SCHEDA DELLE EVIDENZE

Raccomandazioni - Domanda 1

Dovrebbe il test **HPV** vs. il **Pap test** essere utilizzato per la diagnosi di **Recidiva di CIN2+** nel follow up di **Donne trattate per CIN2 o CIN3**?

POPULATION: Donne trattate per CIN2 o CIN3

INTERVENTION: HPV

COMPARISON: Pap test

PURPOSE OF THE TEST: Identificare donne a rischio di CIN2+ per inviarle a colposcopia dove eventualmente effettuare una biopsia colpo-guidata, accertare le lesioni pre-invasive e trattarle per evitare l'insorgenza di cancro invasivo.

ROLE OF THE TEST: Identificare l'infezione da HPV tipi a rischio oncogeno.

LINKED TREATMENTS: Invio colposcopia per effettuare biopsia colpo-guidata ed eventualmente trattamento delle lesioni pre-invasive tramite conizzazione, LEEP, vaporizzazione laser.

ANTICIPATED OUTCOMES: Prevenzione del cancro invasivo della cervice uterina.

SETTING: Screening organizzato della cervice uterina.

PERSPECTIVE: Programma di screening organizzato.

SUBGROUPS: Sulla base della revisione sistematica dei fattori prognostici, per le donne HPV negative non sono stati trovati fattori rilevanti che suggeriscano di differenziare la raccomandazione per sottogruppi.

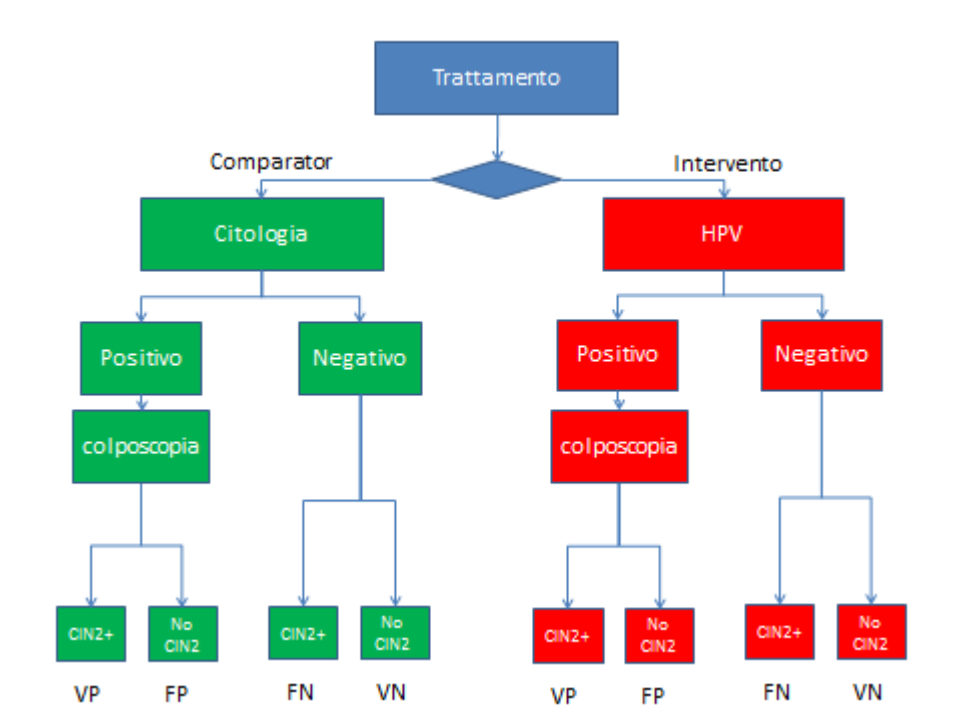
BACKGROUND: Le donne trattate per CIN2 o CIN3 hanno un rischio fra il 5% e il 10% di avere una recidiva o residuo di CIN2+.

L'infezione persistente da HPV tipi oncogeni è la causa necessaria ma non sufficiente del cervicocarcinoma.

Il Pap test è stato negli ultimi 5 decenni l'unico test per la prevenzione del cervicocarcinoma e prima dell'ultimo aggiornamento era il test raccomandato dalle LLGG Italiane (GISCI e SICPCV) per il follow up delle donne trattate per CIN2 o 3.

In caso di positività al test la donna dovrà effettuare una colposcopia ed eventualmente ottenere una biopsia colpo-guidata per accertare l'eventuale recidiva.

Se il referto istologico accerta una CIN2 o più grave alla donna sarà proposto un trattamento chirurgico, generalmente ambulatoriale e conservativo dell'organo.



Confronto 1 - Tabella delle Prove di evidenza GRADE e di Sintesi dei Risultati (SoF)

Domanda: Dovrebbe il test HPV vs. il Pap test essere utilizzato per la diagnosi di Recidiva di CIN2+ nel follow up di Donne trattate per CIN2 o CIN3?

