere pentru citologia cervicală (triaj citologic); pentru a evita rechemarea, testul citologic ar trebui să utilizeze de preferință specimenul colectat în timpul vizitei de screening HPV (VI-A)

.Rec 1.14 Recomandarea trimiterii directe la colposcopie a tuturor femeilor cu HPV pozitive NU este recomandată (I-D) **.Rec 1.15** În schimb, ar trebui să fie trimise la repetarea testării sau la colposcopie, după cum este indicat prin rezultatul citologiei (vezi Rec. 1.18 - 1.21) (I-A). **Rec 1.16** Laboratoare și practici de înaltă calitate în furnizarea de servicii de citologie, histopatologie și colposcopie sunt necesare pentru a atinge potențialul beneficiu al triajului citologic al femeilor care testează pozitiv pentru HPV oncogen la screeningul primar; prin urmare recomandările respective din cap. 3-6 din a doua ediție a Ghidurilor europene ar trebui urmărite (a se vedea și Rec. 1.35) (VI-B) **.Rec 1.17**

Dovezile sunt mai puțin coerentă la vârste tinere (a se vedea, de asemenea, secțiunea 1.2.2.1 și Rec. 1.3 - 1.5). La femei sub 35 de ani, studiul NTCC a găsit o eterogenitate semnificativă statistic între faza 1 (testare dublă cu triaj) și faza 2 (HPV de sine stătător cu trimitere directă) în rata de detecție de CIN3 în brațele experimental versus control la ambele runde 1 și 2 (Ronco et al. 2010). Sensibilitate mai mare pentru CIN3+ și o reducere mai mare a CIN3+ la runda 2 comparativ cu citologia a fost observată doar la trimiterea directă. Indiferent de variația observată a sensibilității testării HPV la tinere femei, supradiagnosticul leziunilor regresive rămâne o problemă comună și sugerează că algoritmi de triaj mai buni sunt necesari pentru screeningul primar HPV la femeile mai tinere.

În studii au fost utilizate diferite protocoale pentru gestionarea femeilor pozitive cu HPV prin triaj citologic demonstrând un efect protector al screeningului primar HPV. Acest lucru sugerează că diferențele dintre diferitele protocoale de management utilizate în cadrul studiilor nu au fost critice pentru protecția împotriva leziunilor precanceroase. Cu toate acestea, impactul

potențial al diferențelor în protocoalele de management asupra performanței și rezultatului screeningului nu au fost cercetate. În plus, diferențe în condițiile locale în care s-au desfășurat studiile împiedică concluziile ferme despre implicațiile utilizării diferitelor protocoale bazate pe rezultatele disponibile ale SCR. Așa cum se explică în sect. 1.3.5, actualele protocoale de management pentru femeile cu un rezultat pozitiv al testului primar HPV variază între țări, și nu există dovezi suficiente pentru a recomanda o singură abordare pentru toate țările. Însă recomandările minime furnizate în acest supliment trebuie respectate (vezi Rec. 1.11 - 1.31).

1.4.1.2 Trimiterea după triajul citologic în testarea primară HPV

Managementul a fost diferit în SCRT diferite (a se vedea tabelul 1.1). În ceea ce privește cele trei studii care au arătat o protecție sporită, în Swedescreen, toate femeile pozitive cu hrHPV cu citologie anormală au fost trimise direct la colposcopie, în timp ce femeile cu citologie normală au fost re-invitate pentru teste suplimentare. În ARTISTIC, toate femeile cu citologie anormală au fost administrate în conformitate cu protocoalele standard engleze standard, care implică citologie repetată pentru borderline (echivalent cu ASC-SUA) și ușor (echivalent cu LSIL) discarioză. În POBASCAM, femeile de graniță și discarioză ușoară au fost re-invitate pentru testarea repetată. În acest grup, la 34% (IC 95%, 29-39%) dintre femei s-a detectat CIN2 + în timpul acestei monitorizări (Berkhof et al. 2006). În singurul studiu privind testarea HPV de sine stătătoare cu triaje de citologie din protocol, pentru care nu sunt disponibile date în a doua rundă, au fost menționate femei cu HPV pozitiv cu leziuni celulare scuamoase de grad scăzut sau o constatare mai severă în citologia imediată și la colposcopie, în timp ce screeningul intensificat (testarea repetată) a fost recomandat la femeile cu HPV pozitive limită sau cu citologie normală (Anttila et al. 2010).

În concluzie, toate studiile care au utilizat triaj citologic nu au făcut referire la femeile pozitive cu HPV și citologie negative pentru colposcopie; în schimb, aceste femei au fost testate pentru HPV oncogen la intervale mai scurte decât intervalul de screening respectiv (Anttila și colab. 2010; Ronco și colab. 2014). Pe măsură ce screeningul cu triaj citologic în aceste studii a redus riscul de CIN de grad înalt și cancer de col uterin, există, de asemenea, dovezi că această practică de testare repetată a fost eficientă. De aceea, femeile care au o citologie negativă (negativă pentru anomalia epitelială) la triaj după un test inițial pozitiv HPV primar într-un episod de screening trebuie urmărite prin re-testare după un interval mai scurt decât cel obișnuit interval de screening (IA), dar după cel puțin 6 - 12 luni (a se vedea și secțiunile 1.4.1 și Rec. 1.23 și 1.24) (VI-A) .Rec 1.20 Recomandarea directă la colposcopie a acestor femei nu este recomandată (ID) . Rec. 1.21

În timp ce femeile cu citologie HSIL / ASC-H au fost trimise la colposcopie prin toate studiile, au existat diferențe între studiile privind femeile pozitive cu HPV cu ASC-SUA și citologia LSIL. Un criteriu rezonabil pentru a alege care grupuri să se refere la colposcopie imediată este probabilitatea ca femeile referite să aibă o leziune de grad înalt, adică PPV. PPV al femeilor cu citologie LSIL / ASCUS a fost ridicat în POBASCAM (Berkhof et al. 2006); dar PPV-ul citologiei ASC-SUA este cunoscut că variază semnificativ între și în

interiorul țărilor europene. Există o probabilitate ridicată ca o femeie pozitivă cu HPV citologia de înaltă calitate adăpostește un CIN de grad înalt (III) (Katki și colab. 2013). Având în vedere riscul crescut de cancer de col uterin invaziv din ASC-H, HSIL sau AIS, femeile cu aceste rezultate sau o constatare mai severă la triaj citologic trebuie trimise la colposcopie fără alte observații sau testări (III-A) .Rec 1.18 Având în vedere probabilitatea mai scăzută a femeilor cu anomalii citologice minore CIN, femeile cu ASC-SUA, AGC sau LSIL în triaj după un test inițial HPV primar într-un episod de screening pot fi urmărite prin testare, de preferință după 6-12 luni sau direct trimitere la colposcopie (vezi Rec. 1.22 - 1.31) (VI-C) .Rec 1.19 Dovezile disponibile în prezent nu sunt suficiente pentru a recomanda o alternativă față de cealaltă pentru femeile cu anomalii citologice minore.

1.4.1.3 Alte opțiuni de triaj pentru femeile HPV pozitive

S-au descris mai multe metode suplimentare care pot fi utilizate în triajarea femeilor pozitive cu HPV pentru a crește specificitatea pentru detectarea leziunilor (pre) canceroase cervicale. Acestea includ genotiparea ADN-ului pentru HPV 16 sau HPV 16/18, testarea mRNA HPV și / sau detectarea altor biomarkeri non-HPV.

Există constatări constante că femeile infectate cu HPV 16 prezintă riscuri mult mai mari pentru CIN de grad înalt și cancer decât cele infectate cu alte tipuri de așa-numite riscuri scăzute. O sugestie este că femeile cu infecții cu cele mai ridicate tipuri de risc (cum ar fi HPV 16 sau 18) ar putea fi trimise imediat la colposcopie, iar altele au revenit la intervale de screening regulat (Castle et al. 2011b; Wright, Jr. et al. 2011). În studiul finlandez bazat pe populație, genotiparea pentru HPV 16 a identificat mai mult femeile cu CIN3 + decât triajul citologic la pragul LSIL + (Leinonen și colab. 2013).

S-a dovedit că o sarcină virală mai mare pentru HPV 16 este asociată cu riscul CIN2 +. În studiul izolat aleatoriu NTCC, reducerea HC2 mai mare pentru detectarea ADN-ului HPV (un proxy de încărcare virală mare) a avut un efect redus asupra sensibilității pentru CIN2 +, dar PPV în raport cu citologia a crescut (Ronco și colab., 2006b).

În timp ce testele ADN HPV detectează prezența sau absența genomilor virusului HPV, testele HPV sunt concepute pentru a detecta expresia (ARNm) a genelor care sunt legate de dezvoltarea cancerului. Expresia excesivă a genelor virale HPV E6 și E7 este necesară pentru transformarea malignă. Detectarea mRNA a genelor E6 și E7 poate permite o distincție între infecțiile tranzitorii și cele care vor progresa până la cancer (Cuzick et al. 2012).

S-a dovedit că imunostanțarea pentru markeri moleculari de proliferare sau reglare a ciclului celular, cum ar fi detectarea standardizată a supraexpresiei p16-INK4A cu sau fără alți markeri (precum Ki-67), a fost foarte sensibilă pentru determinarea gravității displaziei (Carozzi și colab., 2008; Petry și colab., 2011).

Evaluarea performanței longitudinale a acestor și a altor markeri de triaj este clar o necesitate. Deoarece PPV este o măsură dependentă de prevalență, evaluarea comparativă a PPV pentru cei mai promițători marcatori ar trebui să fie efectuată folosind aceleași probe.

Descoperirile inițiale sunt disponibile pentru p16 (Carozzi și colab. Lancet Oncology 2013). Deși datele disponibile în prezent nu sunt încă suficiente pentru a recomanda ca metode de triaj altele decât citologia pentru triajul femeilor pozitive cu HPV (a se vedea, de asemenea, Rec. 1.13), o revizuire a dovezilor emergente și o actualizare a recomandărilor actuale este probabil să fie necesară în viitorul apropiat.

1.5 Repetarea testării

Așa cum s-a discutat în sect. 1.4, triajul citologic trebuie efectuat fără întârziere pentru toate femeile care au testat pozitiv pentru HPV oncogen la screeningul primar (vezi Rec. 1.14). Pentru a reduce riscul de infecție cu HPV persistentă nedetectată, femeile care se testează negativ la triaj citologic ar trebui să fie urmărite prin re-testare (vezi Secțiunea 1.4.1.2 și Rec. 1.20).

1.5.1 Intervalul pentru repetarea testării

Intervalul pentru testarea repetată după un test negativ de triaj trebuie să fie suficient de lung pentru a permite regresivitatea unei proporții suficiente de infecții. După 12 luni, 70% dintr-un grup de femei tinere cu o infecție cu HPV acestea nu au mai fost infectate și până la 24 de luni doar 9% au fost HPV pozitive (Ho et al. 1998). Într-un alt studiu, aproximativ 60% din LSIL la femeile tinere au regresat în decurs de 1 an și aproximativ 90% în 3 ani (Moscicki și colab., 2004). Cu toate acestea, cu cât este mai lung intervalul, cu atât este mai mic câștigul în timp comparativ cu citologia. Pe de altă parte, intervalele prelungite cresc probabilitatea ca leziunile prevalente la nivelul inițial sau care apar în timpul intervalului să progreseze spre cancer. Prin urmare, intervalul optim depinde și de sensibilitatea transversală și longitudinală a testului de triaj. În toate RCT-urile care au furnizat rezultate de 2 runde, intervalul a fost de obicei de 12 luni (6 luni în POBASCAM). În toate studiile, interpretarea citologiei a fost orbă de statutul HPV. În singurul studiu care a utilizat testarea HPV de sine stătătoare cu triaj citologic, sensibilitatea a fost mai mare în brațul HPV, luând în considerare doar trimiterea imediată (Kotaniemi-Talonen 2005) care arată că citologia „informată despre pozitivitatea HPV” este mai sensibilă decât „HPV-orb 'citologie. Prin urmare, există dovezi că un interval mai lung (cel puțin 12 luni) pentru testarea din nou a femeii decât cel utilizat în unele dintre încercări este adecvat cu testarea primară HPV autonomă. Prin urmare, femeile care sunt pozitive cu HPV și citologie normală (negative pentru anomalii epiteliale) în screeningul primar pot fi urmărite prin testarea HPV cu sau fără triaj citologic și după un interval de preferință de cel puțin 12 luni (III-B). Rec 1.24 Pentru aceste femei, testarea repetării citologiei după cel puțin 6 - 12 luni este o alternativă acceptabilă la testarea repetată a HPV (a se vedea și secțiunea 6.3.1 din Cap. 6 din a doua ediție a orientărilor europene) (III-B) .Rec 1.23

Trebuie reținut faptul că trimiterea femeilor cu infecție cu HPV persistentă indiferent de rezultatul triajului citologic produce o sensibilitate mai mare a leziunilor precanceroase

cervicale decât sesizarea bazată pe repetarea citologică, dar implică, de asemenea, o trimitere mai mare la colposcopie și PPV mai scăzută (Dijkstra et al. 2014).

1.5.2 Tipuri și moduri de repetare a testării

Protocoalele pentru testarea repetată după triajul de bază pot fi diferențiate în funcție de tipul de test HPV utilizat, de exemplu, testul specific de tip hrHPV sau dacă se efectuează co-testarea citologiei.

Testare repetată specifică tipului versus hrHPV

Programul swedescreen a folosit teste repetate specifice tipului, în timp ce POBASCAM și faza 1 a NTCC (femei cu vârste cuprinse între 25 și 34 de ani) au utilizat un test general de hrHPV. O analiză a coortei Guanacaste (Costa Rica) a arătat că riscul ulterior de CIN2 + este similar cu oricare dintre abordări, cu excepția HPV 16 și eventual HPV 18 (Castle et al. 2009).

Testare repetată HPV singur sau co-testare cu citologie

Testele repetate numai pentru HPV au fost utilizate în Swedescreen (persistență specifică tipului), în timp ce NTCC (faza 1, femei cu vârste cuprinse între 25 și 34 de ani) și POBASCAM au utilizat co-testare citologică. În NTCC, nu a fost detectată CIN2 + numai la citologie la examenul repetat, dar trimiterea la colposcopie a fost crescută (Ronco și colab. 2006a).

Deși RCT-urile nu au fost concepute pentru a evalua care dintre aceste opțiuni este de preferat, rezultatele globale în ceea ce privește incidența redusă a CIN3 + în a doua rundă a acestor RCT sunt similare și sugerează că impactul screeningului primar HPV nu a fost în mod critic dependent de opțiunea folosită.

Dacă o femeie pozitivă HPV se testează negativ HPV în testul repetat, riscul de CIN2 + și CIN3 + este mult redus; prin urmare, o continuare ulterioară nu este necesară. Într-o analiză a coortei Guanacaste, riscul cumulativ ulterior de CIN2 + la 3 ani a fost de 1,17% (95% CI, – 0,15% până la 2,50%) în rândul femeilor care au testat HPV pozitiv la început și negativ după 1 an. În schimb, riscul a fost de 17,0% (IC 95%, 12,05–22,03%), iar incidența cumulată a CIN3 + la 3 ani a fost peste 10% în rândul celor care s-au testat pozitiv în ambele ocazii (Castle et al. 2009). Rata de incidență cumulativă de 4 ani de CIN3 + pentru femeile care au avut un rezultat HPV pozitiv în trecut și un PAP negativ a fost de 5,08% (95% CI, 4,01–6,15), comparativ cu 1,12% (IC 95%, 0,63–1.60) în rândul femeilor care au fost HPV-negativ la testarea repetată de un an (Castle et al. 2011a).

În studiile de screening HPV, s-a observat o pierdere ne semnificativă de urmărire, care variază de la 20% la 40% (Bulkmans și colab. 2007; Kitchener et al. 2009b; Naucler și colab. 2007; Ronco și colab. 2006a). Prin urmare, numărul de vizite de testare repetată după testarea HPV ar trebui să fie limitat.

1.5.3 Protocoale de management pentru repetarea testării

Așa cum se explică în sect. 1.3.5, protocoalele de management curente pentru femeile cu test primar pozitiv HPV variază între țări și nu există dovezi suficiente pentru a recomanda o singură abordare pentru toate țările. Cu toate acestea, se pot adopta diverse abordări ale testării repetate, bazate pe experiența anterioară în studiile randomizate ale screeningului. Acestea pot fi defalcate în protocoale care utilizează:

- Testarea HPV singura
- Co-testare HPV și citologie
- Testarea citologiei singura

Întrucât prevalența HPV și calitatea și organizarea screeningului citologic afectează eficiența și eficiența managementului femeilor la testarea repetată, acești factori trebuie luați în considerare în revizuirea și revizuirea periodică, dacă este necesar, a protocoalelor de testare repetată (vezi și Rec. 1.11, 1.12 și 1.22 - 1.30) (VI-A). Rec 1.22

Pe baza dovezilor disponibile, se pot recomanda următorii algoritmi:

Femeile cu un test HPV negativ repetă tesul

Riscul scăzut de cancer invaziv și leziuni pre-invazive persistă mai mult la femeile care au făcut un test HPV negativ decât la cele cu citologie negativă (vezi Secțiunea 1.3.4). Mai mult, riscul de CIN2 + este foarte scăzut la femeile pentru care rezultatul testului HPV este negativ în testul repetat, adică HPV nu a persistat (vezi Secțiunea 1.5.2). Prin urmare, în programele de screening care utilizează testarea HPV singură în testarea repetată după triajul de bază, femeile care au un test repetat negativ HPV la urmărire ar trebui să revină la screeningul de rutină (II-A) .Rec 1.30 Același lucru este valabil și în programele care utilizează re-testarea HPV cu triaj citologic (III-A); triajul nu este necesar atunci când testul de repetare HPV este negativ (III-E). Rec. 1.27

Femeile cu un test pozitiv HPV repetat

În schimb, având în vedere riscul crescut de cancer de col uterin invaziv la femeile cu un test HPV pozitiv (secțiunea 1.2.1), femeile care au un test repetat HPV pozitiv în programele care utilizează doar HPV repeta testarea după triajul de bază trebuie trimise la colposcopie (II-C) .Rec 1.31 Pentru același motiv, femeile ar trebui să fie trimise la colposcopie dacă triajul citologic al unui test HPV repetat pozitiv produce ASC-US (VI-B) sau citologie mai severă (VI-A) .Rec 1.25

În absența dovezilor cu privire la cea mai bună opțiune pentru gestionarea femeilor cu triaj negativ de citologie (negativ pentru anomalii epiteliale) ale unui test HPV repetat pozitiv, programele pot adopta unul din următorii algoritmi (VI-B) .Rec 1.26

- Trimiterea la a doua testare repetată după cel puțin 12 luni
- Recomandare la colposcopie. Aceasta poate fi cea mai bună opțiune atunci când prevalența HPV este moderată sau scăzută și atunci când PPV de trimitere la colposcopie a femeilor cu HPV pozitiv / citologie negativa este rezonabil, cum ar fi la femeile situate aproape de capătul superior al intervalului de vârstă eligibil sau la femeile care au participat doar la screening neregulat.
- Revenirea la screeningul de rutină. Aceasta poate fi o opțiune în programele bine stabilite, cu servicii de citologie de înaltă acuratețe și fiabilitate „informate despre pozitivitatea HPV” (a se vedea, de asemenea, secțiunea 1.5.1).

Femeile din programe care folosesc doar citologie în testarea repetată

Având în vedere riscul relativ scăzut de femei pentru leziuni precursor de cancer de col uterin la 3 sau 5 ani după un test prealabil de citologie negativă (Cuzick și colab. 2008a; Mesher și colab. 2010) (a se vedea secțiunea 1.2.3) femeile cu citologie normală la testarea repetată folosind citologie de sine stătătoare ar trebui să revină la screeningul de rutină (vezi de asemenea Sect. 6.5 din cap. 6 din a doua ediție a Ghidurilor Europene) (III-A) .Rec 1.29 Femeile cu ASC-SUA sau cu citologie mai severă la testarea repetată ar trebui să fie trimise la colposcopie (vezi cap. 6 în a doua ediție) (VI-B) .Rec 1.28

1.6 Cerințe minimale pentru sistemele de testare HPV în screeningul primar al cancerului de col uterin

Având în vedere probabilitatea ca multe femei vizate de screening cervical să se dezvolte și să clarifice infecțiile tranzitorii cu HPV, sistemele de testare primară HPV trebuie să obțină rezultate informative despre riscul de a avea sau de a dezvolta leziuni neoplastice cervicale. Două teste HPV diferite, HC2 și Testele GP5 + / 6 + PCR, au fost studiate până acum într-un număr de studii clinice randomizate longitudinale mari pentru detectarea CIN2 + / CIN3 + în comparație cu citologia. Screeningul primar cu aceste teste a dus la reducerea incidenței CIN3 + (vezi Figurile 1.1 și 1.3) (Bulkmans și colab. 2007; Leinonen și colab. 2009; Mayrand și colab. 2007; Naucler și colab. 2007; Ronco și colab., 2010) și cancerul de col uterin (vezi figura 1.4) (Ronco și colab. 2014) în runda următoare. În plus, sunt disponibile suficiente dovezi din studiile și alte studii pentru programe pentru a obține un echilibru adecvat între beneficii și daune, respectând standardele minime în managementul femeilor cu teste primare pozitive HPV (secțiunile 1.4 și 1.5). Ambele teste de mai sus detectează ADN-ul tipurilor hrHPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 și 68. În plus, tipul HPV 66

este vizat de GP5 + / 6+ imuno-analiză PCR-enzimă (PCR-EIA) și detectată de HC2 prin hibridare încrucișată.

Diferitele metode de detectare a HPV disponibile diferă în ceea ce privește performanțele lor clinice pentru detectarea bolii premaligne asociate cu HPV (Snijders, van den Brule și Meijer 2003). Datorită timpului și a altor surse necesare pentru studiile potențiale efectuate anterior, studiile la o scară similară sunt puțin probabil să fie fezabile sau de dorit să verifice potrivirea altor teste HPV pentru screeningul primar cancer-cervical. Mai mult, rezultatele longitudinale ale testelor ADN HPV depind de istoricul natural al infecției cu HPV și CIN aferente și, deoarece acești parametri nu depind de tipul de test HPV, evaluarea exactității clinice transversale poate fi utilizată pentru a evalua și compara performanța diferitelor teste ADN HPV. Prin urmare, criteriile relevante pentru performanța testelor HPV au fost formulate și traduse într-o procedură de validare de către un consorțiu internațional (Meijer și colab., 2009).

Criteriile de validare raportate se bazează pe performanța celor două metode de testare HPV de mai sus, HC2 și GP5 + / 6 + PCR; ele pot fi utilizate pentru a evalua caracterul adecvat al testelor ADN HPV noi candidate cu o sensibilitate clinică corespunzătoare sau mai bună pentru screeningul primar, fără a efectua studii prospective îndelungate. Motivul din spatele acestei abordări este faptul că un test HPV validat ar trebui să afișeze un echilibru acceptabil între sensibilitatea clinică și specificitatea clinică (Snijders, van den Brule și Meijer 2003), adică sensibilitate ridicată pentru leziunile CIN2 + / CIN3 + și, în același timp, cu o mică detectare a - tranzitorii gen-eral - Infecții cu HPV care nu sunt asociate cu leziuni CIN2 + / CIN3 +. Sensibilitatea clinică scăzută va duce la pierderea prea multor leziuni CIN2 + / CIN3 + (falsuri negative), în timp ce specificitatea clinică scăzută va duce la detectarea unui număr inacceptabil de mare de infecții hrHPV tranzitorii, irelevante din punct de vedere clinic (false pozitive). Consecința acestora din urmă ar fi prea multe efecte negative nedorite (anxietate, teste repetitive și confirmative, precum și tratament inutil) asupra populației în general sănătoase și costuri inutile mari ale programului de screening. Prin urmare, înainte ca noi teste să fie utilizate pentru screeningul cancerului de col uterin, non-inferioritatea lor trebuie demonstrată în comparație cu testele HPV cu eficacitate dovedită în studiile clinice mari.

Trebuie recunoscut faptul că performanța clinică depinde nu numai de caracteristicile intrinseci ale unui test, ci și de factori extrinseci, cum ar fi procedurile și performanțele laboratorului în care sunt prelucrate și analizate probele. Prin urmare, cum ar fi testarea citologiei cervicale, testarea HPV ar trebui să fie formată numai pe probe prelucrate și analizate în laboratoare calificate, acreditate de către organisme de acreditare și în conformitate cu standardele internaționale (a se vedea, de asemenea, Rec. 1.34) (VI-A) .Rec 1.35 De exemplu, laboratoarele HPV ar trebui să aibă facilități care să permită separarea sarcinilor de lucru cheie (pentru a preveni contaminarea), respectând bune practici de laborator (GLP) și participarea la scheme de testare externe a competențelor (Eklund și

colab. 2014; Ferguson și colab. 2006; Organizația Mondială a Sănătății 2009) (a se vedea, de asemenea, suplimentul 2).

Spre deosebire de GP5 + / 6 + PCR, testul HC2 este disponibil pe scară largă și comercial și este aprobat de Administrația Statelor Unite pentru Alimente și Medicamente. Prin urmare, cerințele de testare ADN HPV sunt rezumate mai jos au fost formulate în raport cu HC2, la reducerea a 1 RLU la femeile cu vârsta ≥ 30 de ani (Meijer și colab. 2009). Această vârstă a fost aleasă, deoarece infecțiile cu HPV tranzitorii sunt deosebit de frecvente la femeile mai tinere, ceea ce duce la o specificitate clinică relativ scăzută pentru testele HPV (Cuzick et al. 2006b).

1. Având în vedere valorile de sensibilitate clinică HC2 pentru CIN2 + de 95% sau mai mult, sistemul de testare candidat ar trebui să aibă o sensibilitate clinică pentru CIN2 + nu mai puțin de 90% din testul HC2 la femeile cu vârsta ≥ 30 de ani.

Aceasta va avea ca rezultat o valoare predictivă negativă a testului hrHPV care este suficient de mare pentru a permite extinderea intervalelor de screening curente pentru femeile cu rezultate negative ale testului citologic primar.

2. Sistemul de testare candidat ar trebui să aibă o specificitate clinică pentru CIN2 + cel puțin 98% din testul HC2 la femeile cu vârsta ≥ 30 de ani. Limita mai mare a specificității clinice minime ține seama de nivelurile raportate care variază între 85% și 95% (în medie, 92%; vezi Tabelul 1.2 și Arbyn și colab. 2006), în funcție de regiunea geografică și vârstă. Acest criteriu de testare este esențial pentru minimizarea urmării inutile și excesive a femeilor care au testat pozitiv pentru HPV la screening care nu vor avea sau nu vor dezvolta o boală semnificativă din punct de vedere clinic.

3. Sistemul de testare HPV candidat ar trebui să fie robust și să prezinte o reproductibilitate și un acord inter-laborator ridicat. Ținând cont de faptul că HC2 și GP5 + / 6 + PCR au relevat un acord inter-laborator de cel puțin 92%, testele candidate ar trebui să demonstreze cel puțin 87% acord inter-laborator cu HC2.

Pe baza cerințelor de testare rezumate mai sus, a fost propusă o strategie de validare a ADN-ului candidat HPV așa cum spune (Meijer și colab., 2009). Ea implică o analiză de echivalență clinică a testului candidat în raport cu un test HPV de referință validat clinic (HC2); acesta ar putea fi efectuat, totuși, cu un test diferit echivalent cu HC2. Probele pentru testarea non-inferiorității a sensibilității și specificității pentru CIN2 +, precum și analiza reproductibilității testului, trebuie să provină dintr-o cohortă de screening bazată pe populație. Calculele de putere sugerează că trebuie analizate cel puțin 60 de probe pentru a evalua dacă un test candidat are o sensibilitate pentru CIN2 + nu mai puțin de 90% din cea a HC; eșantioanele trebuie obținute de la un grup reprezentativ de femei cu detectare CIN2 + confirmată histologic de HC2, combinate sau nu combinate cu citologie și / sau testul HPV candidat. În plus, a fost evaluată non-inferioritatea specificității clinice pentru CIN2 + a unui test candidat cu HC2 necesită o analiză a cel puțin 800 de probe cervicale. Acestea ar trebui

să fie de la femeii cu vârsta ≥ 30 de ani din cohorta de screening bazată pe populație, care nu au confirmat histologic CIN2 +. Evaluarea fiabilă a reproductibilității intra-laboratorice în timp și acordul inter-laborator ar trebui să fie efectuată prin evaluarea a cel puțin 500 de probe de col uterin, din care 30% ar trebui să obțină HPV pozitiv printr-un test de referință validat clinic.

Trebuie menționat că criteriile bazate pe o precizie simplă a secțiunii transversale, așa cum s-a arătat mai sus, sunt inadecvate pentru validarea testelor HPV pe bază de ADN pentru screeningul primar (de exemplu, teste ARNc oncogene virale HPV sau teste care utilizează alți biomarkeri); acești markeri măsoară evenimente care pot fi ulterioare în timp la o infecție detectabilă cu ADN HPV. De exemplu, o infecție cu HPV s-ar putea să nu fie asociată cu supraexprimarea oncogenelor virale decât mai târziu în procesul de carcinogeneză. Prin urmare, perioada de risc scăzut care definește intervalul de screening adecvat după un test ADN negativ HPV poate fi irelevantă în screeningul primar folosind teste ADN non-HPV. Prin urmare, ar trebui solicitate date longitudinale suplimentare pentru a evalua caracterul adecvat pentru screeningul primar al testelor care vizează molecule, altele decât ADN-ul HPV. Trebuie, de asemenea, recunoscut faptul că studiile de validare a testării HPV au produs noi informații valoroase cu privire la prevalența HPV specifică tipului la populațiile de screening și, uneori, au ridicat îngrijorări cu privire la ratele de pozitivitate ale testului ajustate la vârstă și la dezacordul dintre teste (Goldman et al. 2013; Preisler et al. 2013; Rebolj și colab. 2013; Rebolj și colab. 2014). O proporție ridicată de femei care sunt HC2 pozitive, dar HPV negative în genotipare (Sargent și colab. 2008; Gillio-Tos et al. 2013; Leinonen și colab. 2013) sugerează că genotipul HPV poate fi util pentru validarea rezultatelor la HPV. de screening.

În concluzie, datorită diferențelor de performanță clinică între diferitele metode de detectare a HPV, programele de depistare a cancerului de col uterin ar trebui să adopte un test HPV pentru utilizare numai dacă a fost validat prin demonstrarea unei sensibilități ridicabile, în mod constant pentru leziunile CIN2 + și CIN3 +, și numai depistarea minimă a infecțiilor cu HPV tranzitorii irelevante din punct de vedere clinic (VI-A). Rec 1.33 Așa cum s-a arătat în altă parte a acestui supliment, validarea clinică este un criteriu necesar, dar nu suficient pentru adoptarea unui test primar HPV pentru utilizarea în screeningul cancerului de col uterin. Aspecte teste suplimentare trebuie luate în considerare, cum ar fi asigurarea calității de laborator (a se vedea Rec. 1.35) și factorii economici de sănătate și dacă utilizarea corectă a testului, așa cum este specificat în instrucțiunile producătorului și în conformitate cu celelalte recomandări din supliment. organizat (vezi Rec. 1,36).

1.7 Auto-recoltarea (self-sampling) pentru testarea HPV

Exemplarele de col uterin colectate de profesioniștii din domeniul sănătății furnizează materialul celular pentru frotiuri convenționale sau probe de LBC utilizate în screeningul cancerului de col uterin. Colecția de material cervical pentru testarea HPV prin auto-

prelevare vaginală poate potenționa participarea generală la screeningul cervical în programele în țările dezvoltate (I) (Bais și colab. 2007; Gök și colab. 2010; Lindell și colab. 2012; Virtanen et al. 2011) și în regiunile în curs de dezvoltare, auto-eșantionarea poate facilita accesul la screeningul cervical (Holanda, Jr. . și colab. 2006; Qiao și colab. 2008) (a se vedea Supp. 2, secțiunea secțiunea 2.4.3).

Testarea citologiei pe probe auto-colectate

Auto-prelevarea vaginală nu furnizează materiale adecvate pentru evaluarea citologică cervicală precisă, din cauza unei calități mai mici a specimenului, adică a unei celularități scăzute (Garcia și colab., 2003); concordanță slabă cu citologia pe frotiuri cervicale convenționale obținute prin eșantionarea medicului (Brink și colab. 2006; Budge și colab. 2005); și sensibilități mult mai scăzute pentru leziunile de grad înalt. Cu toate acestea, specificitatea citologiei pe probe auto-colectate pentru CIN de înaltă calitate a fost ridicată în două studii (Brink și colab. 2006; Budge și colab., 2005).

Detecție hrHPV în probe colectate de sine versus medic

Numeroase studii au evaluat precizia de diagnostic a testării HPV pentru a prezice CIN2 + folosind probe auto-colectate. În analiza de concordanță între depistarea HPV la probe colectate de la sine, comparativ cu probele colectate de medic, gama de pozitivitate HPV a variat considerabil de-a lungul studiilor, reflectând cel mai probabil diferențele în dispozitivele de prelevare, testele HPV și, de asemenea, studiile asupra populațiilor. Multe studii au raportat rezultatele hrHPV separat, în timp ce altele au combinat rezultate pentru hrHPV și HPV cu risc scăzut. Unul dintre studiile mai mari efectuate cu hrHPV (HC2), (Wright, Jr. și colab. 2000) (n = 1415) a găsit un acord moderat ($\kappa = 0,45$) între rezultatele folosind tampoane vaginale colectate și colectate de medic.,perii cervicale. Datele obținute din numeroase studii privind detectarea HPV în eșantioane prelevate în raport cu probe prelevate de către medic au fost colectate în recenzii sistematice și metaanalize publicate de (Ogilvie et al. 2005) și de (Petignat și colab., 2007). Concordanța pentru pozitivitatea hrHPV a fost bună. O concordanță la fel de bună a fost găsită și în alte studii care au comparat testele de hrHPV în eșantionarea automată cu eșantionarea medicului (Brink și colab. 2006; Daponte și colab. 2006; Tamalet și colab., 2010).

În schimb, studiile care au evaluat separat HPV cu risc scăzut au raportat invariabil o creștere a ratei de detectare a HPV cu risc scăzut în probele auto-prelevate (Petignat și colab., 2007). Aceste descoperiri reflectă cel mai probabil observația că infecțiile cu HPV cu risc scăzut tind să afecteze mucoasa vaginală mai frecvent decât mucoasa cervicală (Castle et al. 2007). În metodele de auto-prelevare utilizate în mod obișnuit (bumbac și tampon Dacron, perie), doar materialul vaginal este prelevat și acest lucru ar fi putut afecta rezultatul unor studii care au utilizat metoda hrHPV HC2. Testul HC2 este cunoscut că arată o reactivitate încrucișată

cu tipuri de HPV cu risc scăzut (Castle și colab., 2002). Rata de pozitivitate a testului hrHPV mai mare la auto-colectate comparativ cu eșantioanele colectate de ian, observate în unele studii HC2, este în concordanță cu posibilitatea ca unele

infecții cu HPV cu risc scăzut vaginal au fost detectate (Gök și colab. 2010; Hillemanns și colab. 1999; Holanda, Jr. și colab. 2006; Khanna și colab. 2007).

În unele studii, o rată mai mare de detecție a hrHPV a fost găsită la probele cervicale colectate de către medic (Baldwin și colab. 2005; Lorenzato și colab. 2002; Nobbenhuis și colab., 2002). Posibilele motive pentru aceasta includ tipul dispozitivului de auto-prelevare de probe (tampon, perie, tampon sau lavaj) și dispozitivul utilizat pentru prelevarea de către medic (perie în formă de con, Cytobrush, tampon Dacron sau Cervex-Brush), care influențează probabil randamentul celulelor cervicale și diferitele metode de detectare a hrHPV, care au toate caracteristicile lor specifice în ceea ce privește sensibilitatea analitică și specificitatea detectării hrHPV.

Comparație de detectare a CIN2 + prin testarea hrHPV la eșantioane colectate versus citologie pe probe colectate de medic

Colectiv, datele rezumate în tabelul 1.5 indică faptul că testarea hrHPV pe auto-prelevare în screeningul primar este la fel de sensibil pentru CIN2 +, ca și citologia pe probele cervicale obținute de medic, deși mai puțin specifice, mai ales atunci când LSIL sau cazuri mai severe sunt utilizate prezente (Arbyn și colab. 2014). Specificitatea mai scăzută observată a testelor hrHPV pe probe auto-colectate poate fi probabil îmbunătățită dacă sunt analizate și utilizate metode care nu prezintă reactivitate încrucișată cu tipuri de HPV cu risc scăzut. Sensibilitatea testării HPV la auto-probe pot fi îmbunătățite prin alegerea unui test adecvat care să arate o sensibilitate suficientă.

Tabelul 1.5. Detectarea CIN2 + în eșantioanele auto-prelevate și prelevate de clinician.

Sensibilitate absolută și specificitate pentru detectarea CIN2 + prin testare HPV

pe eșantioane proprii și testare HPV și citologie pe probe prelevate de clinician în screeningul primar

Test and sample type	Test cut-off	Number of studies	Sensitivity in % (95% CI)	Specificity in % (95% CI)
HPV self-taken	defined by manufacturer	14	76 (69–82)	86 (84–90)

HPV clinician-taken	defined by manufacturer	14	91 (87-94)	88 (85-91)
cytology clinician-taken	ASC-US or more severe	12	83 (75-89)	91 (87-94)
	LSIL or more severe	8	71 (66-76)	97 (97-98)

Source: (Arbyn et al. 2014)

Comparație între depistarea HPV pe eșantioane auto-colectate în raport cu probe colectate de medic pentru detectarea CIN de înaltă calitate sau cancer de col uterin

O meta-analiză recentă a datelor în secțiune transversală (Arbyn și colab. 2014) a raportat că acuratețea absolută (în special specificului) testării HPV în auto-prelevate și în probe prelevate de clinician a variat de protocolul de (screening sau urmărire). Cu toate acestea, sensibilitatea relativă și specificitatea testării HPV pe probele auto-colectate în comparație cu probele colectate de clinicieni au fost similare, permițând colectarea. Descoperirile raportate ale sensibilității și specificității transversale mai scăzute la eșantioanele prelevate au fost solide în raport cu diferiți factori influenți (țări dezvoltate și în curs de dezvoltare, alegerea auto-esantionului, proiectarea studiului și caracteristicile calității studiului pe baza listei de verificare QUADAS-2 (Whiting et al. 2011).

Nu au fost detectate efecte evidente asupra dispozitivului de colectare în sensibilitatea relativă a testării HPV pe eșantioane proprii față de probele prelevate de clinician, dar studiile incluse nu au abordat comparații între diferite dispozitive de eșantionare și, din cauza variabilității în proiectarea, autorii nu au tras concluzii puternice despre influența dispozitivelor pentru auto-prelevare de probe asupra estimărilor de precizie (Arbyn și colab., 2014).