HPV		Pap test	
Sensibilità	0.93 (95% CI: 0.89 a 0.96)	Sensibilità	0.79 (95% CI: 0.72 a 0.84)
Specificità	0.78 (95% CI: 0.76 a 0.79)	Specificità	0.81 (95% CI: 0.80 a 0.83)

Prevalenza	8%		

Esito	№ degli studi (№ di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effetti per 1.000 patients testate probabilità pre-test di 8%		Test di accuratezza QoE
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	HPV	Pap test	
Veri positivi (VP) (pazienti con Recidiva di CIN2+)	11 studi 2415 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	non importante	non importante	non importante	non importante	associazione molto forte	75 (71 a 77)	63 (58 a 67)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
								12 più VP in HPV		
Falsi negativi (FN) (pazienti erroneamente classificati come non affetti da Recidiva di CIN2+)								5 (3 a 9)	17 (13 a 22)	
								12 meno FN in HPV		
Veri negativi (VN) (pazienti senza Recidiva di CIN2+)	11 studi 2415 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	non importante	serio	non importante	non importante	associazione molto forte	713 (696 a 730)	747 (731 a 762)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
								34 meno VN in HPV		
Falsi positivi (FP) (pazienti classificati erroneamente come aventi Recidiva di CIN2+)								207 (190 a 224)	173 (158 a 189)	
								34 più FP in HPV		

Valutazione

	GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
PROBLEM	**Is the problem a priority?** ○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know	Attualmente le linee guida italiane prevedono sia il Pap, sia il test HPV (in aggiunta al Pap) come due opzioni plausibili. Il gruppo ha ritenuto unanimamente i PICO sequenziali 1 e 2 come altamente prioritari per definire il follow up post trattamento.	
TEST ACCURACY	**How accurate is the test?** ○ Very inaccurate ○ Inaccurate ○ Accurate ● Very accurate ○ Varies ○ Don't know	11 studi sono stati inclusi nell'analisi che confrontano direttamente l'accuratezza del test: Cecchini 2004, Sarian 2004, Alonso 2006, Kreimer 2006, Verguts 2006, Smart 2010, Heymans 2011, Kocken 2011, Ryu 2012, Tornè 2013, Gosvig 2015. In sintesi il test HPV è più sensibile e meno specifico del Pap-test.	Le evidenze ricavate dagli studi di follow up ricalcano sostanzialmente i risultati osservati in studi su popolazioni di referral in colposcopia e di screening (LLGG EU 2015). Da notare come la specificità del test dipenda dalla prevalenza di infezioni nella popolazione target (Giorgi Rossi 2012 Int J Cancer).
DESIRABLE EFFECTS	**How substantial are the desirable anticipated effects?** ○ Trivial ○ Small ● Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know	Il gruppo ritiene che la possibilità di individuare 12 lesioni di alto grado in più su 1000 donne in follow up sia un vantaggio moderato. Il gruppo giudica che un aumento di 34 colposcopie per 1000 donne testate sia un effetto indesiderato di piccola entità.	

UNDESIRABLE EFFECTS	**How substantial are the undesirable anticipated effects?** ○ Large ○ Moderate ● Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know		Si deve tenere conto che il maggior valore predittivo negativo porta ad adottare un massimo di due episodi di FU, rendendo gli effetti indesiderati ancora minori, con una probabile riduzione del numero totale di colposcopie nel corso del follow up.
CERTAINTY OF THE EVIDENCE OF TEST ACCURACY	**What is the overall certainty of the evidence of test accuracy?** ○ Very low ○ Low ○ Moderate ● High ○ No included studies	Il gruppo ha valutato l'evidenza disponibile sull'accuratezza e non ci sono incertezze sulla maggiore sensibilità del test HPV: gli 11 studi hanno casistica rilevante per la questione (evidenza diretta); hanno risultati consistenti; la stima è precisa. Per la specificità non ci sono incertezze sulla minore specificità del test: gli 11 studi hanno casistica rilevante per la questione; hanno risultati consistenti; la stima è precisa.	Il gruppo tiene conto anche delle evidenze indirette da altre popolazioni.
CERTAINTY OF THE EVIDENCE OF TEST'S EFFECTS	**What is the overall certainty of the evidence for any critical or important direct benefits, adverse effects or burden of the test?** ○ Very low ○ Low ○ Moderate ● High ○ No included studies	I due test hanno modalità di prelievo identiche per la donna. I tempi di esecuzione sono inferiori per HPV. Gli altri effetti indesiderati sono inclusi nei falsi positivi.	
CERTAINTY OF THE EVIDENCE OF MANAGEMENT'S EFFECTS	**What is the overall certainty of the evidence of effects of the management that is guided by the test results?** ○ Very low ○ Low ● Moderate ○ High ○ No included studies	La probabilità di progressione delle lesioni di alto grado verso cancro invasivo è bassa ma accertata. Non vi sono dubbi che identificare le lesioni di alto grado in questo setting sia un vantaggio e possa ridurre la progressione delle recidive verso cancri invasivi (Schiffman 2008).	

CERTAINTY OF THE EVIDENCE OF TEST RESULT/MANAGEMENT	How certain is the link between test results and management decisions? ○ Very low ○ Low ● Moderate ○ High ○ No included studies	Il management per le donne positive è la colposcopia sulla base di tutti i protocolli attualmente in uso (AACP linee guida colposcopia e linee guida europee 2008). In generale la sensibilità della colposcopia è alta anche se la specificità é bassa (Mustafa RA 2016), anche se la sensibilità della colposcopia cala se valutata nel contesto del follow up dopo trattamento (Tompson 2013) Il tasso bioptico varia tra operatori e centri, come evidente dalle survey ONS (www.osservatorionazionalescreening.it). Tutte queste considerazioni portano a una moderata certezza, in quanto il protocollo è unico, ma la conduzione dell'approfondimento può variare.	
CERTAINTY OF EFFECTS	**What is the overall certainty of the evidence of effects of the test?** ○ Very low ○ Low ● Moderate ○ High ○ No included studies	L'effetto sulla riduzione d'incidenza di cancri invasivi non è noto, sebbene il nesso fra lesioni CIN di alto grado e cancro sia certo, la probabilità di progressione è bassa (Schiffman 2008).	
VALUES	**Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?** ○ Important uncertainty or variability ● Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability	Non ci sono studi che abbiano analizzato quale sia il valore attribuito a un falso negativo dalle donne. Uno studio realizzato nel Regno Unito ha indagato le impressioni dei ginecologi colposcopisti sul nuovo protocollo di follow up dopo trattamento: i ginecologi hanno riportato fra gli effetti negativi del nuovo protocollo (cotesting dopo 6 mesi e se negativo rientro nello screening) ansia generale delle donne, ansia dovuta al passaggio dalle vecchie linee guida a quelle nuove, preoccupazione per i falsi negativi e paura che qualcosa possa andare persa (Sherman 2016). Secondo quanto osservato in una recente revisione sistematica condotta sull'accettabilità dello screening mammografico in occasione delle nuove linee guida della Commissione Europea (http://ecibc.jrc.ec.europa.eu/recommendations/details/1) le donne danno poco peso all'esito falso positivo. In ogni caso, per questo outcome è ragionevole che la variabilità sia più alta.	

BALANCE OF EFFECTS	**Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?** ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ● Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know	Il gruppo valuta che il bilancio sia nettamente in favore dei vantaggi.	
RESOURCES REQUIRED	**How large are the resource requirements (costs)?** ○ Large costs ○ Moderate costs ○ Negligible costs and savings ● Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know	Non sono state condotte revisioni	In presenza di laboratorio centralizzato per HPV primario l'impatto sui costi è minimo. Se si considerano conseguenze su protocolli a valle (PICO 3, 4, 5) i costi sono molto probabilmente minori con HPV.
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	**What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?** ○ Very low ○ Low ● Moderate ○ High ○ No included studies	Uno studio che ha valutato la costo/efficacia del test HPV come test of cure dopo trattamento di CIN in Inghilterra ha dimostrato che il co-testing dopo 6 mesi ha un rapporto costa/efficacia migliore rispetto alla citologia annuale per 10 anni (Legood R 2012).	Vi sono studi che hanno stimato con precisione i costi per l'HPV come test primario di screening. L'estensione di questi dati al test in FU è ragionevole solo se il programma effettua il test anche per il primo livello. (Ronco 2012)

COST EFFECTIVENESS	**Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?** ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ No included studies	Il gruppo concorda che il rapporto costi benefici probabilmente favorisca il test HPV.	
EQUITY	**What would be the impact on health equity?** ○ Reduced ○ Probably reduced ● Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know	Il gruppo ritiene che l'intervento non possa avere effetti rilevanti sull'equità.	
ACCEPTABILITY	**Is the intervention acceptable to key stakeholders?** ○ No ● Probably no ○ Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know	E' stato preso in considerazione uno studio sull'accettabilità da parte dei colposcopisti del test of cure con HPV (co- testing 6 mesi dopo il trattamento). Il 90% era apprezzava il nuovo protocollo. Il 20% era preoccupato per le donne che nonostante i margini positivi dopo trattamento di CIN2+ rientravano nello screening dopo 1 solo co-testing negativo. Gli aspetti positivi per i colposcopisti erano la riduzione del follow up e il rapido rientro nello screening, l'aumento di sicurezza per pazienti e medici. Gli aspetti negativi includevano preoccupazione per le donne HPV positive, i falsi negativi e l'ansia delle donne passate da un follow up citologico per 10 anni a un solo episodio di co-testing dopo 6 mesi.	Donne e professionisti potrebbero non accettare di rinunciare al Pap test. Non sono stati presi in considerazione studio sull'accettabilità delle donne.
FEASIBILITY	**Is the intervention feasible to implement?** ○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know		In presenza di un laboratorio che effettua HPV come test primario, la fattibilità aumenta.

Summary of judgements

	GIUDIZI							IMPLICATIONS
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	**Yes**		Varies	Don't know	Favors neither intervention
TEST ACCURACY	Very inaccurate	Inaccurate	Accurate	**Very accurate**		Varies	Don't know	Favors HPV
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	**Moderate**	Large		Varies	Don't know	Favors HPV
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	**Small**	Trivial		Varies	Don't know	Probably favors Pap test
CERTAINTY OF THE EVIDENCE OF TEST ACCURACY	Very low	Low	Moderate	**High**			No included studies	Favors HPV
CERTAINTY OF THE EVIDENCE OF TEST'S EFFECTS	Very low	Low	Moderate	**High**			No included studies	Favors HPV
CERTAINTY OF THE EVIDENCE OF MANAGEMENT'S EFFECTS	Very low	Low	**Moderate**	High			No included studies	Favors neither intervention
CERTAINTY OF THE EVIDENCE OF TEST RESULT/MANAGEMENT	Very low	Low	Moderate	**High**			No included studies	Favors neither intervention
CERTAINTY OF EFFECTS	Very low	Low	**Moderate**	High			No included studies	Favors neither intervention
VALUES	Important uncertainty or variability	**Possibly important uncertainty or variability**	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability				Favors neither intervention