Au fost incluse paisprezece studii care au utilizat HC2; sensibilitatea relativă comună și specificitatea pentru detectarea CIN2 + au fost reduse în mod semnificativ la probele prelevate de sine comparativ cu prelevarea de clinicieni: respectiv 0,85 (0,81 - 0,90) și respectiv 0,96 (0,93-0,98). Cinci studii au fost incluse în metaanaliza care au utilizat teste PCR GP5 + / 6 + validate conform metodei descrise în sect. 1.6; datele colectate PCR GP5 + / 6 + nu au evidențiat diferențe semnificative din punct de vedere statistic în sensibilitate și specificitate între eșantioanele prelevate și cliniciene: respectiv 0,95 (0,89-1,01) și, respectiv, 1,11 (0,95.-1,29).

Meta-analiza nu a raportat precizia secțiunii transversale pentru a detecta cancerul de col uterin. Un studiu de auto-eșantionare efectuat cu un tampon cu vârf de bumbac a relevat

faptul că un număr substanțial de cancer de col uterin a fost ratat în comparație cu eșantioarea medicului (Lorenzato și colab., 2002).

Concluzii

Eșantionarea automată a materialului cervicovaginal poate permite dezvoltarea unor instrumente eficiente pentru a spori capacitatea de acceptare și acoperirea programelor de screening cervical, în special la femeile care în prezent nu au tendința de screening (a se vedea, de asemenea, suplimentul 2, secțiunea 2.4.3).

Sensibilitatea testării HPV pentru leziunile pre-canceroase cervicale și cancerul folosind probe auto-colectate cervico-vaginale este similară cu cea din citologia convențională sau testarea LBC pe probe colectate de clinicieni, dar specificitatea este frecvent redusă (Arbyn și colab. 2014). Datorită sensibilității scăzute a testelor HPV pe probe colectate de sine versus clinicieni și din cauza eterogenității rezultatelor dintre studii, auto-eșantionarea nu ar trebui să fie opțiunea principală pentru femeile care participă la screeningul cancerului de col uterin. Precizia clinică a testării HPV pe eșantioane colectate pentru screeningul cervical este suficientă, însă, pentru a efectua programe pilot organizate pe populație pentru femeile care nu au participat la screening, în ciuda unei invitații personale și a unui memento personal (a se vedea, de asemenea, Rec. 1.33 și Suppl. 2, Rec. 2.8-13) (III) .Rec 1.32

Datorită diferențelor în ceea ce privește performanța testelor transversale în detectarea CIN2 + folosind probe auto-colectate, programele care utilizează auto-probe în proiecte de implementare pilot bine planificate și controlate trebuie să fie deosebit de atenți atunci când se selectează testul utilizat.

Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a identifica testele, dispozitivele și protocoalele cele mai potrivite pentru auto-prelevare de probe în programele de screening de cancer de col uterin. Siguranța longitudinală și eficacitatea testării HPV pe auto-probe trebuie monitorizate și evaluate utilizând legătura de screening, patologie și registre de cancer.

1.8 Cost-eficiența HPV versus citologia în screeningul primar pentru cancerul de col uterin

O serie de analize rentabilitate (CEA) ale screeningului primar HPV au evaluat protocoalele cu testarea Pap și HPV combinate, iar câteva studii au evaluat testarea HPV singure. Rezultatele publicate includ estimări ale costurilor și efectelor și raporturilor incrementale cost-eficiență (ICER) bazate pe comparația cu programele de screening Pap. Concluziile CEA-urilor publicate sunt eterogene: trei analize arată favorizarea screeningului primar HPV asupra unui set de citologie convențională (Berkhof și colab. 2010; Kim, Wright și Goldie 2005; Mittendorf și colab., 2003); o analiză este favorabilă față de LBC, dar defavorabilă depistării cu citologie convențională într-un alt cadru (Sherlaw-Johnson & Philips 2004); un

alt CEA publicat ajunge la concluzii opuse: favorizarea screeningului primar HPV într-un cadru convențional, dar nu într-un cadru LBC (Goldie, Kim & Wright 2004); și un alt CEA este nefavorabil pentru screeningul primar HPV în comparație cu screeningul într-un cadru convențional (Mandelblatt și colab., 2002). Determinanții cheie ai eficienței costurilor sunt calitatea screeningului citologic și prevalența infecțiilor cu HPV în raport cu nivelul de risc pentru cancerul de col uterin și costurile testării HPV în raport cu cele ale citologiei. Când prevalența hrHPV este ridicată, specificitatea testării pentru CIN2 + scade, dar PPV nu scade (Giorgi-Rossi, Franceschi și Ronco 2012). Costul este influențat de mulți factori locali, precum procedurile de asigurare a calității, amploarea instalațiilor de laborator și costurile forței de muncă.

Întrucât factorii determinanți cheie variază între țări, testele primare favorizate și testele de triaj pot diferi, de asemenea, între țări. Pentru a recunoaște situațiile din Europa în care screeningul primar HPV este favorizat de depistarea citologiei, multe dintre scenariile care ar corespunde cancerului de col uterin

Situația de screening a diferitelor țări europene a fost analizată din perspectiva rentabilității (de Kok et al. 2012). Riscul de cancer de col uterin, prevalența HPV, screeningul anterior, caracteristicile testului citologic și testarea HPV și costurile pe test au fost variate în diferite scenariile. În analiză au fost prezentate diferite scheme de evaluare a HPV și citologie, precum și intervalele de vârstă de screening și intervalele de vârstă. În timp ce screeningul primar HPV ar fi favorabil în multe dintre scenariile analizate care corespund situației actuale de depistare a cancerului de col uterin în diferite țări europene, screeningul citologic primar ar fi favorabil în țările cu o prevalență relativ ridicată a HPV și costuri mari de testare a HPV. Aceste analize ilustrează importanța organizării screeningului primar HPV într-o manieră care să reducă la minimum costurile testării. Acest lucru poate fi obținut prin analizarea testelor HPV în laboratoare pe scară largă pentru a maximiza efectele la scară economică (adică costuri unitare mai mici ale laboratoarelor cu volum mare). În plus, programele de screening organizate, bazate pe populație, sunt, de asemenea, mai predispușe decât programele oportuniste pentru a putea profita de concurența de pe piață pentru a negocia prețuri favorabile pentru serviciile de laborator.

Din perspectiva rentabilității, screeningul primar HPV a fost preferat în multe dintre scenariile care ar corespunde costului actual, frecvenței și acoperirii programelor de screening de cancer de col uterin în diferite țări europene; dar implementarea screeningului HPV în situațiile în care screeningul nu este bine organizat implică riscuri care pot fi inacceptabile. Screening-ul necontrolat, frecvent, într-o parte a populației țintă, în special la o vârstă fragedă, va scădea specificitatea programului, având în vedere că fiecare rundă de screening adaugă rezultate fals pozitive, iar screeningul la o vârstă fragedă detectează numeroase infecții tranzitorii și anomalii care vor fi ulterior regres. Acoperirea neuniformă a populației de screening HPV, combinată cu screeningul frecvent la o vârstă fragedă, poate eroda

echilibrul dintre beneficii și daune (cum ar fi posibilele rezultate adverse ale sarcinii după tratamentul excizional al leziunilor precanceroase și costuri mai mari).

În concluzie, orice decizie de punere în aplicare a testului primar HPV în screeningul cancerului de col uterin trebuie să țină seama de factorii economici de sănătate și dacă utilizarea corectă a testului, astfel cum este specificat în instrucțiunile producătorului și în conformitate cu recomandările din acest supliment organizat (VI-B) .Rec 1.36 Factorii economici ai sănătății de luat în considerare în planificare și etapele ulterioare în implementarea programului includ prevalența infecțiilor cu HPV; sarcina testării repetate, a colposcopiilor și a tratamentelor CIN rezultate din testarea HPV; și calitatea și impactul programelor de screening de citologie existente (a se vedea și secțiunile 1.2.1.3 și 1.2.3). Evaluările ar trebui realizate pentru a determina grupele de vârstă țintă optime și intervalele de screening bazate pe protocoalele de test și management alese (a se vedea secțiunile 1.3.2.1 și 1.3.2.2). Fezabilitatea și durabilitatea programului ar trebui să fie asigurată prin intermediul resurselor adecvate, al planificării coordonate, al fezabilității și al studiilor-pilot și al derulării controlate de calitate într-o țară sau regiune (a se vedea anexa 1 și suplimentul 2).

1.9 Concluzii

Capacitatea testării primare HPV pentru utilizarea în programele de screening de cancer de col uterin

S-a dovedit că screeningul cervical care utilizează teste primare pentru ADN-ul tipurilor de HPV oncogen este mai eficace decât screeningul citologic primar în prevenirea cancerului de col uterin invaziv (Ronco și colab. 2014). O politică de screening adecvată și organizarea programelor sunt esențiale pentru realizarea unui echilibru adecvat între beneficiile și vătămarea oricărui program de screening. Aceste principii sunt deosebit de importante în screeningul primar HPV, pentru a evita creșterea substanțială a numărului de femei cu rezultate pozitive ale testelor și colposcopii suplimentare și tratamentul fără niciun beneficiu suplimentar pentru femeile participante. Urmând recomandările din prezentul supliment va permite programelor să obțină beneficiile potențiale ale testării primare HPV în screeningul cancerului de col uterin, reducând în același timp riscurile (vezi Rec. 1.1).

Evitarea co-testării (HPV și citologie primară) la orice vârstă

În rândul femeilor în vârstă de peste 35 de ani, co-testarea (citologie și HPV) nu este mai protectivă decât testarea primară HPV. Co-testarea sistematică implică costuri mai mari, rate mai mari de trimitere la colposcopie și o PPV mai mică pentru detectarea CIN2 + în rândul femeilor menționate, în special dacă triajul nu este utilizat pentru femeile pozitive cu HPV. Prin urmare, pentru a evita vătămările inutile, la testarea cancerului de col uterin trebuie utilizat un singur test primar (citologie sau testare pentru HPV oncogenic) (a se vedea, de asemenea, Rec. 1.3 - 1.7) (II-A) .Rec 1.2

Vârsta de început pentru testarea primară HPV în programele de screening de cancer de col uterin

În timp ce există suficiente dovezi pentru a începe screeningul primar HPV la vârsta de 35 de ani sau peste, dacă alte recomandări din prezentul supliment sunt luate în considerare (I-A), Secțiunea 1.3.2.1 există, de asemenea, dovezi clare că specificitatea testării HPV este foarte scăzută la femeile mai tinere. În plus, sub 30 de ani, screeningul primar HPV duce la supragnosticarea CIN2 care ar fi redresat spontan. Prin urmare, screeningul primar HPV de rutină nu trebuie să înceapă sub 30 de ani (I-E). Rect 1.4

Supradiagnosticul este probabil și la femeile cu vârste cuprinse între 30 și 34 de ani, dar acest lucru poate fi depășit prin detectarea crescută a leziunilor progresive și o mai mare protecție împotriva cancerului invaziv. Nu există încă dovezi suficiente pentru a recomanda sau a ne împotrivi depistării primare a HPV la vârstă intervalul 30 - 34 de ani (VI). Secțiunea 1.3.2.1

Oprirea vârstei pentru testarea primară HPV în programele de screening de cancer de col uterin

În absența unor dovezi suficiente cu privire la vârsta optimă la care să se oprească screeningul primar HPV, testarea primară HPV s-ar putea opri la limita de vârstă superioară recomandată pentru screeningul citologic (60 sau 65 de ani) cu condiția ca o femeie să fi făcut un test negativ recent (II-A). Rec 1.6

Interval de screening după un test primar negativ HPV

Intervalele mai lungi pentru screeningul primar HPV decât pentru screeningul bazat pe citologie reduc costurile și, mai important, reduc probabilitatea colposcopiei și a tratamentului inutil cu reacții adverse. Există dovezi bune din studiile randomizate conform cărora perioada de risc redus este mai lungă după un test HPV negativ decât după o citologie normală. Intervalul de screening pentru femeile cu HPV primar negativ

Rezultatele screeningului ar trebui, prin urmare, să fie de cel puțin 5 ani (I-A). Rezecția 1.8 Dovezi suplimentare ale studiilor ne-randomizate sugerează că intervalul pentru screeningul primar HPV poate fi extins până la maxim 6 - 10 ani, cu condiția să se țină seama de vârsta și istoricul de screening (III-C). Rec. 1.8

Screening cervical folosind testarea primară citologică în afara intervalului de vârstă al testării primare HPV

Liniile directoare europene recomandă ca invitația la screeningul cancerului de col să înceapă între 20 și 30 de ani (Arbyn și colab. 2008a). Singurul test de screening primar recomandat în prezent de UE pentru depistarea cancerului de col uterin la femeile sub 35 de ani este citologia

(anexa 2). Screeningul cervical bazat pe citologie efectuat în afara intervalului de vârstă pentru testarea primară a HPV ar trebui să urmeze indicațiile furnizate pentru screeningul bazat pe citologie în Ghidurile europene (supliment 2 și al doilea).ediție) (a se vedea, de asemenea, Rec. 1.9, 1.10, 1.22 și 1.34) (VI-A). Rec 1.7

Testare secundară (triaj)

Pentru a controla potențialul considerabil de supradiagnostic și supraîncărcare în screeningul primar HPV, în special la femeile sub 35 de ani, programele de screening cervical care utilizează testarea primară HPV trebuie să adopte politici specifice pentru management prin triaj, trimitere și testare repetată a femeilor cu rezultatul pozitiv al testului primar HPV. . Politicile ar trebui să țină seama de Rec. 1.12 - 1.31 și trebuie să includă îndrumări cu privire la momentul în care femeile cu rezultate pozitive ale testului HPV ar trebui invitate să revină la rutină de screening. (VI-A) .Rec 1.11 Există un beneficiu suplimentar neglijabil al trimiterii directe a tuturor femeilor HPV pozitive la colposcopie, versus triaj citologic (testarea femeilor pozitive cu HPV pentru citologie și apelare directă la colposcopie la femeile care prezintă anomalii citologice, în timp ce femeile rămase sunt re-testate după ceva timp și sunt trimise la colposcopie dacă infecția persistă). Există dovezi clare, totuși, că triajul citologic, așa cum s-a definit mai sus, duce la o PPV de referință a colposcopiei real similar sau mai bun decât cel al testării citologice singur. Prin urmare, femeile care sunt pozitive pentru HPV onco-genic la screeningul primar trebuie testate fără întârziere pentru citologia cervicală (triaj citologic) (I-A) .Rec 1.14 Recomandarea directă la colposcopia tuturor femeilor pozitive cu HPV nu este recomandată (I-D) .Rec 1.15 Pentru a evita pierderea de urmărire și pentru a asigura utilizarea eficientă a resurselor, testul de triaj citologic trebuie de preferință, folosiți materialul de prelevare colectat în timpul vizitei de screening HPV (VI-A). Rectul 1.14 În funcție de rezultatul triajei citologice, femeile pozitive cu HPV trebuie să fie trimise la testarea repetată sau la colposcopie (vezi Rec. 1.18 - 1.21) (I-A) .Rect 1.16

Alte metode de triaj a femeilor pozitive cu HPV sunt în studiu. Dovezile actuale nu sunt suficiente pentru recomandarea utilizării lor în practica de rutină.

Testare secundară (testare repetată)

Procoloalele actuale de management pentru testare și repetare variază între țări și nu există dovezi suficiente pentru a recomanda o singură abordare pentru toate țările, în afară de accentul actual pe triajul citologic pentru testarea primară a ADN-ului hrHPV. Diversitatea actuală este reflectată în opțiunile de gestionare explicate mai detaliat în secțiunile 1.4 și 1.5. Metoda de testare repetată și procoloalele de management pentru testarea repetată și trimiterea pe parcursul întregii runde de screening ar trebui să fie selectate de program atunci când planificați testarea primară HPV. Deciziile respective și planificarea programelor trebuie să țină seama de

prevalența HPV în populația țintă și de calitatea și organizarea screeningului citologic în regiunea deservită de program.

Experiența clinică sugerează că intervalul dintre două teste primare de screening, diferențele în condițiile locale în care au fost efectuate studiile relevante și numeroși alți factori, cum ar fi intervalul testării repetate HPV, criteriile de trimitere la colposcopie (de exemplu, HPV persistent la inițial sau testarea repetată ulterioară) sau criteriile utilizate în interpretarea citologică pot afecta eficiența și eficacitatea managementului femeilor pozitive cu HPV în orice program de screening. Astfel de factori ar trebui să fie luați în considerare în studiile de optimizare și în planificarea protocoalelor de gestionare utilizate într-un program de screening.

Există dovezi că, cu cât este mai lung intervalul până la testul repetat, cu atât specificitatea este mai bună și mai puține sunt efectele adverse. Prin urmare, intervalul pentru testarea repetată a HPV ar trebui să fie mai scurt decât intervalul de screening obișnuit, dar nu mai puțin de 12 luni (vezi Rec. 1.24). Există, de asemenea, dovezi că citologia informată despre pozitivitatea HPV este mai sensibilă decât citologia „orbă”. Datorită riscului mai scăzut de CIN nedetectată care poate progresa până la cancer înainte de testarea repetată, poate fi o opțiune invitarea femeilor negative cu citologie pozitivă pentru HPV după doi ani.

Mai multe informații privind criteriile de calitate care determină echilibrul dintre beneficii și daune în gestionarea femeilor cu un test primar pozitiv HPV pot deveni disponibile în viitor, deoarece se acumulează dovezi cu privire la diferitele protocoale utilizate în prezent. Din aceleași motive, politicile de program privind testarea, trimiterea și testarea repetată ar trebui revizuite și revizuite în mod regulat, dacă este necesar, luând în considerare ține cont de rezultatele monitorizării (vezi Rec. 1.11) și dovezile disponibile (VI-A) .Rec 1.12

Asigurarea calității serviciilor de laborator și profesionale

Suplimentul de față dedică o atenție considerabilă politicilor cheie în organizarea screeningului primar HPV. În implementarea screeningului primar HPV, este important să se țină cont de întregul proces de screening, inclusiv de laboratorul însoțitor, colposcopie, citopatologie și servicii de histopatologie. Asigurarea calității serviciilor respective utilizate în triajul citologic în HPV primar screeningul trebuie să respecte recomandările din cap. 3 - 6 din Orientările europene (VI-B) .Rec 1.17 La fel ca testarea citologiei cervicale, testarea HPV trebuie efectuată numai pe eșantioane prelucrate și analizate în laboratoare calificate, acreditate de organismele de acreditare autorizate și în conformitate cu standarde internaționale (a se vedea, de asemenea, Rec. 1.34) (VI-A) .Rec 1.35

Self-sampling

Eșantionarea automată a materialului cervicovaginal poate permite dezvoltarea unor instrumente eficiente pentru a spori capacitatea de acceptare și acoperirea programelor de screening cervical,

în special la femeile care în prezent nu au tendința de screening (a se vedea, de asemenea, suplimentul 2, secțiunea 2.4.3).

Sensibilitatea testării HPV pentru leziunile pre-canceroase cervicale și cancerul folosind probe auto-colectate cervico-vaginale este similară cu citologia convențională sau testarea LBC pe probe colectate de clinician, dar specificitatea este frecvent redusă (Secțiunea 1.7). Datorită sensibilității scăzute a testelor HPV pe probe colectate de sine versus clinicieni și din cauza eterogenității rezultatelor dintre studii, auto-eșantionarea nu ar trebui să fie opțiunea principală pentru femeile care participă la screeningul cancerului de col uterin. Precizia clinică a testării HPV pe eșantioane colectate pentru screeningul cervical este suficientă, însă, pentru a efectua programe pilot organizate pe populație pentru femei care nu au participat la screening, în ciuda unei invitații personale și a unui memento personal (a se vedea, de asemenea, Rec. 1.33 și Suppl. 2, Rec. 2.8-13) (III) .Rec 1.32

Alegerea și validarea testelor HPV

Programele de depistare a cancerului de col uterin ar trebui să adopte un test primar HPV pentru utilizare numai dacă a fost validat prin demonstrarea sensibilității reproductibile, constant ridicate pentru leziunile CIN2 + și CIN3 + și detectarea minimă a infecțiilor cu HPV tranzitorii irelevante din punct de vedere clinic (VI A). pentru a determina dacă alte sisteme de testare ADN HPV sunt non-inferioare au fost formulate pentru teste care vizează aceeași moleculă ca testele utilizate în RCT-uri (ADN-ul HPV). Programele ar trebui să solicite furnizorilor să arate non-inferioritatea performanței testului în laborator, care va fi per-formarea testării și cu probe din populația de testat. Un studiu clinic transversal de precizie nu este suficient pentru a valida testele HPV bazate pe ADN pentru scopuri de screening, deoarece perioada de risc scăzut după un test ADN HPV negativ (care definește intervalul de screening adecvat) nu poate fi aplicată automat testelor vizând alte molecule. Prin urmare, datele longitudinale sunt necesare pentru a putea fi considerate validate clinic pentru screening.

Luarea deciziilor privind implementarea testării primare HPV în programele de screening de cancer de col uterin

În timp ce majoritatea recomandărilor din prezentul supliment se concentrează pe oportunitățile și provocările screeningului primar HPV care îl diferențiază de screeningul bazat pe citologie; factorii de decizie, managerii de programe și profesioniștii ar trebui să fie, de asemenea, conștienți de îndrumările din ediția a doua (Arbyn și colab. 2008a) și supl. 2 care este relevant pentru orice program de screening cervical, indiferent de metoda de testare primară utilizată (vezi Rec. 1.34). În această privință, este importantă recomandările privind organizarea, planificarea, monitorizarea și evaluarea programelor (a se vedea suplimentul 2 și capitolul 2 din a doua ediție); comunicare; și asigurarea calității întregului proces de screening incluzând

eșantionarea, interpretarea histopatologică și clasificarea țesutului cervical; și gestionarea leziunilor detectate (a se vedea cap. 3 - 6 din a doua ediție) (VI-A) .Rec 1.34

Orice decizie de punere în aplicare a testului primar HPV în screeningul cancerului de col uterin trebuie să țină seama, de asemenea, de factorii economici ai sănătății și dacă poate fi organizată utilizarea corectă a testului, astfel cum este specificat în instrucțiunile producătorului și în conformitate cu recomandările din acest supliment. Factorii economici ai sănătății de luat în considerare în planificarea și etapele ulterioare în implementarea programului includ prevalența infecțiilor cu HPV; sarcina testării repetate, a colposcopiilor și a tratamentelor CIN rezultate din testarea HPV; și calitatea și impactul programelor de screening citologice existente. Evaluările ar trebui realizate pentru a determina grupurile de vârstă țintă optime și intervalele de screening bazate pe protocoalele de test și management alese. Fezabilitatea și durabilitatea programului ar trebui să fie asigurată printr-o resurse și o coordonare adecvată, incluzând planificarea coordonată, fezabilitatea și studiile-pilot și derularea controlată de calitate pe o țară sau regiune (a se vedea suplimentul 2 și anexa 1) (VI-B) .Rec 1.36

1.10 Bibliografie

- Andrae B, Kemetli L, Sparen P, Silfverdal L, Strander B, Ryd W, Dillner J & Tornberg S (2008). Screening-preventable cervical cancer risks: evidence from a nationwide audit in Sweden. *J Natl Cancer Inst*, vol. 100, no. 9, pp. 622-629
- Anttila A, Ronco G, Lynge E, Fender M, Arbyn M, Baldauf J-J, Patnick J, McGoogan E, Hakama M & Miller AB (2008). Epidemiological guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. In: *European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening - second edition*. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Wiener H, Herbert A, Daniel J, & von Karsa L (eds.). Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg, pp. 11-68
- Anttila A, Kotaniemi-Talonen L, Leinonen M, Hakama M, Laurila P, Tarkkanen J, Malila N & Nieminen P (2010). Rate of cervical cancer, severe intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma in situ in primary HPV DNA screening with cytology triage: randomised study within organised screening programme. *BMJ*, vol. 340, p. c1804. doi:10.1136/bmj.c1804
- Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, Clavel C, Koliopoulos G & Dillner J (2006). Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses. *Vaccine*, vol. 24 Suppl 3, pp. S3-78-S3/89
- Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Wiener H, Herbert A, Daniel J, & von Karsa L (eds.). (2008a). *European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening - second edition*. Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg.
- Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C, Raifu AO, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Prendiville W & Paraskevaidis E (2008b). Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ*, vol. 337, p. a1284. doi:10.1136/bmj.a1284
- Arbyn M, Ronco G, Cuzick J, Wentzensen N & Castle PE (2009a). How to evaluate emerging technologies in cervical cancer screening? *Int J Cancer*, vol. 125, no. 11, pp. 2489-2496
- Arbyn M, Ronco G, Meijer CJ & Naucler P (2009b). Trials comparing cytology with human papillomavirus screening. *Lancet Oncol*, vol. 10, no. 10, pp. 935-936
- Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJ, Poljak M, Ogilvie G, Koliopoulos G, Naucler P, Sankaranarayanan R & Peto J (2012). Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine*, vol. 30 Suppl 5, pp. F88-F99
- Arbyn M, Ronco G, Antilla A, Meijer C, Poljak M, Ogilvie G, Koliopoulos G, Naucler P, Sankaranarayanan R & Peto J (2013). Erratum to: Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer [*Vaccine* 30S5 (2012)F88-F99]. *Vaccine.*, vol. 31, p. 6266
- Arbyn M, Verdoordt F, Snijders PJ, Verhoef VM, Suonio E, Dillner L, Minozzi S, Bellisario C, Banzi R, Zhao FH, Hillemanns P & Anttila A (2014). Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis. *Lancet Oncol.*, vol. 15, no. 2, pp. 172-183
- Bais AG, van Kemenade FJ, Berkhof J, Verheijen RH, Snijders PJ, Voorhorst F, Babovic M, van Ballegooijen M, Helmerhorst TJ & Meijer CJ (2007). Human papillomavirus testing on self-sampled cervicovaginal brushes: an effective alternative to protect nonresponders in cervical screening programs. *Int J Cancer*, vol. 120, no. 7, pp. 1505-1510
- Baldwin S, Santos C, Mendez BE, Nuno T, Giuliano A, Davis J & Garcia F (2005). Comparison of typespecific human papillomavirus data from self and clinician directed sampling. *Gynecol Oncol*, vol. 97, no. 2, pp. 612-617
- Belinson J, Qiao YL, Pretorius R, Zhang WH, Elson P, Li L, Pan QJ, Fischer C, Lorincz A & Zahniser D (2001). Shanxi Province Cervical Cancer Screening Study: a cross-sectional comparative trial of multiple techniques to detect cervical neoplasia. *Gynecol Oncol*, vol. 83, no. 2, pp. 439-444
- Belinson JL, Du H, Yang B, Wu R, Belinson SE, Qu X, Pretorius RG, Yi X & Castle PE (2012). Improved

sensitivity of vaginal self-collection and high-risk human papillomavirus testing. *Int J Cancer*, vol. 130, no. 8, pp. 1855-1860

Berkhof J, Bulkman NW, Bleeker MC, Bulk S, Snijders PJ, Voorhorst FJ & Meijer CJ (2006). Human papillomavirus type-specific 18-month risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia in women with a normal or borderline/mildly dyskaryotic smear. *Cancer Epidem Biomar*, vol. 15, no. 7, pp. 1268-1273

Berkhof J, Coupe VM, Bogaards JA, van Kemenade FJ, Helmerhorst TJ, Snijders PJ & Meijer CJ (2010). The health and economic effects of HPV DNA screening in The Netherlands. *Int J Cancer*, vol. 127, no. 9, pp. 2147-2158

Brink AA, Meijer CJ, Wiegerinck MA, Nieboer TE, Kruitwagen RF, van KF, Fransen DN, Hesselink AT, Berkhof J & Snijders PJ (2006). High concordance of results of testing for human papillomavirus in cervicovaginal samples collected by two methods, with comparison of a novel self-sampling device to a conventional endocervical brush. *J Clin Microbiol.*, vol. 44, no. 7, pp. 2518-2523

Budge M, Halford J, Haran M, Mein J & Wright G (2005). Comparison of a self-administered tampon ThinPrep test with conventional pap smears for cervical cytology. *Aust NZ J Obstet Gyn*, vol. 45, no. 3, pp. 215-219

Bulkman NW, Rozendaal L, Snijders PJ, Voorhorst FJ, Boeke AJ, Zandwijken GR, van Kemenade FJ, Verheijen RH, Groningen K, Boon ME, Keuning HJ, van Ballegooijen M, van den Brule AJ & Meijer CJ (2004). POBASCAM, a population-based randomized controlled trial for implementation of high-risk HPV testing in cervical screening: design, methods and baseline data of 44,102 women. *Int J Cancer*, vol. 110, no. 1, pp. 94-101

Bulkman NW, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Boeke AJ, Bulk S, Voorhorst FJ, Verheijen RH, van Groningen K, Boon ME, Ruitinga W, van Ballegooijen M, Snijders PJ & Meijer CJ (2007). Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet*, vol. 370, no. 9601, pp. 1764-1772

Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, Gillio-Tos A, De Marco L, Giorgi-Rossi P, Pontenani G, Rosso S, Sani C, Sintoni C, Segnan N, Zorzi M, Cuzick J, Rizzolo R & Ronco G (2008). Use of p16-INK4A overexpression to increase the specificity of human papillomavirus testing: a nested substudy of the NTCC randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, vol. 9, no. 10, pp. 937-945

Carozzi F, Gillio-Tos A, Confortini M, Del Mistro A, Sani C, De Marco L, Girlando S, Rosso S, Naldoni C, Dalla Palma P, Zorzi M, Giorgi-Rossi P, Segnan N, Cuzick J, Ronco G, & the NTCC working group (2013). Risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia during follow-up in HPV-positive women according to baseline p16-INK4A results: a prospective analysis of a nested substudy of the NTCC randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, vol. 14, pp. 168-76.

Castle PE, Fetterman B, Poitras N, Lorey T, Shaber R, Schiffman M, Demuth F & Kinney W (2011a). Variable risk of cervical precancer and cancer after a human papillomavirus-positive test. *Obstet Gynecol*, vol. 117, no. 3, pp. 650-656

Castle PE, Schiffman M, Burk RD, Wacholder S, Hildesheim A, Herrero R, Bratti MC, Sherman ME & Lorincz A (2002). Restricted cross-reactivity of hybrid capture 2 with nononcogenic human papillomavirus types. *Cancer Epidem Biomar*, vol. 11, no. 11, pp. 1394-1399

Castle PE, Rodriguez AC, Porras C, Herrero R, Schiffman M, Gonzalez P, Hildesheim A & Burk RD (2007). A comparison of cervical and vaginal human papillomavirus. *Sex Transm Dis*, vol. 34, no. 11, pp. 849-855

Castle PE, Rodriguez AC, Burk RD, Herrero R, Wacholder S, Alfaro M, Morales J, Guillen D, Sherman ME, Solomon D & Schiffman M (2009). Short term persistence of human papillomavirus and risk of cervical precancer and cancer: population based cohort study. *BMJ*, vol. 339, p. b2569. doi: 10.1136/bmj.b2569

Castle PE, Stoler MH, Wright TC, Jr., Sharma A, Wright TL & Behrens CM (2011b). Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study, *Lancet Oncol.*, vol. 12, no. 9, pp. 880-890

Cuzick J, Szarewski A, Cubie H, Hulman G, Kitchener H, Luesley D, McGoogan E, Menon U, Terry G, Edwards R, Brooks C, Desai M, Gie C, Ho L, Jacobs I, Pickles C & Sasieni P (2003). Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. *Lancet*, vol. 362, no. 9399, pp. 1871-1876

Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S, Szarewski A, Birembaut P, Kulasingam S, Sasieni P & Iftner T (2006a). Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer*, vol. 119, no. 5, pp. 1095-1101

Cuzick J, Mayrand MH, Ronco G, Snijders P & Wardle J (2006b). Chapter 10: New dimensions in cervical cancer screening. *Vaccine*, vol. 24 Suppl 3, pp. S3-90-S3/97

Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, Tsu V, Ronco G, Mayrand MH, Dillner J & Meijer CJ (2008a). Overview of human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. *Vaccine*, vol. 26 Suppl 10, pp. K29-K41

Cuzick J, Szarewski A, Mesher D, Cadman L, Austin J, Perryman K, Ho L, Terry G, Sasieni P, Dina R & Soutter WP (2008b). Long-term follow-up of cervical abnormalities among women screened by HPV testing and cytology-Results from the Hammersmith study, *Int J Cancer*, vol. 122, no. 10, pp. 2294-2300

Cuzick J, Bergeron C, von Knebel DM, Gravitt P, Jeronimo J, Lorincz AT, Meijer LM, Sankaranarayanan R, Snijders JF & Szarewski A (2012). New technologies and procedures for cervical cancer screening. *Vaccine*, vol. 30 Suppl 5, pp. F107-F116

Daponte A, Pournaras S, Mademtzis I, Hadjichristodoulou C, Kostopoulou E, Maniatis AN & Messinis IE (2006). Evaluation of HPV 16 PCR detection in self- compared with clinician-collected samples in women referred for colposcopy. *Gynecol Oncol*, vol. 103, no. 2, pp. 463-466

de Kok IM, van RJ, Dillner J, Arbyn M, Sasieni P, Iftner T & van BM (2012). Primary screening for human papillomavirus compared with cytology screening for cervical cancer in European settings: cost effectiveness analysis based on a Dutch microsimulation model. *BMJ*, vol. 344, p. e670. doi: 10.1136/bmj.e670. Epub 2012 Mar 5

De Vuyst H, Clifford G, Li N & Franceschi S (2009). HPV infection in Europe. *Eur J Cancer*, vol. 45, no. 15, pp. 2632-2639

Dijkstra MG, van Niekerk D, Rijkaart DC, van Kemenade FJ, Heideman DA, Snijders PJ, Meijer CJ & Berkhof J (2014). Primary hrHPV DNA testing in cervical cancer screening: how to manage screenpositive women? A POBASCAM trial substudy. *Cancer Epidem Biomar*, vol. 23, no. 1, pp. 55-63

Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, Petry KU, Szarewski A, Munk C, de Sanjose S, Naucler P, Lloveras B, Kjaer S, Cuzick J, van Ballegooijen M, Clavel C & Iftner T (2008). Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ*, vol. 337, p. a1754. doi: 10.1136/bmj.a1754. Epub 2008 Oct 13

Eklund C, Forslund O, Wallin KL & Dillner J (2014). Global improvement in genotyping of human papillomavirus DNA: the 2011 HPV LabNet International Proficiency Study. *J Clin Microbiol*, vol. 52, no. 2, pp. 449-459

Elfström KM, Smelov V, Johansson AL, Eklund C, Naucler P, Arnheim-Dahlström L & Dillner J (2014). Long term duration of protective effect for HPV negative women: follow-up of primary HPV screening randomised controlled trial. *BMJ* vol. 348, p. g130. doi: 10.1136/bmj.g130.

Ferguson M, Heath A, Johnes S, Pagliusi S & Dillner J (2006). Results of the first WHO international collaborative study on the standardization of the detection of antibodies to human papillomaviruses.

Int J Cancer, vol. 118, no. 6, pp. 1508-1514

Garcia F, Barker B, Santos C, Brown EM, Nuno T, Giuliano A & Davis J (2003). Cross-sectional study of

patient- and physician-collected cervical cytology and human papillomavirus. *Obstet Gynecol*, vol. 102, no. 2, pp. 266-272

Gillio-Tos A, De Marco L, Carozzi FM, Del Mistro A, Girlando S, Burroni E, Frayle-Salamanca H, Giorgi

Rossi P, Pierotti P, Ronco G & the New Technologies for Cervical Cancer Screening (NTCC). working group (2013). Clinical impact of the analytical specificity of Hybrid Capture 2: data from the NTCC study. *J Clin Microbiol*, vol. 51, pp. 2901-7

Giorgi-Rossi P, Franceschi S & Ronco G (2012). HPV prevalence and accuracy of HPV testing to detect high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer*, vol. 130, no. 6, pp. 1387-1394

Girianelli VR, Thuler LC, Szklo M, Donato A, Zardo LM, Lozana JA, Almeida Neto OF, Carvalho AC, Matos JH & Figueiredo V (2006). Comparison of human papillomavirus DNA tests, liquid-based cytology and conventional cytology for the early detection of cervix uteri cancer. *Eur J Cancer Prev*, vol. 15, no. 6, pp. 504-510

Gök M, Heideman DA, van Kemenade FJ, Berkhof J, Rozendaal L, Spruyt JW, Voorhorst F, Belien JA, Babovic M, Snijders PJ & Meijer CJ (2010). HPV testing on self collected cervicovaginal lavage specimens as screening method for women who do not attend cervical screening: cohort study. *BMJ*, vol. 340, p. e1040. doi: 10.1136/bmj.e1040. Epub 2010 Mar 11

Goldie SJ, Kim JJ & Wright TC (2004). Cost-effectiveness of human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening in women aged 30 years or more. *Obstet Gynecol*, vol. 103, no. 4, pp. 619-631

Goldman B, Rebolj M, Rygaard C, Preisler S, Ejegod DM, Lynge E & Bonde J (2013). Patterns of cervical coinfection with multiple human papilloma virus types in a screening population in Denmark. *Vaccine*, vol. 31, no. 12, pp. 1604-1609

Guan Y, Gravitt PE, Howard R, Eby YJ, Wang S, Li B, Feng C, Qiao YL & Castle PE (2013). Agreement for HPV genotyping detection between self-collected specimens on a FTA cartridge and cliniciancollected

specimens. *J Virol Methods*, vol. 189, no. 1, pp. 167-171

Hillemanns P, Kimmig R, Huttemann U, Dannecker C & Thaler CJ (1999). Screening for cervical neoplasia by self-assessment for human papillomavirus DNA. *Lancet*, vol. 354, no. 9194, p. 1970.

Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ & Burk RD (1998). Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women, *N Engl J Med*, vol. 338, no. 7, pp. 423-428

Holanda F, Jr., Castelo A, Veras TM, de Almeida FM, Lins MZ & Dores GB (2006). Primary screening for cervical cancer through self sampling. *Int J Gynecol Obstet*, vol. 95, no. 2, pp. 179-184

IARC (2005). Cervix Cancer Screening. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Vol. 10. IARC Press, Lyon.

IARC (2012). Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 100B: A Review of Human Carcinogens: Biological Agents., Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, International Agency for Research on Cancer, Lyon.

Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, Cheung LC, Raine-Bennett T, Gage JC & Kinney WK (2013). Five-year risk of recurrence after treatment of CIN 2, CIN 3, or AIS: performance of HPV and Pap cotesting in posttreatment management. *J Low Genit Tract Dis*, vol. 17, no. 5 Suppl 1, pp. S78-S84

Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, Rush BB, Glass AG & Schiffman M (2005). The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst.*, vol. 97, no. 14, pp. 1072-1079

Khanna N, Mishra SI, Tian G, Tan MT, Arnold S, Lee C, Ramachandran S, Bell L, Baquet CR & Lorincz A (2007). Human papillomavirus detection in self-collected vaginal specimens and matched cliniciancollected cervical specimens. *Int J Gynecol Cancer*, vol. 17, no. 3, pp. 615-622

Kim JJ, Wright TC & Goldie SJ (2005). Cost-effectiveness of human papillomavirus DNA testing in the United Kingdom, The Netherlands, France, and Italy. *J Natl Cancer Inst*, vol. 97, no. 12, pp. 888-895

Kitchener HC, Almonte M, Wheeler P, Desai M, Gilham C, Bailey A, Sargent A & Peto J (2006). HPV testing in routine cervical screening: cross sectional data from the ARTISTIC trial. *Br J Cancer*, vol. 95, no. 1, pp. 56-61

Kitchener HC, Almonte M, Gilham C, Dowie R, Stoykova B, Sargent A, Roberts C, Desai M & Peto J (2009a). ARTISTIC: a randomised trial of human papillomavirus (HPV) testing in primary cervical screening. *Health Technol Assess*, vol. 13, no. 51, pp. 1-150. doi: 10.3310/hta13510

Kitchener HC, Almonte M, Thomson C, Wheeler P, Sargent A, Stoykova B, Gilham C, Baysson H, Roberts C, Dowie R, Desai M, Mather J, Bailey A, Turner A, Moss S & Peto J (2009b). HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, vol. 10, no. 7, pp. 672-682

Kitchener HC, Gilham C, Sargent A, Bailey A, Albrow R, Roberts C, Desai M, Mather J, Turner A, Moss S & Peto J (2011). A comparison of HPV DNA testing and liquid based cytology over three rounds of primary cervical screening: extended follow up in the ARTISTIC trial. *Eur J Cancer*, vol. 47, no. 6, pp. 864-871

Kitchener C, Canfell K, Gilham C, Sargent A, Roberts C, Desai M & Peto J (2014). The clinical effectiveness and cost-effectiveness of primary human papillomavirus cervical screening in England: extended follow-up of the ARTISTIC randomised trial cohort through three screening rounds. *Health Technol Assess*, vol. 18, no. 23, pp. 1-196. doi: 10.3310/hta18230.

Koliopoulos G, Arbyn M, Martin-Hirsch P, Kyrgiou M, Prendiville W & Paraskevaidis E (2007). Diagnostic accuracy of human papillomavirus testing in primary cervical screening: a systematic review and meta-analysis of non-randomized studies. *Gynecol Oncol*, vol. 104, no. 1, pp. 232-246

Kotaniemi-Talonen L, Nieminen P, Anttila A & Hakama M (2005). Routine cervical screening with primary HPV testing and cytology triage protocol in a randomised setting. *Br J Cancer*, vol. 93, no. 8, pp. 862-867

Kotaniemi-Talonen L, Anttila A, Malila N, Tarkkanen J, Laurila P, Hakama M & Nieminen P (2008). Screening with a primary human papillomavirus test does not increase detection of cervical cancer and intraepithelial neoplasia 3. *Eur J Cancer*, vol. 44, no. 4, pp. 565-571

Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W & Paraskevaidis E (2006). Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet*, vol. 367, no. 9509, pp. 489-498

Leinonen M, Nieminen P, Kotaniemi-Talonen L, Malila N, Tarkkanen J, Laurila P & Anttila A (2009). Age-specific evaluation of primary human papillomavirus screening vs conventional cytology in a randomized setting. *J Natl Cancer Inst.*, vol. 101, no. 23, pp. 1612-1623

Leinonen MK, Nieminen P, Lonnberg S, Malila N, Hakama M, Pokhrel A, Laurila P, Tarkkanen J & Anttila A (2012). Detection rates of precancerous and cancerous cervical lesions within one screening round of primary human papillomavirus DNA testing: prospective randomised trial in Finland. *BMJ*, vol. 345, p. e7789. doi: 10.1136/bmj.e7789. Epub 2012 Nov 29

Leinonen MK, Anttila A, Malila N, Dillner J, Forslund O & Nieminen P (2013). Type- and age-specific distribution of human papillomavirus in women attending cervical cancer screening in Finland. *Br J Cancer*, vol. 109, no. 11, pp. 2941-2950

Lindell M, Sanner K, Wikstrom I & Wilander E (2012). Self-sampling of vaginal fluid and high-risk human papillomavirus testing in women aged 50 years or older not attending Papanicolaou smear screening. *BJOG.*, vol. 119, no. 2, pp. 245-248

Longatto-Filho A, Roteli-Martins C, Hammes L, Etlinger D, Pereira SM, Erzen M, Branca M, Naud P, Derchain SF, Sarian LO, Matos J, Gontijo R, Lima T, Maeda MY, Tatti S, Syrjanen S & Syrjanen K (2008). Self-sampling for human papillomavirus (HPV) testing as cervical cancer screening option. Experience from the LAMS study. *Eur J Gynaecol Oncol*, vol. 29, no. 4, pp. 327-332

Lorenzato FR, Singer A, Ho L, Santos LC, de Lucena Batista R, Lubambo TM & Terry G (2002). Human papillomavirus detection for cervical cancer prevention with polymerase chain reaction in self-collected samples. *Am J Obstet Gynecol*, vol. 186, no. 5, pp. 962-968

Malila N, Leinonen M, Kotaniemi-Talonen L, Laurila P, Tarkkanen J & Hakama M (2013). The HPV test has similar sensitivity but more overdiagnosis than the Pap test--a randomised health services study on cervical cancer screening in Finland. *Int J Cancer*, vol. 132, no. 9, pp. 2141-2147

Mandelblatt JS, Lawrence WF, Womack SM, Jacobson D, Yi B, Hwang YT, Gold K, Barter J & Shah K (2002). Benefits and costs of using HPV testing to screen for cervical cancer. *JAMA*, vol. 287, no. 18, pp. 2372-2381

Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A, Ratnam S, Coutlee F & Franco EL (2007). Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med*, vol. 357, no. 16, pp. 1579-1588

Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, Hesselink AT, Franco EL, Ronco G, Arbyn M, Bosch FX, Cuzick J, Dillner J, Heideman DA & Snijders PJ (2009). Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer*, vol. 124, no. 3, pp. 516-520

Meshor D, Szarewski A, Cadman L, Cubie H, Kitchener H, Luesley D, Menon U, Hulman G, Desai M, Ho L, Terry G, Williams A, Sasieni P & Cuzick J (2010). Long-term follow-up of cervical disease in women screened by cytology and HPV testing: results from the HART study. *Br J Cancer*, vol. 102, no. 9, pp. 1405-1410

Mittendorf T, Petry KU, Iftner T, Greiner W & von der Schulenburg JM (2003). Economic evaluation of human papillomavirus screening in Germany. *Eur J Health Econ*, vol. 4, no. 3, pp. 209-215

Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, Powell KJ, Jay N, Hanson EN, Miller S, Canjura-Clayton KL, Farhat S, Broering JM & Darragh TM (2004). Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet*, vol. 364, no. 9446, pp. 1678-1683

Naucler P, Ryd W, Tornberg S, Strand A, Wadell G, Elfgren K, Radberg T, Strander B, Forslund O, Hansson BG, Hagmar B, Johansson B, Rylander E & Dillner J (2009). Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening. *J Natl Cancer Inst*, vol. 101, no. 2, pp. 88-99

Naucler P, Ryd W, Tornberg S, Strand A, Wadell G, Elfgren K, Radberg T, Strander B, Johansson B, Forslund O, Hansson BG, Rylander E & Dillner J (2007). Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med*, vol. 357, no. 16, pp. 1589-1597

Nieves L, Enerson CL, Belinson S, Brainard J, Chiesa-Vottero A, Nagore N, Booth C, Perez AG, Chavez-Aviles MN & Belinson J (2013). Primary cervical cancer screening and triage using an mRNA human papillomavirus assay and visual inspection. *Int J Gynecol Cancer*, vol. 23, no. 3, pp. 513-518

Nobbenhuis MA, Helmerhorst TJ, van den Brule AJ, Rozendaal L, Jaspars LH, Voorhorst FJ, Verheijen RH & Meijer CJ (2002). Primary screening for high risk HPV by home obtained cervicovaginal lavage is an alternative screening tool for unscreened women. *J Clin Pathol*, vol. 55, no. 6, pp. 435-439

Ogilvie GS, Patrick DM, Schulzer M, Sellors JW, Petric M, Chambers K, White R & FitzGerald JM (2005). Diagnostic accuracy of self collected vaginal specimens for human papillomavirus compared to clinician collected human papillomavirus specimens: a meta-analysis. *Sex Transm Infect*, vol. 81, no.

3, pp. 207-212

Petignat P, Faltin DL, Bruchim I, Tramer MR, Franco EL & Coutlee F (2007). Are self-collected samples comparable to physician-collected cervical specimens for human papillomavirus DNA testing? A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*, vol. 105, no. 2, pp. 530-535

Petry KU, Schmidt D, Scherbring S, Luyten A, Reinecke-Luthge A, Bergeron C, Kommos F, Loning T, Ordi J, Regauer S & Ridder R (2011). Triaging Pap cytology negative, HPV positive cervical cancer screening results with p16/Ki-67 Dual-stained cytology. *Gynecol Oncol*, vol. 121, no. 3, pp. 505-509

Petry KU, Rinnau F, Bohmer G, Hollwitz B, Luyten A, Buttmann N, Brunger M & Ifner T (2013). Annual Papanicolaou screening for 5 years among human papillomavirus-negative women. *BMC Cancer*, vol. 13, p. 379. doi:10.1186/1471-2407-13-379. Epub 2013 Aug 9

Preisler S, Rebolj M, Untermann A, Ejegod DM, Lyng E, Rygaard C & Bonde J (2013). Prevalence of human papillomavirus in 5,072 consecutive cervical SurePath samples evaluated with the Roche cobas HPV real-time PCR assay. *PLoS One*, vol. 8, no. 3, p. e59765. doi: 10.1371/journal.pone.0059765. Epub 2013 Mar 22

Qiao YL, Sellors JW, Eder PS, Bao YP, Lim JM, Zhao FH, Weigl B, Zhang WH, Peck RB, Li L, Chen F, Pan QJ & Lorincz AT (2008). A new HPV-DNA test for cervical-cancer screening in developing regions: a cross-sectional study of clinical accuracy in rural China. *Lancet Oncol*, vol. 9, no. 10, pp. 929-936

Rebolj M, Preisler S, Ejegod DM, Bonde J, Rygaard C & Lyng E (2013). Prevalence of Human Papillomavirus infection in unselected SurePath samples using the APTIMA HPV mRNA assay. *J Mol Diagn*, vol. 15, no. 5, pp. 670-677

Rebolj M, Preisler S, Ejegod DM, Rygaard C, Lyng E & Bonde J (2014). Disagreement between human papillomavirus assays: an unexpected challenge for the choice of an assay in primary cervical screening. *PLoS One*, vol. 9, no. 1, p. e86835

Rijkaart DC, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Bulkman NW, Heideman DA, Kenter GG, Cuzick J, Snijders PJ & Meijer CJ (2012). Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial. *Lancet Oncol.*, vol. 13, no. 1, pp. 78-88

Ronco G (2010). HPV test shows low sensitivity of Pap screen in older women – Authors' reply. *Lancet Oncol*, vol. 11, no. 6, pp. 510-511

Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Dalla Palma P, Del Mistro A, De Marco L, De Lillo M, Naldoni C, Pierotti P, Rizzolo R, Segnan N, Schincaglia P, Zorzi M, Confortini M & Cuzick J (2006a). Human papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment for a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, vol. 7, no. 7, pp. 547-555

Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P, Zappa M, Casadei GP, Carozzi F, Dalla Palma P, Del Mistro A, Folicaldi S, Gillio-Tos A, Nardo G, Naldoni C, Schincaglia P, Zorzi M, Confortini M & Cuzick J (2006b).

Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst*, vol. 98, no. 11, pp. 765-774

Ronco G & Segnan N (2007). HPV testing for primary cervical cancer screening. *Lancet*, vol. 370, no. 9601, pp. 1740-1742

Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, Gillio-Tos A, Minucci D, Naldoni C, Rizzolo R, Schincaglia P, Volante R, Zappa M, Zorzi M, Cuzick J & Segnan N (2008). Results

at recruitment from a randomized controlled trial comparing human papillomavirus testing alone with conventional cytology as the primary cervical cancer screening test, *J Natl Cancer Inst*, vol. 100, no. 7, pp. 492-501

Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, Ghiringhello B, Girlando S, Gillio-Tos A, De Marco L, Naldoni C, Pierotti P, Rizzolo R, Schincaglia P, Zorzi M, Zappa M, Segnan N & Cuzick J (2010). Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, vol. 11, no. 3, pp. 249-257

Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, Kitchener H, Segnan N, Gilham C, Giorgi-Rossi P, Berkhof J, Peto J & Meijer CJ (2014). Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet*, vol. 383, no. 9916, pp. 524-532

Salmerón J, Lazcano-Ponce E, Lorincz A, Hernandez M, Hernandez P, Leyva A, Uribe M, Manzanares H, Antunez A, Carmona E, Ronnett BM, Sherman ME, Bishai D, Ferris D, Flores Y, Yunes E & Shah KV (2003). Comparison of HPV-based assays with Papanicolaou smears for cervical cancer screening in Morelos State, Mexico. *Cancer Causes Control*, vol. 14, no. 6, pp. 505-512

Sankaranarayanan R, Nene BM, Dinshaw KA, Mahe C, Jayant K, Shastri SS, Malvi SG, Chinoy R, Kelkar R, Budukh AM, Keskar V, Rajeshwarker R, Muwonge R, Kane S, Parkin DM, Chauhan MK, Desai S, Fontaniere B, Frappart L, Kothari A, Lucas E & Panse N (2005). A cluster randomized controlled trial of visual, cytology and human papillomavirus screening for cancer of the cervix in rural India, *Int J Cancer*, vol. 116, no. 4, pp. 617-623

Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, Budukh AM, Hingmire S, Malvi SG, Thorat R, Kothari A, Chinoy R, Kelkar R, Kane S, Desai S, Keskar VR, Rajeshwarker R, Panse N & Dinshaw KA (2009). HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med*, vol. 360, no. 14, pp. 1385-1394

Sargent A, Bailey A, Almonte M, Turner A, Thomson C, Peto J, Desai M, Mather J, Moss S, Roberts C & Kitchener HC; ARTISTIC Study Group (2008). Prevalence of type-specific HPV infection by age and grade of cervical cytology: data from the ARTISTIC trial. *Br J Cancer*, vol. 98, pp. 1704-1709

Sasieni P, Castanon A & Cuzick J (2009). Effectiveness of cervical screening with age: population based case-control study of prospectively recorded data. *BMJ*, vol. 339, p. b2968. doi:10.1136/bmj.b2968

Schiffman M, Glass AG, Wentzensen N, Rush BB, Castle PE, Scott DR, Buckland J, Sherman ME, Rydzak G, Kirk P, Lorincz AT, Wacholder S & Burk RD (2011). A long-term prospective study of typespecific human papillomavirus infection and risk of cervical neoplasia among 20,000 women in the Portland Kaiser Cohort Study. *Cancer Epidem Biomar*, vol. 20, no. 7, pp. 1398-1409

Sherlaw-Johnson C & Philips Z (2004). An evaluation of liquid-based cytology and human papillomavirus testing within the UK cervical cancer screening programme. *Br J Cancer*, vol. 91, no. 1, pp. 84-91

Sherman ME, Lorincz AT, Scott DR, Wacholder S, Castle PE, Glass AG, Mielzynska-Lohnas I, Rush BB & Schiffman M (2003). Baseline cytology, human papillomavirus testing, and risk for cervical neoplasia: a 10-year cohort analysis. *J Natl Cancer Inst*, vol. 95, no. 1, pp. 46-52

Snijders PJ, van den Brule AJ & Meijer CJ (2003). The clinical relevance of human papillomavirus testing: relationship between analytical and clinical sensitivity. *J Pathol*, vol. 201, no. 1, pp. 1-6

Szarewski A, Cadman L, Mallett S, Austin J, Londesborough P, Waller J, Wardle J, Altman DG & Cuzick J (2007). Human papillomavirus testing by self-sampling: assessment of accuracy in an unsupervised clinical setting. *J Med Screen*, vol. 14, no. 1, pp. 34-42

Tamalet C, Richet H, Carcopino X, Henry M, Leretraite L, Heid P, Leandri FX, Sancho-Garnier H & Piana L (2010). Testing for human papillomavirus and measurement of viral load of HPV 16 and 18 in

- self-collected vaginal swabs of women who do not undergo cervical cytological screening in Southern France. *J Med Virol*, vol. 82, no. 8, pp. 1431-1437
- Veldhuijzen NJ, Berkhof J, Gillio-Tos A, De Marco L, Carozzi F, Del Mistro A, Snijders PJF, Chris J.L.M
- Meijer CJLM, & Ronco G (2015). The Age Distribution of Type-Specific High-Risk Human Papillomavirus Incidence in Two Population-Based Screening Trials. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, vol. 24, no. 1, pp. 111-118
- Virtanen A, Anttila A, Luostarinen T & Nieminen P (2011). Self-sampling versus reminder letter: effects on cervical cancer screening attendance and coverage in Finland. *Int J Cancer*, vol. 128, no. 11, pp. 2681-2687
- Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, Leeflang MM, Sterne JA, Bossuyt PM & the QUADAS-2 Group (2011). QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*, vol. 155, no. 8, pp. 529-36
- World Health Organization (2009). WHO Human papillomavirus laboratory manual. (eds. Unger, E., Dillner, J.). 1st edition. Available from (accessed 13/04/2015): http://whqlibdoc.who.int/hq/2010/WHO_IVB_10.12_eng.pdf
- Wright TC, Jr., Denny L, Kuhn L, Pollack A & Lorincz A (2000). HPV DNA testing of self-collected vaginal samples compared with cytologic screening to detect cervical cancer. *JAMA*, vol. 283, no. 1, pp. 81-86
- Wright TC, Jr., Stoler MH, Sharma A, Zhang G, Behrens C & Wright TL (2011). Evaluation of HPV-16 and HPV-18 genotyping for the triage of women with high-risk HPV+ cytology-negative results. *Am J Clin Pathol*, vol. 136, no. 4, pp. 578-586
- Zhao FH, Lewkowitz AK, Chen F, Lin MJ, Hu SY, Zhang X, Pan QJ, Ma JF, Niyazi M, Li CQ, Li SM, Smith JS, Belinson JL, Qiao YL & Castle PE (2012). Pooled analysis of a self-sampling HPV DNA Test as a cervical cancer primary screening method. *J Natl Cancer Inst*, vol. 104, no. 3, pp. 178-188

S2

Organizarea programelor de screening prin testare primară citologică sau HPV

Authors

A. Anttila, Finland

G. Ronco, Italy

F. Nicula, Romania

P. Nieminen, Finland

M. Primic Žakelj, Slovenia

CUPRINS

RECOMANDARI.....	3
Organizarea programelor de screening al acncerului de col uterin prin testare primară citologică sau HPV 3	
Procesul de asigurare a calității în implementarea programelor de screening	3
Abordarea populațională a screeningului cancerului de col uterin	4
Monitorizarea performanței programelor de screening a cancerului de col uterin	5
2.1 Introducere	6
2.2 Definirea politicilor bazate pe evidențe	7
2.3 Organizarea programelor de screening	8
2.3.1 Screeningul în țările EU cu programe organizate populațional	12
2.3.2 Screeningul în țările UE cu politici oportuniste.....	13
2.3.3 Screeningul în Europa Centrală și de Est.....	14
2.3.4 Programele de screening și vaccinarea împotriva HPV	15
2.3.5. Screeningul femeilor HIV-pozitive.....	16
2.4 Strategii pentru optimizarea acoperirii și participării.....	16
2.4.1 Reducerea sau eliminarea taxei de participare	17
2.4.2 Scrisoare de invitație personală cu ora, data și locația programării	17
2.4.3 Re-amintirile personalizate (re-minder personalizat).....	18
2.4.4 Auto-prelevare (auto-recoltarea).....	19
2.5 COMUNICARE.....	20
2.6 MONITORIZARE SI EVALUARE	21
2.6.1 Indicatori cheie de performanță	22
Intensitatea screeningului.....	23
Performanța testului de screening.....	24
Evaluarea diagnosticului, tratamentul și urmărirea post-tratament.....	25
2.6.2 Definiția parametrilor cheie de performanță.....	26
2.7 Lista de verificare (check-list) pentru sarcini cheie în implementarea și îmbunătățirea programelor de screening organizate populațional pentru cancerul de col uterin	28
BIBLIOGRAFIE.....	32

RECOMANDARI¹

Organizarea programelor de screening al cancerului de col uterin prin testare primară citologică sau HPV

- 2.1 Indiferent de metoda primară de testare (citologie sau test hrHPV) screeningul cancerului de col uterin trebuie întotdeauna efectuat în cadrul unui program populațional organizat, cu asigurarea calității acoperind toate etapele procesului de screening (recomandare **VI-A**). Secțiunea 2.3
- 2.2 Dacă într-o țară sau într-o regiune, nu există programele de screening cervical populațional organizat, factorii de decizie trebuie să examineze politicile existente în ceea ce privește screeningul cancerului de col uterin luând în considerare Recomandarea Consiliului privind screeningul cancerului (anexa 2), Ghidurile europene pentru asigurarea calității în screeningul cancerului de col uterin, ediția a doua și suplimentele acestora (**VI-A**). Secțiunea 2.3
- 2.3 În țările sau regiunile în care au fost deja introduse programe populaționale de screening cervical bazate pe teste primare de citologie, factorii de decizie trebuie să ia în considerare dacă introducerea testării primare a HPV în programele existente ar îmbunătăți echilibrul dintre riscuri și beneficii, ținând cont de recomandările din suplimentul 1 al Ghidurilor europene și, dacă da, să integreze modificările în programul comprehensiv de control al cancerului (**VI-A**). Secțiunea 2.3

Procesul de asigurare a calității în implementarea programelor de screening

- 2.4 Dacă se ia decizia de a implementa testarea primară HPV într-un program de screening cervical populațional existent, înainte de implementarea de rutină, trebui să fie efectuate planificarea cuprinzătoare, teste de fezabilitate și programe pilot pentru a se asigura un echilibru adecvat între daune și beneficii la realizarea tranziției către screeningul primar HPV, inclusiv utilizarea eficientă și eficace a resurselor (**VI-A**). Secțiunea 2.3.1
- 2.5 Dacă se ia decizia de implementare un program de screening cervical populațional într-o țară sau regiune care anterior nu avea un astfel de program, trebuie acordată o atenție specială nu numai selectării metodei de testare primară (citologie sau testare HPV), dar și testării și dezvoltării capacității necesare unei abordări populaționale în ceea ce privește implementarea programului, inclusiv dezvoltarea unui sistem comprehensiv de asigurare a calității (**VI-A**). Secțiunea 2.3.2

¹ **Sect (Secțiunea) (superscript)** după fiecare recomandare din listă trimite cititorul la secțiunea / secțiunile suplimentelor tratând recomandarea respectivă.

Rec (superscript) în întregul supliment se referă la numărul de recomandări tratate în precedent text.

2.6 Introducerea de noi programe de screening populațional ar trebui să fie coordonată de o unitate cu un mandat comprehensiv și suficientă autonomie și resurse pentru a se asigura că liniile directe ale ghidurilor europene de asigurare a calității sunt respectate și că pot fi consultați experții internaționali care cunosc procesul și factorii determinanți ai implementării de succes a programului (VI-A). Secțiunea 2.3.3

Abordarea populațională a screeningului cancerului de col uterin

• Evitarea barierelor financiare pentru participarea la screening

2.7 Participarea la screening trebuie să fie gratuită sau să fie supusă numai unei taxe limitate pentru femeile care participă, indiferent dacă este oferit screening citologic sau HPV (I-A). Secțiunea 2.4.1

• Scrisori personale de invitație

2.8 Scrisorile de invitație personale pentru a participa la screening ar trebui să includă o programare programată (data, ora și locul) și instrucțiuni despre cum se poate schimba programarea, dacă este necesar (I-A). Secțiunea 2.4.2

• Memento-uri personale (Personal reminders)

2.9 Femeile care nu participă la screening trebuie să primească un memento personal (re-amintire)(I-A). Memento-ul ar trebui să fie trimis prin scrisoare și ar trebui să includă o programare programată (data, ora și locul) și instrucțiuni despre cum se poate schimba programarea, dacă este necesar (II-A). Secțiunea 2.4.3

2.10 Un al doilea memento personal de invitație trebuie trimis dacă nu există răspuns la memento (re-amintirea) inițială (I-B). Secțiunea 2.4.3

2.11 Memento-urile de invitație personală pot fi, de asemenea, transmise prin apel telefonic, cu condiția ca femeilor care nu sunt accesate telefonic, să le fie trimise o scrisoare de memento (I-B). Secțiunea 2.4.3

• Auto-prelevarea (Self-sampling)

2.12 Se recomandă pilotarea auto-prelevării pentru femeile care nu au participat la screeningul HPV primar, în ciuda invitației personale și un memento personal, cu condiția să fie realizată într-un program populațional organizat, cu monitorizare și evaluare atentă a performanței și a rezultatelor vizate (I-A). Secțiunea 2.4.4

2.13 Înainte de extinderea către implementarea națională, ar trebui ca un proiect pilot de auto-prelevare să demonstreze rezultate de succes în comparație cu recoltarea efectuată de către personal medical (rata de pozitivitate, valoare predictivă pozitivă a unui rezultat pozitiv al testului și cost - eficiență). De asemenea, pilotul trebuie să

demonstreze că probleme cheie de organizare, cum ar fi intervalul de screening adecvat și complianța cu protocoalele de invitație și management pentru femeile cu rezultate pozitive ale testului au fost rezolvate în mod corespunzător **(III-D)**.
Secțiunea 2.4.4

Monitorizarea performanței programelor de screening a cancerului de col uterin

- 2.14 Monitorizarea programelor de screening cervical populațional trebuie să includă parametrii de performanță definiți în Ghidurile Europene de asigurare a calității în screeningul cancerului de col uterin **(VI-A)**. Secțiunea 2.6
- 2.15 Programele ar trebui să obțină o acoperire cu invitație de 95% (nivel acceptabil) **(III-A)**; > 95% este de dorit **(III-A)**. Secțiunea 2.6.1
- 2.16 Programele ar trebui să atingă o acoperire de testare de 70% (nivel acceptabil) **(III-A)**; > 85% este de dorit **(VI-A)**. Secțiunea 2.6.1
- 2.17 Programele ar trebui să atingă o rată de participare de 70% (nivel acceptabil) **(III-A)**, > 85% este de dorit **(VI-A)**. Secțiunea 2.6.1

2.1 Introducere

Recomandarea Consiliului privind screeningul împotriva cancerului (Consiliul Uniunii Europene 2003) (Anexa 2) și a doua ediție a Ghidurilor europene pentru asigurarea calității în screeningul cancerului de col uterin (Arbyn și colab. 2008) oferă recomandări cu privire la cea mai eficientă și adecvată abordare pentru screening, pentru a reduce incidența și mortalitatea cancerului de col uterin. În ciuda acordului la nivelul UE cu privire la importanța acestor recomandări europene, programele de screening cervical populațional încă trebuie dezvoltate sau puse în aplicare pe deplin în mai multe state membre ale UE. Mai mult, dovezi suplimentare privind caracterul adecvat al noilor metode de screening cervical au apărut de la publicarea celei de-a doua ediții a Ghidurilor Europene din 2008. În special, testarea primară pentru HPV a fost evaluată în studii randomizate mari (a se vedea suplimentul 1, tabelul 1), oferind suficiente dovezi pentru noi inițiative în statele membre ale UE de a implementa și îmbunătăți programele de screening ale cancerului de col uterin. În același timp, vaccinarea împotriva tipurilor de HPV oncogen (hrHPV) care sunt responsabile pentru o mare parte din incidența cancerului de col uterin a fost integrată în programele de control a cancerului ale multor state membre ale UE (suplimentul 3). Aceste evoluții subliniază importanța dezvoltării și îmbunătățirii programelor populaționale de depistare a cancerului de col uterin UE, ținând cont de noile evoluții.

Recomandările prezentate la începutul prezentului supliment precum și îndrumările suplimentare furnizate se concentrează asupra strategiilor de îmbunătățire a bazei populaționale care este crucială pentru monitorizarea și evaluarea eficientă și pentru alte aspecte ale asigurării calității oricărui program de screening al cancerului de col uterin, indiferent de metoda de testare primară. De asemenea sunt furnizați un nou set de indicatori de performanță relevanți pentru screeningul primar HPV; este subliniat și procesul prin care se poate asigura implementarea eficientă a noilor programe de screening populaționale, sau îmbunătățirea programelor existente (vezi și Anexa 1 a prezentului supliment). Problemele abordate sunt considerate în mod special de autori și editori ca fiind relevante pentru noile state membre ale UE din Europa Centrală și de Est, în condițiile în care multe dintre aceste țări nu și-au stabilit programe de screening cervical populațional complet funcțional, în ciuda populațiilor rezidente cu cea mai ridicată incidență a cancerului de col uterin și rata mortalității în UE (Ferlay et al. 2013; Anttila et al. 2013). Orientările oferite în suplimentul Ghidurilor europene de asigurare a calității sunt, de asemenea, foarte relevante pentru inițiativele din vechile state membre ale UE, unele dintre ele, precum Franța și Germania, navigând în tranziția de la programele oportuniste la programele populaționale de depistare a cancerului de col uterin și luând în considerare integrarea testării primare HPV în programul de screening (Republic of France 2014, Seifert & Klug 2014) sau, cum ar fi Anglia, Finlanda, Italia, Suedia și Olanda care se află în proces de integrare a testării primare a HPV programele lor de screening populațional existente, anterior bazate exclusiv pe citologie (a se vedea, de asemenea, Public Health England 2015). Multe dintre recomandările suplimentului sunt aplicabile screening-ului cancerului de col uterin care utilizează orice test bazat pe dovezi și, prin urmare, sunt complementare la recomandările Suplimentului 1 care se ocupă de asigurarea calității screeningului bazat pe testarea primară HPV.

2.2 Definirea politicilor bazate pe evidențe

În organizarea programului de screening populațional pentru cancerul de col uterin trebuie luate în considerare câteva aspecte fundamentale, inclusiv utilizarea noilor metode de screening bazate pe dovezi (Tabel 2.1). Aspectele cheie includ disponibilitatea și exactitatea datelor epidemiologice necesare pe care se bazează decizia de a începe screeningul; definirea metodelor și a politicilor de screening bazate pe informații relevante privind aspectele privind health-economică și calitatea vieții; și dezvoltarea cadrului legal pentru activitatea generală populațională, inclusiv monitorizarea și legătura permanentă cu surse de date relevante. Trebuie evaluate cu atenție disponibilitatea datelor demografice esențiale pentru identificarea populației țintă și instituirea unui sistem de invitație fiabil; trebuie verificate disponibilitatea și accesibilitatea serviciilor de testare, diagnostic și tratament primar de calitate garantată (Anttila et al, 2008). Introducerea sau modificarea unui program de screening trebuie precedat de o perioadă de atență planificare. În această perioadă, trebuie examinate cu atenție fezabilitatea aspectelor menționate anterior precum și alte aspecte esențiale asigurării calității cuprinzătoare a întregului proces de screening, pentru a putea face orice modificări și îmbunătățiri necesare înainte de implementarea pe scară largă (Anexa 1) (Lyng et al. 2012; von Karsa et al. 2013). Programele noi și modificări ale celor existente trebuie introduse treptat, pentru a permite demonstrarea unei calități și eficiențe suficiente și pentru a asigura un corect echilibru între beneficii și daune ale serviciilor de screening (von Karsa 2014b).

Recomandările bazate pe dovezi și alte orientări din prezentul supliment sunt relevante pentru eforturile actuale din statele membre ale UE de a integra testarea primară a HPV în programele de screening cervical populațional. Experiența practică în implementarea screeningului primar HPV eficient este disponibilă doar dintr-un număr limitat de studii (Ronco et al. 2014); în același timp există dovezi ale efectelor adverse ale politicilor de screening intens inutil (cum ar fi un exces de diagnosticare a neoplaziei intraepiteliale cervicale (CIN) și a rezultatelor fals-pozitive ale testului) (vezi suplimentul 1 secțiunea 1.2). În plus, protocoalele curente de management al cazurilor cu un rezultat pozitiv al testului primar HPV variază între diferitele țări și nu există dovezi suficiente pentru a recomanda o abordare unitară (vezi suplimentul 1 secțiunea 1.3.5). Prin urmare, în planificarea implementării screeningului bazat pe HPV, trebuie acordată o atenție atentă monitorizării și evaluării serviciilor și asigurării echilibrului adecvat între eficiență, costuri și efecte adverse (vezi Anexa 1 și suplimentul 1 Rec 1.34 și 1.36). Din aceleași motive, ca în cazul screeningului cervical bazat pe citologie, screening-ul HPV primar este recomandat numai în cadrul programelor populaționale organizate (vezi suplimentul 1 Rec 1.1).

TABEL 2.1 – Etape cheie în dezvoltarea politicilor pentru utilizarea unui test nou în cadrul programelor populaționale de screening cervical

1. O perioadă de planificare și de construire a consensului pentru a examina cu mare atenție dovezile și fezabilitatea tuturor componentele programului. Pentru metodele noi de testare primară pentru anomalii cervicale, trebuie să fie luate în considerare atât perioada pre- și cea post-vaccinare împotriva HPV.
 2. Asigurarea disponibilității și exactității datelor epidemiologice din populația țintă pentru a evalua povara afecțiunilor legate de HPV.
 3. Definierea metodelor și a politicilor de screening bazate pe informații despre resursele relevante, aspecte economice și aspecte privind calitatea vieții.
 4. Stabilirea cadrului legal pentru activitatea populațională, inclusiv legătura permanentă a conectării datelor de screening individuale cu date din alte surse relevante pentru asigurarea calității și îmbunătățirea continuă a calității, inclusiv monitorizarea și evaluarea.
 5. Stabilirea unui sistem de invitație eficient.
 6. Evaluarea calității serviciilor disponibile și a sistemelor planificate și dezvoltate pentru asigurarea calității testării primare, trimiterea rapidă pentru diagnostic și tratament a femeilor cu leziuni detectate.
 7. Includerea tuturor elementelor organizaționale în procesul de planificare și pilotare și introducere treptată a unui program nou sau a modificării unui program existent pentru a se asigura că este performanța adecvată și calitatea tuturor componentelor este demonstrată înainte de extinderea completă la nivel național sau regional.
-

2.3 Organizarea programelor de screening

Elementele cheie ale programelor de screening populațional organizat (Arbyn et al. 2008; Anttila et al. 2013; von Karsa et al. 2014a) includ:

- O politică de screening definită, incluzând testul de screening, intervalul și populația țintă
- O echipă autonomă, responsabilă atât cu coordonarea cât și cu furnizarea programelor și cu calitatea serviciilor de screening
- Un sistem de apelare-reapelare pentru invitarea tuturor femeilor eligibile să participe la screening și pentru rechemarea femeilor la repetarea testelor sau la examinări suplimentare pentru a evalua anomaliile detectate la screening
- Servicii eficiente și adecvate de depistare, diagnostic și tratament
 - o Testare primară

- o Testare secundară și trimitere pentru colposcopie
- o Confirmare de diagnostic
- o Servicii de tratament
- o Urmărirea post-tratament
- Asigurarea calității tuturor etapelor procesului de screening și în toate etapele implementării programului
- Sisteme de date centralizate care să includă: lista populației țintă, date despre screening-urile efectuate, recomandări de management, evaluare și diagnostic final
- Monitorizare regulată bazată pe sistemele de date centralizate
- Bazele de date ale screening-ului legate de baze de date privind populația, cancerul, mortalitatea și vaccinarea și alte registre relevante în serviciile de sănătate. Aceste rezultate trebuie utilizate pentru a pregăti rapoartele de evaluare periodică despre rezultatele programului de screening. Pe cât posibil, rapoartele de evaluare ar trebui să fie făcute disponibile cât mai devreme pentru părțile interesate și pentru populația examinată.

În conformitate cu Recomandările Consiliului Europei privind screeningul cancerului (Anexa 2) și a doua ediție a Ghidurilor europene și a suplimentelor sale și indiferent de metoda primară de testare (citologie sau test hrHPV) screeningul cancerului de col uterin trebuie întotdeauna efectuat în cadrul unui program populațional organizat, cu asigurarea calității acoperind toate etapele procesului de screening (recomandare **VI-A) Rec 2.1**. Abordarea populațională este recomandată deoarece oferă cadrul organizatoric pentru asigurarea eficienței a calității și pentru asigurarea echității și accesibilității programelor de screening prin invitația personală a fiecărei femei din populația țintă de a participa la screening (von Karsa et al. 2008).

Dacă într-o țară sau într-o regiune, nu există programele de screening cervical populațional organizat, factorii de decizie trebuie să examineze politicile existente în ceea ce privește screeningul cancerului de col uterin luând în considerare Recomandarea Consiliului privind screeningul cancerului (Anexa 2), Ghidurile europene pentru asigurarea calității în screeningul cancerului de col uterin, ediția a doua și suplimentele acestora (**VI-A) Rec 2.2** . În țările sau regiunile în care au fost deja introduse programe populaționale de screening cervical bazate pe teste primare de citologie, factorii de decizie trebuie să ia în considerare dacă introducerea testării primare a HPV în programele existente ar îmbunătăți echilibrul dintre riscuri și beneficii, ținând cont de recomandările din Suplimentul 1 și, dacă da, să integreze modificările în programul comprehensiv de control al cancerului (vezi și Suplimentul 1, Rec 1.1 și 1.36) (**VI-A) Rec 2.3**.

Indiferent dacă programele de screening cervical sunt deja implementate într-o țară, pregătirea și planificarea pentru introducerea sau îmbunătățirea oricărui program de screening cervical ar trebui să includă o evaluare atentă a aspectelor economice ale screening-ului HPV și citologic și posibilele programe viitoare de vaccinare împotriva HPV (vezi Suplimentul 1, Rec 1.36; Suplimentul 3).