	GIUDIZI							IMPLICATIONS
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	**Favors the intervention**	Varies	Don't know	Favors HPV
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	**Moderate savings**	Large savings	Varies	Don't know	Probably favors HPV
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			**No included studies**	Favors neither intervention
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	**Probably favors the intervention**	Favors the intervention	Varies	No included studies	Favors HPV
EQUITY	Reduced	Probably reduced	**Probably no impact**	Probably increased	Increased	Varies	Don't know	
ACCEPTABILITY	No	**Probably no**	Probably yes	Yes		Varies	Don't know	Favors neither intervention
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	**Yes**		Varies	Don't know	Probably favors HPV

Conclusions

Dovrebbe il test HPV vs. il Pap test essere utilizzato per la diagnosi di Recidiva di CIN2+ nel follow up di Donne trattate per CIN2 o CIN3?

TYPE OF RECOMMENDATION	Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ●
RECOMMENDATION	Nel Follow up delle donne trattate per CIN2 o CIN3 è raccomandato l'uso del test HPV rispetto al Pap test da solo.				
JUSTIFICATION	Sulla base delle evidenze presentate di minori falsi negativi e modesto aumento dei falsi positivi, costi minori e alta fattibilità, il gruppo ritiene che il test HPV sia da preferire al Pap test.				
SUBGROUP CONSIDERATIONS	La revisione sistematica dei fattori di rischio ha messo in evidenza come in donne HPV negative non ci siano rilevanti variazioni di rischio per i principali fattori individuati (margini e gravità della lesione, si veda scheda sulla prognosi).				
IMPLEMENTATION CONSIDERATIONS	In programmi con HPV primario già in uso i problemi di fattibilità e i costi sono nettamente a favore del test HPV. Anche in programmi in cui il test HPV viene usato per triage delle lesioni ASC-US non possono esserci problemi di fattibilità, ma i costi rimangono più alti.				
MONITORING AND EVALUATION					
RESEARCH PRIORITIES					

Raccomandazioni – Domanda 2

Dovrebbe la combinazione **HPV + Pap test** vs. solo **HPV test** essere usata per la diagnosi di **Recidiva di CIN2+** nel follow up di **donne trattate per CIN2 o CIN3**?

POPULATION: Donne trattate per CIN2 o CIN3

INTERVENTION: HPV + Pap test

COMPARISON: HPV

PURPOSE OF THE TEST: Identificare donne a rischio di CIN2+ per inviarle a colposcopia dove eventualmente effettuare una biopsia colpo-guidata, accertare le lesioni pre-invasive e trattarle per evitare l'insorgenza di cancro invasivo.

ROLE OF THE TEST: Identificare DNA di HPV tipi oncogeni e/o lesioni cellulari della cervice uterina.

LINKED TREATMENTS: Invio colposcopia per effettuare biopsia colpo-guidata ed eventualmente trattamento delle lesioni pre-invasive tramite conizzazione, LEEP, vaporizzazione laser.

ANTICIPATED OUTCOMES: Prevenzione del cancro invasivo della cervice uterina

SETTING: Screening organizzato della cervice uterina

PERSPECTIVE: Programma di screening organizzato

SUBGROUPS: Sulla base della revisione sistematica dei fattori prognostici, per le donne HPV negative non sono stati trovati fattori rilevanti che suggeriscano di differenziare la raccomandazione per sottogruppi.

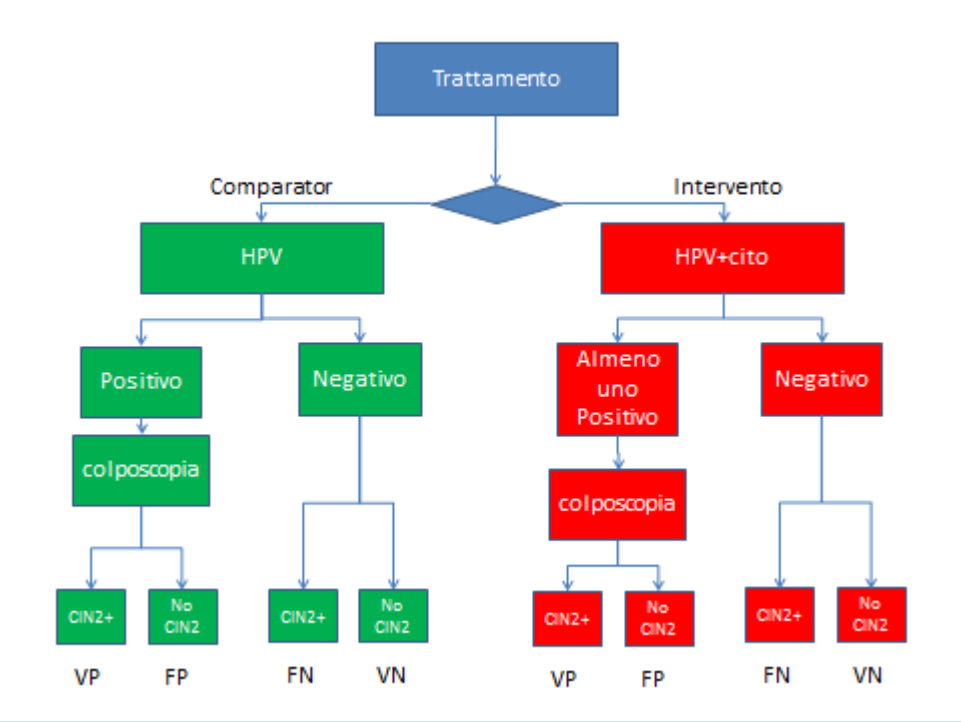
BACKGROUND: Le donne trattate per CIN2 o CIN3 hanno un rischio fra il 5% e il 10% di avere una recidiva o residuo di CIN2+.