Organizarea populațională eficientă, este crucială în depistarea primară a HPV, din cauza riscului costurilor ridicate și a efectelor adverse datorate potențialului de supradiagnostic și tratament

excesiv în absența unor politici și protocoale adecvate (vezi și Suplimentul 1, Sect 1.2, Rec 1.1 și 1.34). Screeningului oportun (non populațional) îi lipsește infrastructura organizațională pentru asigurarea eficientă a calității inclusiv monitorizarea strictă și evaluarea procesului de screening și răspunsul rapid la orice nevoie de îmbunătățire a serviciilor identificate (Anttila et al. 2015). Dacă un program organizat nu este încă operațional sau dacă un program existent este modificat pentru a introduce screeningul primar HPV, se recomandă o etapă atentă de planificare și pilotare pentru a demonstra o performanță satisfăcătoare a tuturor elementele de program (vezi și Sect 2.2 și Anexa 1). Programele pilot pot fi randomizate sau ne randomizate, în funcție de program sau de modificarea introdusă în program (Anttila et al. 2008). Pentru a obține informații obținute altfel prin pilotare, se pot efectua studii randomizate privind serviciile de sănătate (Hakama, Malila și Dillner 2012) sau studii controlate randomizate (RTC) pe scară largă cu analize relevante ale rezultatelor. Pe lângă aspectele organizatorice, cum ar fi modificări în sistemele de laborator, integrarea serviciilor de screening în cadrul serviciilor de asistență medicală existente, aspecte legale, surse de date și registre, programele pilot pot furniza informații relevante privind aspectele legate de validitate din serviciile clinice și de diagnostic, informații relevante cu privire la gradul de acceptabilitate, comportamentul de sănătate și efectul programului de screening asupra calității vieții în populația țintă. Disponibilitatea și sustenabilitatea resurselor umane, financiare și tehnice este de importanță fundamentală pentru a asigura că programul atinge un echilibru adecvat între beneficii și riscuri (Anexa 1) (Lynge și colab. 2012, von Karsa și colab. 2013).

De asemenea, este important să fie luate în considerare atât avantajele, cât și problemele potențiale ale bazării programului de screening al cancerului de col pe testarea primară HPV în loc de testarea citologică, de exemplu inclusiv cele produse de conversia capacității substanțiale a serviciilor citologice în programele existente. Astfel, așa cum este recomandat în Suplimentul 1 Rec 1.36, dacă factorii economici de sănătate (health –economics) sunt luați în considerare în luarea deciziei și sunt luate măsuri adecvate pentru a asigura utilizarea corectă a unui test HPV primar în programul de screening pentru cancerul colului uterin, cele mai multe scenarii pentru screeningul cancerului de col uterin în condițiile preconizate în statele membre ale UE vor favoriza programele populaționale bazate pe testarea primară HPV (vezi Suplimentul 1 Sect 1.8). În programele bazate pe HPV, volumul testelor citologice și a resurselor de citopatologie necesare pentru programele eficiente de screening cervical vor fi substanțial reduse deoarece citologia va fi necesară numai în managementul cazurilor cu un test primar HPV pozitiv (vezi Suplimentul 1, Rec 1.14 și 1.24). Capacitatea necesară semnificativ mai scăzută de laboratoare de citopatologie de înaltă calitate pentru screeningul cervical bazat pe testarea primară a HPV, poate fi decisivă în depășirea barierelor pentru implementarea cu succes a programelor populaționale în țări sau regiuni care nu dispun de suficientă capacitate pentru testarea primară citologică.

Dacă s-a luat decizia de a trece la screeningul primar HPV în cadrul unui program bazat pe citologie, citologia va trece de la a reprezenta testul primar la a face parte din programul de diagnostic, și, prin urmare, tipul și volumul lucrărilor se vor schimba: de exemplu, o proporție mult mai mare a probelor de citologie vor prezenta anomalii. În plus, este important ca citologii să nu piardă specificitatea în ciuda conștientizării că probele provin de la femei HPV pozitive (citologie

„informată despre HPV” – „HPV–informed cytology”). Citopatologii și anatomo patologii care interpretează lame de la femei HPV pozitive necesită o pregătire specială, un control de calitate adecvat și o monitorizare atentă a valorii predictive a triajului citologic. Costul pentru fiecare femeie participantă la testarea HPV nu trebuie să o depășească pe cea a screeningului citologic convențional, mai ales când costul screeningului citologic este mai mare decât în locațiile cu resurse reduse.

De asemenea, asigurarea calității și organizarea laboratoarelor de testare HPV necesită atenție (vezi și Suplimentul 1, Rec 1.35). Comparativ cu testarea citologică, datorită automatizării crescute în procesarea și interpretarea în laborator, testarea HPV poate da rezultate înalt reproductibile cu economii substanțiale. De asemenea, mărimea și volumul laboratorului sunt relevante pentru calitate iar centralizarea necesară a activităților va duce, în general, la mai puține laboratoare în comparație cu screeningul bazat pe citologie. Consecințele respective trebuie luate în considerare în organizarea serviciilor.

Orice program de screening cervical bazat pe testarea primară a HPV necesită un protocol clar pentru managementul cazurilor HPV pozitive (vezi Suplimentul 1, Rec 1.11-1.13). Acest lucru este deosebit de important în screeningul primar HPV pentru a evita costurile mari și un nivel ridicat de efecte adverse. De asemenea, protocoalele trebuie să acopere diferitele situații în care testul HPV este pozitiv, dar testul citologic sau colposcopia este negativă (vezi Suplimentul 1, Rec 1.16, 1.20, 1.21, 1.23, 1.24, 1.28). Se recomandă ca rata de trimiteri pentru managementul cazurilor (triaj, teste repetate, colposcopie, biopsie) să nu crească substanțial în screeningul bazat pe HPV comparativ cu screeningul convențional. Dacă screeningul convențional nu a fost evaluat niciodată și s-a efectuat cu intervale foarte scurte, povara cumulativă a recomandărilor și a evaluărilor în screening-ul HPV organizat ar trebui să scadă. În prezent sunt evaluate câteva proceduri noi de triaj, cum ar fi markerii moleculari și genotiparea HPV, dar dovezile disponibile nu sunt suficiente pentru a le recomanda. Prin urmare, este important ca protocoalele privind managementul cazurilor cu teste HPV pozitive să fie revizuite în mod regulat (vezi Suplimentul 1, Rec 1.22). Trebuie avut în vedere faptul că un program populațional organizat asigură cadrul organizațional pentru implementarea cu succes a protocoalelor de management a cazurilor actualizate bazate pe dovezi și că noile protocoale nu ar trebui adoptate până când nu au fost validate (von Karsa și colab. 2014a).

De asemenea, decidenții trebuie să fie conștienți de faptul că experiența Europeană arată că implementarea de succes a programelor populaționale de depistare a cancerului necesită un angajament politic pe termen lung și resurse durabile (Anexa 1) (Lyng et al., 2012). Într-un program complet implementat, proporția cheltuielilor alocate asigurării calității nu trebuie să fie mai mică de 10-20%, în funcție de extinderea programului (von Karsa et al 2013). În perioada inițială, această proporție poate fi substanțial mai mare datorită volumului redus al testelor de screening comparativ cu situația după extinderea programului la nivel național. Când limitările resurselor sunt o barieră deosebit de puternică pentru implementarea programului (de exemplu, în mai multe țări din Europa Centrală și de Est vezi Sect 2.3.3), planificarea și managementul programelor ar trebui să se concentreze pe ceea ce este esențial și durabil, ținând cont de faptul că implementarea unui

program de asigurare a calității implică o desfășurare treptată, în general într-o perioadă de câțiva ani, evitând creșterea bruscă a cheltuielilor. Dacă, în ciuda extinderii geografice făcute, nu sunt disponibile resurse adecvate pentru a invita toate grupele de vârstă din populația țintă la intervalul de screening prevăzut, limitele de vârstă și, prin urmare, numărul de teste / parcusul vieții trebuie limitate inițial. Trebuie efectuate evaluări ulterioare pentru a afla cum pot fi utilizate în modul cel mai cost-eficient resursele disponibile, în caz contrar, lipsa resurselor adecvate se poate traduce într-o calitate și acoperire inferioare, cu consecințe inacceptabile pentru echilibrul dintre beneficiu și daune, și pentru cost-eficiență.

2.3.1 Screeningul în țările EU cu programe organizate populațional

Țările care și-au consolidat deja programe de screening bine organizate pe baze populaționale cu asigurarea comprehensivă a calității, așa cum este recomandat în a doua ediție a Ghidurilor europene, sunt bine pregătite să dezvolte politicile esențiale și organizarea screeningului cancerului de col uterin menționat anterior (a se vedea Anttila și colab., 2009). În ciuda acestei situații favorabile, implementarea screeningului primar HPV în aceste țări necesită de asemenea, dezvoltarea adecvată a tuturor elementelor screeningului organizat populațional (vezi Secțiunea 2.2) și a tuturor politicilor cheie menționate anterior și în Suplimentul 1 (vezi Rec. 1.1 - 1.36; Secțiunea 1.3 - 1.5, 1.7 și 1.8).

Mai mult, orice țară care implementează screening-ul populațional organizat primar HPV, ar trebui ia măsuri pentru a descuraja activitățile de screening oportunist la femei asimptomatice, pentru a minimiza efectele adverse potențiale și a optimiza cost-eficiența (Anttila și colab., 2008). Screening-ul oportunist este asociat cu subutilizarea capacității de screening într-o proporție importantă din populația țintă și screening prea intens la restul populației. Screeningul inutil la unele femei va crește efectele adverse asupra sănătății și va avea un impact negativ asupra cost-eficienței, pe lângă promovarea inechității din cauza lipsei de acoperire a altor femei din populația țintă (Arbyn et al. 2008; Anttila et al. 2013). Potențialul efectelor negative ale screeningului oportunist care nu este controlat prin asigurarea calității unui program organizat, este pronunțat în cazul screeningului primar HPV (vezi Suplimentul 1, Sect. 1.2). Pentru a evita efectele secundare care ar rezulta din managementul inutil agresiv al femeilor HPV pozitive, este esențial ca în programul populațional de screening să fie inclus și managementul femeilor cu rezultate pozitive ale testelor și a activității de diagnostic. Factorii de decizie și autoritățile responsabile trebuie să se asigure că există resurse adecvate pentru sustenabilitatea serviciilor adecvate de diagnostic pentru femeile simptomatice.

Din aceste motive, dacă se ia decizie de a implementa testarea primară a HPV într-un program de screening cervical populațional existent, înainte de implementarea de rutină, trebuie să fie efectuate planificarea cuprinzătoare, teste de fezabilitate și programe pilot pentru a se asigura un echilibru adecvat între daune și beneficii la realizarea tranziției către screeningul primar HPV, inclusiv

utilizarea eficientă și eficace a resurselor (vezi și Anexa 1) **(VI-A) Rec 2.4**. Responsabilul coordonator care pregătește un program pilot trebuie să identifice și să evidențieze schimbările organizărice necesare, printre alte lucruri, pentru conversia dintr-un sistem bazat pe citologie dar și pentru organizarea optimă a testării primare HPV. Proiectele pilot oferă, de asemenea, oportunitatea de a clarifica costurile implementării de rutină. În țări în care se efectuează volume semnificative de teste de screening în afara programului populațional organizat (de exemplu, în Finlanda sau în anumite părți din Italia), capacitatea ar trebui redirecționată către utilizarea mai cost-eficientă din screeningul populațional organizat.

2.3.2 Screeningul în țările UE cu politici oportuniste

Dacă se ia decizia de implementare a unui program de screening cervical bazat pe populație într-o țară sau regiune care anterior nu avea un astfel de program, planificarea, testarea fezabilității și pilotarea nu trebuie să ia în considerare doar selectatarea metodei de testare primară (citologie sau testare HPV). O atenție deosebită trebuie acordată și testării și dezvoltării capacității abordării populaționale a implementării programului, inclusiv dezvoltarea sistemului de asigurare completă a calității pentru toate etapele procesului de screening și pentru coordonarea, instruirea, monitorizarea, supervizarea și evaluarea programului (a se vedea și Anexa 1 și 2) **(VI-A) Rec 2.5**. Deși aceleași principii ale asigurării globale a calității descrisă în Recomandarea Consiliului (Anexa 2) și a doua ediție a Ghidurilor Europene se aplică în orice cadru, implementarea unui program populațional de screening pentru prima dată în orice țară necesită un efort semnificativ pe o perioadă de până la câțiva ani din cauza lipsei infrastructurii populaționale pentru monitorizarea, evaluarea și managementul programelor și lipsa de experiență în procesul complex de coordonare a altor aspecte ale implementării programului (a se vedea Anexa 1) (von Karsa și colab. 2008, a se vedea și Anttila și colab. 2013).

Capacitatea de testare și tratament în sistemul de îngrijire a sănătății este, de obicei, suficientă și în câteva cazuri, în unele țări există chiar un exces al capacității care reflectă utilizarea inefficientă a resurselor disponibile (Anttila et al.2009). Cu toate acestea, dacă serviciile de testare și diagnosticare utilizate în programul de screening nu sunt bine organizate, atunci screeningul cervical poate crește substanțial costurile generale și efectele adverse, în special dacă screeningul se bazează pe testarea primară a HPV. În asemenea condiții, este puțin probabilă obținerea impactul previzionat al screeningului. De primă importanță nu este doar planificarea și pilotarea sistemului de invitație dar și informațiile furnizate pentru a se asigura că toate femeile eligibile sunt capabile să ia o decizie despre participare în cunoștință de cauză. Trebuie acordată o atenție considerabilă organizării și asigurării calității laboratorului și a altor servicii de diagnostic, inclusiv protocoalelor obligatorii pentru prelevarea eșantionului, testarea și procedurile de triaj și pentru managementul femeilor cu teste HPV pozitive, inclusiv mecanisme sistematice de siguranță de asigurare că toate femeile cu rezultate pozitive ale testului sunt monitorizate (a se vedea Suplimentul 1, Rec 1.34 și 1.35). De asemenea, trebuie dezvoltate, testate și modificate, dacă este necesar, sisteme de

înregistrare, monitorizare și evaluare comprehensive, pentru a obține performanța optimă. Toate serviciile conexe, inclusiv cele care apar în afara programului planificat, ar trebui să fie revizuit în termeni de aderență a specialiștilor din sănătate și a populației analizate la politicile recomandate de screening și orientările profesionale. Extinderea la nivel național a programului de screening populațional nu trebuie să înceapă până când pilotarea nu a demonstrat că screeningul implementat conform politicilor programului adoptat atinge obiective cheie de calitate și eficiență și este acceptat de populație (a se vedea Anexa 1) (von Karsa et al. 2012 și von Karsa et al. 2014b).

2.3.3 Screeningul în Europa Centrală și de Est

Programele-pilot în „noile” state membre care au aderat la UE după 2003 au întâlnit deseori bariere în organizarea screeningului. De exemplu, înțelegerea conceptului de screening a fost limitată în rândul populației și în rândul specialiștilor medicali (Todorova et al., 2009; Valerianova et al. 2010), prezența a fost scăzută (de exemplu, doar 15–40%) (Anttila și Ronco 2009; Kivistik et al. 2011; Nicula et al. 2009) și performanță suboptimală (Ronco et al. 2009). Asigurarea sistematică a calității, inclusiv responsabilitățile specialiștilor implicați, pot fi slab definite, dacă nu chiar lipsi pe întreg parcursul complexului proces de screening (Anttila et al. 2013). În multe noi state membre ale UE se efectuează o cantitate substanțială, dar slab-definită de screening oportunist (Veerus et al. 2010) și legătura dintre participarea la screening și rezultatul în general nu este disponibilă (Anttila et al. 2010). În consecință, impactul unui număr mare de probe prelevate în afara programul populațional organizat nu a fost evaluat. Mai mult, în multe cazuri, aceiași specialiști care participă în program prelevează, de asemenea, probe în afara programului, dar nu informează femeile în mod adecvat despre oportunitățile și riscurile de a participa la programul de screening, nici nu țin seama de istoricul complet al screeningului și de protocoalele de management relevante. O problemă specială este reprezentată de faptul că în unele regiuni, un număr foarte mare de probe cervicale sunt prelevate pentru citologie, dar metodele utilizate pentru procesarea lamelor nu sunt nici validate, nici recomandate de liniile directe ale Ghidurilor europene de asigurare a calității. (von Karsa et al. 2012). Deficiențele substanțiale previn sau limitează sever orice impact al acestor eforturi extinse asupra poverii cancerului de col uterin în populație, reflectată ca atare în ratele mari de incidență și mortalitate a cancerului de col uterin în aceste țări, în ciuda consumului considerabil de resurse de sănătate (Anttila et al. 2009, Anttila et al. 2013).

Unele noi state membre ale UE au o capacitate suficientă sau chiar excesivă pentru a furniza servicii de screening (Anttila și Ronco 2009), în timp ce alții nu au capacitate. Pentru fostul grup de țări, provocările pentru a îmbunătăți programele convenționale și pentru a introduce teste noi sunt aceleași ca cele descrise în cazul țărilor cu programe populaționale organizate, bazate pe citologie (Sect. 2.3.1). Cu toate acestea, din cauza lipsei de experiență și a infrastructurii pentru screeningul populațional, coordonării eforturilor dedicate dezvoltării de proiecte pilot viabile pentru depistarea populațională a cancerului îi lipsește în mod frecvent sprijinul sustenabil adecvat (Anttila et al. 2013). Prin urmare experiența în noile state membre demonstrează importanța unei lecții învățate în

screeningul cancerului în rețele creată inițial în programul UE Europa împotriva cancerului: introducerea unui nou program de screening populațional ar trebui să fie coordonată de o unitate cu un mandat comprehensiv și cu suficientă autonomie și resurse pentru a se asigura că liniile directoare ale ghidurilor europene de asigurare a calității sunt respectate și că pot fi consultați experții internaționali care cunosc procesul și factorii determinanți ai implementării de succes a programului (a se vedea Anexa 1) **(VI-A) Rec 2.6.**

2.3.4 Programele de screening și vaccinarea împotriva HPV

Dovezile pe care se bazează recomandările europene actuale pentru asigurarea calității la screeningul cancerului nivelului colului uterin se bazează au fost obținute pe populații care nu au fost imunizate în masă cu vaccinuri anti-HPV preventive, adică populații din era pre-vaccinare. Vaccinurile HPV se află deja în utilizare generală în mai multe state membre ale UE (a se vedea Suplimentul 3). Vaccinarea tinerelor cohorte care nu au fost infectate cu HPV va avea un impact important asupra poverii viitoare a infecției cu HPV și afecțiunilor corespunzătoare și, prin urmare, și asupra performanței și impactului programelor de screening cervical (Franco et al. 2006; Kiviat, Hawes & Feng 2008; Lynge et al. 2009; Meijer et al. 2008; Ronco & Giorgi-Rossi 2008). În prezent dovezile directe ale costului și eficacității diferitelor protocoale de screening la femeile vaccinate lipsesc în mod curent, ceea ce face din acest subiect o prioritate ridicată de cercetare. Modelarea matematică poate oferi informații relevante și studiile clinice randomizate (RCT) în rândul femeilor vaccinate pot fi aduce de asemenea informații importante.

Pe baza cunoștințelor actuale, chiar și în țările în care este vaccinarea în masă a cohortelor de tineri este implementată, va trebui să continue screeningul eficient atât pentru femeile vaccinate, cât și pentru cele nevaccinate (Arbynet al.2010; Bosch et al.2008; Lynge et al. 2009). Screeningul femeilor inoculate cu vaccinurile bivalente sau quadrivalente disponibile la momentul respectiv vor fi necesare din cauza protecției incomplete a vaccinurilor împotriva cancerului de col uterin (a se vedea Suplimentul 3). Din cauza indisponibilității dovezilor suficiente, suplimentele Ghidurilor europene de asigurare a calității nu includ recomandări adaptate nevoilor femeilor vaccinate. Având în vedere potențialul legăturii dintre screening și datele despre vaccinare asupra reducerii volumului viitor necesar de screening al cancerului de col uterin, nu trebuie întârziată colectarea datelor în registrul de vaccinare și dezvoltarea procedurilor care să permită conectarea datelor de screening și vaccinare în managementul screeningului Anttila et al. 2015). Această capacitate trebuie utilizată pentru a reduce daunele prin evitarea examenelor de screening inutile și poate fi, de asemenea, utilizată pentru îmbunătățirea prevenției primare de cancer de col uterin prin monitorizarea mai eficientă a vaccinării împotriva HPV.

2.3.5. Screeningul femeilor HIV-pozitive

Leziunile citopatologice și histopatologice ale colului uterin sunt de 5-6 ori mai frecvente în rândul femeilor HIV-pozitive decât în rândul celor HIV-negative (Holmes et al. 2009; Russomano et al. 2008). Dintre femeile HIV-pozitive, 15-20% au leziuni CIN. În plus, prevalența displaziei vulvovaginale este de 5-7 ori mai mare în acest grup decât în populația de sex feminin în ansamblu (Chiasson și colab., 1997; Ellerbrock și colab. 2000).

La femeile HIV-pozitive, schimbările histopatologice progresează și reapar după tratament mai des decât la alte paciente. Leziunile CIN reapar 40-60% dintre femeile HIV-pozitive indiferent de metodele de tratament utilizate. La femeile HIV-pozitive tratamentul antiviral crește regresia spontană a leziunilor CIN și îmbunătățește efectele permanente ale tratamentului (Heard et al., 2002; Holcomb et al. 1999; Lima et al. 2009; Russomano et al. 2008; Spitzer 1999; Wright, Jr. et al. 1994).

Femeile HIV pozitive ar trebui să participe la screeningul primar pentru cancerul de col uterin și la testarea repetată la intervale mai scurte decât populația generală feminină. În cazul screeningului de rutină, în prezent, experții recomandă efectuarea citologiei bianual în primul an după diagnosticul HIV și, dacă rezultatele sunt normale, ulterior screening anual (Kaplan et al. 2009). Un studiu care a inclus 1534 de femei HIV-pozitive, a raportat că un interval de screening de 2 ani ar fi sigur și că niciun beneficiu nu a rezultat dintr-un screening inițial de rutină prin colposcopie (Kitchener et al. 2007). De asemenea, trebuie menționat că chiar și modificări citopatologice ușoare indică adesea leziuni CIN la pacientele HIV-pozitive; prin urmare, acestor femei ar trebui să li se asigure colposcopia și dacă doar un singur frotiu cervical indică prezența unei anomalii (Kaplan și colab. 2009; Spitzer 1999; Wright, Jr. și colab. 1996).

Experții recomandă utilizarea similară a testării HPV atât la femeile HIV-negative și cât și la femeile HIV-pozitive. De asemenea, protocoale similare pot fi utilizate pentru managementul leziunilor CIN la femeile HIV pozitive. Este foarte important să se țină seama de probabilitatea complianței la respectarea recomandărilor de management (Massadet al. 2004). Examinările colposcopice la femeile cu HIV pozitive ar trebui să fie centralizate în unități cu expertiză specială în tratamentul infecțiilor cu HIV.

2.4 Strategii pentru optimizarea acoperirii și participării

Acoperirea screeningului cancerului de col uterin în Statele membre UE a fost raportată ca variind între 10% și 79%, reflectând nu numai diferențele dintre factorii cheie care au impact direct asupra absorbției, cum ar fi tipul de organizare, comunicare și metode de invitație, dar și diferențe ale statusului implementării programelor, de exemplu: pilotarea, extinderea în curs de desfășurare sau completă (Anttila et al. 2009.) Diferențele de absorbție au fost legate de cohorte de vârstă / naștere și dificultatea de a ajunge la femei în interior grupurilor socioeconomice dezavantajate, imigrante și alte grupuri de populație specifice (Lancuck, Patnick & Vessey 2008; Lancucki et al. 2010; Rodvall et al. 2005). Studiile mai recente descriu o tendință în scădere a participării femeilor mai

tinere. Aceste cifre indică în linii mari variații în percepțiile și înțelegerea screeningului care influențează nivelul de acceptare de către populația țintă, factorii de decizie și profesioniștii din sănătate. Variațiile se referă, de asemenea, la diferite modele de furnizare a serviciilor și a diferențelor de tip, recoltarea de specimene și modelele anterioare de utilizarea serviciilor de screening, precum și disponibilitatea de screening în afara programelor oficiale. Numarul testărilor de screening oferite pe parcursul vieții femeii pot avea, de asemenea, un efect asupra participării. Trebuie avut în vedere că majoritatea studiilor care examinează metodele de îmbunătățire a acoperirii s-au bazat pe programe de screening citologic. Nu sunt disponibile rezultate ale unor studii care ar pune în lumină răspunsul la întrebarea dacă participarea la programe de screening HPV de rutină poate depinde de aceiași factori care afectează programele convenționale, dar este plauzibil să presupunem că ambele tipuri de programe sunt similare în această privință. O diferență importantă este posibilitatea de a crește participarea și acoperirea la screening prin integrarea corespunzătoare a auto-prelevării în procesul de testare primară HPV (a se vedea și Sect 2.4.4).

Indiferent de strategiile adoptate pentru a se asigura că screeningul cancerului de col uterin este pe deplin accesibil tuturor femeilor eligibile (pentru strategiile cheie a se vedea Sect 2.4.1 – 2.4.3), o bună înțelegere și sprijinul puternic pentru programul de screening de către furnizorii de servicii medicale din zona deservită de program sunt de o importanță fundamentală. Prin oferirea de informații echilibrate femeilor și încurajându-le să ia în considerare informațiile furnizate cu privire la participarea la screening și respectarea politicilor relevante privind monitorizarea și tratamentul în cazul în care sunt detectate anomalii, furnizorii locali de servicii de sănătate pot ajuta la asigurarea că multe femei pot lua o decizie informată (în cunoștință de cauză). Aceasta este cheia pentru promovarea complianței ridicate de-a lungul întregului proces de screening.

2.4.1 Reducerea sau eliminarea taxei de participare

Stimulentele financiare pentru pacienți sunt eficiente în îmbunătățirea utilizării serviciilor de prevenire, cum ar fi screeningul (Stone et al.2002). Intervențiile financiare, cum ar fi reducerea plăților de către pacienți sau co-plățile sunt eficiente în creșterea participării la screeningul cervical. Prin urmare, screeningul trebuie să fie gratuit sau numai sub rezerva unei taxe limitate pentru femeile care participă, indiferent dacă se oferă screening citologic sau HPV **(I-A) Rec 2.7.**

2.4.2 Scrisoare de invitație personală cu ora, data și locația programării

O scrisoare personală de invitație este metoda recomandată pentru creșterea participării și acoperirii în screeningul cervical **(I)** (Black, Yamada și Mann 2002; Buehler & Parsons 1997; Pierce et al. 1989; Segnan et al. 1998; Torres-Mejia et al. 2000). Scrisorile de invitație care conțin o programare (data, ora și locul) sunt mai eficiente decât invitațiile cu programări deschise **(I)** (Everett et al. 2011, Jepson et al. 2000, Giorgi-Rossi et al. 2012, Camilloni et al. 2013). Coordonarea campaniilor de informare și a informațiilor adaptate din scrisoarea de invitație este utilă. Scrisorile de invitație personală pentru a participa la screening ar trebui, prin urmare, să includă o programare (data, ora și locul) și instrucțiuni despre cum poate fi schimbată programarea, dacă este necesar **(I-A) Rec 2.8.**

Utilizarea unei invitații personalizate de la medicu; de familie al femeii crește complianța la screening în zone care se bazează preponderent pe medicul de familie ca punct de contact pentru serviciile ambulatorii (II) (Bowman et al. 1995, de Nooijer et al.2005). Cu toate acestea, ratele generale de participare raportate în studii au fost limitate (<50%).

2.4.3 Re-amintirile personalizate (re-minder personalizat)

În general, re-amintirile femeilor care nu participă par a fi eficiente în creșterea participării la screening și, prin urmare a acoperirii (Kupets & Covens 2001, Stone et al. 2002, Yabroff, Mangan & Mandelblatt 2003) (I). Atât re-minderele telefonice, cât și scrisorile de re-amintire sunt eficiente (Stone et al.2002, Yabroff, Mangan & Mandelblatt 2003; Everett et al. 2011; Acera et al. 2014) (I) și scrisorile de amintire cu programare sunt probabil mai eficiente decât scrisorile „deschise” (fără programre) (Wilson și Leeming 1987) (II) **Rec 2.9**. Pentru femeile care sunt invitate, dar nu participă, au fost recomandate o scrisoare de re-amintire (Burack et al. 1998; Eaker et al. 2004; Hermens et al. 2000; Kupets & Covens 2001) sau o re-amintire prin telefon (Eaker et al. 2004; Broberg et al. 2013). Două re-amintiri, mai întâi prin scrisoare și apoi prin telefon sunt de asemenea o opțiune (Eaker et al., 2004). Participarea după o scrisoare de re-amintire a fost de 16% (creșterea globală a acoperirii de 9,2%; interval de încredere [CI] de 95%, 7,9-10,9%, comparativ cu cele care nu au primit re-amintire/memento). Participarea după un memento telefonic a fost disponibil de la un eșantion de non-participante: 41% (câștig în acoperire, 31,4%; CI 95%; 26,9 - 35,9%). Participarea cumulată după aceste două intervenții a fost raportată de aproximativ 50% dintre cele care nu au participat după scrisoarea inițială de invitație (Eaker et al.2004). O prezență crescută bazată pe această strategie a fost demonstrată și într-un studiu din SUA (Vogt și colab. 2003) (I). În plus, în rândul celor care au participat la „brațul” de aducere aminte telefonică, frecvența anomaliilor citologice și a leziunilor precanceroase a fost crescută, ceea ce indică un răspuns bun al populației cu risc crescut (Eaker et al., 2004).

Alte trei studii randomizate (RTC) au evaluat, de asemenea, efectul memento-ului telefonic versus doar invitația printr-o scrisoare sau doar cu un memento (re-amintire) prin scrisoare (Vogt et al. 2003; Oscarsson et al. 2007, Heranney 2011); și o recenzie a fost publicată de Giorgi Rossi et al. (2012). Bazat pe primele trei studii, Giorgi-Rossi a concluzionat că studiile au arătat un efect pozitiv al memento-ului telefonic în adoptarea screening cervical (Giorgi Rossi et al. 2012; Camilloni et al. 2013). Cu toate acestea, în RTC francez, participarea după un memento telefonic a fost modestă, de doar 6,3% (CI 95%: 5,6–7,0%) la 8 luni, și nu a diferit semnificativ statistic de cea în urma unei scrisori de re-amintire (Heranney et al. 2011). Există, totuși, exemple de programe în care această strategie de memento nu a funcționat bine (Stein et al., 2005; Haguenoer et al., 2014) care indică faptul că un program trebuie să-și adapteze strategie globală la un nivel acceptabil de participare și acoperire cu ajutorul studiilor adecvate pentru a determina motivele prezenței scăzute și să testeze intervenții eficiente.

În concluzie, scrisori de re-amintire personală cu o programare (data, ora și locul) și instrucțiuni despre cum se poate schimba programarea, dacă este necesar, trebuie trimise femeilor care nu au participat (I-A) **Rec 2.9**. O a doua invitație de re-amintire personală trebuie trimisă dacă nu există

răspuns la scrisoarea inițială de re-amintire **(I-B) Rec 2.10**. Memento-uri personale de invitație pot fi, de asemenea, livrate prin apel telefonic, cu condiția ca femeilor care nu sunt contactate prin telefon să li se trimită o scrisoare de re-amintire **(I-B) Rec 2.11**. Cu toate acestea, re-amintirile prin telefon pot necesita mai multe resurse decât alte strategii; de aceea sunt necesare mai multe investigații pe acest subiect. De asemenea, programele pot lua în considerare alte metode bazate pe e-mailuri pentru memento-uri și invitația primară decât scrisori, sau de exemplu, prin intermediul telefoanelor mobile. Studiile-pilot ar trebui efectuate înainte de adoptarea de noi metode de invitație și memento pentru a le asigura fezabilitatea și eficiența.

2.4.4 Auto-prelevare (auto-recoltarea)

Există suficiente dovezi din studii randomizate cu privire la faptul că oferirea de auto-recoltare pentru testarea HPV este o metodă eficientă pentru a crește participarea și acoperirea screeningului în comparație cu scrisorile standard de rechemarea către respondente, invitându-le din nou să participe la recoltarea efectuată de un clinician (testul Pap) **(I)** (Giorgi Rossi et al. 2011; Gök et al. 2010 și 2012; Piana și colab. 2011; Szarewski și colab. 2011; Virtanen și colab. 2011; Wikström et al. 2011; Broberg et al. 2014; Haguenoer et al. 2014; Cadman et al. 2014). Cu toate acestea, posibilitatea de bias de selecție și eroarea de măsurare a instrumentului de sondaj ar fi putut conduce la supraestimarea opiniilor favorabile ale femeilor despre auto-recoltare. Încă nu sunt disponibile date suficiente cu privire la impactul asupra prevenirii viitoare a cancerului de col uterin prin intermediul auto-recoltării versus alte strategii de creștere a participării și acoperirii. Opțiunea de auto-recoltare ar putea crește acoperirea de screening, dar anxietățile femeilor cu privire la screening totuși trebuie abordate **(V)** (Giorgi Rossi et al. 2014; Virtanen et al. 2014).

Într-un studiu realizat în Olanda, o invitație de auto-recoltare ca al doilea memento a crescut participarea cu aproximativ 27% dintre femeile care nu au participat după ce au primit o invitație primară și o scrisoare de re-amintire (Gök et al., 2010). Grupul de control, deși mic, a primit o a doua scrisoare de re-amintire, prezența crescând cu 16% în rândul acestora ($p < 0,001$). Auto-recoltarea a atins de asemenea femeile cu risc crescut de leziuni precanceroase. În cadrul studiului, respondentele la auto-recoltare care nu răspuseseră la invitația rundei anterioare de screening au prezentat un risc detectat crescut de CIN2 și CIN3 +, comparativ cu auto-recoltarea în rândul femeilor care fuseseră examinate în runda precedentă (Gök și colab., 2010).

Experiența studiilor anterioare demonstrează, de asemenea, că numărul de femei cu informații lipsă cu privire la monitorizarea ulterioară și tratamentul este o problemă potențială care ar trebui clarificată înainte de punerea în aplicare de rutină a auto-recoltării (Haguenor et al. 2014 și Cadman et al. 2014). Limitarea auto-recoltării la programe de screening organizate populaționale, cu asigurarea globală a calității

va ajuta la minimizarea efectelor adverse și va evita potențialele creșteri excesive ale costurilor. Prin urmare, **auto-recoltarea în afara programelor organizate de screening populațional nu este recomandată.**

Așa cum s-a explicat în Suplimentul 1, Sect 1.7, sensibilitatea testării HPV pe probe auto-recoltate pentru screeningul cervical este mai mică decât la probele colectate de clinician. Din acest motiv, și din cauza eterogenității rezultatelor dintre studii, auto-recoltarea nu ar trebui să fie opțiunea principală pentru femeile care participă la screeningul cancerului de col uterin. Precizia clinică a testării HPV efectuată pe eșantioanele auto-prelevate pentru obținerea materialului pentru screeningul primar HPV este totuși suficientă pentru a conduce programe pilot organizate populațional, pentru femeile care nu au participat la screening în ciuda unei invitații personale și a unui memento (re-minder) personal (a se vedea, de asemenea, Rec. 2.8-2.13 și Suplimentul 1, Rec. 1.32).

Pentru a îmbunătăți participarea și acoperirea, este recomandată pilotarea auto-recoltării pentru femeile care nu au participat la screeningul primar HPV, în ciuda unei invitații personale și a unui memento personal, cu condiția să fie desfășurat într-un program de screening organizat populațional, cu o monitorizare și evaluare cu atenție a performanței și rezultatelor vizate (a se vedea și Suplimentul 1, Rec 1.32, și 1.36) **(I-A) Rec 2.12**. Înainte de extinderea către implementarea națională ar trebui ca un proiect pilot de auto-prelevare să demonstreze rezultate de succes în comparație cu recoltarea efectuată de către personal medical (rata de pozitivitate, valoare predictivă pozitivă a unui rezultat pozitiv al testului și cost – eficiență). De asemenea, pilotul trebuie să demonstreze că probleme cheie de organizare, cum ar fi intervalul de screening adecvat și complianța cu protocoalele de invitație și management pentru femeile cu rezultate pozitive ale testului au fost rezolvate în mod corespunzător **(III-D) Rec 2.13**.

2.5 COMUNICARE

Recomandările cu privire la conștientizarea, comunicarea și diseminarea informațiilor despre screeningul cancerului de col uterin au fost publicate în cea de-a doua ediție a Ghidurilor europene de asigurare a calității (Giordano et al. 2008). O provocare cheie pentru programele de screening care implementează testarea primară HPV va fi dezvoltarea unor modalități de comunicare a informațiilor corecte despre beneficii și riscurile asociate care ajută femeile să înțeleagă problemele relevante și interrelaționate ale prevenirii și controlului cancerului de col uterin prin screening și vaccinare. Anexa 2, Sect. 1.2.4 din a doua ediție include mesaje cheie despre cancerul de col uterin și HPV care explică, printre altele: rolul cauzal al HPV în cancerul de col uterin, transmiterea sexuală comună a HPV, utilizările posibile ale testării HPV în screeningul cancerului de col uterin și importanța continuării depistării cancerului de col uterin după introducerea vaccinării împotriva HPV. Îndrumări actualizate, inclusiv informații despre vaccinarea HPV, testarea HPV și implicațiile acestora, rezultatele pozitive sau negative ale testelor reprezintă o prioritate pentru actualizările viitoare ale ghidurilor europene. Un exemplu recent de informații concepute pentru a informa femeile și publicul larg despre screeningul primar HPV este disponibil pe site-ul web al Programului de screening al cancerului de col uterin al NHS din Anglia (Public Health England 2015).

2.6 MONITORIZARE SI EVALUARE

Principiile sistemelor informatice și importanța evaluării și monitorizării continue a screeningului cancerului de col uterin, au fost descrise anterior (Anttila și colab. 2008; IARC 2005; Ronco, von Karsa & Anttila 2008). Aceste principii ale asigurării calității se aplică în egală măsură atât screeningului bazat pe citologie cât și testării primare HPV. Evaluarea și monitorizarea ar trebui să acopere toate serviciile din procesul screeningului, inclusiv serviciilor clinice care nu sunt gestionate direct de către program (Anttila et al.2008). Screeningul primar HPV poate crește semnificativ ratele de trimitere pentru testare repetată sau diagnostic, cu excepția cazului în care sunt respectate protocoalele corespunzătoare; prin urmare, monitorizarea este deosebit de importantă pentru controlul costurilor umane și financiare.

După cum este indicat în Sect. 2.3 și în cea de-a doua ediție a Ghidurilor, evaluarea necesită informații despre rezultate reflectate în incidența și mortalitatea asociate cancerului de col uterin, precum și informații despre proces. Acestea din urmă includ informații despre efectuarea testelor de screening și povara tratamentului, nu numai în populația testată, dar și în întreaga populație țintă (adică inclusiv femeile examinate în afara programului și a celor care nu participă). În plus, studii privind aspectele comportamentale, calitatea vieții și daunele potențiale ar trebui efectuate în mod sistematic. Screeningul populațional al cancerului de col uterin trebuie monitorizat folosind parametri de performanță definiți în Ghidurile Europene (prezentul Supliment.2 și Cap. 2 și 7 din a doua ediție) **(VI-A).Rec 2.14**

Proiectarea formatelor și a tabelelor de introducere a datelor pentru monitorizarea screeningului primar HPV (vezi tabelele A și B în cap. 2 din a doua ediție) depinde foarte mult de modul în care testarea HPV este integrată într-un program de screening și în protocoalele adoptate. Având în vedere diversitatea actuală în dezvoltarea protocoalelor de screening primar HPV

și a protocoalelor de management pentru femeile cu rezultate pozitive ale testelor primare HPV (a se vedea Suplimentul 1, Sect 1.3-1.5) și evoluția rapidă a cunoștințelor relevante, sunt necesare activități suplimentare pentru a dezvolta tabele de monitorizare standard și formate de introducere a datelor pentru programele de screening primar HPV. Între timp, tabelele din a doua ediție a Ghidurilor europene pot servi ca exemple care pot fi adaptate la condițiile din studiile pilot și în pregătirea extinderii programelor de screening primar HPV pilotate cu succes. Unele dintre tabelele A și B actuale sunt generice și pot fi deja aplicate la screeningul prin testare primară HPV fără sau doar cu modificări minimale. Acestea includ următoarele tabele; de asemenea pot fi utilizate separat pentru programe care pilotează sau implementează screeningul primar HPV la femeile de vârstă mijlocie sau mai în vârstă și la screeningul citologic al femeile mai tinere (vezi Suplimentul 1, Rec. 1.2 - 1.7):

Tabelul A1 Definiția populației țintă

Tabelul A2	Mod de invitație
Tabelul B1	Invitații, acoperire prin invitație și situația populației țintă în program de screening al cancerului de col uterin în anul _____
Tabelul B5	Numărul de femei trimise pentru colposcopie în programul de screening al cancerului de col uterin în anul _____ <i>Notă: pentru testarea primară HPV: defalcarea citologică se aplică rezultatului testului de triaj. De asemenea, femeile pot fi trimise ca urmare a procesului global de „triaj citologic” dar fără a avea o citologie anormală. De exemplu, cele care sunt HPV pozitive la repetarea testului la 1 an. De asemenea, se indică nr. femeilor trimise fără triaj citologic, dacă este cazul.</i>
Tabelul B6	Complianța la respectarea trimiterii pentru colposcopie în programul de screening al cancerului de col uterin în anul _____ <i>Notă: pentru testarea primară HPV: defalcarea citologică se aplică rezultatului testului de triaj. De asemenea, femeile pot fi trimise ca urmare a procesului global de „triaj citologic” dar fără a avea o citologie anormală. De exemplu, cele care sunt HPV pozitive la repetarea testului la 1 an. De asemenea, se indică nr. femeilor trimise fără triaj citologic, dacă este cazul.</i>
Tabelul B7	Rezultatele citologice și histologice ale femeilor care au avut colposcopie în program de screening pentru cancerul de col uterin în anul _____ <i>Notă: pentru testarea primară HPV: defalcarea citologică se aplică rezultatului testului de triaj. De asemenea, femeile pot fi trimise ca urmare a procesului global de „triaj citologic” dar fără a avea o citologie anormală. De exemplu, cele care sunt HPV pozitive la repetarea testului la 1 an. De asemenea, se indică nr. femeilor trimise fără triaj citologic, dacă este cazul. Calculați PPV defalcat pe motive de trimitere.</i>
Tabelul B8	Femeile cu CIN confirmat histologic sau cancer invaziv la nivelul colului uterin pe grupe de vârstă în programul de depistare a cancerului în anul _____
Tabelul B9.	Tratamentul efectuat pentru CIN / Cancer invaziv în programul de screening al cancerului de col uterin în anul _____

2.6.1 Indicatori cheie de performanță

Indicatorii de performanță utilizând definiții standard trebuie folosiți pentru a măsura continuu calitatea procesului de screening și evaluarea impactului potențial pe termen lung. A doua ediție Ghidurilor (Cap. 7) a recomandat trei grupuri de parametri de performanță pentru monitorizarea programelor de screening populațional pentru cancerul de col uterin:

- intensitatea screeningului
- performanța testului de screening
- evaluarea diagnostică, tratament și monitorizare post-tratament.

Unii parametri necesită adaptare la modificările protocolului de screening. Un plan general este prezentat aici cuprinzând parametrii care ar trebui schimbați atunci se utilizează testarea primară HPV primară în screeningul cancerului de col uterin. Se recomandă o revizuire după ce se vor acumula mai multe experiențe în implementarea practică.

Dacă screeningul primar HPV și screeningul citologic sunt implementate pentru femei cu intervale de vârste diferite, indicatorii respectivi specifici screeningului HPV și respectiv screeningului citologic ar trebui să fie întotdeauna calculați separat. Ceilalți indicatori trebuie calculați împreună și separat pentru monitorizarea de ansamblu a performanței, precum și pentru programele respective.

Datorită informațiilor disponibile limitate din programele de screening în Europa, standardele de referință realizabile și de dorit sunt furnizate doar pentru trei dintre următorii indicatori (acoperirea cu invitație, acoperirea cu examinare și rata de participare).

• Intensitatea screeningului

Aceiași parametri definiți în a doua ediție pentru screeningul citologic al cancerului col uterin bazat pe citologie (vezi cap. 7 și parametrii 1-6 de mai jos) pot fi utilizați pentru screeningul primar HPV, luând în considerare

că se referă la teste diferite. Intervalul recomandat pentru screening citologic este de 3–5 ani. Deoarece intervalele de screening prelungite sunt adecvate testării HPV, autorii și-au asumat un interval de 5 sau 7 ani pentru screeningul primar HPV; intervale de până la maximum 10 ani ar fi compatibile cu recomandările din Suplimentul 1 (a se vedea Rec. 1.8):

1. Extinderea programului
2. Acoperirea populației țintă cu invitație
3. Acoperirea populației țintă cu teste frotiu citologic / teste primare HPV
4. Complanța la invitației (rata de participare)
5. Consumul de frotiuri / consumul de teste primar HPV
6. Incidența cancerului invaziv la femeile netestate (unscreened) și subtestate (underscreened) într-un interval dat (3,5 sau 5,5 ani pentru screeningul bazat pe citologie; și 5,5 sau 7,5 ani pentru screeningul primar HPV)

Repere europene: Rețineți că pentru trei parametri (acoperirea populației țintă cu invitație, acoperirea cu examinare; și complianța la invitației [rata de participare]) sunt recomandate acum standarde europene pentru a maximiza impactul screeningului: fezabilitatea parametrilor de referință a fost demonstrată în programele de screening în UE (Anttila et al. 2009).

- Programele trebuie să obțină o acoperire cu invitație de 95% (nivel acceptabil) (III-A); > 95% este de dorit (III-A). **Rec. 2.15**

Pentru calcularea acoperirii cu invitații, numărul din numărător este numărul de femei invitat într-un interval de timp dat. Numărul din numitor este numărul de femei din populația țintă într-un interval de timp dat.

- Programele trebuie să atingă o acoperire cu examinări de 70% (nivel acceptabil) (III-A); > 85% este de dorit (VI-A). **Rec. 2.16**

Pentru calcularea acoperirii examinării, numărul din numărător este numărul de femei examinat într-un interval de timp dat. Numărul din numitor este numărul de femei din populația țintă într-un interval de timp dat.

- Programele ar trebui să atingă o rată de participare minimă de 70% (nivel acceptabil) (III-A), > 85% este de dorit (VI-A). **Rec. 2.17**

Pentru calcularea ratei de participare, denumită în a doua ediție și „complanța la invitație”, numărul din numitor este numărul de femei eligibile invitate în timpul unui interval de timp dat. Numărul din numărător este numărul de femei invitate și examinate prin testarea primară într-un interval de timp dat. Trebuie remarcat însă că unele femei care participa la screening și necesită management datorită unui rezultat pozitiv al testului pot să nu se conformeze întregului protocol de management și, prin urmare, întregul episod de screening nu poate să fie finalizat în ciuda procedurilor de siguranță. Programele ar trebui să monitorizeze și să examineze periodic astfel de cazuri pentru a minimiza abandonul.

În țări sau programe care invită doar non-participantele, acoperirea cu invitații și rata de participare ar trebui să fie calculate de două ori (o rată care include în calculele respective doar acele femei care au primit o invitație și cealaltă rată cu numărul invitat, inclusiv pe cele invitate efectiv precum și cele neinvitate, deoarece au participat fără a primi o invitație prealabilă trimisă de către program).

În țările cu programe bazate pe teste diferite (de exemplu, testare primară citologică și HPV), valorile de referință ar trebui să fie calculate separat pentru diferitele tipuri de test. Pentru a obține date comparabile, pentru rezultatele generale trebuie efectuate calcule suplimentare asupra datelor anuale ajustate la intervalele de screening

• Performanța testului de screening

Parametrii cheie pentru monitorizarea performanței testului de screening HPV (vezi 7-14 mai jos) sunt conceptual aceiași cu cei recomandați pentru citologie (vezi ediția a doua, cap. 7):

- proporția de femei pozitive la testul primar de screening
- rata de trimitere pentru testarea triaj
- rata de trimitere pentru colposcopie
- valoarea predictivă pozitivă a trimiterii pentru colposcopie
- specificitatea testului
- rata de detectare a CIN (în special a CIN2 și CIN3)
- incidența cancerelor detectate la femei după un rezultat normal al testului primar

Ultimii parametri necesită conectarea cu registrele de cancer. Parametrii 7-9 și 14 au fost adaptați mai jos la situația în care testarea HPV este testul de screening primar. Principala dificultate în definirea parametrilor se referă la adoptarea diferitelor protocoale de management pentru femeile cu teste pozitive de screening, în programe diferite (a se vedea Suplimentul 1, Rec. 1.14-1.31). Parametrii modificați recomandați aici și definiți în detaliu în sect. 2.6.2 se bazează pe presupunerea că HPV este singurul test screening efectuat și că triajul citologic este efectuat, așa cum se recomandă în Supliment.1. Triajul citologic înseamnă că femeile HPV pozitive sunt testate pentru citologie, trimise la colposcopie dacă citologia este anormală și sunt invitate să repete testarea (test HPV singur sau cu triaj citologic) după ceva timp, dacă citologia este normală. Pentru definiția următorilor parametri, se presupune că triajul citologic se efectuează pentru toate femeile cu HPV pozitiv, ca test reflex pe un probă în mediu lichid (LBC) sau pe un frotiu convențional prelevat împreună cu un proba pentru testarea HPV; iar frotiul convențional este interpretat dacă testul HPV este pozitiv.

7. Distribuția după rezultatele testului citologic / rezultatul testului primar HPV a femeilor testate
8. Rata de trimitere pentru repetarea citologiei / repetarea testării primare HPV
9. Complanța la trimiterea pentru repetarea citologiei / HPV
10. Rata de trimitere pentru colposcopie în screeningul bazat pe citologie / HPV
11. Valoarea predictivă pozitivă a trimiterii la colposcopie după testarea primară citologică / HPV
12. Specificitatea testului
13. Rata de detecție prin diagnostic histologic
14. Incidența cancerului după citologia normală / testul primar HPV normal

• Evaluarea diagnosticului, tratamentul și urmărirea post-tratament

Definițiile pentru aceste aspecte ale parametrilor rămân aceleași ca în a doua ediție. Incidența cancerului invaziv trebuie calculată pentru toate:

- femeile invitate

- femeile care au participat la screening
- femeile care au test HPV negativ HPV
- femeile care au test HPV pozitiv

Pentru screeningul primar HPV, calculul complianței la trimiterea la colposcopie ar trebui să poată face diferența între femeile trimise direct și cele trimise după re testare (vezi Secțiunea 2.6.2).

15. Complianța la trimiterea colposcopie în screeningul bazat pe citologie / HPV

16. Tratamentul leziunilor intraepiteliale cu risc înalt

17. Proporția (%) de femei histerectomizate pentru leziuni intraepiteliale detectate în screening

18. Proporția (%) de femei tratate pentru CIN1

19. Incidența cancerului invaziv după citologia anormală

20. Proporția femeilor cu citologie negativă pentru SIL, la 6 luni după tratament

În concluzie, programele de screening populațional pentru cancerul de col uterin trebuie monitorizate folosind parametri de performanță definiți în Ghidurile europene (actualul supliment. 2 și cap. 2 și 7 din a doua ediție) **(VI-A) .Rec 2.14**

2.6.2 Definiția parametrilor cheie de performanță

Următorii indicatori cheie de performanță sunt vizați în mod specific de screeningul primar HPV. Numerotarea corespunde numerotării indicatorilor cheie de performanță analogi din cap. 7 al celei de-a doua ediții a Ghidurilor europene. Pentru indicatorii cheie de performanță care sunt în esență la fel, indiferent de testul de screening utilizat, vezi Secțiunea. 2.6.1.

7. Distribuția femeilor testate după rezultatul testului HPV

- Se calculează global și separat pentru subgrupe de femei:
 - a. pentru intervalul obișnuit de screening și perioade de timp mai scurte
 - b. participarea la screening-ul inițial sau subsecvent, per metodă (primar citologic sau HPV)

Nr femei testate cu rezultat HPV pozitiv
Nr femei testate

8. Rata de indicații pentru repetarea testării

- Se calculează separat pentru screening-ul inițial și subsecvent
- Triaaj; femeile hrHPV +:% femeilor hrHPV+ care au primit testul de triaj recomandat.

Nr femei testate sfătuite să repete testul la un interval mai scurt decât cel obișnuit
Nr femei testate

Notă: va fi necesară repetate testelor pentru femeile hrHPV + dar triaj -.
Distribuția rezultatelor testelor de triaj

9. Complanța față de repetarea frotiului

- Se calculează separat pentru screening-ul inițial și subsecvent

Nr femei testate în urma recomandării pentru repetarea testului
--

Nr femei la care se recomandă repetarea testului

10. Rata de indicații (trimitere) pentru colposcopie

- Se calculează separat:
 - a. pentru femeile trimise imediat (screen+, triaj+) și pentru cele trimise după retestare (screen+, triaj-, a se raporta valori lipsă dacă nu s-a realizat repetarea)
 - b. pentru screening-ul inițial sau subsecvent

Nr femei testate trimise la colposcopie

Nr femei testate

11. Valoarea predictivă pozitivă pentru indicația de efectuare a colposcopiei

- Dacă numărul femeilor care au efectuat colposcopia este necunoscut, se va estima VPP prin calcularea VPP a indicației de efectuare a colposcopiei folosind numărul femeilor cu indicații
- Calculată general și separat, pe:
 - a) femei trimise imediat sau după repetarea testului
 - b) histologie (CIN1, CIN2, CIN3/AIS, cancer invaziv)
 - c) screening inițial și subsecvent

Nr femei testate cu colposcopie cu CIN confirmat histologic
--

Nr femei testate la care s-a efectuat colposcopie
--

15. Complanța față de trimiterea la colposcopie

- Se calculează separat:
 - a. pentru diferite intervale după trimitere (3 luni/6 luni)
 - b. pentru femei trimise imediat sau după re-testare

Nr femei testate la care s-a efectuat colposcopia
--

Nr femei la care se recomandat colposcopia

2.7 Lista de verificare (check-list) pentru sarcini cheie în implementarea și îmbunătățirea programelor de screening organizate populațional pentru cancerul de col uterin

Programele de screening generează un volum foarte mare de servicii de sănătate. Aproximativ 110 milioane de femei din UE au vârsta cuprinsă între 30-60 de ani, ceea ce corespunde vârstei minime pentru screeningul cancerului de col recomandat în a doua ediție a Ghidurilor. Dacă se iau în considerare femeile din afara interval minim de vârstă care vizează programele existente, atunci totalul populației vizate în UE este de aproximativ 150 de milioane. Având în vedere numărul foarte mare de femei implicate, chiar și mici îmbunătățiri ale calității, eficacității și eficienței serviciilor furnizate pot avea un impact substanțial asupra echilibrului general dintre beneficii și daune și resursele necesare (von Karsa și colab. 2008; a se vedea, de asemenea, Comisia Comunităților Europene 2008).

Recomandările furnizate în prezentul supliment subliniază principiile universale și standarde de asigurare a calității care trebuie respectate în implementarea programelor de screening a cancerului de col uterin bazate pe testarea primară HPV sau citologie . Având în vedere complexitatea procesului de screening, recomandările prezente nu pot acoperi toate aspectele esențiale. De mare importanță nu sunt numai examinarea atentă a conținutului celorlalte suplimente și a celor publicate anterior în a doua ediție. Implementarea cu succes a oricărui program de screening de cancer de col uterin necesită de asemenea o abordare coordonată și comprehensivă a procesului general de planificare de management a programului. Pentru a vă asigura că sunt făcuți pașii adecvați la momentul potrivit, managementul programului nu trebuie să fie conștient doar de problemele organizatorice descrise în sect. 2.3; aspectele clinice, științifice și manageriale relevante suplimentare sunt prezentate mai jos în formatul listei de verificare. Coordonatorii de program sunt încurajați să modifice și să extindă lista pentru a ține cont de condițiile din țările sau regiunile respective.

Lista de verificare pentru sarcini cheie în implementarea și îmbunătățirea programelor populaționale de screening pentru cancerul de col uterin

Indicați între paranteze [] situația folosind codurile următoare sau o abordare similară:

R-N: revizuit, nerelevant

R-R: revizuit, relevant

P-O: planificare (în curs)

P-C: planificare completă

F-O: fezabilitate (în curs)

F-C: testarea fezabilității completă

P-O: pilotare (în curs)

P-C: Pilotare completă

1. [] Definirea și adoptarea modelului organizatoric standard pentru implementarea screeningul cancerului de col uterin (screening-ul convențional bazat pe citologie și / sau HPV) în program (a se vedea Anexa 1 actuală și Sec 2.3; a se vedea, de asemenea, capitolul 2 din a doua ediție a Ghidurilor).

- a. Coordonator desemnat cu un mandat și o viziune de ansamblu adecvate pentru a gestiona procesul planificării și implementării programului cu asigurarea calității
 - b. Echipa autonomă cu buget adecvat și sustenabil asigurat coordonatorului
 - c. Cadrul legal stabilit pentru buna funcționare a echipei de coordonare.
 - d. Cadrul legal stabilit pentru implementarea programului cu asigurarea calității
 - i. Coordonarea și supravegherea programelor
 - ii. Studii pentru a testa fezabilitatea
 - iii. Studii / programe pilot
 - iv. Faza de extindere (roll-out)
 - v. Implementare de rutină
 - vi. Asigurarea calității, inclusiv instruire, documentare, înregistrare de screening și cancer, aspecte tehnice, acreditare, monitorizare și evaluare
2. Definirea și adoptarea aceluiași model ca în 1. în toată țara pentru screeningul primar citologic și HPV (dacă este cazul)
3. Politicile și acordurile obligatorii din punct de vedere legal, reglementările oficiale sau legislația definite și adoptate pentru a demonstra integrarea adecvată a tuturor serviciilor de îngrijire medicală conexe (de exemplu, teste și tratamente care ar fi putut fi efectuate mai devreme în afara programului) în cadrul serviciilor gestionate sau furnizate direct de către program (adică programul are mandatul, autoritatea și bugetul adecvat pentru gestionarea acestora):
- a. Cine definește și cine furnizează datele necesare pentru a invita femeile eligibile?
 - b. Cine prelevează probele?
 - c. Cine analizează probele?
 - d. Cine informează femeile despre rezultate?
 - e. Cine recomandă managementul clinic / face indicațiile de trimitere?
 - f. Cine coordonează managementul clinic suplimentar?
 - g. Cine efectuează colposcopie/ diagnostic histologic, tratament / management /?
4. Planificare specială pentru integrarea testării primare a HPV în programul de screening (dacă este cazul). Acestea sunt subiecte importante din punct de vedere organizațional, dar și în raport cu eficacitatea și efectele adverse rezultate din studii longitudinale (a se vedea suplimentul 1, secțiunea 1.2.2 și 1.8).
- a. Triaajul femeilor cu un rezultat pozitiv al testului de screening
 - i. metode de triaj

- ii. procedura de management pentru femeile cu un test triaj negativ
- b. Interval pentru re-testare
- c. Criterii, bazate pe rezultatele re-testării, pentru:
 - i. indicație trimitere la colposcopie
 - ii. revenirea la intervalul de screening normal
 - iii. monitorizare după tratament

5. Punctele de referință pentru testul respectiv (citologie sau HPV) definite, ținând cont de condițiile locale și naționale; și au fost adoptate pentru planificare, testarea fezabilității și pilotarea pentru a testa implementarea în condiții de rutină pe tot parcursul procesului de screening care include: 1) informații pentru femei și profesioniști, 2) invitație, 3) efectuarea examinare/testarea screening, 4) managementul femeilor cu teste screening pozitive (adică triaj, repetarea testării și trimitere la colposcopie 5) tratament și monitorizarea tratamentului (follow up) (a se vedea mai jos):

- a. Sect. 2.6 definește 3 repere cu niveluri acceptabile / dezirabile: 1) acoperirea cu invitație (95% /> 95%), 2) acoperire cu examinări (70% /> 85%) și rata de participare (70% /> 85%). Aceste repere sunt adoptate pentru program?
- b. Alte criterii definite și adoptate pentru procesul de screening, în plus pe lângă cele de la pct 5.a. (de exemplu, documentație de instruire sau acreditare / re-acreditare laborator).
- c. Repere definite și adoptate cu privire la aderența medicilor și a altor categorii de personal medical la liniile Ghidurilor UE (suplimentele 1 și 2 și a doua ediție).
- d. Alte repere definite și adoptate pe lângă cele de la pct 5.c. aderența medicilor și a altor categorii de personal medical la liniile la ghidurile naționale / regionale.
- e. Repere definite și adoptate pentru a demonstra percepții adecvate și înțelegere din partea femeilor invitate / participante, precum și a personalului medical și a altor categorii de personal cu privire la obținerea unei acoperiri și participări adecvate, așa cum este indicat la pct. 5.a. (de exemplu testarea competenței).
- f. Repere definite și adoptate pentru a demonstra că utilizarea excesivă a testelor poate fi/ a fost evitată (de exemplu, testarea oportunistă / spontană sau testarea la intervale mai scurte sau lavârste mai tinere decât cele recomandate de program)²

² A se nota că testarea la intervale mai scurte sau vârste mai tinere decât cele recomandate de program poate fi responsabilă pentru o proporție mare a suprautilizării testelor în timpul unei runde de screening (Antilla și colab., 2009).

- g. Repere definite și adoptate pentru a demonstra mecanismelor de siguranță de succes pentru a asigura că femeile cu teste pozitive sunt gestionate și, dacă este necesar, diagnosticate și tratate adecvat
 - h. Repere definite și adoptate pentru a demonstra că femeile care abandonează procesul de screening (managementul femeilor cu teste pozitive, diagnostic și tratament) sunt tratate în mod adecvat (a se vedea, de asemenea, 5.g.).
 - i. Repere definite și adoptate pentru a demonstra că politicile programului pentru managementul pozitivelor la screening, diagnosticul și tratamentul sunt respectate de către profesioniști implicați (vezi și 3., 4. și 5.d.).
6. Monitorizarea continuă a performanței și evaluarea (a se vedea, de asemenea, 7.) :
- a. validitatea testului înainte de selecție
 - b. performanța tehnică și clinică a testelor
 - c. impactul asupra incidenței și mortalității cancerului de col uterin
 - d. posibile efecte adverse
 - e. modificări în 6.a. - 6.d. rezultat din introducerea testării primare HPV, dacă este aplicabil
 - f. modificări în 6.a. - 6.e. datorită introducerii vaccinării împotriva HPV.
7. Cercetări suplimentare necesare asupra aspectelor organizaționale și ale sănătății publice, de exemplu:
- a. auto-prelevarea și alte strategii pentru creșterea acoperirii:
 - b. includerea pct 7.a. în rezultatele și evaluările economico-economice
 - c. studii privind acceptarea individuală a invitației și reamintirii
 - d. evaluarea continuă a eficacității.
 - e. evaluarea posibilelor sinergii și posibile integrări viitoare între screening și vaccinare împotriva HPV, de exemplu, studii asupra:
 - i. Vaccinării HPV la femeile cu vârsta de screening care au testat HPV-negativ (profilactic) sau HPV-pozitiv (terapeutic și profilactic).
 - ii. politicilor de screening în rândul cohortelor de naștere vaccinate în masă la o vârstă tânără înainte de a contracta HPV.
 - iii. cum să fie urmate nevoile de screening în cohortele de naștere care nu sunt vaccinate masă sau doar parțial vaccinate.

BIBLIOGRAFIE

- Acera A, Manresa JM, Rodriguez D, Rodriguez A, Bonet JM, Sanchez N, Hidalgo P, Soteras P, Toran P, Trapero-Bertran M, Lozano I & De Sanjose S (2014). Analysis of three strategies to increase screening coverage for cervical cancer in the general population of women aged 60 to 70 years: the CRICERVA study. *BMC Womens Health*, 14:86. doi 10.1186/1472-6874-14-86. Epub 2014 July 16
- Albrow R, Blomberg K, Kitchener H, Brabin L, Patnick J, Tishelman C, Törnberg S, Sparén P & Widmark C (2014). Interventions to improve cervical cancer screening uptake amongst young women: a systematic review. *Acta Oncol*, vol. 53, no. 4, pp. 445-51
- Anttila A, Ronco G, Lyng E, Fender M, Arbyn M, Baldauf J-J, Patnick J, McGoogan E, Hakama M & Miller AB (2008). Epidemiological guidelines for quality assurance in cervical cancer screening, in *European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening - second edition*, Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Wiener H, Herbert A, Daniel J, & von Karsa L (eds.). Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg, pp. 11-68
- Anttila A & Ronco G (2009). Description of the national situation of cervical cancer screening in the member states of the European Union. *Eur J Cancer*, vol. 45, no. 15, pp. 2685-2708
- Anttila A, von Karsa L, Aasmaa A, Fender M, Patnick J, Rebolj M, Nicula F, Vass L, Valerianova Z, Voti L, Sauvaget C & Ronco G (2009). Cervical cancer screening policies and coverage in Europe. *Eur J Cancer*, vol. 45, no. 15, pp. 2649-2658
- Anttila A, Arbyn M, Veerus P, Viberga I, Kurtinaitiene R, Valerianova Z, Apostol I, Baili P & Micheli A (2010). Barriers in cervical cancer screening programs in new European Union member states. *Tumori*, vol. 96, no. 4, pp. 515-516
- Anttila A, Halloran SP, Nicula FA, Ylli A, Segnan N, Ritchie D, Salas Trejo D, Molina-Barcelo A, Bijlsma M & von Karsa L (2013). Building European capacity and expertise in secondary cancer prevention: towards a common core curriculum for cancer screening. Chapter 4, in *Boosting innovation and cooperation in European cancer control - Key findings from the European Partnership for Action Against Cancer*, Martin-Moreno JM, Albrecht T, Radoš Krnel S, (eds.). WHO European Centre for Health Policy, Belgium
- Anttila A, Lönnberg S, Ponti A, Suonio E, Villain P, Coebergh JW & von Karsa L (2015). Towards better implementation of cancer screening in Europe through improved monitoring and evaluation and greater engagement of cancer registries. *Eur J Cancer*, vol. 51, pp. 241-51.
- Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, Wiener H, Herbert A & von Karsa L (2010). *European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition - summary document.* *Ann Oncol*, vol. 21, no. 3, pp. 448-458
- Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, Wiener H, Herbert A, Daniel J, & von Karsa L (eds.). (2008). *European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening – second edition.* Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJ, Poljak M, Ogilvie G, Koliopoulos G, Naucler P, Sankaranarayanan R & Peto J (2012). Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine*, vol. 30 Suppl 5, pp. F88-F99

- Arbyn M & van Oyen H (2004). Analysis of individual health insurance data pertaining to pap smears, colposcopies, biopsies and surgery on the uterine cervix (Belgium, 1996-2000). Scientific Institute of Public Health, Brussels, Report no. IPH/EPI-REPORTS 2004 - 021.
- Bergmann JB, Sigurdsson JA & Sigurdsson K (1996). What attendance rate can be achieved for Pap smear screening? A case-control study of the characteristics of non-attenders and results of reminder efforts. *Scand J Prim Health Care*, vol. 14, no. 3, pp. 152-158
- Binstock MA, Geiger AM, Hackett JR & Yao JF (1997). Pap smear outreach: a randomized controlled trial in an HMO. *Am J Prev Med*, vol. 13, no. 6, pp. 425–6
- Black ME, Yamada J & Mann V (2002). A systematic literature review of the effectiveness of community-based strategies to increase cervical cancer screening. *Can J Public Health*, vol. 93, no. 5, pp. 386-393
- Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, Giuliano AR, de Sanjose S, Bruni L, Tortolero-Luna G, Kjaer SK & Munoz N (2008). Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine*, vol. 26 Suppl 10, pp. K1-16
- Bowman J, Sanson-Fisher R, Boyle C, Pope S & Redman S (1995). A Randomised Controlled Trial of Strategies to Prompt Attendance for a Pap Smear. *J Med Screen*, vol. 2, no. 4, pp. 211-8
- Broberg G, Jonasson JM, Ellis J, Gyrd-Hansen D, Anjemark B, Glantz A, Soderberg L, Ryd ML, Holtenman M, Milsom I & Strander B (2013). Increasing participation in cervical cancer screening: telephone contact with long-term non-attendees in Sweden. Results from RACOMIP, a randomized controlled trial. *Int J Cancer*, vol. 133, no. 1, pp. 164-171
- Broberg G, Gyrd-Hansen D, Miao JJ, Ryd ML, Holtenman M, Milsom I & Strander B (2014). Increasing participation in cervical cancer screening: offering a HPV self-test to long-term non-attendees as part of RACOMIP, a Swedish randomized controlled trial. *Int J Cancer*, vol. 134, no. 9, pp. 2223-2230
- Buehler SK & Parsons WL (1997). Effectiveness of a call/recall system in improving compliance with cervical cancer screening: a randomized controlled trial. *CMAJ*, vol. 157, no. 5, pp. 521-526
- Burack RC, Gimotty PA, George J, McBride S, Moncrease A, Simon MS, Dews P & Coombs J (1998). How reminders given to patients and physicians affected pap smear use in a health maintenance organization: results of a randomized controlled trial. *Cancer*, vol. 82, no. 12, pp. 2391-2400
- Cadman L, Wilkes S, Mansour D, Austin J, Ashdown-Barr L, Edwards R, Kleeman M & Szarewski A (2014). A randomized controlled trial in non-responders from Newcastle upon Tyne invited to return a self-sample for Human Papillomavirus testing versus repeat invitation for cervical screening. *J Med Screen*, Nov 17. 2014. [Epub ahead of print]
- Camilloni L, Ferroni E, Cendales BJ, Pezzarossi A, Furnari G, Borgia P, Guasticchi G, Giorgi Rossi P & Methods to increase participation Working Group (2013). Methods to increase participation in organised screening programs: a systematic review. *BMC Public Health*, May 13;13:464
- Chiasson MA, Ellerbrock TV, Bush TJ, Sun XW & Wright TC, Jr. (1997). Increased prevalence of vulvovaginal condyloma and vulvar intraepithelial neoplasia in women infected with the human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol*, vol. 89, no. 5 Pt 1, pp. 690-694
- Commission of the European Communities (2008). Report from the Commission to the Council, the European Parliament, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions –

Implementation of the Council Recommendation of 2 December 2003 on cancer screening (2003/878/EC). Brussels, Report no. COM(2008) 882 final. Available from (accessed on 12/04/2015): <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2008:0882:FIN:EN:PDF>

Council of the European Union (2003). Council Recommendation of 2 December 2003 on cancer screening (2003/878/EC). Off J Eur Union, no. L 327, pp. 34-38

Eaker S, Adami HO, Granath F, Wilander E & Sparen P (2004). A large population-based randomized controlled trial to increase attendance at screening for cervical cancer' *Cancer Epidem Biomar*, vol. 13, no. 3, pp. 346-354

Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bush TJ, Sun XW, Sawo D, Brudney K & Wright TC, Jr. (2000). Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women. *JAMA*, vol. 283, no. 8, pp. 1031-1037

Everett T, Bryant A, Griffin MF, Martin-Hirsch PP, Forbes CA & Jepson RG (2011). Interventions targeted at women to encourage the uptake of cervical screening. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* no. 5, p. CD002834

Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D & Bray, F. (2013). GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France. Available from (accessed on 26/09/2014): <http://globocan.iarc.fr>

Franco EL, Cuzick J, Hildesheim A & de SS (2006). Chapter 20: Issues in planning cervical cancer screening in the era of HPV vaccination. *Vaccine*, vol. 24 Suppl 3, pp. S3-171-S3/177

Giorgi Rossi P, Marsili LM, Camilloni L, Iossa A, Lattanzi A, Sani C, Di Pierro C, Grazzini G, Angeloni C, Capparucci P, Pellegrini A, Schiboni ML, Sperati A, Confortini M, Bellanova C, D'Addetta A, Mania E, Visioli CB, Sereno E, Carozzi F & the Self-Sampling Study Working Group (2011). The effect of selfsampled HPV testing on participation to cervical cancer screening in Italy: a randomised controlled trial (ISRCTN96071600). *Br J Cancer*, vol. 104, pp. 248-254

Giorgi Rossi P, Camilloni L, Cogo C, Federici A, Ferroni E, Furnari G, Giordano L, Grazzini G, Iossa A, Jimenez B, Palazzi M, Palazzo F, Spadea T, Senore C, Borgia P & Guasticchi G (2012). [Methods to increase participation in cancer screening programmes]. *Epidemiol Prev*, vol. 36 Suppl 1, pp. 1-104. Italian

Giorgi Rossi P, Baldacchini F & Ronco G (2014). The Possible Effects on Socio-Economic Inequalities of Introducing HPV Testing as Primary Test in Cervical Cancer Screening Programs. *Front Oncol*, 4, 20. doi: 10.3389/fonc.2014.00020

Gök M, Heideman DA, van Kemenade FJ, Berkhof J, Rozendaal L, Spruyt JW, Voorhorst F, Belien JA, Babovic M, Snijders PJ & Meijer CJ (2010). HPV testing on self collected cervicovaginal lavage specimens as screening method for women who do not attend cervical screening: cohort study, *BMJ*, vol. 340, p. c1040. doi: 10.1136/bmj.c1040. Epub 2010 Mar 11

Gök M, van Kemenade FJ, Heideman DA, Berkhof J, Rozendaal L, Spruyt JW, Beliën JA, Babovic M, Snijders PJ & Meijer CJ (2012). Experience with high-risk human papillomavirus testing on vaginal brush-based self-samples of non-attendees of the cervical screening program. *Int J Cancer*, Mar 1;130(5):1128-35. doi: 10.1002/ijc.26128. Epub 2011 May 30.

Haguenoer K, Sengchanh S, Gaudy-Graffin C, Boyard J, Fontenay R, Marret H, Goudeau A, Pigneaux de Laroche N, Rusch E & Giraudeau B (2014). Vaginal self-sampling is a cost-effective way to increase

participation in a cervical cancer screening programme: a randomised trial. *Br J Cancer*, Vol. 111, no. 11, pp. 2187-2196. doi:10.1038/bjc.2014.510. Epub 2014 Sep 23.

Hakama M, Malila N & Dillner J (2012). Randomised health services studies. *Int J Cancer*, vol. 131, no. 12, pp. 2898-2902
Heard I, Tassie JM, Kazatchkine MD & Orth G (2002). Highly active antiretroviral therapy enhances regression of cervical intraepithelial neoplasia in HIV-seropositive women. *AIDS*, vol. 16, no. 13, pp. 1799-1802

Hermens RP, Tacken MA, Hulscher ME, Braspenning JC & Grol RP (2000). Attendance to cervical cancer screening in family practices in The Netherlands. *Prev Med*, vol. 30, no. 1, pp. 35-42

Heranney D, Fender M, Velten M & Baldauf JJ (2011). A prospective randomized study of two reminding strategies: telephone versus mail in the screening of cervical cancer in women who did not initially respond. *Acta Cytol*, vol. 55, no. 4, pp. 334-340

Hoffman M, Cooper D, Carrara H, Rosenberg L, Kelly J, Stander I, Williamson AL, Denny L, du TG & Shapiro S (2003). Limited Pap screening associated with reduced risk of cervical cancer in South Africa. *Int J Epidemiol*, vol. 32, no. 4, pp. 573-577

Holcomb K, Matthews RP, Chapman JE, Abulafia O, Lee YC, Borges A & Buhl A (1999). The efficacy of cervical conization in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia in HIV-positive women. *Gynecol Oncol*, vol. 74, no. 3, pp. 428-431

Holmes RS, Hawes SE, Toure P, Dem A, Feng Q, Weiss NS & Kiviat NB (2009). HIV infection as a risk factor for cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia in Senegal. *Cancer Epidem Biomar*, vol. 18, no. 9, pp. 2442-2446

Hunt JM, Gless GL & Straton JA (1998). Pap smear screening at an urban aboriginal health service: report of a practice audit and an evaluation of recruitment strategies. *Aust N Z J Public Health*, vol. 22, no. 6, pp. 720-725

IARC (2005). *Cervix Cancer Screening*. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Vol. 10. IARC Press, Lyon.