L'infezione persistente da HPV tipi oncogeni è la causa necessaria ma non sufficiente del cervicocarcinoma.

L'aggiunta del Pap test al test HPV può portare a individuare alcune lesioni che sono risultate negative al test HPV. La specificità però dei due test effettuati in parallelo è decisamente inferiore a quella dei singoli test.

In caso di positività a uno dei due test la donna dovrà effettuare una colposcopia ed eventualmente ottenere una biopsia colpo-guidata per accertare l'eventuale recidiva.

Se il referto istologico accerta una CIN2 o più grave alla donna sarà proposto un trattamento chirurgico, generalmente ambulatoriale e conservativo dell'organo.



Confronto 2 - Tabella delle Prove di evidenza GRADE e di Sintesi dei Risultati (SoF)

Domanda: Dovrebbe la combinazione HPV + Pap test vs. HPV test da solo essere utilizzata per la diagnosi di recidiva di CIN2+ nel follow up di donne trattate per CIN2 o CIN3?

HPV + Pap test		HPV	
Sensibilità	0.96 (95% CI: 0.92 a 0.98)	Sensibilità	0.93 (95% CI: 0.88 a 0.96)
Specificità	0.70 (95% CI: 0.68 a 0.72)	Specificità	0.77 (95% CI: 0.75 a 0.79)

Prevalenza	8%		

Esito	№ degli studi (№ di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested probabilità pre-test di 8%		Test di accuratezza QoE
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	HPV + Pap test	HPV	
Veri positivi (VP) (pazienti con recidiva CIN2+)	9 studi 2100 pazienti	studi di corte & caso-controllo	non importante	non importante	non importante	non importante	associazione molto forte	77 (73 a 79)	74 (70 a 77)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
								3 più VP in HPV + Pap test		
Falsi negativi (FN) (pazienti erroneamente classificati come non affetti da recidiva CIN2+)								3 (1 a 7)	6 (3 a 10)	
								3 meno FN in HPV + Pap test		
Veri negativi (VN) (pazienti senza recidiva CIN2+)	9 studi 2100 pazienti	studi di corte & caso-controllo	non importante	non importante	non importante	non importante	associazione molto forte	642 (623 a 661)	712 (694 a 729)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
								70 meno VN in HPV + Pap test		
Falsi positivi (FP) (pazienti classificati erroneamente come aventi recidiva CIN2+)								278 (259 a 297)	208 (191 a 226)	
								70 più FP in HPV + Pap test		

Valutazione

	GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
PROBLEM	**Is the problem a priority?** ○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know	Attualmente le linee guida italiane prevedono sia il Pap, sia il test HPV (in aggiunta al Pap) come due opzioni plausibili. Il gruppo ha ritenuto unanimamente i PICO sequenziali 1 e 2 come altamente prioritari per definire il follow up post trattamento.	
TEST ACCURACY	**How accurate is the test?** ○ Very inaccurate ○ Inaccurate ○ Accurate ● Very accurate ○ Varies ○ Don't know	9 studi sono stati inclusi nell'analisi che confrontano direttamente l'accuratezza del test: Cecchini 2004, Sarian 2004, Alonso 2006, Kreimer 2006, Verguts 2006, Smart 2010, Heymans 2011, Kocken 2011, Gosvig 2015. In sintesi: entrambi i test sono molto sensibili. La specificità è minore nel caso del co-testing HPV+Pap	
DESIRABLE EFFECTS	**How substantial are the desirable anticipated effects?** ○ Trivial ● Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know	Il gruppo reputa che 3 lesioni in più individuate su 1000 donne siano un vantaggio piccolo. Reputa inoltre che 70 colposcopie in più siano un numero consistente di falsi positivi in più, ma vista la non invasività dell'esame, reputa che l'entità del possibile effetto negativo sia piccola.	