Jensen H, Svanholm H, Stovring H & Bro F (2009). A primary healthcare-based intervention to improve a Danish cervical cancer screening programme: a cluster randomised controlled trial. *J Epidemiol Community Health*, vol. 63, no. 7, pp. 510-515

Jepson R, Clegg A, Forbes C, Lewis R, Sowden A & Kleijnen J (2000). The determinants of screening uptake and interventions for increasing uptake: a systematic review, *Health Technol. Assess.*, vol. 4, no. 14, p. i-133

Kaplan JE, Benson C, Holmes KK, Brooks JT, Pau A & Masur H (2009). Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents:

recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*, vol. 58, no. RR-4, pp. 1-207

Kitchener H, Nelson L, Adams J, Mesher D, Sasieni P, Cubie H, Moore C, Heard I, Agarossi A, Casolati E, Denny L, Bradbeer C, Lyons F, Beattie G & Niemiec T (2007). Colposcopy is not necessary to assess the risk to the cervix in HIV-positive women: an international cohort study of cervical pathology in HIV-1 positive women. *Int J Cancer*, vol. 121, no. 11, pp. 2484-2491

- Kiviat NB, Hawes SE & Feng Q (2008). Screening for cervical cancer in the era of the HPV vaccine—the urgent need for both new screening guidelines and new biomarkers. *J Natl Cancer Inst*, vol. 100, no.5, pp. 290-291
- Kivistik A, Lang K, Baili P, Anttila A & Veerus P (2011). Women's knowledge about cervical cancer risk factors, screening, and reasons for non-participation in cervical cancer screening programme in Estonia. *BMC Womens Health*, vol. 11, p. 43. doi:10.1186/1472-6874-11-43
- Kupets R & Covens A (2001). Strategies for the implementation of cervical and breast cancer screening of women by primary care physicians. *Gynecol Oncol*, vol. 83, no. 2, pp. 186-197
- Lancucki L, Patnick J & Vessey M (2008). A cohort effect in cervical screening coverage? *J Med Screen*, vol. 15, no. 1, pp. 27-29
- Lancucki L, Fender M, Koukari A, Lyng E, Mai V, Mancini E, Onysko J, Ronco G, Törnberg S, Vessey M & Patnick J (2010). A fall-off in cervical screening coverage of younger women in developed countries. *J Med Screen*, vol. 17, no. 2, pp. 91-96
- Lima MI, Tafuri A, Araujo AC, de Miranda LL & Melo VH (2009). Cervical intraepithelial neoplasia recurrence after conization in HIV-positive and HIV-negative women. *Int J Gynaecol Obstet.*, vol. 104, no. 2, pp. 100-104
- Lönnberg S, Anttila A, Luostarinen T & Nieminen P (2012). Age-specific effectiveness of the Finnish cervical cancer screening programme. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, vol. 21, no. 8, pp. 1354- 1361
- Lönnberg S, Nieminen P, Luostarinen T & Anttila A (2013). Mortality audit of the Finnish cervical cancer screening program. *Int J Cancer*, vol. 132, no. 9, pp. 2134-2140
- Lyng E, Anttila A, Arbyn M, Segnan N & Ronco G (2009). What's next? Perspectives and future needs of cervical screening in Europe in the era of molecular testing and vaccination, *Eur J Cancer*, vol. 45, no. 15, pp. 2714-2721
- Lyng E, Törnberg S, von Karsa L, Segnan N & van Delden JJ (2012). Determinants of successful implementation of population-based cancer screening programmes. *Eur J Cancer*, vol. 48, no. 5, pp.743-748
- Massad LS, Evans CT, Minkoff H, Watts DH, Strickler HD, Darragh T, Levine A, Anastos K, Moxley M & Passaro DJ (2004). Natural history of grade 1 cervical intraepithelial neoplasia in women with human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol*, vol. 104, no. 5 Pt 1, pp. 1077-1085
- Meijer CJ, Berkhof J, Heideman DA & Snijders PJ (2008). Cervical cancer prevention: who should receive vaccination? *Nat Clin Pract Oncol*, vol. 5, no. 1, pp. 12-13
- Nicula FA, Anttila A, Neamtiu L, Zakelj MP, Tachezy R, Chil A, Grce M & Kesic V (2009). Challenges in starting organised screening programmes for cervical cancer in the new member states of the European Union. *Eur J Cancer*, vol. 45, no. 15, pp. 2679-2684
- Oscarsson MG, Benzein EG, Wijma BE & Carlsson PG (2007). Promotion of cervical screening among nonattendees: a partial cost-effectiveness analysis. *Eur J Cancer Prev*, vol. 16, no. 6, pp. 559-563
- Piana L, Leandri FX, Le Retraite L, Heid P, Tamalet C, Sancho-Garnier H (2011). [HPV-Hr detection by home self sampling in women not compliant with pap test for cervical cancer screening. Results of a pilot

programme in Bouches-du-Rhône]. *Bull Cancer*, vol. 98, no. 7, pp. 723-31. doi: 10.1684/bdc.2011.1388. French

Pierce M, Lundy S, Palanisamy A, Winning S & King J (1989). Prospective randomised controlled trial of methods of call and recall for cervical cytology screening. *BMJ*, vol. 299, no. 6692, pp. 160-162

Public Health England (2015). NHS Cervical Screening Programme. HPV primary screening in the NHS Cervical Screening Programme. Available from (accessed on 09/03/2015): <http://www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/hpv-primary-screening.html>

Republic of France (2014). Plan Cancer 2014-2019. Guérir et prévenir les cancers: Donnons les mêmes chances à tous, partout en France. [Third French National Cancer Plan for 2014-2019, launched 4 February 2014, in French]. Available from (accessed on 09/04/2015): <http://www.e-cancer.fr/le-plan-cancer/plan-cancer-2014-2019-priorites-et-objectifs>

Rodvall Y, Kemetli L, Tishelman C & Törnberg S (2005). Factors related to participation in a cervical cancer screening programme in urban Sweden. *Eur J Cancer Prev.*, vol. 14, no. 5, pp. 459-466

Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, Kitchener H, Segnan N, Gilham C, Giorgi-Rossi P, Berkhof J, Peto J & Meijer CJ (2014). Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet*, vol. 383, no.9916, pp. 524-532

Ronco G & Giorgi-Rossi P (2008). New paradigms in cervical cancer prevention: opportunities and risks. *BMC Womens Health*, vol. 8, p. 23. doi: 10.1186/1472-6874-8-23. Epub 2008 Dec 17

Ronco G, van Ballegooijen M, Becker N, Chil A, Fender M, Giubilato P, Kurtinaitis J, Lancucki L, Lynge E, Morais A, O'Reilly M, Sparen P, Suteu O, Rebolj M, Veerus P, Zakelj MP & Anttila A (2009). Process performance of cervical screening programmes in Europe. *Eur J Cancer*, vol. 45, no. 15, pp. 2659-2670

Ronco G, von Karsa L & Anttila A (2008). Key performance indicators. In: *European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening - second edition.*, Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Wiener H, Herbert A, Daniel J, & von Karsa L (eds.). Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg, pp. 231-242.

Russomano F, Reis A, Camargo MJ, Grinsztejn B & Tristao MA (2008). Recurrence of cervical intraepithelial neoplasia grades 2 or 3 in HIV-infected women treated by large loop excision of the transformation zone (LLETZ). *Sao Paulo Med J*, vol. 126, no. 1, pp. 17-22

Segnan N, Senore C, Giordano L, Ponti A & Ronco G (1998). Promoting participation in a population screening program for breast and cervical cancer: a randomized trial of different invitation strategies. *Tumori*, vol. 84, no. 3, pp. 348-353

Seifert U & Klug SJ (2014). Früherkennung des Zervixkarzinoms in Deutschland (Screening for cervical cancer in Germany). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, vol. 57, no. 3, pp. 294-301

Somkin CP, Hiatt RA, Hurley LB, Gruskin E, Ackerson L & Larson P (1997). The effect of patient and provider reminders on mammography and Papanicolaou smear screening in large health maintenance organization. *Arch Intern Med*, vol. 157, no. 15, pp. 1658-64

- Spitzer M (1999). Lower genital tract intraepithelial neoplasia in HIV-infected women: guidelines for evaluation and management. *Obstet Gynecol Surv*, vol. 54, no. 2, pp. 131-137
- Stein K, Lewendon G, Jenkins R & Davis C (2005). Improving uptake of cervical cancer screening in women with prolonged history of non-attendance for screening: a randomized trial of enhanced invitation methods. *J Med Screen*, vol. 12, no. 4, pp. 185-189
- Stone EG, Morton SC, Hulscher ME, Maglione MA, Roth EA, Grimshaw JM, Mittman BS, Rubenstein LV, Rubenstein LZ & Shekelle PG (2002). Interventions that increase use of adult immunization and cancer screening services: a meta-analysis. *Ann Intern Med*, vol. 136, no. 9, pp. 641-651
- Szarewski A, Cadman L, Mesher D, Austin J, Ashdown-Barr L, Edwards R, Lyons D, Walker J, Christison J, Frater A & Waller J (2011). HPV self-sampling as an alternative strategy in non-attenders for cervical screening - a randomised controlled trial. *Br J Cancer*, Mar 15;104(6):915-20. Epub 2011 Feb 22.
- Todorova I, Baban A, Alexandrova-Karamanova A & Bradley J (2009). Inequalities in cervical cancer screening in Eastern Europe: perspectives from Bulgaria and Romania. *Int J Public Health*, vol. 54, no. 4, pp. 222-232
- Torres-Mejia G, Salmeron-Castro J, Tellez-Rojo MM, Lazcano-Ponce EC, Juarez-Marquez SA, Torres-Torija I, Gil-Abadie L & Buiatti E (2000). Call and recall for cervical cancer screening in a developing country: a randomised field trial. *Int J Cancer*, vol. 87, no. 6, pp. 869-873
- Tseng DS, Cox E, Plane MB & Hla KM (2001). Efficacy of patient letter reminders on cervical cancer screening: a meta-analysis. *J Gen Intern Med*, vol. 16, no. 8, pp. 563-568
- Valerianova Z, Panayotova Y, Amati C & Baili P (2010). Cervical cancer screening in Bulgaria--past and present experience. *Tumori*, vol. 96, no. 4, pp. 538-544
- Veerus P, Arbyn M, Amati C & Paolo B (2010). Impact of implementing a nationwide cervical cancer screening program on female population coverage by Pap-tests in Estonia. *Tumori*, vol. 96, no. 4, pp. 524-528
- Virtanen A, Nieminen P, Luostarinen T & Anttila A (2011). Self-sample HPV tests as an intervention for nonattendees of cervical cancer screening in Finland: a randomized trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, vol. 20, no. 9, pp. 1960-9. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0307. Epub 2011 Jul 13
- Virtanen A, Nieminen P, Niironen M, Luostarinen T & Anttila A (2014). Self-sampling experiences among non-attendees to cervical screening, *Gynecol Oncol*, vol. 135, no. 3, pp. 487-94. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.09.019. Epub 2014 Oct 2
- Vogt TM, Glass A, Glasgow RE, La Chance PA & Lichtenstein E (2003). The safety net: a cost-effective approach to improving breast and cervical cancer screening. *J Womens Health (Larchmt.)*, vol. 12, no. 8, pp. 789-798
- von Karsa L, Anttila A, Ronco G, Ponti A, Malila N, Arbyn M, Segnan N, Castillo-Beltran M, Boniol M, Ferlay J, Hery C, Sauvaget C, Voti L & Autier P (2008). Cancer Screening in the European Union. Report on the implementation of the Council Recommendation on Cancer Screening - First Report. European Commission, Luxembourg. Available from (accessed on 12/04/2015): http://ec.europa.eu/health/ph_determinants/genetics/documents/cancer_screening.pdf

von Karsa L, Anttila A, Primic Žakelj M, de Wolf C, Bielska-Lasota M, Törnberg S & Segnan N (2013). Stockholm statement on successful implementation of population-based cancer screening programmes. Annex 1a. In: European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition, Supplements. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, vonKarsa L (eds.). Office for Official Publications of the European Union, Luxembourg, pp. 123–128. Available from (accessed 12/04/2015): <http://bookshop.europa.eu/en/european-guidelines-for-qualityassurance-in-breast-cancer-screening-and-diagnosis-pbND0213386/>

von Karsa L, Dean PB, Arrossi S & Sankaranarayanan R. (2014a). Screening - principles. Chapter 4.7. In: World Cancer Report 2014, Stewart BW, Wild CP (eds.). International Agency for Research on Cancer. Lyon, France.

von Karsa L, Suonio E, Lignini T, Ducarroz S & Anttila A (eds.) (2012). Current Status and Future Directions of Breast and Cervical Cancer Prevention and Early Detection in Belarus. WHO/IARC. Cancer Control Assessment and Advice Requested by the Belarus Ministry of Health. Report of Expert Mission to Minsk, Belarus, 15–18 February 2011.

von Karsa L, Qiao Y-L, Ramadas K, Keita N, Arrossi S, Dean PB, Al Alwan N & Sankaranarayanan R. (2014b). Screening - implementation. Chapter 4.8. In: World Cancer Report 2014, Stewart BW, Wild CP (eds.). International Agency for Research on Cancer, Lyon, France.

S3

IMPLEMENTAREA VACCINĂRII ÎMPOTRIVA VIRUSULUI PAPILOMA UMAN ÎN EUROPA

Autori

H. De Vuyst, International Agency for Research on Cancer
R. Howell-Jones, United Kingdom
D. Levy-Bruhl, France
P. Giorgi Rossi, Italy
S. Franceschi, International Agency for Research on Cancer

CUPRINS

Contents

Recomandări și concluzii.....	3
3.1 INTRODUCERE	5
3.2 POPULAȚIA ȚINTĂ A VACCINARII HPV	5
3.2.1 Vârsta țintă pentru vaccinarea de rutină a fetelor.....	5
3.2.2 Vaccinarea catch-up pentru tinere femei.....	6
3.2.3 Vaccinarea băieților	7
3.3 Asigurarea calității – siguranța și monitorizarea programului.....	8
3.4 Modele de programe de vaccinare – politici actuale.....	11
3.4.1 Modelul de program organizat bazat pe sistemul școlar (Marea Britanie)	11
3.4.2 Modelul de program bazat pe instituții de sănătate publică.....	12
3.4.3 Modelul oportunist de rambursare (Franța)	13
3.5 Situația implementării vaccinării împotriva HPV în Europa	14
3.6 Determinanți ai succesului pentru programele de vaccinare HPV.....	15
3.7 Probleme relevante pentru țările UE cu un nivel ridicat al poverii cancerului de col uterin și capacitate scăzută de screening.....	17
3.8 Discuții.....	18
3.9 Concluzii.....	18
BIBLIOGRAFIE.....	25

Recomandări și concluzii¹

Organizarea vaccinării împotriva HPV

3.1 Vaccinarea împotriva HPV este implementată cel mai bine prin intermediul programelor organizate populațional (III-A). Secțiunea 3.6

- Un program populațional este mai probabil să obțină o acoperire mai mare, mai puțin inegalități sociale în administrarea vaccinului și costuri mai scăzute de vaccinare/vaccin (III). Secțiunea 3.6
- Dacă o țară a început implementarea folosind abordarea oportunistă, se recomandă trecerea la un program organizat, de preferință programul școlar (sau alt serviciu public)(III-A). Secțiunea 3.6

Vârsta vizată pentru vaccinarea împotriva HPV

3.2 Principalul grup țintă care trebuie luat în considerare pentru vaccinarea populațională de rutină este grupul fetelor aflate la o vârstă înainte de debutul activității sexuale, de obicei între 10 și 13 ani (I-A). Secțiunea 3.2.1

- Vizarea fetelor de vârstă mai mare și a femeilor tinere cu vaccinare catch-up la începutul unui program de vaccinare de rutină poate accelera impactul programului de vaccinare (I). Secțiunea 3.2.2

Monitorizarea și evaluarea programelor de vaccinare împotriva HPV

3.3 Programele de vaccinare împotriva HPV organizate populațional trebuie să aibă o monitorizare sistematică a acoperirii și siguranței. Este recomandată evaluarea pe termen lung a siguranței și eficacității vaccinului în toate țările. Trebuie elaborat cadrul juridic adecvat, luând în considerare resursele financiare și organizaționale (VI-A). Secțiunea 3.3

- Se recomandă coordonarea dintre programele de evaluare a vaccinului și programele de control al cancerului. Va fi esențială evaluarea impactului vaccinului și sinergiile acestuia cu screeningul și educația pentru sănătate (VI-A). Secțiunea 3.3
- Pentru a evalua eficacitatea vaccinului și siguranța sa în diverse zone este necesară evaluarea pe termen lung bazată pe înregistrarea sistematică a vaccinării HPV și conexiunea cu studiile care utilizează registrele medicale relevante. Dacă o țară are capacitatea, este de dorit ca

¹ **Sect (Secțiunea) (superscript)** după fiecare recomandare din listă trimite cititorul la secțiunea / secțiunile suplimentelor tratând recomandarea respectivă.

Rec (superscript) în întregul supliment se referă la numărul de recomandări tratate în precedent text.

evaluarea impactului vaccinului să includă: supravegherea infecțiilor legate de vaccin și a altor HPV oncogenic, leziuni precanceroase și cancere asociate HPV (VI-A). Secțiunea 3.3

- Setul minim de informații pentru monitorizarea vaccinării împotriva HPV ar trebui să includă date privind acoperirea vaccinală, monitorizarea evenimentelor adverse după imunizare și, dacă este posibil, studiile santinelă cu privire la impactul asupra leziunilor precanceroase (VI-A). Secțiunea 3.3

3.4 In monitorizarea vaccinării trebuie elaborate și utilizate definițiile standard și parametrii privind acoperirea vaccinală (VI-A). Secțiunea 3.5

- Vârsta la vaccinarea inițială, vârsta la age at catch-up vaccination, number of doses by single year of age și intervalul dintre doze și durata urmăririi post vaccinale trebuie să fie incluse în definițiile și parametrii de performanță (VI-A). Secțiunea 3.5

Planificarea, pilotarea și modificarea programelor de vaccinare împotriva HPV

3.5 Planificarea și modificarea programelor și a politicilor de vaccinare trebuie să țină seama de condițiile locale, inclusiv costurile cu vaccinul și vaccinarea și resursele necesare pentru monitorizare, furnizarea de informații și comunicare. Sunt recomandate studii pilot pentru a evalua cum să fie îmbunătățite acoperirea și gradul de conștientizare al publicului (VI-A). Secțiunea 3.6

Achiziții

3.6 Factorii de decizie trebuie să fie conștienți de gama largă de prețuri pentru vaccinurile împotriva HPV în UE și potențialul de a reduce costurile generale ale programelor de vaccinare împotriva HPV prin negocierea prețurilor vaccinului comparabil cu prețurile scăzute obținute în unele state membre ale UE (VI-A). Secțiunea 3.6

Obiectivele acoperirii pentru programele de vaccinare împotriva HPV

3.7 Programele de vaccinare împotriva HPV ar trebui să vizeze o acoperire minimă de 70% și de preferință > 80% (III-A). Secțiunea 3.5

- Acoperirea raportată cu 3 doze a vaccinării primare într-un program de vaccinare populațional ar trebui să ajungă la 70% în primele 12 luni (III-A). Același obiectiv al acoperirii este valabil și pentru programele care utilizează un program cu două doze (VI-A). Secțiunea 3.5

Screeningul HPV și vaccinarea HPV

3.8 Statusul vaccinal al femeilor care au ajuns la vârsta de includere în grupul țintă pentru screening trebuie să fie inclus în registrele de screening și de vaccinare (VI-A). Secțiunea 3.3

3.9 Planificarea și cercetarea sinergiilor dintre vaccinarea HPV și screeningul HPV sunt recomandate pentru a îmbunătăți eficacitatea și cost-eficiența prevenirii afecțiunilor asociate cu HPV (VI-A). Secțiunea 3.3

3.1 INTRODUCERE

Studiile clinice au arătat că vaccinurile anti-papilomavirus uman (HPV) sunt sigure și foarte eficiente împotriva leziuni precanceroase anogenitale și a infecțiilor persistente datorate tipurilor de HPV legate de vaccin în rândul

femei / adolescenți care nu au fost infectați de aceste tipuri la momentul vaccinării (ECDC 2012; OMS 2009a; OMS 2014a; vezi și EMA 2014a; EMA 2014b). Utilizarea profilactică a vaccinurilor HPV la fetele preadolescente și femeile tinere pentru prevenirea primară a cancerului de col uterin și alte afecțiuni asociate de HPV a fost aprobată de Agenția Europeană a Medicamentelor (EMA) în 2006 (vaccinul tetravalent)² și 2007 (vaccin bivalent)³ și de Organizația Mondială a Sănătății în 2009 și s014 (OMS 2009b; OMS 2014b)⁴ De atunci, majoritatea țărilor europene au luat inițiative în sensul de a decide politicile cu privire la dacă și cum să introducă programe naționale de vaccinare împotriva HPV. Probleme importante pentru a fi luate în considerare sunt valoarea adăugată a vaccinării HPV în comparație cu programele de screening pentru cancerul de col uterin; aspecte economico-sanitare ale vaccinului; grupuri țintă pentru vaccinare; organizarea programelor; și cum să fie monitorizate procesul, siguranța și eficacitatea acestor programe. A trebuit să fie explorate sisteme alternative de administrare deoarece infrastructura de vaccinare, în general bine stabilită pentru copii, este mai puțin potrivită pentru atingerea grupului țintă al vaccinării HPV, cu vârstă mai ridicată. Politicile din fiecare țară pot diferi, în funcție de amploarea și eficiența programelor anterioare de screening al cancerului de col uterin, organizarea asistenței medicală și alte priorități de sănătate concurente. O mare parte din dovezile pentru recomandările de față au rezultat din experiență cu diferite abordări ale programelor de vaccinare și statusul actual de implementare în diferite țări ale Uniunii Europene (UE).

3.2 POPULAȚIA ȚINTĂ A VACCINĂRII HPV

3.2.1 Vârsta țintă pentru vaccinarea de rutină a fetelor

Pentru a optimiza impactul vaccinurilor profilactice asupra afecțiunilor asociate HPV la femei, grupul țintă primar de luat în considerare pentru vaccinarea de rutină este reprezentat de fetele

² Sumarul caracteristicilor produsului: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000703/WC500021142.pdf accesat la 10/04/2015

³ Sumarul caracteristicilor produsului: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000721/WC500024632.pdf accesat la 10/04/2015

⁴ Vaccinul 9-valent, recomandat de Agenția Europeană a Medicamentelor (EMA) în martie 2015 pentru prevenirea afecțiunilor cauzate cu nouă tipuri de HPV nu a fost luată în considerare la pregătirea prezentului supliment pentru că, la momentul scrierii și editării suplimentelor, nu era încă autorizat pentru utilizare în UE. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2015/03/WC500184898.pdf (accesat la 28/05/2015)

aflate la o vârstă chiar înainte de debutul activității sexuale (și, prin urmare, înainte de prima expunere probabilă la HPV). De fapt, mai multe studii au confirmat faptul că nivelul ridicat al ratelor de infecție cu HPV, în special cu HPV 16 și 18, apar în primii ani după începerea activității sexuale (IARC 2007). Prin urmare, majoritatea țărilor UE au vizat fete cu vârste între 11 și 13 ani. Scăderea vârstei vaccinării sub această vârstă nu ar preveni multe infecții și necesită dovezi că vaccinul are o durată lungă de eficiență completă a vaccinului. Însă s-a dovedit că răspunsul imunogen al copiilor de vârstă mai mică la vaccinarea HPV este mai puternic. Acest fapt a determinat anumite țări (de exemplu, Suedia) pentru a începe vaccinarea fetelor la vârsta de 10 ani. Extinderea vârstei superioare a grupului țintă peste 13 ani implică o scădere treptată a cost-eficienței vaccinării împotriva HPV, pe măsură ce proporția de femei tinere cu o infecție anterioară sau existentă crește (Tsu, Murray & Franceschi 2012; Westra et al. 2011). În concluzie, grupul țintă primar care trebuie luat în considerare pentru vaccinarea populațională de rutină este reprezentat de fete la o vârstă înainte de debutul activității sexuale, de obicei între 10 și 13 ani (I-A) .Rec 3.2

Număr de doze și intervalul pentru vaccinarea tinerelor fete:

Până de curând, toate programele de vaccinare HPV au implementat un program de trei injecții intramusculare. A doua injecție se administrează la 1 lună sau la 2 luni după prima injecție (pentru vaccinul bivalent și respectiv tetravalent) și a treia injecție la 6 luni. Pe baza noilor date privind imunogenicitatea și siguranța, introducerea unui program de două doze a fost aprobată de către OMS, în care a doua doză este administrată la 6 luni după prima, permițând un interval maxim 15 luni (OMS 2014b). Schema de 3 doze rămâne recomandată fetelor de 15 ani sau mai în vârstă. Prin analogie, bazată pe datele de imunogenicitate, aceleași scheme sunt aplicabile băieților. De asemenea, Agenția Europeană a Medicamentului (EMA) a acordat autorizații de introducere pe piață în UE pentru scheme de administrare a vaccinurilor injectabile bivalente și tetravalente la un interval de 6 luni pentru fetele între 9-14 și respectiv 9-13 ani. Dacă vaccinurile respective sunt administrate la o vârstă mai înaintată, trebuie utilizată schema de trei doze (EMA 2014a, EMA 2014b). Unele state membre ale UE, cum ar fi Belgia, Franța, Italia și Marea Britanie, au implementat deja un program de vaccinare HPV cu două doze.

3.2.2 Vaccinarea catch-up pentru tinere femei

Vizarea fetelor și femeilor tinere de vârstă mai mare cu vaccinare catch-up la începutul programului vaccinării de rutină poate accelera impactul programului de vaccinare prin următoarele mecanisme (I) Rec 3.2:

- Studiile clinice au arătat un răspuns imun și o eficacitate satisfăcătoare împotriva infecțiilor noi la femei cu ADN HPV 16 și 18 negativ, cu vârsta cuprinsă între 15 și 26 de ani (Lehtinen et al. 2012; Muñoz et al., 2010) și, bazat pe studii mult mai mici, în grupa de vârstă 26-45 de ani (Muñoz et al. 2009; Schwarz et al.

2011).

- Vaccinurile profilactice disponibile în prezent, nu îmbunătățesc rezultatul vaccinării în cazul unei infecții cu HPV deja prezentă în colul uterin la momentul administrării vaccinului (Hildesheim et al. 2007). Cu toate acestea, pentru femeile care au fost deja infectate cu unul dintre cele două tipuri de HPV oncogenic, studiile clinice au arătat, de asemenea, că eficacitatea vaccinurilor față de celălalt tip rămâne intact (Grupul de studiu FUTURE II 2007; Szarewski și colab., 2012). De asemenea, se pare că vaccinurile oferă protecție împotriva tipurilor de HPV vaccinal la care femeile au fost expuse anterior (dovedit prin seropozitivitatea anticorpilor corespunzători), dar care nu mai erau prezente în colul uterin la momentul vaccinării inițiale (femei cu ADN-negativ) (Olsson et al. 2009; Szarewski et al., 2012).

O meta-analiză recentă a unor studii clinice randomizate (RTC) a arătat, de asemenea, că femeile tinere care au fost vaccinate la vârstă de 16 ani sau mai mult, atât HPV naive sau nu, aveau un risc cu 20% și 46% mai mic de a dezvolta CIN2 + și, respectiv, CIN2 + asociat HPV, în primii 4 ani după vaccinare, comparativ cu cele cărora li s-a administrat placebo (Couto și colab. 2014).

Date naționale specifice, cum ar fi vârsta la debutul activității sexuale, prevalența infecțiilor HPV specifice vârstei, strategii de administrare a vaccinului și acceptarea vaccinării de către grupul țintă (și a părinți sau tutorilor acestora) pot fi de asemenea utile pentru a determina intervalul de vârstă optim pentru vaccinarea de rutină și vaccinarea catch up.

Deși ambele vaccinuri par a fi imunogenice și eficiente la femeile HPV negative mai mari de 26 de ani, riscul unei noi neoplazii intraepiteliale cervicale de gradul 2 sau 3 (CIN2 / 3) în rândul acestor femei este scăzut, iar eficiența semnificativă a vaccinului împotriva CIN2 / 3 nu a fost demonstrată (Castellsague et al. 2011). Mai multe date privind impactul și aspectele economice asupra sănătății vaccinării femeile în vârstă de peste 26 de ani sunt necesare înainte de a putea trage concluzii din perspectiva sănătății publice. Acest lucru se aplică și posibilelor sinergii între vaccinare și screening.

3.2.3 Vaccinarea băieților

Întrebarea dacă băieții ar trebui să fie incluși sau nu în populația țintă a vaccinării împotriva VPH este subiect al dezbaterii actuale. Comitete consultative naționale din SUA, Canada și Australia au emis recomandări pentru includerea vaccinării băieților în programele de vaccinare de rutină (CDC 2011b; NACI 2012; PBAC 2011). Frațiile variabile ale cancerelor anale, peniene și orofaringiene, precum și condiloamele acuminate, sunt cauzate de tipurile de HPV incluse în vaccinul bivalent și / sau tetravalent (Arbyn et al. 2012). Ambele vaccinuri sunt imunogenice la bărbați, iar studiile clinice au arătat o eficacitate ridicată a vaccinului tetravalent la bărbați împotriva infecției persistente cu HPV 16 și 18, a condiloamelor acuminate asociate tipului de HPV vaccinal și a puținelor leziuni intraepiteliale anale care au fost observate în cadrul studiilor (Giuliano et al. 2011; Palefsky et al. 2011). Vaccinul tetravalent este autorizat pentru băieții cu vârsta de 9 ani sau mai mari pentru prevenirea condiloamelor acuminate, a leziunilor

precanceroase ale anusului și cancerului anal (EMA 2014b). Este de așteptat ca vaccinarea bărbaților să inducă beneficii nu numai directe pentru persoana vaccinată, ci și pentru a reduce circulația HPV și riscul de infecții cu HPV la femei și bărbați nevaccinați (herd imunitate). Cu toate acestea, studiile asupra aspectelor economico-sanitare au arătat că includerea băieților într-un programul de vaccinare HPV nu ar fi cost-eficient la prețurile vaccinului incluse în evaluare, și ar merita să fie luat în considerare doar dacă acoperirea vaccinală la fete este mai mică de 30-50% (Brisson et al. 2011; Taira, Neukermans & Sanders 2004). În țările cu venituri mari, creșterea acoperirii vaccinării la fete încă este cea mai cost-eficientă opțiune pentru scăderea infecției cu HPV 16/18. Dacă această acoperire nu este realizabilă, vaccinarea băieților este justificabilă dacă costurile vaccinului s-au redus cel puțin la jumătate față de introducerea programului, deoarece această opțiune ar aproape dubla numărul de vaccinați (Baussano et al. 2014). De asemenea, cost-eficiența scăzută la bărbați este determinată de povara mai mică a cancerelor asociate HPV la bărbați în comparație cu femeile, cu excepția posibilă a țărilor în care incidența cancerului colului uterin a fost mult redusă prin screening și incidența cancerului orofaringian asociat cu HPV este foarte mare.

De asemenea, sunt necesare studii suplimentare pentru a evalua relevanța vaccinării la bărbați la populații specifice, de exemplu la bărbații HIV-pozitivi sau la bărbații care au relații sexuale cu bărbați, care au o povară mare de cancer anal și spre deosebire de bărbații care fac sex cu femeile, ar primi puțină protecție prin vaccinarea fetelor.

3.3 Asigurarea calității – siguranța și monitorizarea programului

Studiile clinice au arătat că vaccinurile HPV sunt sigure și eficiente (ECDC 2012; OMS 2008; OMS 2009a; OMS 2014a; vezi și EMA 2014a; EMA 2014b)⁵. Trei studii randomizate controlate au investigat siguranța și reactivitatea vaccinurilor împotriva HPV la tinere femei adolescente. În comparație cu beneficiarii de placebo în studiile vaccinului tetravalent (Block et al. 2010; Reisinger et al. 2007) sau a grupului de control cu vaccin combinat împotriva hepatitei A și B în studiul vaccinului bivalent (Pedersen et al. 2012), receptorii vaccinului HPV au avut mai multe șanse să aibă reacții locale la locul injecției, dar nu au prezentat un risc semnificativ mai ridicat să experimenteze evenimente adverse grave sau sistemice. Aceste constatări sunt în concordanță cu studii mari de siguranță la fete și femei adolescente mai în vârstă (OMS 2008). Perioada scurtă (2–3 ani) de supraveghere post-comercializarea a acestor vaccinuri nu permite evaluări finale ale posibilelor efecte adverse rare sau pe termen lung.

Cu toate acestea, la fel ca în cazul tuturor medicamentelor, este important ca monitorizarea siguranței pentru vaccinurile împotriva HPV să fie continuată în cadrul utilizării generale la scară mare. Monitorizarea siguranței poate utiliza sistemele existente și / sau poate implica dezvoltarea sistemelor specifice de monitorizare a siguranței. OMS recomandă ca toate țările să monitorizeze și să investigheze evenimente adverse după imunizare, prin sisteme sustenabile

⁵ A se vedea și notele de subsol . 2- 4 la pag...

(OMS 2010) **(VI-A)** .Rec 3.3 Monitorizarea siguranței se face în mare parte prin sistemele de farmacovigilență de rutină care surprind evenimente adverse după administrarea de medicamente și vaccinuri. De exemplu, în Statele Unite efectele adverse după imunizarea HPV sunt monitorizate prin intermediul Yellow Card Scheme prin care profesioniștii din domeniul sănătății și publicul raportează evenimente adverse suspecte (MHRA 2012). Astfel de sisteme nu au evidențiat niciun risc grav pentru sănătate asociat cu vaccinarea împotriva HPV după administrarea a multe milioane de doze de vaccinuri contra HPV în SUA (Slade și colab. 2009), Australia (TGA 2011) sau Regatul Unit (MHRA 2012). Studii post-licențiere care folosesc date de rutină privind serviciile de sănătate colectate de către producătorii de vaccinuri sau furnizorii de servicii medicale, pot compara evenimentele adverse la indivizi sau cohorte vaccinate față de ne-vaccinate și, prin urmare, permit studiul oricărui exces de evenimente adverse rare, cum ar fi bolile auto-imune. Rezultatele studiilor post-licențiere au fost de asemenea liniștitor (Chao și colab. 2012; Gee și colab. 2011; OMS 2009a; OMS 2014a). Acolo unde este posibil și dacă resursele permit, monitorizarea suplimentară a siguranței poate fi valoroasă. De exemplu, în unele zone, rezultate după vaccinarea inadvertentă în timpul sarcinii au fost investigate (Dana et Al. 2009; HPA 2010).

Impactul la nivel de populație al unui vaccin poate fi interpretat numai dacă amploarea și modul de utilizare a acestuia în populație sunt cunoscute. O măsură importantă în monitorizarea procesului de vaccinare împotriva HPV este prin urmare evaluarea acoperirii vaccinale obținute pentru populația țintă dintr-o țară sau regiune. OMS recomandă colectarea datelor de acoperire în funcție de anul nașterii și de numărul de doze administrat by single year of age într-un an de viață (OMS 2014b; OMS 2010) **(VI-A)** .Rec 3.3 Pe lângă monitorizarea acoperirii populaționale, înregistrările individuale de vaccinare trebuie să fie păstrate pentru a asigura cunoașterea statusului vaccinal al femeilor care au atins vârsta de screening **(VI-A)**, Rec 3.3 și orice bariere practice sau legale în calea păstrării evidențelor ar trebui să fie abordate. Acest lucru este important, deoarece screeningul viitor al femeilor care au avut acces la vaccinarea împotriva HPV va beneficia de cunoștințele despre starea de vaccinare. Orice eforturi pentru a determina eficacitatea vaccinului împotriva cancerului de col uterin în țările cu o absorbție mai mică decât cea optimă a vaccinului vor necesita date la nivel individual privind statusul vaccinal individual timp de mulți ani după imunizare. Australia a implementat un astfel de registru, inclusiv date individuale despre vaccinare (IAP 2013). Acest registru permite monitorizarea datelor de acoperire, dar poate fi folosit și pentru a emite rechemări în cazurile cu vaccinare incompletă. Registrul va face posibilă corelarea apariției bolilor asociate HPV cu screeningul sau registrele de cancer cu statusul vaccinal individual, pentru a evalua în viitor impactul vaccinării împotriva HPV.

Deși va dura mai mult de două decenii până va fi posibilă monitorizarea impactului vaccinării împotriva HPV prin reducerea numărului de cazuri de cancer de col uterin, există indicatori de impact ai vaccinării măsurabili mai devreme, cum ar fi prevalența leziunilor precanceroase cervicale, a condiloamelor acuminate și infecțiile cu HPV (OMS 2010). Dacă este posibil, ar

trebui organizate studiile santinelă cu privire la impactul vaccinării asupra leziunilor precanceroase **(VI-A)**. Rec 3.3 Monitorizarea timpurie va trebui să se concentreze asupra femeilor tinere și, în mod ideal, va include evaluarea infecțiilor genitale specifice tipului HPV și a statusului vaccinal în grupe populaționale. Studiile ar putea fi realizate în mod specific ca studii populaționale sau prin utilizarea de probe de la testarea infecțiilor cu transmitere sexuală. Va fi valoroasă evaluarea separată a eficacității vaccinului față de tipurile de vaccin și a tipurilor neincluse în vaccinuri (adică protecție încrucișată sau înlocuire de tip). Studii din SUA și Australia care compară prezența HPV în grupuri similare de femei tinere înainte și după vaccinare au constatat deja în timp scăderi semnificative ale prevalenței tipurilor de HPV asociate vaccinurilor (în SUA de la 32% până la 13%,; în Australia de la 29% până la 7%,) (Kahn et al. 2012; Tabrizi și colab. 2012). Ambele studii au arătat, de asemenea, protecție de grup în rândul femeilor care nu fuseseră vaccinate. O scădere semnificativă similară a incidenței leziunilor cervicale de grad înalt la femeile sub 18 ani a fost constatată în Victoria, Australia, la 3 ani după vaccinare (incidență, 0,42%) comparativ cu înainte de vaccinare (0,80%) (Brotherton et al. 2011). În țări sau regiuni în care este în uz vaccinul tetravalent, incidența condiloamelor acuminate (manifestări clinice ale infecție HPV 6 sau HPV 11) ar putea fi, de asemenea, utilizat ca un indicator timpuriu al impactului imunizării cu HPV asupra infecțiilor cu HPV. Date ecologice privind impactul programului de vaccinare tetravalent în Australia și Danemarca au indicat o scădere pronunțată a verucilor genitale diagnosticate în rândul cohortelor de femei vizate prin program (Baandrup și colab. 2013; Donovan și colab., 2011) și a bărbaților care au relații sexuale cu femei (Donovan și colab., 2011).

Monitorizarea și evaluarea pe termen lung a modificărilor în epidemiologia leziunilor precanceroase severe și a cancerului (indicatori end point) vor rămâne importante, indiferent de indicatorii studiilor timpurii. Se recomandă coordonarea dintre programele de evaluare a vaccinului și cele de control al cancerului. Critică va fi evaluarea impactului vaccinului și sinergiile acestuia cu screeningul și educația pentru sănătate **(VI-A)**. Rec 3.3 În țările cu programe de screening consacrate, datele de la screeningul cancerului de col uterin pot fi utilizate pentru a genera acești indicatori. Această monitorizare va necesita legătura dintre screening și registrele de cancer cu înregistrările de vaccinare individuale și istorice de screening **(VI-A)**. Rec.3 Astfel de condiții sunt îndeplinite în țările nordice (Danemarca, Finlanda, Norvegia și Suedia), unde producătorii de vaccin au existat studii de fază IV pentru a monitoriza incidența pe termen lung a leziunilor precanceroase și a cancerului de col uterin după vaccinarea HPV (Bonanni și colab. 2010; Lehtinen și colab. 2006; Arnheim-Dahlström BMJ 2013). Genotiparea HPV a leziunilor precanceroase și a cancerului de col uterin va fi, de asemenea, necesară pentru monitorizare și evaluare eficiente (ECDC 2008).