UNDESIRABLE EFFECTS	**How substantial are the undesirable anticipated effects?** ○ Large ○ Moderate ● Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know		
CERTAINTY OF THE EVIDENCE OF TEST ACCURACY	**What is the overall certainty of the evidence of test accuracy?** ○ Very low ○ Low ○ Moderate ● High ○ No included studies	Il gruppo ha valutato l'evidenza disponibile sull'accuratezza e non ci sono incertezze sulla maggiore sensibilità del test HPV: i 9 studi hanno casistica rilevante per la questione (no indiretti); hanno risultati consistenti; la stima è precisa. Non ci sono incertezze sulla minore specificità del co-testing HPV + Pap: i 9 studi hanno casistica rilevante per la questione (no indiretti); hanno risultati consistenti; la stima è precisa. Il gruppo tiene conto anche delle evidenze indirette da altre popolazioni.	
CERTAINTY OF THE EVIDENCE OF TEST'S EFFECTS	**What is the overall certainty of the evidence for any critical or important direct benefits, adverse effects or burden of the test?** ○ Very low ○ Low ○ Moderate ● High ○ No included studies	I due test hanno modalità di prelievo identica per la donna. I tempi di esecuzione sono inferiori per il test HPV. Gli altri effetti indesiderati sono inclusi nei falsi positivi.	
CERTAINTY OF THE EVIDENCE OF MANAGEMENT'S EFFECTS	**What is the overall certainty of the evidence of effects of the management that is guided by the test results?** ○ Very low ○ Low ○ Moderate ● High ○ No included studies	La probabilità di progressione delle lesioni di alto grado verso cancro invasivo è bassa ma accertata. Non vi sono dubbi che identificare le lesioni di alto grado in questo setting sia un vantaggio e possa ridurre la progressione delle recidive verso cancri invasivi (Schiffman 2008).	

CERTAINTY OF THE EVIDENCE OF TEST RESULT/MANAGEMENT	**How certain is the link between test results and management decisions?** ○ Very low ○ Low ○ Moderate ● High ○ No included studies	Il management per le donne positive è la colposcopia sulla base di tutti i protocolli attualmente in uso (AACP linee guida colposcopia e linee guida europee 2008). In generale la sensibilità della colposcopia è alta anche se la specificità é bassa (Mustafa RA 2016), anche se la sensibilità della colposcopia cala se valutata nel contesto del follow up dopo trattamento (Tompson 2013) Il tasso bioptico varia tra operatori e centri, come evidente dalle survey ONS (www.osservatorionazionalescreening.it). Tutte queste considerazioni portano a una moderata certezza, in quanto il protocollo è unico, ma la conduzione dell'approfondimento può variare.	
CERTAINTY OF EFFECTS	**What is the overall certainty of the evidence of effects of the test?** ○ ○ Very low ○ Low ● Moderate ○ High ○ No included studies (siamo sicuri 'anche nel pico 1 è scritto così)	L'effetto sulla riduzione d'incidenza di cancri invasivi non è noto, sebbene il nesso fra lesioni CIN di alto grado e cancro sia certo, la probabilità di progressione è bassa (Schiffman 2008).	Il significato clinico delle CIN2 e CIN3 identificate in donne HPV negativo è difficile da interpretare e vi sono evidenze di maggiore probabilità di falsi positivi istologici (Dalla Palma 2008 AmJClin Pathol)
VALUES	**Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?** ○ Important uncertainty or variability ● Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability	Non ci sono studi che abbiano analizzato quale sia il valore attribuito a un falso negativo dalle donne. Uno studio realizzato nel Regno Unito ha indagato le impressioni dei ginecologi colposcopisti sul nuovo protocollo di follow up dopo trattamento: i ginecologi hanno riportato fra gli effetti negativi del nuovo protocollo (cotesting dopo 6 mesi e se negativo rientro nello screening) ansia generale delle donne, ansia dovuta al passaggio dalle vecchie linee guida a quelle nuove, preoccupazione per i falsi negativi e paura che qualcosa possa andare persa (Sherman 2016). Secondo quanto osservato in una recente revisione sistematica condotta sull'accettabilità dello screening mammografico in occasione delle nuove linee guida della Commissione Europea (http://ecibc.jrc.ec.europa.eu/recommendations/details/1) le donne danno poco peso all'esito falso positivo. In ogni caso, per questo outcome è ragionevole che la variabilità sia più alta.	

BALANCE OF EFFECTS	**Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?** ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ● Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know	Il gruppo valuta che il bilancio fra effetti desiderabili e non desiderabili sia a favore del co-testing.	In questa valutazione si tiene conto di eventuali riduzioni, rispetto al protocollo attuale, dei successivi episodi di FU dato l'alto VPN.
RESOURCES REQUIRED	**How large are the resource requirements (costs)?** ○ Large costs ● Moderate costs ○ Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know	Il co-testing per definizione richiede più risorse del test HPV da solo. Si tiene però conto anche di possibili riduzioni dei successivi episodi di FU.	
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	**What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?** ○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ● No included studies	Uno studio che ha valutato la costo/efficacia del test HPV come test of cure dopo trattamento di CIN in Inghilterra ha dimostrato che il co-testing dopo 6 mesi ha un rapporto costa/efficacia migliore rispetto alla citologia annuale per 10 anni (Legood R 2012).	Vi sono studi che hanno stimato con precisione i costi per l'HPV come test primario di screening. L'estensione di questi dati al test in FU è ragionevole solo se il programma effettua il test anche per il primo livello. (Ronco 2012)
COST EFFECTIVENESS	**Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?** ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ● No included studies		Il gruppo ritiene che il rapporto di costo efficacia sia probabilmente a favore del solo test HPV. Il gruppo tiene conto di eventuali cambiamenti nel FU successivo, che potrebbero migliorare il rapporto di costo efficacia del co-testing.

EQUITY	**What would be the impact on health equity?** ○ Reduced ○ Probably reduced ● Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know	Il gruppo ritiene che l'intervento non possa avere effetti rilevanti sull'equità.	
ACCEPTABILITY	**Is the intervention acceptable to key stakeholders?** ○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know	Il gruppo ritiene che l'intervento sia molto più accettabile del comparator sia per le donne sia per i professionisti. E' stato preso in considerazione uno studio sull'accettabilità da parte dei colposcopisti del test of cure con HPV (co- testing 6 mesi dopo il trattamento). Il 90% era apprezzava il nuovo protocollo. Il 20% era preoccupato per le donne che nonostante i margini positivi dopo trattamento di CIN2+ rientravano nello screening dopo 1 solo co-testing negativo. Gli aspetti positivi per i colposcopisti erano la riduzione del follow up e il rapido rientro nello screening, l'aumento di sicurezza per pazienti e medici. Gli aspetti negativi includevano preoccupazione per le donne HPV positive, i falsi negativi e l'ansia delle donne passate da un follow up citologico per 10 anni a un solo episodio di co-testing dopo 6 mesi.	
FEASIBILITY	**Is the intervention feasible to implement?** ○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know	L'intervento in questo momento è già la pratica corrente per molti programmi di screening.	

Summary of judgements

	GIUDIZI							IMPLICATIONS
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	**Yes**		Varies	Don't know	Favors neither intervention
TEST ACCURACY	Very inaccurate	Inaccurate	Accurate	**Very accurate**		Varies	Don't know	Favors neither intervention
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	**Small**	Moderate	Large		Varies	Don't know	Probably favors HPV + Pap test
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	**Small**	Trivial		Varies	Don't know	Probably favors HPV
CERTAINTY OF THE EVIDENCE OF TEST ACCURACY	Very low	Low	Moderate	**High**			No included studies	Probably favors HPV + Pap test
CERTAINTY OF THE EVIDENCE OF TEST'S EFFECTS	Very low	Low	Moderate	**High**			No included studies	Probably favors HPV + Pap test
CERTAINTY OF THE EVIDENCE OF MANAGEMENT'S EFFECTS	Very low	Low	Moderate	**High**			No included studies	Favors neither intervention
CERTAINTY OF THE EVIDENCE OF TEST RESULT/MANAGEMENT	Very low	Low	Moderate	**High**			No included studies	Favors neither intervention
CERTAINTY OF EFFECTS	Very low	Low	Moderate	**High**			No included studies	Favors neither intervention
VALUES	Important uncertainty or variability	**Possibly important uncertainty or variability**	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability				Favors neither intervention

	GIUDIZI							IMPLICATIONS
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	**Does not favor either the intervention or the comparison**	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know	Favors neither intervention
RESOURCES REQUIRED	Large costs	**Moderate costs**	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know	Probably favors HPV
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			**No included studies**	Favors neither intervention
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	**No included studies**	Probably favors HPV
EQUITY	Reduced	Probably reduced	**Probably no impact**	Probably increased	Increased	Varies	Don't know	Favors neither intervention
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	**Yes**		Varies	Don't know	Favors HPV + Pap test
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	**Yes**		Varies	Don't know	Favors neither intervention

Conclusions

Dovrebbe la combinazione HPV + Pap test vs. HPV test da solo essere utilizzata nella diagnosi di recidiva di CIN2+ nel follow up di donne trattate per CIN2 o CIN3?

TYPE OF RECOMMENDATION	Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ●	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ○
RECOMMENDATION	Nel follow up delle donne trattate per CIN2 o CIN3 le evidenze disponibili non indicano un sostanziale vantaggio per HPV o cotesting.				
JUSTIFICATION	Sulla base delle evidenze presentate di piccola riduzione dei falsi negativi e piccolo aumento di falsi positivi, modesto aumento dei costi, il gruppo ritiene che non sia possibile dare una raccomandazione verso una o l'altra delle due opzioni.				
SUBGROUP CONSIDERATIONS	La revisione sistematica dei fattori di rischio ha messo in evidenza come in donne HPV negative non ci siano rilevanti variazioni di rischio per i principali fattori individuati.				
IMPLEMENTATION CONSIDERATIONS	La maggiore accettabilità del co-testing rende preferibile questo intervento, almeno in una fase iniziale, soprattutto se implementato in concomitanza con una riduzione del numero di episodi e con l'allungamento dell'intervallo di screening.				
MONITORING AND EVALUATION					
RESEARCH PRIORITIES	Comunicazione efficace per le pazienti.				

Raccomandazioni – Domanda 3

Dovrebbe la combinazione **HPV + Pap test + colpo** vs. **HPV + Pap** test essere usata per la diagnosi delle recidive di **CIN2+** nel primo episodio di follow up di **donne trattate per CIN2 o CIN3**?

POPULATION: Donne trattate per CIN2 o CIN3 al primo controllo

INTERVENTION: HPV + Pap test + colposcopia

COMPARISON: HPV test + Pap test

PURPOSE OF THE TEST: Identificare donne a rischio di CIN2+ per inviarle a colposcopia dove eventualmente effettuare una biopsia colpo-guidata, accertare le lesioni pre-invasive e trattarle per evitare l'insorgenza di cancro invasivo.

ROLE OF THE TEST: Individuare la presenza di DNA di HPV tipi alto rischio oncogeno e/o lesioni cellulari e/o colposcopiche.

LINKED TREATMENTS: Invio a colposcopia per effettuare biopsia colpoguidata ed eventualmente trattamento delle lesioni pre-invasive tramite conizzazione, LEEP, vaporizzazione laser. Nel caso della combinazione HPV + Pap + colposcopia, si può direttamente effettuare la biopsia colpo-guidata, ma in assenza dei risultati degli altri due test a meno di non prevedere due accessi separati della donna: il primo per HPV+Pap e il secondo per la colposcopia dopo che i risultati degli altri test siano già disponibili.