În concluzie, programele populaționale de vaccinare anti-HPV ar trebui să fie monitorizate sistematic, pe baza de date înregistrate, inclusiv siguranța, acoperirea și evaluarea pe termen lung. Trebuie elaborat cadrul legal potrivit care să ia în considerare nevoile de finanțare și resurse organizaționale adecvate **(VI-A)**. Rec. 3.3 De asemenea, planificarea și cercetarea

sinergiilor dintre vaccinarea HPV și screeningul HPV este recomandat pentru a îmbunătăți eficacitatea și cost-eficiența prevenirii afecțiunilor asociate HPV (VI-A)Rec 3.9

3.4 Modele de programe de vaccinare – politici actuale

În statele membre ale UE, programele de vaccinare împotriva HPV sunt puse în aplicare în moduri substanțial diferite. Această secțiune descrie trei modele utilizate pe scară largă - programe organizate în școli, programe organizate bazate pe instituții de sănătate publică și programe de vaccinare oportunistă. Locațiile corespunzătoare, acoperirea obținută și problemele previzibile sunt ilustrate prin abordări luate în trei mari state membre ale UE.

3.4.1 Modelul de program organizat bazat pe sistemul școlar (Marea Britanie)

În Marea Britanie, organismul consultativ de expertiză privind vaccinările și imunizarea, Comisia pentru vaccinare și imunizare (the Joint Committee on Vaccination and Immunisation - (JCVI), a decis că imunizarea HPV va fi efectuată cel mai eficient prin intermediul unităților de învățământ (JCVI 2008). În consecință, din 2008, aproape toate zonele din Marea Britanie au asigurat vaccinarea HPV prin programe școlare de rutină în cohortele de fete în vârstă de 12–13 ani. Din septembrie 2014, numărul de doze de vaccin HPV administrate fetelor a fost redus de la trei la două, la un interval de șase luni. Un model mixt, inclusiv administrarea prin unitățile de învățământ și prin asistența primară (medici generalişti) a fost folosită pentru fetele mai mari până la 18 ani (catch up cohort). Vaccinarea HPV este gratuită pentru toate fetele până la vârsta de 18 ani.

Datele anuale pentru primii 3 ani ai programului de imunizare HPV arată că s-a realizat un nivel ridicat. În Anglia până în 2010/2011, 66% dintre fetele de 12-20 de ani au fost vaccinate complet (cu 3 doze)(White & Das 2012). În cohorte de rutină, acoperirea cu 3 doze în termen de 1 an de la începerea

programul a fost de 80% în 2008/2009, 76% în 2009/2010 și 84% în 2010/2011 (Sheridan și colab. 2010; Sheridan & White 2011; White & Das 2012). Majoritatea acestor inoculări au fost administrate către cohortele de rutină prin școli; în 2010/2011, de exemplu, 89% au fost livrate prin intermediul școlilor și 9% prin asistența primară (White & Das 2012).

Acoperirea (3 doze) realizată în Anglia în cohorte catch-up în proporție de de 32% - 69% în timpul primului an de program (Sheridan et al. 2010; Sheridan & White 2011; White & Das 2012). În mod similar cohortelor de rutină, majoritatea inoculărilor în cohortele catch-up au fost lefectuate în școli; de exemplu, 90% din dozele administrate fetelor de 15-16 ani în 2009/2010 au fost în școli și 8% prin asistența primară (Sheridan & White 2011). Acoperirea a scăzut odată cu creșterea vârstei țintite și a fost cea mai mare în acele cohorte catch-up care încă frecventau învățământul obligatoriu (până la vârsta de 15 ani). Administrarea vaccinului la fetele de 16–17

ani (în afara învățământului obligatoriu) a utilizat mai mult asistența primară (52% din doze). Zonele în care 60% sau mai multe dintre vaccinuri au fost administrate la nivelul asistenței primare au obținut, în general, o acoperire mai mică decât zonele în care vaccinurile au fost administrate preponderent prin școli. La fetele de 16–17 ani în 2009/2010, doar 13% (n = 10/78) din zonele cu model preponderent la nivelul asistenței primare au atins o acoperire cu 3 doze de 50% sau mai mult, comparativ cu 58% (n = 36/62) din zonele cu programul preponderent școlar (Sheridan și Alb 2011).

În ceea ce privește toate imunizările din Anglia și alte părți ale Regatului Unit, istoricul vaccinării individuale împotriva HPV este documentat în registrele de asistență primară indiferent de locul în care a fost administrat vaccinul (Chief Medical Officer 2008). Așa cum recomandă JCVI, supravegherea și monitorizarea impactului imunizării împotriva HPV este în curs de desfășurare (JCVI 2008).

3.4.2 Modelul de program bazat pe instituții de sănătate publică

În Italia, vaccinul împotriva HPV a fost administrat gratuit fetelor în vârstă de 11 ani din martie 2007. Din 2008, părinților fetelor din cohortele de naștere de 11 ani le-au fost trimise scrisori de invitație individuale în toate regiunile administrative italiene. Unele regiuni au implementat, de asemenea, vaccinarea gratuită catch-up a fetelor de vârstă mai mare (până la 16, 18 sau 25 de ani) și aproape toate regiunile au oferit vaccinul la un preț redus femeilor sub 26 de ani. Scopul a fost de a atinge o acoperire de 95% în primii 5 ani de la începutul programului.

Introducerea programului a fost pregătită prin instruirea profesioniștilor din domeniul sănătății implicați în vaccinare și screening. Instrumentele didactice au fost concepute la nivel național și furnizate regional prin cursuri locale. Vaccinurile au fost administrate în cea mai mare parte în centrele de sănătate publică care administrează de obicei vaccinuri pentru copii și de asemenea aveau, experiență anterioară în vaccinarea anti hepatitei B la fete și băieți de 11 ani. Medicii generaliști au asigurat administrarea doar a unei proporții reduse a inoculărilor pentru fetele de 11 ani, dar o proporție mai mare pentru cohorte catch-up.

Înregistrarea vaccinărilor cu identificatori individuali este obligatorie, dar nu toate centrele de sănătate publică au registre electronice, iar alți furnizori respectă doar câteodată raportările obligatorii către serviciile de sănătate publică. Unele regiuni implementează un sistem informațional integrat pentru programele de vaccinare și cele screening pentru a monitoriza eficacitatea ambelor programe și astfel permit aplicarea unor protocoale de screening diferite pentru femeile vaccinate și nevaccinate.

Acoperirea la 30 iunie 2012 la nivel național pentru cohorta de născută în 1997 a fost de 71% pentru prima doză și 66% pentru a treia doză, cu variabilitate largă între regiuni (interval, 25-89%) (Giambi 2012). Datele au o variabilitate pentru cohorte mai tinere (acoperirea în prima doză de 69% și 62% pentru fetele născute în 1998 și respectiv 2000) (Giambi 2012).

În anii 90, o strategie similară a atins o acoperire vaccinală împotriva virusului hepatitic B pentru baieti si fete în vârstă de 11 ani de aproximativ 95%. Realizările vaccinării anti HPV au fost mai puțin satisfăcătoare până în prezent datorită mai multor factori. Vaccinarea împotriva virusului hepatitei B a fost obligatorie prin lege, vizând ambele sexe, și s-a confruntat cu mai puțină opoziție din partea grupurilor anti-vaccin decât vaccinarea HPV. În plus, vaccinarea împotriva HPV nu a fost susținută în mod uniform de pediatri și ginecologi. Mai mult, prețul vaccinului împotriva HPV a fost ridicat în Italia, iar în unele regiuni furnizorii publici s-au străduit din greu să asigure distribuția în timp util și să evite risipa. Alte limitări ale programelor de vaccinare împotriva HPV în Italia au inclus disparități geografice în furnizarea de vaccinuri și în infrastructura adecvată (clinici și registre) și informații deficitare despre administrarea vaccinului în afara cohorței (grupurilor) de vârstă vizate și în afara sectorului sănătății publice.

3.4.3 Modelul oportunist de rambursare (Franța)

Vaccinarea împotriva HPV a fost inclusă în Franța, în schema națională de imunizare în 2007, iar în prezent vizează fete pre-adolescente între 11 și 14 ani. Un catch-up pentru fete de vârstă mai mare și femei tinere până la 20 de ani este, de asemenea, recomandată.

În Franța, având în vedere lipsa campaniilor naționale sau regionale de vaccinare împotriva HPV, fetele din cohorțele vizate sau părinții lor trebuie să ia inițiativa de a obține vaccinarea. În mod similar cu alte vaccinuri din copilărie, vaccinurile contra HPV sunt administrate în principal de către medicii familie și de pediatri. Pentru copiii cu vârsta de până la 6 ani, clinicile de sănătate materno-infantile efectuează aproximativ 15% din vaccinări. Centrele de vaccinare publice oferă vaccinare gratuită pentru copiii mai mari și adulți. Acestea sunt gestionate de către autoritățile locale, spitale sau organizații neguvernamentale. Decizii cu privire la organizarea clinicilor și tipul de vaccinuri oferite sunt luate de către autoritățile locale, ceea ce duce la eterogenitate în disponibilitatea și accesibilitatea vaccinurilor în sectorul public. Vaccinările anti HPV efectuate în cabinetele medicale sunt rambursate de sistemul de asigurare socială 65% (70% pentru consultația clinicianului) pentru serviciile de rutină recomandată sau populațiile țintă catch-up. Cu toate acestea, > 90% din populație e acoperită de asigurările de sănătate private care rambursează proporția rămasă. Nu există nicio înregistrare a statusului de vaccinare a populației vizate în afara centrul de vaccinare sau a cabinetului medicului unde a fost administrat vaccinul. O evaluare efectuată pe Baza de date națională de rambursare a medicamentelor (National Drug Reimbursement Database) a arătat că dintre fetele care aveau 14 ani în 2007 și în 2008, doar 33% și, respectiv, 23% au primit 3 doze de vaccin HPV până la sfârșitul anului 2009 (Fagot et al. 2011).

În concluzie, sistemul de administrare al vaccinurilor HPV în Franța are avantaje și limitări similare cu administrarea altor vaccinuri în țară. Vaccinurile sunt larg accesibile, deoarece orice medic poate să le prescrie și să le administreze, iar o proporție foarte mare din populația țintă le poate obține fără cheltuieli (gratuit). Cu toate acestea, lipsa identificării active, a invitației și a monitorizării populației țintă este un impediment substanțial pentru realizarea unei acoperiri

ridicate și pentru monitorizarea utilizării vaccinului HPV. De asemenea, trebuie menționat că vaccinarea împotriva VPH nu este susținută în mod uniform de pediatrii și ginecologii din Franța și că doar recent s-a decis tranziția de la programele de screening al cancerului de col uterin predominant oportuniste către abordarea populațională Republica Franța 2014).

3.5 Situația implementării vaccinării împotriva HPV în Europa

Majoritatea țărilor europene au comisii naționale de vaccinare care furnizează recomandări privind politica de vaccinare către autoritățile naționale de sănătate. Comitetele și grupurile consultative sunt compuse din grupuri diverse de pediatri, epidemiologi și alți experți. În unele țări, deciziile cu privire la schemele de vaccinare sunt realizate la nivel subnațional (de exemplu, Austria, Germania și Spania); în altele, la nivel subnațional pot exista diferențe în implementarea unei strategii de vaccinare (de exemplu, Belgia, Irlanda, Italia și Regatul Unit).

Pentru a evalua situația implementării vaccinării împotriva HPV în cele 28 de state membre ale UE, precum și Norvegia și Islanda, am actualizat un studiu din 2009 privind vaccinarea împotriva HPV care a fost realizat într-un proiect (VENICE 2) finanțat prin Centrul European pentru Prevenirea și Controlul Bolilor (ECDC) (Dorleans și colab. 2010) și o revizuire (review) din 2012 a ECDC (ECDC 2012). Studiul a examinat, printre alte informații,

Situația introducerii vaccinării împotriva HPV în aceste țări europene, populațiile țintă respective, principalele modalități de implementare și, după caz, acoperirea obținută.

Principalele rezultate sunt rezumate în tabelul 3.1. La începutul anului 2014, cinci țări nu își formulară încă o recomandare cu privire la vaccinarea împotriva HPV, toate state membre noi care au aderat la UE

după 2003 (Croația, Cipru, Estonia, Ungaria și Lituania). Două țări au emis recomandări dar încă nu au integrat vaccinarea împotriva HPV în schema națională de imunizare (Polonia și Slovacia). Restul de 21 de state membre ale UE, precum și Norvegia și Islanda au început campanii de vaccinare între 2007 și 2013. Tabelul 3.1 arată o eterogenitate substanțială în ceea ce privește populațiile țintă atât pentru strategiile de vaccinare de rutină, cât și pentru catch-up în țările UE. Pentru vaccinarea de rutină, 14 țări au ales vârsta de 12 ani (± 1 an), iar celelalte țări au ales vârsta de 11, 13 sau 14 ani sau o vârstă cuprinsă între 11 și 15 ani. Zece țări au planificat

campanii naționale de catch-up și o țară (Italia) a avut campanii de catch-up în unele regiuni. Intervalele de vârstă alese pentru vaccinarea catch-up au fost și mai eterogene decât cele pentru vaccinarea de rutină și de obicei a început pentru fetele care erau cu 1 an mai mari decât limita superioară a grupului de vaccinare de rutină, cu excepția Italiei și Portugaliei, unde au existat un decalaj de cel puțin 2 și, respectiv, 3 ani. Limita superioară de vârstă a fost în cea mai mare parte între 16 și 18 ani, dar a fost 20 în Franța și 24 în România.

Vaccinarea este oferită gratuit fetelor adolescente și femeilor tinere din grupurile de vârstă țintă din majoritatea țărilor UE (18), și este parțial rambursată în Belgia și Franța și sunt plătite complet ”din buzunar” în Austria.

Datele de acoperire sunt disponibile în prezent pentru 13 țări, iar comparabilitatea între țări este limitată datorită utilizării diferitelor definiții, cum ar fi acoperirea cumulativă prin cohorta nașterii (cumulative coverage by birth cohort) sau acoperirea într-o anumită perioadă de timp. Chiar reținând această avertizare, acoperirea pentru vaccinarea cu 3 doze a

fetele din cohorte de rutină era în general suboptimală în toată Europa. A fost scăzută în Luxemburg (17%) și Franța (29%), medie în Italia, Olanda, Norvegia și Slovenia (interval, 55-66%) și ridicată în Belgia, Danemarca, Malta, Spania, Regatul Unit și Portugalia (interval 77-88%). Informațiile cu privire la vaccinarea catch-up sunt și mai limitate decât pentru vaccinarea de rutină. Cea mai mare acoperire pentru vaccinarea catch-up a fost de 81%, în Danemarca, iar în alte 6 țări această acoperire a fost cuprinsă între 29% și 69%.

În concluzie, este necesară îmbunătățirea acoperirii vaccinării împotriva HPV în UE. Programele de vaccinare HPV trebuie să urmărească o acoperire minimă de 70% și, de preferință > 80% (**III-A**). Rec 3.7 Acoperirea cu 3 doze a vaccinării primare într-un program de vaccinare populațional trebuie să ajungă la 70% în primele 12 luni (**III-A**); aceeași țintă de acoperire se aplică programelor care folosesc schema cu 2 doze (**VI-A**). Rec 3.7 În plus, trebuie dezvoltate definițiile și parametrii standard pentru acoperirea vaccinală și utilizate în monitorizarea vaccinării (**VI-A**). Rec 3.4 Vârsta la prima vaccinare, vârsta la vaccinarea catch-up, numărul de doze, intervalul dintre doze și durata urmăririi post-vaccinare, ar trebui incluse în definiții și parametrii de performanță (**VI-A**). Rec 3.4

3.6 Determinanți ai succesului pentru programele de vaccinare HPV

Determinanții implementării de succes a programelor de vaccinare împotriva HPV sunt multifactoriali. Ei includ caracteristicile programului (oportuniste vs organizate), costul vaccinului și al campaniilor de vaccinare, calitatea advocacy și comunicarea cu publicul, conștientizarea și acceptarea de către populația țintă și părinții acestora, aprobarea comunității medicale și a altor părți interesate și, în unele cazuri, prezența ideologiei și a activităților anti-vaccinare. Sustenabilitatea bugetului necesar pentru implementarea cu succes a vaccinării HPV pentru prevenirea cancerului poate depinde de negocierile colective cu sectorul comercial (a se vedea, de exemplu, van de Vooren, Curto & Garattini 2014). Prin urmare, ar trebui să fie factorii de decizie și managerii de programe ar trebui să fie conștient de gama largă de prețuri pentru vaccinurile împotriva HPV din UE și de potențialul de a reduce costurile globale ale programelor de vaccinare împotriva HPV prin licitație adecvată și prin negocierea prețurilor vaccinului care sunt comparabile cu prețurile scăzute obținute în unele state membre ale UE (**VI-A**). Rec 3.6

Nu există studii randomizate care să compare nivelurile de acoperire prin diferite abordări ale campaniilor de vaccinare împotriva HPV. Pentru compararea eficacității diferitelor abordări programatice pot fi scoase dovezi indirecte din ompararea acoperirii obținute de către diferite sisteme de administrare a vaccinului în țări industrializate din întreaga lume. Acoperire realizată prin programe oportuniste din Europa de obicei nu a depășit 40% (în Franța, Luxemburg și Suedia înainte de 2012, deși într-un program regional din Belgia a atins 60–70% în anumite cohorte (Arbyn et al. 2012) (Tabelul 3.1). În general, programele organizate în școli au atins cele mai ridicate nivele de acoperire, cele 3 doze de vaccin ajungând la > 70% din grupurile țintă de rutină (Regatul Unit, 80%; Belgia, 83%; Australia, 73% (PIA 2013)), deși au fost raportate și acoperiri mai puțin satisfăcătoare (Norvegia 63%; Slovenia, 55%). Un succes substanțial a fost remarcat și în unele țări cu programe organizate prin centre de sănătate publică (Italia, 65%; Portugalia, 81%) sau medici generaliști (Danemarca, 79%).

Abordarea organizată la nivelul unităților de învățământ a fost, de asemenea, indicată ca asigurând o distribuție mai echitabilă a cel puțin a vaccinării de rutină în rândul celor mai defavorizate părți ale populației. Acoperirea în rândul fetelor în vârstă de 12 ani din zonele locale cele mai defavorizate din Regatul Unit au atins 83% în 2008-2009, comparativ cu 86% în zonele cel mai puțin defavorizate (Desai et al. 2010). În schimb, în SUA printr-o abordare oportunistă de vaccinare (acoperire 32% (CDC 2011a)), s-a arătat că

acoperirea a fost semnificativ mai mică în statele relativ mai sărace decât în cele mai bogate. De exemplu, în 2008, rata de acoperire cu 3 doze în rândul fetelor cu vârste cuprinse între 13 și 17 ani a fost de 20% în Mississippi, comparativ cu 55% în Rhode Island, un stat mai bogat (Bach 2010; CDC 2010). Disparitățile sociale și geografice în vaccinarea HPV s-au dovedit a fi direct corelate cu diferențe similare în accesul la screening pentru cancerul de col uterin. Această situație este probabil să agraveze și mai mult inegalitățile din mortalitatea datorată cancerului de col uterin; de exemplu, în 2008, rata mortalității standardizată datorate cancerului de col uterin în Mississippi a fost 3,6 la 100 000, comparativ cu 1,8 la 100 000 în Rhode Island (CDC 2009).

Cu toate acestea, comparații cu furnizarea prin centrele de sănătate, programele școlare au nevoie de logistică și infrastructură (resurse umane, depozitarea și cai de livrare a vaccinurilor, înregistrarea și utilizarea de date) care pot fi greu disponibile și de o potrivire atentă a orarului școlar cu sesiunile de vaccinare. Avantajele programelor școlare sunt probabil mai reduse pentru vaccinarea catch-up a adolescenților mai mari decât vârsta educației obligatorii decât în cazul vaccinării de rutină a fetelor tinere.

În concluzie, planificarea și modificarea programelor și a politicilor de vaccinare trebuie să fie luate în considerare ținând cont de condițiile locale, inclusiv de costurile de vaccin și de vaccinare și de resursele necesare pentru monitorizare, furnizarea de informații și comunicare. Studiile pilot sunt recomandate înainte și după extinderea națională, pentru a evalua cum să fie îmbunătățite acoperirea și sensibilizarea publicului (VI-A)Rec 3.5.

Vaccinarea împotriva HPV este implementată cel mai bine prin programe organizate populațional, (III A; un program populațional este probabil să obțină o acoperire mai mare, mai

puțin inegalități sociale și costuri mai mici de vaccinare per vaccin (III) .Rec 3.1 Dacă o țară a început implementarea utilizând o abordare oportunistă, se recomandă trecerea la un program organizat populațional, de preferință un program bazat pe unitățile de învățământ (sau alt serviciu public) (III-A) .Rec 3.1

3.7 Probleme relevante pentru țările UE cu un nivel ridicat al poverii cancerului de col uterin și capacitate scăzută de screening

Câteva state membre noi ale UE sunt țări cu venituri medii, cu rate mari de mortalitate prin cancer de col uterin datorită acoperirii limitate și / sau performanței slabe ale programelor de screening citologic (Arbyn și colab.

2009; Arbyn și colab. 2011; Nicula și colab. 2009). Procesul de luare a deciziilor pentru introducerea vaccinării HPV în programele naționale de imunizare este complexă, în special în aceste țări, unde beneficiile estimate în ceea ce privește prevenirea cancerului de col uterin (eficacitatea) trebuie să fie cântărite față de costul relativ ridicat al vaccinului și de existența a numeroase alte nevoie de sănătate concurente. Deși costurile vaccinului au scăzut substanțial în ultimii ani, iar recent recomandata schemă de vaccinare cu 2 doze ar fi mai puțin costisitoare decât schema cu 3 doze, vaccinarea HPV are încă un cost relativ ridicat în comparație cu majoritatea vaccinurilor de rutină ale copiilor. Modelări matematice au arătat însă cost-eficiența vaccinării împotriva HPV ca tinzând să fie cea mai mare în țările cu cea mai mare povară a cancerului de col uterin. Analiza cost-eficiență a fost deosebit de favorabilă pentru Brazilia (Goldie și colab. 2007) și Lituania (Vanagas et al. 2010), țări care au rate înalte ale incidenței standardizate a cancerului de col uterin (24,5 și 21,0 la 100 000, respectiv) și respectiv a mortalității (10,9 și 8,3 la 100 000).

România a început să introducă vaccinarea HPV în noiembrie 2008. Vaccinurile HPV au fost administrate printr-un program bazat pe unitățile de învățământ pentru fetele din clasa a IV-a (vârsta medie, 10 ani). În orice caz, în primul an de implementare, doar aproximativ 2% din grupul țintă a primit cele 3 doze de vaccin (Seme și colab. 2013). În 2009, Ministerul Sănătății României a implementat activități de advocacy și comunicare pe scară largă și instruire pentru profesioniștii din sănătate și pentru profesori pentru a recâștiga încrederea comunității și interesul pentru vaccinarea împotriva HPV. Programul național de imunizare a României s-a implicat direct în campania de vaccinare a fetelor cu vârsta de 10 ani și catch-up pentru fete și femei tinere cu vârste cuprinse între 12 și 26 de ani. Vaccinarea a fost întreruptă la sfârșitul anului 2011 din cauza unei reacții negative a publicului, a lipsei de comunicare adecvată și, în consecință, acoperirea populației țintă scăzută (sub 5%). Programul a fost lansat pentru a treia oară în Aprilie 2013 (Seme și colab. 2013). Letonia a început vaccinarea împotriva HPV, integrată în programul de imunizare națională, în 2010. Acoperirea vaccinării cu trei doze a fost de 60,6% în 2011 și de 53,4% în 2012. O țară candidată la UE, fosta Republică Iugoslavă a Macedoniei, a inclus vaccinarea împotriva HPV în programul național de imunizare începând din

noiembrie 2009. Acoperirea cu trei doze a crescut de la 37% pentru anul școlar 2009/2010 la 67% pentru anul școlar 2010/2011, apoi a scăzut la 65% pentru anul școlar 2011/2012 (Seme și colab. 2013).

3.8 Discuții

Încă de la începutul anului 2014, 21 din 28 de țări ale UE, plus Norvegia și Islanda, au inițiat campanii de vaccinare împotriva HPV. În majoritatea acestor țări, vaccinul HPV este oferit gratuit, în special prin programe organizate în școli. Succesul în ceea ce privește acoperirea grupurilor țintă a fost extrem de variabil, variind de la <30% în Franța și Luxemburg la 80% sau mai mult (în Belgia, Danemarca, Malta, Portugalia, Suedia și Regatul Unit). În alte țări ale UE, acoperirea nu este cunoscută și este probabil chiar mai mică de 30%. Programele organizate, populaționale, au atins cea mai bună acoperire, dar accesul la vaccinurile HPV a fost mai echitabil în programele școlare decât în programele bazate pe centre de sănătate publică. Programele oportuniste au obținut, de obicei, nivelurile de acoperire scăzute sau nedefinite. Majoritatea țărilor au ales ca grup de țintă de rutină fete cu vârste cuprinse între 11 și 13 ani. Așa cum era de așteptat, campaniile de vaccinare care vizează adolescenții au prezentat o provocare mai mare comparativ cu vaccinarea pediatrică. Toate țările UE au trebuit să introducă o infrastructura nouă pentru administrarea vaccinurilor HPV și pentru consolidarea conștientizării comunității și diseminarea informațiilor despre HPV și cancerul de col uterin.

Este important ca monitorizarea siguranței vaccinurilor împotriva HPV la nivel de populație, să continue utilizând sistemele de farmacovigilență de rutină și / sau studii specifice post licențiere. Până în prezent, rezultatele ambelor tipuri de studii au fost liniștitoare. Acoperirea prin vaccinare a populațiilor țintă este un important indicator de proces al monitorizării și este planificat în 17 dintre cele 21 de țări ale UE cu campanii de vaccinare împotriva HPV. Pentru a monitoriza impactul vaccinării la nivelul populației va fi necesar un timp considerabil. Efectul asupra incidenței cancerului colului uterin va dura de obicei două sau trei decenii pentru a putea fi măsurabil. Indicatorii timpurii ai impactului imunizării HPV sunt prevalența HPV 16 și 18 vizate de vaccin și a leziunilor precanceroase asociate la populațiile vaccinate. Au fost mai multe inițiative de a monitoriza acești indicatori, în special în țările nordice și Regatul Unit. Dovezi indirecte a impactului la nivel de populație al vaccinurilor împotriva HPV a fost deja furnizate prin demonstrarea scăderii prevalenței HPV, a incidenței anomaliilor cervicale cu risc înalt și a incidenței verucilor genitale la scurt timp după introducerea programelor de vaccinare.

3.9 Concluzii

Informațiile disponibile cu privire la acoperirea vaccinării HPV în multe țări diferite susțin superioritatea programelor organizate versus oportuniste. Comparațiile din câteva țări sugerează că acoperirea realizată prin programe școlare și prin cele organizate de alte servicii publice pot fi similare. Există, de asemenea, și exemple de acoperire redusă a programelor populaționale, din

motive care nu sunt complet explicate. Acoperirea în programele oportuniste tinde să fie în mod constant scăzut, adică <40% și este adesea slab raportată. Pe lângă acoperire, alte aspecte, inclusiv costurile vaccinului și vaccinării trebuie, de asemenea, să fie luate în considerare.

Vaccinurile au fost autorizate pentru utilizare la fete încă de la 10 ani (9 ani în unele țări) pentru prevenirea leziunilor precanceroase cervicale și a cancerului de col uterin (OMS 2009b). Pentru a optimiza impactul vaccinurilor împotriva HPV, principalul grup țintă de luat în considerare pentru vaccinarea de rutină sunt fetele la o vârstă chiar înainte de activitatea sexuală (și, prin urmare, expunere la HPV). Scăderea vârstei vaccinării nu ar împiedica multe infecții și trebuie evitat până când există dovezi că vaccinul poate oferi protecție pe termen lung (ECDC 2012).

În multe țări europene, informațiile despre acoperirea vaccinării nu sunt disponibile. Estimările de acoperire disponibil acum se aplică în general unor programe cu durată diferită, în special pentru grupurile catch-up și nu derivă întotdeauna din surse validate pe bază de registre. Din 2010, 13 țări (Danemarca, Franța, Irlanda, Italia, Letonia, Luxemburg, Olanda, Norvegia, Portugalia, România, Slovenia, Suedia și Regatul Unit) au raportat că a existența unui sistem de monitorizare a acoperirii vaccinare anti-HPV națională în vigoare pentru imunizarea de rutină. Cinci dintre aceste țări (Franța, Italia, Olanda, Norvegia și Suedia) au raportat existența unor sisteme în vigoare de monitorizare/urmărire a adulților / adolescenților vaccinați (ECDC 2012). De asemenea, deși este importantă evaluarea acoperirii, dacă o țară are capacitatea, este de dorit să se evalueze și evenimentele intermediare (de exemplu, prevalența infecțiilor oncogene cu HPV, veruci genitale, teste de screening și leziuni precanceroase), posibile efecte adverse și rezultate pe termen lung. OMS recomandă urmărirea pe termen lung (de exemplu, timp de 10 ani) a nivelurilor de anticorpi din cohorte vaccinate (OMS 2006).

Pentru evenimente adverse, definițiile standard sunt furnizate de OMS (OMS 2005). Standarde privind ratele acceptabile de pierderi (waste) ale vaccinurilor au fost, de asemenea, stabilite de către OMS (OMS 2003).

A existat o mare variație a pregătirii implementării programelor de vaccinare performante în statele membre ale UE. Țările cu resurse limitate ar putea beneficia în mod deosebit de vaccinarea împotriva HPV, dar există probleme în identificarea modelelor de lucruri sustenabile. În planificarea și modificarea programelor și a politicilor de vaccinare, trebuie să fie analizate în mod adecvat aspectele economico-sanitare, ținându-se cont de condițiile locale. În plus, pe lângă planificarea vaccinării împotriva HPV, este esențial să fie incluse strategii complementare de prevenire, în special screeningul cancerului de col uterin.

Sprijinul părților interesate (stakeholders) este esențial pentru succesul oricărui program de vaccinare. Comunicarea efectivă pentru public și advocacy sunt esențiale pentru a ajunge la o acceptare ridicată și pentru a afecta favorabil percepțiile despre vaccin în populația vizată a copiilor și în special la părinții acestora. Cele mai de succes metode de comunicare și implementare a diferitelor aspecte ale programului pot fi pilotate în regiuni restrânse ale unei țări și apoi extinse la nivel național.

Tabel 3.1 Implementarea vaccinării HPV în țări din Uniunea Europeană, Islanda și Norvegia

Table 3.1: Overview of implementation of HPV vaccination in countries of the European Union, Iceland, and Norway

Country	Start date of routine HPV vaccination (No: no campaign)	Campaign: organized/ opportunistic	Target age for routine vaccination	Age range for catch-up vaccination	Cost: free (F)/ % cost reimbursed for routine and catch-up group	Coverage monitoring system in place? (Y/N)	Coverage of routine population (3 doses) (reporting year) C: birth cohort	Coverage of catch-up population (3 doses) (reporting year) C: birth cohort	Source
Austria	2006	Opportunistic	>9 ^a	-	0%	N	-	-	-
Belgium	2007	Opportunistic/organized (school-based) ^b	12–13	14–18	90%	Y	Opportunistic: (2009) C1995: 37% School-based (2011) C1998: 83%	Opportunistic: (2009) C1992: 69%	(Lefevre et al. 2011) ((ZG) Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid 2013) (Arbyn et al. 2012)
Bulgaria	2012	Organized (through health centres or primary-care providers)	12	-	F for routine; catch-up is opportunistic and not free of charge	-	-	-	(Poljak et al. 2013; Seme et al. 2013)
Croatia	No	-	-	-	-	-	-	-	(Seme et al. 2013)
Cyprus	No	-	-	-	-	-	-	-	
Czech Republic	2012	Organized (through health centres, paediatricians)	12–14 13–14	-	Covered by general health insurance for routine	Y	-	-	(Poljak et al. 2013; Seme et al. 2013)

Country	Start date of routine HPV vaccination (No: no campaign)	Campaign: organized/ opportunistic	Target age for routine vaccination	Age range for catch-up vaccination	Cost: free (F)/ % cost reimbursed for routine and catch-up group	Coverage monitoring system in place? (Y/N)	Coverage of routine population (3 doses) (reporting year) C: birth cohort	Coverage of catch-up population (3 doses) (reporting year) C: birth cohort	Source
Denmark	2009	Organized (through general practitioners)	12	13–17	F	Y	(2009) C1996: 79%	(2009) 81%	(Sander et al. 2012) (SSI - Statens Serum Institut 2013)
Estonia	No	-	-	-	-	-	-	-	-
Finland	2013	Organized (school-based)	11–12	13–15	F	Y	-	-	(Mannonen & Waller 2013)
France	2007	Opportunistic	11–14	15–20	65%	Y	(2008) C1994: 29%	-	(Fagot et al. 2011)
Germany	2007	Opportunistic	12–17	-	F	N	-	-	
Greece	2008	Opportunistic/ organized	12–15	-	F	N	-	-	
Hungary	No	-	-	-	-	-	-	-	
Iceland	2011	Organized (school-based)	12	13	F	Y	-	-	
Ireland	2010	Organized (school-based)	12–13	-	F	Y	-	-	
Italy	2007–2008	Organized (through public health centres)	11	14/15/16/17/24 ^c	F	Y	(2011) C1997: 66%	-	(Giambi 2012)

Country	Start date of routine HPV vaccination (No: no campaign)	Campaign: organized/ opportunistic	Target age for routine vaccination	Age range for catch-up vaccination	Cost: free (F)/ % cost reimbursed for routine and catch-up group	Coverage monitoring system in place? (Y/N)	Coverage of routine population (3 doses) (reporting year) C: birth cohort	Coverage of catch-up population (3 doses) (reporting year) C: birth cohort	Source
Latvia	2010	Organized (through public health centres)	12	-	F	Y	(2012) 53%	-	(Seme et al. 2013)
Lithuania	No	-	-	-	-	-	-	-	
Luxembourg	2008	Opportunistic	12–13	14–18	F	Y	(2009) 17% ^d	(2009) 29% ^d	(Dorleans et al. 2010)
Malta	2013	Organized (through health centres)	12	-	F	Y	(2013) 88%	-	(Farrugia Sant'Angelo, 2014)
Netherlands	2009	Organized (through public health centres)	12	13–16	F	Y	(2012) C1997: 56%	(2012) 58%	(van Lier et al. 2012)
Norway	2009	Organized (school-based)	12	-	F	Y	(2011) C1997: 63%	N/A	(Sander et al. 2012)
Poland	No	-	-	-	-	-	-	-	
Portugal	2008	Organized (through health centres)	13	17	F	Y	(2009) 81% ^d	(2009) 56% ^d	(Dorleans et al. 2010)
Romania	2009	Organized (school-based)	12	13–24	F	Y	-	-	-
Slovakia	No	-	-	-	-	-	-	-	-

Country	Start date of routine HPV vaccination (No: no campaign)	Campaign: organized/ opportunistic	Target age for routine vaccination	Age range for catch-up vaccination	Cost: free (F)/ % cost reimbursed for routine and catch-up group	Coverage monitoring system in place? (Y/N)	Coverage of routine population (3 doses) (reporting year) C: birth cohort	Coverage of catch-up population (3 doses) (reporting year) C: birth cohort	Source
Slovenia	2009	Organized (school-based)	11–12	-	F	Y	(2011) ^e 55%	-	(ECDC 2012)
Spain	2008	Organized (through public health centres/school-based)	11–14 ^f	-	F	Y	(2009) ^g 77%	-	(Limia & Pachon 2011)
Sweden	2012	Organized (school-based)	10–12	13–18 ^h	F	Y	(2013) ⁱ C2000–C2001: 82%	57%	(Folkhälsomyndigheten 2014)
United Kingdom	2008	Organized (school-based)	12–13	14–17	F	Y	80% ^d	32% ^d	(Dorleans et al. 2010)

^a Before onset of sexual activity, without upper age limit; boys also included.

^b Varies by region: organized, school-based since 2010 in the Flemish community and since 2012 in the French community; also, a national opportunistic system is in place for girls aged 12–18 years.

^c Target age depends on the region.

^d VENICE 2 survey; birth cohorts not specified.

^e Birth cohort not specified.

^f Varies by region.

^g By targeted birth cohort in each region.

^h Opportunistic, with co-payment.

ⁱ At least one-dose coverage reported. Cumulative vaccination percentage by birth cohort size in 2013, updated end of March 2014.

BIBLIOGRAFIE

Arbyn M, Antoine J, Magi M, Smailyte G, Stengrevics A, Suteu O, Valerianova Z, Bray F & Weiderpass E (2011). Trends in cervical cancer incidence and mortality in the Baltic countries, Bulgaria and Romania. *Int J Cancer*, vol. 128, no. 8, pp. 1899-1907

Arbyn M, de Sanjose S, Saraiya M, Sideri M, Palefsky J, Lacey C, Gillison M, Bruni L, Ronco G, Wentzensen N, Brotherton J, Qiao YL, Denny L, Bornstein J, Abramowitz L, Giuliano A, Tommasino M & Monsonego J (2012). EUROGIN 2011 roadmap on prevention and treatment of HPV-related disease. *Int J Cancer*, vol. 131, no. 9, pp. 1969-1982

Arbyn M, Raifu AO, Weiderpass E, Bray F & Anttila A (2009). Trends of cervical cancer mortality in the member states of the European Union. *Eur J Cancer*, vol. 45, no. 15, pp. 2640-2648

Arnheim-Dahlström L, Pasternak B, Svanström H, Sparén P & Hviid A (2013). Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. *BMJ* vol. 347, p.f5906

Baandrup L, Blomberg M, Dehlendorff C, Sand C, Andersen KK & Kjaer SK (2013). Significant decrease in the incidence of genital warts in young Danish women after implementation of a national human papillomavirus vaccination program, *Sex Transm Dis*. vol. 40, no. 2, pp. 130-135

Bach PB (2010). Gardasil: from bench, to bedside, to blunder. *Lancet*, vol. 375, no. 9719, pp. 963-964
Baussano I, Dillner J, Lazzarato F, Ronco G & Franceschi S (2014). Upscaling human papillomavirus vaccination in high-income countries: impact assessment based on transmission model, *Infect Agent Cancer*. vol. 9, no. 1, p. 4

Block SL, Brown DR, Chatterjee A, Gold MA, Sings HL, Meibohm A, Dana A, Haupt RM, Barr E, Tamms GM, Zhou H & Reisinger KS (2010). Clinical trial and post-licensure safety profile of a prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine. *Pediatr Infect Dis J*, vol.29, no. 2, pp. 95-101

Block SL, Nolan T, Sattle C et al. (2006). Comparison of the Immunogenicity and Reactogenicity of a Prophylactic Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, and 18) L1 Virus-Like Particle Vaccine in Male and Female Adolescents and Young Adult Women. *Pediatrics* vol. 118, pp. 2135-2145

Bonanni P, Cohet C, Kjaer SK, Latham NB, Lambert PH, Reisinger K & Haupt RM (2010). A summary of the post-licensure surveillance initiatives for GARDASIL/SILGARD. *Vaccine*, vol. 28, no. 30, pp. 4719-4730

Brabin L, Roberts SA, Stretch R, Baxter D, Chambers G, Kitchener H & McCann R (2008). Uptake of first two doses of human papillomavirus vaccine by adolescent schoolgirls in Manchester: prospective cohort study. *BMJ*, vol. 336, no. 7652, pp. 1056-1058

Brisson M, van de Velde N, Franco EL, Drolet M & Boily MC (2011). Incremental impact of adding boys to current human papillomavirus vaccination programs: role of herd immunity. *J Infect Dis*, vol. 204, no. 3, pp. 372-376

Brotherton JM, Fridman M, May CL, Chappell G, Saville AM & Gertig DM (2011). Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. *Lancet*, vol. 377, no. 9783, pp. 2085-2092

Castellsague X, Munoz N, Pitisuttithum P, Ferris D, Monsonogo J, Ault K, Luna J, Myers E, Mallery S, Bautista OM, Bryan J, Vuocolo S, Haupt RM & Saah A (2011). End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. *Br J Cancer*, vol. 105, no. 1, pp. 28-37

CDC (2009). National, state, and local area vaccination coverage among adolescents aged 13-17 years - United States, 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, vol. 58, no. 36, pp. 997-1001

CDC (2010). Centers for Disease Control and Prevention. National Immunization Survey-Teen: A User's Guide for the 2010 Public-Use Data File. Available from (accessed 04/06/2014): ftp://ftp.cdc.gov/pub/health_statistics/nchs/dataset_documentation/nis/nisteenpuf10_dug.pdf

CDC (2011a). National and state vaccination coverage among adolescents aged 13 through 17 years-- United States, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, vol. 60, no. 33, pp. 1117-1123

CDC (2011b). Recommendations on the use of quadrivalent human papillomavirus vaccine in males-- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 2011, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, vol. 60, no. 50, pp. 1705-1708

Chao C, Klein NP, Velicer CM, Sy LS, Slezak JM, Takhar H, Ackerson B, Cheetham TC, Hansen J, Deosaransingh K, Emery M, Liaw KL & Jacobsen SJ (2012). Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. *J Intern Med*, vol. 271, no. 2, pp. 193-203

Chief Medical Officer CNOaCPOL. (2008). Introduction of Human Papillomavirus vaccine into the national immunization programme. Department of Health. 2nd May 2008. Available from (accessed 17/09/2014):

http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20130107105354/http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Lettersandcirculars/Professionalletters/Chiefmedicalofficerletters/DH_084542

Couto E, Sæterdal I, Lene Kristine Juvet LK & Klemp M (2014). HPV catch-up vaccination of youngwomen: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*, vol. 14, pp. 867. Available from (accessed 16/03/2015): <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/14/867>

Dana A, Buchanan KM, Goss MA, Seminack MM, Shields KE, Korn S, Cunningham ML & Haupt RM (2009). Pregnancy outcomes from the pregnancy registry of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine. *Obstet Gynecol*, vol. 114, no. 6, pp. 1170-1178

Desai S, Soldan K, White J, Sheridan A & Gill ON (2010). Human papillomavirus vaccine coverage. *Lancet*, vol. 376, no. 9738, pp. 328-329

Donovan B, Franklin N, Guy R, Grulich AE, Regan DG, Ali H, Wand H & Fairley CK (2011). Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data. *Lancet Infect Dis*, vol. 11, no. 1, pp. 39-44

Dorleans F, Giambi C, Dematte L, Cotter S, Stefanoff P, Mereckiene J, O'Flanagan D, Lopalco PL, D'Ancona F & Levy-Bruhl D (2010). The current state of introduction of human papillomavirus vaccination into national immunisation schedules in Europe: first results of the VENICE2 2010 survey. *Euro Surveill*, vol. 15, no. 47,

ECDC (2008). European Centre for Disease Prevention and Control. Guidance for the introduction of HPV vaccines in EU countries. Stockholm, ECDC, January 2008. Available from (accessed 04/06/2014): <http://www.epinorth.org/dav/15064c8958.pdf>

ECDC (2012). European Centre for Disease Prevention and Control. Introduction of HPV vaccines in EU countries - an update. Stockholm. Available from (accessed 10/04/2015): http://ecdc.europa.eu/en/publications/publications/20120905_gui_hpv_vaccine_update.pdf

EMA (2014a). European Medicines Agency. Cervarix. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. EMA/620356/2012. Available from (accessed: 10/04/2015): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000721/WC500024639.pdf

EMA (2014b). European Medicines Agency. Gardasil. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. EMA/391688/2012. Available from (accessed 10/04/2015): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000703/WC500021147.pdf

Fagot JP, Boutrelle A, Ricordeau P, Weill A & Allemand H (2011). HPV vaccination in France: uptake, costs and issues for the National Health Insurance. *Vaccine*, vol. 29, no. 19, pp. 3610-3616

Farrugia Sant'Angelo V (2014). Medical Co-ordinator of Primary Child Health and National Immunisation Service, Primary Health Directorate, Malta. Personal communication, June 2014.

Folkhälsomyndigheten (2014). Statistik för HPV-vaccinationer - andel vaccinerade flickor till och med 14-03-31. Available from (accessed 27/06/2014): <http://www.folkhalsomyndigheten.se/documents/smittskydd-sjukdomar/vaccinationer/HPV-vaccinationstatistik140331.pdf>

FUTURE II Study Group (2007). Prophylactic efficacy of a quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in women with virological evidence of HPV infection. *J Infect Dis*, vol. 196, no. 10, pp. 1438-1446

Gee J, Naleway A, Shui I, Baggs J, Yin R, Li R, Kulldorff M, Lewis E, Fireman B, Daley MF, Klein NP & Weintraub ES (2011). Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine: findings from the Vaccine Safety Datalink. *Vaccine*, vol. 29, no. 46, pp. 8279-8284

Giambi C (2012). Stato di avanzamento della campagna vaccinale per l'HPV: dati di copertura vaccinale al 30/06/2012 – Rapporto Semestrale. Reparto di Epidemiologia di Malattie Infettive del CNESPS, Istituto Superiore di Sanità. Available from (accessed 04/06/2014): http://www.epicentro.iss.it/problemi/hpv/pdf/Aggiornamento_HPВ_30062012_validato.pdf

Giuliano AR, Lazcano-Ponce E, Villa L, Nolan T, Marchant C, Radley D, Golm G, McCarroll K, Yu J, Esser MT, Vuocolo SC & Barr E (2007). Impact of baseline covariates on the immunogenicity of a quadrivalent (types 6, 11, 16, and 18) human papillomavirus virus-like-particle vaccine. *J Infect Dis*, vol. 196, no. 8, pp. 1153-1162

Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED, Jr., Penny ME, Aranda C, Vardas E, Moi H, Jessen H, Hillman R, Chang YH, Ferris D, Rouleau D, Bryan J, Marshall JB, Vuocolo S, Barr E, Radley D, Haupt

RM & Guris D (2011). Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *N Engl J Med*, vol. 364, no. 5, pp. 401-411

Goldie SJ, Kim JJ, Kobus K, Goldhaber-Fiebert JD, Salomon J, O'shea MK, Xavier BF, de Sanjose S & Franco EL (2007). Cost-effectiveness of HPV 16, 18 vaccination in Brazil. *Vaccine*, vol. 25, no. 33, pp. 6257-6270

Herrero R, Hildesheim A, Rodríguez AC, Wacholder S, Bratti C, Solomon D, et al. (2008). Rationale and design of a community-based double-blind randomized clinical trial of an HPV 16 and 18 vaccine in Guanacaste, Costa Rica. *Vaccine*, vol. 26, no. 37, pp. 4795-808.

Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, Rodriguez AC, Solomon D, Bratti MC, Schiller JT, Gonzalez P, Dubin G, Porras C, Jimenez SE & Lowy DR (2007). Effect of human papillomavirus 1./18 L1 viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial, *JAMA*, vol. 298, no. 7, pp. 743-753

HPA (2010). Health Protection Agency. Vaccine in pregnancy surveillance. Available from (accessed 04/06/2014): <http://www.hpa.org.uk/webw/HPAweb&Page&HPAwebAutoListName/Page/1221202947595?p=1221202947595>

IAP (2013). Immunise Australia Program - Human Papillomavirus. Available from (accessed 04/06/2014): <http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/immunise-hpv>

IARC (2007). Human papillomaviruses. Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans, IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum, vol. 90, p. 1

JCVI (2008). Joint Committee on Vaccination and Immunisation. JCVI statement on Human papillomavirus vaccines to protect against cervical cancer. 18th July 2008. Available from (accessed 05/06/2014):

http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20130107105354/http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@ab/documents/digitalasset/dh_094739.pdf

Kahn JA, Brown DR, Ding L, Widdice LE, Shew ML, Glynn S & Bernstein DI (2012). Vaccine-type human papillomavirus and evidence of herd protection after vaccine introduction. *Pediatrics*, vol. 130, no. 2, pp. e249-e256

Lefevere E, Hens N, Theeten H, Van den Bosch K, Beutels P, De Smet F & Van Damme P (2011). Like mother, like daughter? Mother's history of cervical cancer screening and daughter's Human

Papillomavirus vaccine uptake in Flanders (Belgium). *Vaccine*, vol. 29, no. 46, pp. 8390-8396 Lehtinen M, Apter D, Dubin G, Kosunen E, Isaksson R, Korpivaara EL, Kyhä-Österlund L, Lunnas T, Luostarinen T, Niemi L, Palmroth J, Petäjä T, Rekonen S, Salmivesi S, Siitari-Mattila M, Svartsjö S, Tuomivaara L, Vilkki M, Pukkala E & Paavonen J (2006). Enrolment of 22,000 adolescent women to cancer registry follow-up for long-term human papillomavirus vaccine efficacy: guarding against guessing. *Int J STD AIDS*, vol. 17, no. 8, pp. 517-521

Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, Jaisamrarn U, Garland SM, Castellsague X, Skinner SR, Apter D, Naud P, Salmeron J, Chow SN, Kitchener H, Teixeira JC, Hedrick J, Limson G, Szarewski A, Romanowski B, Aoki FY, Schwarz TF, Poppe WA, de Carvalho NS, Germar MJ, Peters K, Mindel A, De Sutter P, Bosch FX, David MP, Descamps D, Struyf F & Dubin G (2012). Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-ofstudy analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol*, vol. 13, no. 1, pp. 89-99

Limia A & Pachon I (2011). Coverage of human papillomavirus vaccination during the first year of its introduction in Spain, *Euro Surveill*, vol. 16, no. 21. Available from (accessed 17/09/2014): <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19873>

Lu B, Kumar A, Castellsagué X & Giuliano AR (2011). Efficacy and Safety of Prophylactic Vaccines against Cervical HPV Infection and Diseases among Women: A Systematic Review & Meta-Analysis. *BMC Infect Dis* vol. 11, 13. doi: 10.1186/1471-2334-11-13

Malagón T, Drolet M, Boily MC, Franco EL, Jit M, Brisson J & Brisson M (2012). Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*; vol. 12, pp. 781–89

Mannonen P & Waller M (2013). HPV vaccinations for girls to start in November. Available from (accessed 27/06/2014): <http://www.finlandtimes.fi/opinion/2013/10/19/2864/HPV-vaccinations-for-girls-to-start-in-November>

MHRA (2012). Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Cervarix HPV vaccine: update on UK safety experience at end of 4 years use in the HPV routine immunisation programme. MHRA

Public Assessment Report. December 2012. Available from (accessed 05/06/2014): <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con213228.pdf>,

Muñoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Brown DR, Koutsky LA, Tay EH, Garcia PJ, Ault KA, Garland SM, Leodolter S, Olsson SE, Tang GW, Ferris DG, Paavonen J, Steben M, Bosch FX, Dillner J, Huh WK, Joura EA, Kurman RJ, Majewski S, Myers ER, Villa LL, Taddeo FJ, Roberts C, Tadesse A, Bryan JT, Lupinacci LC, Giacoletti KE, Sings HL, James MK, Hesley TM, Barr E & Haupt RM (2010). Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Natl Cancer Inst*, vol. 102, no. 5, pp. 325-339

Muñoz N, Manalastas R, Jr., Pitisuttithum P, Tresukosol D, Monsonogo J, Ault K, Clavel C, Luna J, Myers E, Hood S, Bautista O, Bryan J, Taddeo FJ, Esser MT, Vuocolo S, Haupt RM, Barr E & Saah A (2009). Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet*, vol. 373, no. 9679, pp. 1949-1957

NACI (2012). National Advisory Committee on Immunization. Update on Human Papillomavirus (HPV) Vaccines. An Advisory Committee Statement. *Canada Communicable Disease Report Volume 38, ACS-1*; ISSN 1481-8531. Available from (accessed 05/06/2014): <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/12vol38/acs-dcc-1/assets/pdf/12vol-38-acs-dcc-1-eng.pdf>

Nicula FA, Anttila A, Neamtiu L, Primic-Žakelj M, Tachezy R, Chil A, Grce M & Kesić V (2009). Challenges in starting organised screening programmes for cervical cancer in the new member states of the European Union. *Eur J Cancer*, vol. 45, no. 15, pp. 2679-2684

Olsson SE, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Brown DR, Koutsky LA, Tay EH, Garcia P, Ault KA, Garland SM, Leodolter S, Tang GW, Ferris DG, Paavonen J, Lehtinen M, Steben M, Bosch FX, Dillner J, Joura EA, Majewski S, Muñoz N, Myers ER, Villa LL, Taddeo FJ, Roberts C, Tadesse A, Bryan J, Maansson R, Vuocolo S, Hesley TM, Saah A, Barr E & Haupt RM (2009). Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type HPV infection. *Hum Vaccin*, vol. 5, no. 10, pp. 696-704

Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira ED, Jr., Aranda C, Jessen H, Hillman R, Ferris D, Coutlee F, Stoler MH, Marshall JB, Radley D, Vuocolo S, Haupt RM, Guris D & Garner EI (2011). HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med*, vol. 365, no. 17, pp. 1576-1585

PBAC (2011). Pharmaceutical Benefits Advisory Committee November 2011 PBAC meeting outcomes - positive recommendations. Department of Health and Ageing, Commonwealth of Australia. Available from (accessed 10/06/2014): <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2011-11/positiverecommendations>

Pedersen C, Breindahl M, Aggarwal N, Berglund J, Oroszlán G, Silfverdal SA, Szüts P, O'Mahony M, David MP, Dobbelaere K, Dubin G & Descamps D (2012). Randomized trial: immunogenicity and safety of coadministered human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and combined hepatitis A and B vaccine in girls. *J Adolesc Health*, vol. 50, no. 1, pp. 38-46

Pedersen C, Petäjä T, Strauss G, et al. (2007). Immunization of Early Adolescent Females with Human Papillomavirus Type 16 and 18 L1 Virus-Like Particle Vaccine Containing AS04 Adjuvant. *Journal of Adolescent Health*, vol. 40, no. 6, pp. 564–571

Poljak M, Seme K, Maver PJ, Kocjan BJ, Cuschieri KS, Rogovskaya SI, Arbyn M & Syrjänen S (2013). Human papillomavirus prevalence and type-distribution, cervical cancer screening practices and current status of vaccination implementation in Central and Eastern Europe. *Vaccine*, vol. 31 Suppl 7, pp. H59-H70

Reeve C, De La Rue S, Pashen D, Culpan M & Cheffins T (2008). School-based vaccinations delivered by general practice in rural north Queensland: an evaluation of a new human papilloma virus vaccination program. *Commun Dis Intell Q Rep*, vol. 32, no. 1, pp. 94-98

Reisinger KS, Block SL, Lazcano-Ponce E, Samakoses R, Esser MT, Erick J, Puchalski D, Giacoletti KE, Sings HL, Lukac S, Alvarez FB & Barr E (2007). Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J*, vol. 26, no. 3, pp. 201-209

Republic of France (2014). Plan Cancer 2014-2019. Guérir et prévenir les cancers: Donnons les mêmes chances à tous, partout en France. [Third French National Cancer Plan for 2014-2019, launched 4 February 2014, in French]. Available from (accessed 13/04/2015): <http://www.e-cancer.fr/publications/93-plan-cancer/762-plan-cancer-2014-2019>

Rodríguez AC, Solomon D, Herrero R, Hildesheim A, González P, Wacholder S, et al. (2013). Impact of human papillomavirus vaccination on cervical cytology screening, colposcopy, and treatment. *Am J Epidemiol*, vol. 178, no. 5, pp. 752-60

Sander BB, Rebolj M, Valentiner-Branth P & Lynge E (2012). Introduction of human papillomavirus vaccination in Nordic countries. *Vaccine*, vol. 30, no. 8, pp. 1425-1433

Schwarz TF, Spaczynski M, Schneider A, Wysocki J, Galaj A, Schulze K, Poncelet SM, Catteau G, Thomas F & Descamps D (2011). Persistence of immune response to HPV-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine in women aged 15-55 years. *Hum Vaccin*, vol. 7, no. 9, pp. 958-965

Seme K, Maver PJ, Korać T, Canton A, Částková J, Dimitrov G, Filippova I, Hudecová H, Iljazović E, Kaić B, Kesić V, Kuprevičienė N, Laušević D, Molnár Z, Perevoščikovs J, Spaczynski M, Stefanova V, Učakar V & Poljak M (2013). Current status of human papillomavirus vaccination implementation in central and eastern Europe. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*, vol. 22, no. 1, pp. 21-25

Sheridan A & White JL (2011). Annual HPV vaccine coverage in England in 2009/2010 Department of Health 2011. Available from (accessed 10/06/2014): https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/215800/dh_123826.pdf

Sheridan A, White JL, Barlow T & Soldan K (2010). Annual HPV vaccine uptake in England: 2008/2009. Department of Health. 1st Feb 2010. Available from (accessed 10/06/2014): http://vaccine-safety-training.org/tl_files/vs/pdf/UKDH_AR.pdf

Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, Woo EJ, Hua W, Sutherland A, Izurieta HS, Ball R, Miller N, Braun M, Markowitz LE & Iskander J (2009). Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA*, vol. 302, no. 7, pp. 750-757

SSI - Statens Serum Institut (2013). The Danish State Serum Institute. HPV Vaccination – acceptance 2012. EPI-NYT week 20 – 2013. Available from (accessed 10/06/2014): <http://www.ssi.dk/Aktuelt/Nyhedsbreve/EPI-NYT/2013/Uge%2020-%202013.aspx>

Sow PS, Watson-Jones D, Kiviat N, Changalucha J, Mbaye KD, Brown J, Bousso K, Kavishe B, Andreasen A, Toure M, Kapiga S, Mayaud P, Hayes R, Lebacqz M, Herazeh M, Thomas F & Descamps D (2013). Safety and Immunogenicity of Human Papillomavirus-16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine: A Randomized Trial in 10–25-Year-Old HIV-Seronegative African Girls and Young Women. *J Infect Dis*, vol. 207, no. 11, pp. 1753-63

Szarewski A, Poppe WA, Skinner SR, Wheeler CM, Paavonen J, Naud P, Salmeron J, Chow SN, Apter D, Kitchener H, Castellsague X, Teixeira JC, Hedrick J, Jaisamrarn U, Limson G, Garland S, Romanowski B, Aoki FY, Schwarz TF, Bosch FX, Harper DM, Hardt K, Zahaf T, Descamps D, Struyf F, Lehtinen M & Dubin G (2012). Efficacy of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women aged 15-25 years with and without serological evidence of previous exposure to HPV-16/18. *Int J Cancer*, vol. 131, no. 1, pp. 106-116

Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM, Skinner SR, Cummins E, Liu B, Bateson D, McNamee K, Garefalakis M & Garland SM (2012). Fall in human papillomavirus prevalence following a national vaccination program. *J Infect Dis*, vol. 206, no. 11, pp. 1645-1651

Taira AV, Neukermans CP & Sanders GD (2004). Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerg Infect Dis*, vol. 10, no. 11, pp. 1915-1923

TGA (2011). Therapeutic Goods Administration. Australian Public Assessment Report for Human Papillomavirus Vaccine Types 16 and 18 (recombinant, AS04 adjuvanted). June 2011. TGA, Department of Health and Ageing. Available from (downloaded 10/06/2014): <https://www.tga.gov.au/file/842/download>

Tsu V, Murray M & Franceschi S (2012). Human papillomavirus vaccination in low-resource countries: lack of evidence to support vaccinating sexually active women. *Br J Cancer*, vol. 107, no. 9, pp. 1445-1450 van de Vooren K, Curto A, Garattini L (2014). Pricing of forthcoming therapies for hepatitis C in Europe: beyond cost-effectiveness? *Eur J Health Econ*. doi: 10.1007/s10198-014-0653-x van Lier EA, Oomen PJ, Giesbers H, Drijfhout IH, de Hoogh PAAM & de Melker HE (2012). Vaccinatiegraad

Rijksvaccinatieprogramma Nederland Verslagjaar 2012. Available from (accessed 10/06/2014): <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/201001001.pdf>

Vanagas G, Padaiga Z, Kurtinaitis J & Logminiene Z (2010). Cost-effectiveness of 12- and 15-year-old girls' human papillomavirus 16/18 population-based vaccination programmes in Lithuania, *Scand J Public Health*, vol. 38, no. 6, pp. 639-647

Verstraeten T, Descamps D, David MP, Zahaf T, Hardt K, Izurieta P, Dubin G & Breuer T (2008). Analysis of adverse events of potential autoimmune aetiology in a large integrated safety database of AS04 adjuvanted vaccines. *Vaccine*, vol. 26, no. 51, pp. 6630–6638

Watson M, Shaw D, Molchanoff L & McInnes C (2009). Challenges, lessons learned and results following the implementation of a human papilloma virus school vaccination program in South Australia. *Aust NZ J Public Health*, vol. 33, no. 4, pp. 365-370

Westra TA, Rozenbaum MH, Rogoza RM, Nijman HW, Daemen T, Postma MJ & Wilschut JC (2011). Until which age should women be vaccinated against HPV infection? Recommendation based on costeffectiveness analyses. *J Infect Dis*, vol. 204, no. 3, pp. 377-384

White J & Das S (2012). Annual HPV vaccine coverage in England in 2010/2011. Department of Health, March 2012. Available from (accessed 10/06/2014): http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20120503082524/https://www.wp.dh.gov.uk/immunisation/files/2012/04/120319_HPV_UptakeReport2010-11-revised_acc.pdf

WHO (2003). Monitoring vaccine wastage at country level. Guidelines for programme managers. WHO/V&B/03.18. Geneva. Available from (accessed 12/06/2014): http://www.spc.int/phs/pphsn/outbreak/Vaccine_Management/WHOMonitoring_Vaccine_Wastage_at_the_Country_Level.pdf

WHO (2005). World Health Organization. Adverse Events Following Immunization (AEFI): Causality Assessment. WHO/Department of Immunization, Vaccines and Biologicals. Geneva: WHO; 2005. Available from (accessed 12/06/2014): http://whqlibdoc.who.int/aide-memoire/a87773_eng.pdf

WHO (2006). Guidelines to assure the quality, safety and efficacy of recombinant human papillomavirus virus-like particle vaccines. Geneva, 2006. WHO/BS/06.2050. Available from (accessed 12/06/2014): http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/human_papillomavirus/HPVg%20Final%20OBS%202050%20.pdf,

WHO. (2008). Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Background Paper. Available from (accessed 17/09/2014): http://www.who.int/immunization/documents/HPVBGpaper_final_03_04_2009.pdf

WHO (2009a). Global Advisory Committee on Vaccine Safety, report of meeting held 17-18 June 2009. *Wkly Epidemiol Rec*, vol. 84, no. 32, pp. 325-332

WHO (2009b). Human papillomavirus vaccines. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*, vol. 84, no. 15, pp. 118-131

WHO (2010). Monitoring the coverage and impact of human papillomavirus vaccine - report of WHO meeting, November 2009. Wkly Epidemiol Rec, vol. 85, no. 25, pp. 237-243

WHO (2014a). Global Advisory Committee on Vaccine Safety, report of meeting held 11-12 December 2013. Wkly Epidemiol Rec, vol. 89, no. 7, pp. 53-60

WHO (2014b). Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, October 2014. Wkly Epidemiol Rec, vol. 89, no. 43, pp. 465-491

(ZG) Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid (2013). Flemish Agency for Care and Health. HPV – Vaccinatie. Available from (accessed 10/06/2014): <http://zorg-en-gezondheid.be/HPV/>

ANEXA 1 – EVALUAREA EVIDENȚELOR

Intrebări clinice, componente PICOS, rezultate și concluzii

Intrebarea clinica nr 1

Este vaccinarea HPV eficientă și sigură?

P: Fete sau tinere femei HPV negative la momentul vaccinării (ATP sau cohorte naive)

I: vaccinare HPV

C: Grup control nevaccinat

O1: Neoplazie Intraepitelialcervicală (CIN) grad 2-3 confirmat histologic, Adenocarcinom in situ (AIS), și Carcinom cervical (asociat sau nu cu tipurile HPV incluse în vaccin)

O2: Infecția cervicală persistentă cu HPV oncogen (tipurile din vaccin sau alte tipuri oncogene)

O3: Apariția efectelor adverse pe termen scurt sau lung dovedite sau nu a fi legate direct de vaccinare

S: Studii clinice randomizate (SCR/RCT), review ale RTC

Rezultate: Cea mai recentă recenzie sistematică de înaltă calitate (Lu și colab., 2011) a fost luată în considerare pentru eficacitate și siguranță; recenzia de calitate medie a lui Malagon et al. (2012) pentru protecție încrucișată și recenzia de calitate scăzută de Verstraeten et al. (2008) pentru evenimente adverse legate de adjuvantul AS04. În plus, Studiul vaccinului din Costa Rica (Herrero et al. 2008, Rodríguez și colab. 2013) a fost luat în considerare pentru eficacitate și siguranță. Rapoartele Comitetului consultativ global privind siguranța vaccinurilor (OMS 2009a, 2014a) au fost luate în considerare pentru siguranță. Rapoarte ale Agenției Europene pentru Medicină²⁹ și a Organizației Mondiale a Sănătății (OMS 2009b) au fost luate în considerare pentru eficacitate și siguranță.

Lu și colab. (2011) a inclus 7 studii care au înrolat 44142 de femei. Participantele eligibile erau femei, care nu erau gravide, cu vârste cuprinse între 15 și 44 de ani, care au avut 6 sau mai puțini parteneri sexuali pe parcursul vieții și fără antecedente de frotiu Papanicolau anormal. Vârsta medie a fost de aproximativ 20 de ani, cu excepția unui singur studiu în care a fost de 34 de ani. Studiile au studiat vaccinul bivalent (care conține HPV 16 și 18 VLP) (2 studii); monovalent (care conține HPV 16 VLP) (1 studiu) și vaccin tetravalent (care conține HPV 6, 11, 16 și 18 VLP) (4 studii). Toate studiile au utilizat placebo ca comparator, cu excepția a două în care tot sau o parte din grupul de control a primit vaccin anti hepatită A sau placebo plus vaccinul împotriva hepatitei B. Obiectivul principal pentru eficacitate a fost CIN2 +. Participantele au fost testate pentru ADN HPV la fiecare 6 luni și pentru anomalii citologice la fiecare 6 sau 12 luni. Durata studiilor a variat de la 26 la 60 de luni. Rezultatele sunt raportate în tabelele de mai jos.

Eficacitate

	<u>CIN 2+ associated with HPV16</u>	CIN 2+ associated with HPV18	<u>CIN 1+ associated with HPV16</u>	CIN 1+ associated with HPV18	<u>CIN 2+ associated with HPV 31/33/45/52/58</u>
Intention to treat	4 trials 28639 participants, RR=0.47 (95% CI:0.36-0.61)	3 trials, 28053 participants, RR=0.16 (95%CI:0.08-0.34)	4 trials, 21891 participants, RR=0.43 (95% CI:0.33-0.58)	3 trials, 20885 participants, RR=0.22 (95%CI:0.10-0.44)	3 trials, 34476 participants, RR=0.79 (95% CI:0.67-0.92)
Per protocol	3 trials, 22940 participants, RR=0.04 (95% CI:0.01-0.11)	2 trials, 23565 participants, RR=0.10 (95% CI:0.03-0.38)	2 trials, 5240 participants, RR=0.02 (95% CI:0.00-0.11)	1 trial, 4222 participants, RR=0.02 (95%	3 trials, 25011 participants, RR=0.10 (95% CI:0.03-0.38)

	<u>Persistent HPV 16 infection ≥ 6 months</u>	<u>Persistent HPV 18 infection ≥ 6 months</u>	<u>Persistent infection with HPV 31,33,45,52 and/or 58 ≥ 6 months</u>
Intention to treat	2 trials, 11964 participants, RR=0.15 (95% CI:0.10-0.23)	2 trials, 12948 participants, RR=0.24 (95% CI:0.14-0.42)	2 trials, 20524 participants, RR=0.77 (95% CI:0.72-0.83)
Per protocol	3 trials, 14485 participants, RR=0.06 (95% CI:0.04-0.09)	2 trials, 14008 participants, RR=0.05 (95% CI:0.03-0.09)	2 trials, 17372 participants, RR=0.72 (95% CI:0.65-0.79)

În studiul de vaccin din Costa Rica, în timpul urmăririi de 4 ani în rândul celor 2284 de femei cu vârsta cuprinsă între 18-25 ani fără nicio dovadă de expunere anterioară la HPV, 2,5% în brațul HPV și 4,8% în brațul de control au fost diagnosticate cu HSIL, rezultând o reducere relativă de 49,2% (IC 95% 20,3, 68,1). Pentru ASC-SUA / LSIL cifrele corespunzătoare au fost 17,2%, 21,0% și 18,1% (95% CI 1,09, 32,2) (Herrero și colab. 2008, Rodríguez și colab. 2013).

Siguranța

Durerea la locul injecției a fost cel mai frecvent raportat efect advers (EA) cuprinsă între 83,0 - 93,4% din grupurile vaccinate. Durerea de cap și oboseala au fost cele mai frecvente EA sistemice legate de vaccin observate în aproximativ 50-60% din toți participanții. EA grave care au fost considerate a fi legate de injecție au inclus bronhospasm, gastroenterită, cefalee,

hipertensiune arterială, durere la locul injecției, reducerea mișcării articulației la locul injecției, hipersensibilitate la injecție, frisoane, cefalee și febră. În rândul studiilor care au raportat EA grave legate de vaccin, rata evenimentului a variat de la 0-0,1%. În general, în studiile care au comparat grupuri vaccinate cu grup ne-vaccinate, Nu au fost notate diferențe semnificative între grupurile experimentale și cele de control în incidența evenimentelor adverse grave: RR comun (toate studiile, 43856 participanți): 1,00 (IC 95%: 0,91-1,09) sau evenimente adverse grave legate de injecție: RR combinate (toate studiile, 43856 participanți): 1,82 (CI 95%: 0,79-4.20) (Lu și colab. 2011). Verstraeten și colab. 2008 a inclus 18 studii de fază II și faza III comparativ cu vaccinarea HPV 16/18 cu și fără adjuvanți AS04 pentru incidența evenimentelor adverse de etiologie potențial autoimună.

Pooled RR (AS04/no AS04) of autoimmune events (N=39160)

At least one AE=0.92 (95% CI 0.70-1.22)

Neuroinflammatory overall=0.67 (95% CI 0.006-5.82)

Gastrointestinal overall=0.97 (95% CI 0.37-2.43)

Musculoskeletal overall=1.24 (95% CI 0.62-2.47)

Skin disorders overall=0.92 (95% CI 0.37-2.24)

Thyroid disease overall=0.85 (95% CI 0.57-1.25)

Other overall=0.88 (95% CI 0.28-2.64)

Eficacitatea protecției încrucișate a vaccinului bivalent (HPV 16 și 18) și a vaccinului tetravalent (HPV 6, 11, 16, și 18) împotriva tip HPV-urilor ne incluse în vaccin

Două studii clinice (VIITURA I și II) a vaccinului tetravalent și trei studii (PATRICIA, HPV007 și HPV-023) a vaccinului bivalent au fost incluse în recenzie de Malagon și colab. 2012. Analiza celor mai multe populații comparabile (combinat cu datele FUTURII I / II față de PATRICIA) au sugerat că estimările eficacității de protecție încrucișată a vaccinului împotriva infecțiilor și leziunilor asociate cu HPV 31, 33 și 45 au fost de obicei mai mari pentru vaccinul bivalent decât pentru vaccinul tetravalent.

Infecție persistentă cu HPV 31:

- Vaccin bivalent: reducerea riscului relativ (RRR) = 77,1% [IC 95% 67,2 până la 84,4]
- Vaccin tetravalent: RRR 46,2% [IC 95% 15,3 până la 66,4]; p = 0,003

Infecție persistentă cu HPV 45

- Vaccin bivalent: RRR = 79,0% [IC 95% 61,3 până la 89,4]
- Vaccin tetravalent: RRR = 7,8% [IC 95% - 67,0 până la 49,3]; p = 0,0003

CIN gradul 2 sau leziune mai severă asociată cu HPV 33

- Vaccinul bivalent RRR = 82,3% [IC 95% de la 53,4 la 94,7]
- Vaccin tetravalent: RRR = 24,0% [IC 95% - 71,2-2 67,2]; p = 0,02)

CIN gradul 2 sau leziune mai severă asociată cu HPV 45

- Vaccin bivalent: RRR = 100% [IC 95% 41,7 până la 100]
- Vaccin tetravalent: RRR = -51,9% [IC 95% -1717,8,82,6]; p = 0,04).

Concluzii:

Vaccinurile HPV sunt eficiente?

Vaccinurile profilactice HPV bazate pe VLP sunt extrem de eficiente în prevenirea infecțiilor persistente și afecțiunilor colului uterin (CIN1-CIN3 și adenocarcinom in situ) asociate cu tipurile de HPV vaccinale în rândul adulților tineri de sex feminin. Vaccinurile sunt sigure și sunt în general bine tolerate (I). Întrebări legate de eficacitatea pe termen lung încă nu au fost rezolvate.

Vaccinarea HPV este sigură?

Nu există diferențe semnificative între grupurile experimentale și cele de control în incidența evenimentelor adverse grave notate în studiile incluse, care au comparat grup vaccin cu grup fără vaccin (I).

Întrebarea clinică 2

La ce vârstă este cel mai bun răspuns imun la vaccinare?

P: fete sau femei cu vârste diferite la momentul vaccinării: 9-11, fete de 12-13 ani sau fete și femei mai mari

I: vaccinare împotriva HPV (3 doze)

C: Grup de control nevaccinat

O: nivel de anticorpi HPV

S: studii clinice randomizate (SCR/RTC) , Recenzii despre SCR/RTC

Rezultate: O analiză a bazei de date de imunogenicitate combinată a studiilor de fază 2/3 depuse la agențiile de reglementare, inclusiv date de la 12343 subiecți cu vârsta cuprinsă între 9 și 26 de ani au descoperit că vârsta la vaccinare a fost invers proporțională cu răspunsul anti-HPV indus de vaccin (Giuliano et al. 2007). 3 studii prospective au comparat răspunsul imun la vaccinare

între fete adolescente mic și femeii tinere (10-14 sau 10-15 vs 15-25 sau 16-23 ani). Ambele grupe de vârstă au obținut seroconversie pentru HPV 16 și 18 de cel puțin 99% și titrul mediu geometric (GMT) măsurat la 1 lună după finalizarea regimului de vaccinare a fost de 1,7-2 ori mai mare la grupa de vârstă mai tânără (Block et al.2006, Pedersen și colab. 2007, Sow și colab. 2013).

Concluzie: Răspunsul imunogen la vaccinare la fetele adolescente timpurii (10-15 ani) nu este inferior față de cel al femeilor tinere (15-25 de ani). Vaccinarea împotriva HPV în perioada adolescenței timpurii este foarte imunogenă (I).

Întrebarea clinică 3

Care sunt factorii determinanți ai programelor de vaccinare împotriva HPV?

P: Fetele de vârstă țintă a vaccinării și **catch-up** pentru vaccinarea HPV

I: Programele de vaccinare organizate utilizând:

- (a) locații: unități de învățământ=mânt (școli),
- (b) locații: instituției de sănătate publică și
- (c) abordare de rambursare (la cerere)

C: Vaccin disponibil la costuri complete

O: Acoperirea grupelor de vârstă țintă

S: Toate studiile Comparație între țări folosind locații diferite, așa cum sunt descris mai sus.

Rezultate: Nu au fost disponibile studii care să compare programele de vaccinare organizate cu vaccinarea la costuri complete. Trei studii transversale care evaluează acoperirea programelor de vaccinare bazate pe școală la adolescenții cu vârsta cuprinsă între 12 și 18 ani au fost luate în considerare: două au fost efectuate în Australia (Reeve și colab.

2008; Watson și colab. 2009) și unul în Marea Britanie (Brabin et al. 2008). Acoperirea pentru prima doză a fost 70-89%; pentru a doua doză a fost similară sau mai mică: 64-88% și pentru a treia doză 55-79%. Studiul din Marea Britanie a raportat o absorbție semnificativ mai mică a vaccinului în școli cu o proporție mai mare de fete din grupuri minoritare etnice ($P < 0,001$ pentru tendință) sau fete cu dreptul la mese școlare gratuite ($P = 0,029$ tendință). Principalele motive pentru care părinții au refuzat consimțământul inițial au fost lipsa de familiarizare cu vaccinul și preocupări cu privire la siguranța vaccinului, în special pe termen lung.

Au fost comparate programele de vaccinare organizate și oportuniste pe baza datelor de la nivel național a rapoartelor de monitorizare. Acoperirea a fost extrem de variabilă, variind de la mai

puțin de 30% la 80% sau mai mult. La capătul inferior al intervalului, programele se bazau pe vaccinarea oportunistă. Cele mai mari rate, de 80% sau mai mult, au fost raportate în țări sau regiuni cu programe de vaccinare populațională care furnizează vaccinul în mod gratuit, fie la nivel școlar, cum este în Marea Britanie (Dorleans et al. 2010) și Suedia (Folkhälsomyndigheten 2014), organizate prin centre de sănătate publice ca în Portugalia (Dorleans et al. 2010), Malta (Farrugia Sant'Angelo 2014) și Belgia (Arbyn et al. 2012) sau organizate prin medici generaliști ca în Danemarca (Sander et al. 2012).

Concluzie: factorii determinanți ai succesului programelor de vaccinare împotriva HPV cu în ceea ce privește acoperirea includ: program pe bază populațională, vaccin gratuit, fie în școală, fie organizat prin centre de sănătate publică sau medici generaliști. (V).