ANTICIPATED OUTCOMES: Prevenzione del cancro invasivo della cervice uterina.

SETTING: Screening organizzato

PERSPECTIVE: Programma di screening

SUBGROUPS: Sulla base della revisione sistematica dei fattori prognostici, per le donne HPV negative non sono stati trovati fattori rilevanti che suggeriscano di differenziare la raccomandazione per sottogruppi.

BACKGROUND: Le donne trattate per CIN2 o CIN3 hanno un rischio fra il 5% e il 10% di avere una recidiva o residuo di CIN2+.

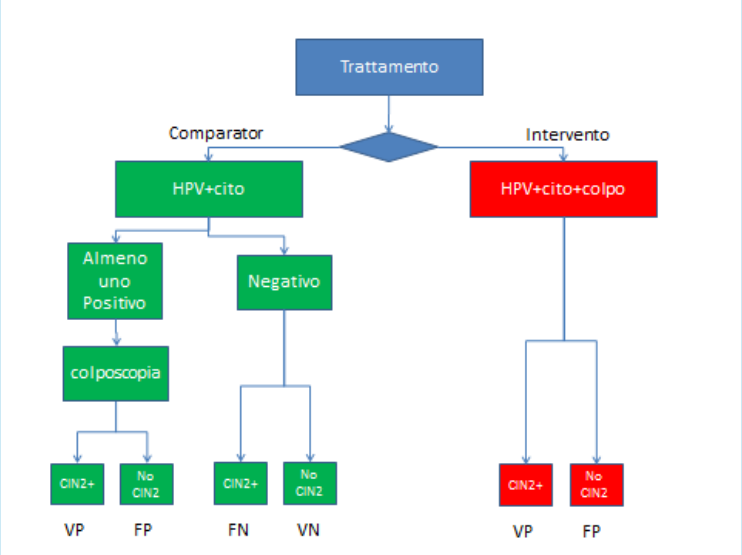
L'infezione persistente da HPV tipi oncogeni è la causa necessaria ma non sufficiente del cervicocarcinoma. L'aggiunta del Pap test al test HPV può portare a individuare alcune lesioni che non sono risultate positive al test HPV.

L'aggiunta della colposcopia potrebbe individuare alcune lesioni che sono sfuggite ai due test, sebbene la sensibilità della colposcopia nel follow-up dopo trattamento sia inferiore a quella del Pap test e dell'HPV. La specificità della combinazione però sarà per definizione 0, in quanto si include il test di approfondimento nella combinazione di test di primo livello.

Questa combinazione permette di prelevare una biopsia direttamente.

Il controllo colposcopico può anche permettere di individuare esiti indesiderati del trattamento, come la stenosi del canale, su cui eventualmente intervenire.

Se il referto istologico accerta una CIN2 o più grave alla donna sarà proposto un trattamento chirurgico, generalmente ambulatoriale e conservativo dell'organo.



Confronto 3 - Tabella delle Prove di evidenza GRADE e di Sintesi dei Risultati (SoF)

Domanda: Dovrebbe la combinazione HPV + Pap test + colpo vs. HPV + Pap test essere usata per la diagnosi delle recidive di CIN2+ nel primo episodio di follow up di donne trattate per CIN2 o CIN3?

HPV + Pap test + colpo		HPV + Pap	
Sensibilità	1.00 (95% CI: 0.99 a 1.00)	Sensibilità	0.98 (95% CI: 0.90 a 1.00)
Specificità	0.01 (95% CI: 0.00 a 0.02)	Specificità	0.71 (95% CI: 0.67 a 0.75)

Prevalenza	9.3%		

Esito	№ degli studi (№ di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested probabilità pre-test di 9.3%		Test di accuratezza QoE
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	HPV + Pap test + colpo	HPV + Pap	
Veri positivi (VP) (pazienti con CIN2+ o complicazioni del trattametno)	5 studi 546 pazienti	studio trasversale (studio di coorte) [a,b]	non importante	non importante	non importante	serio [c]	nessuno	93 (92 a 93)	91 (83 a 93)	⊕⊕⊕◯ MODERATA
								2 più VP in HPV + Pap test + colpo		
Falsi negativi (FN) (pazienti erroneamente classificati come non affetti da CIN2+ o complicazioni del trattametno)								0 (0 a 1)	2 (0 a 10)	
								2 meno FN in HPV + Pap test + colpo		
Veri negativi (VN) (pazienti senza CIN2+ o complicazioni del trattametno)	5 studi 546 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	non importante	non importante	non importante	non importante	associazione molto forte	9 (1 a 18)	647 (609 a 683)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
								638 meno VN in HPV + Pap test + colpo		
Falsi positivi (FP) (pazienti classificati erroneamente come aventi CIN2+ o complicazioni del trattametno)								898 (889 a 906)	260 (224 a 298)	
								638 più FP in HPV + Pap test + colpo		

a. nessuno studio riporta accuratezza per esiti non oncologici del trattamento ; b. Da considerare Thompson 2013. Analizza utilità clinica della colpo al primo controllo. Non aggiunge detection a HPV e cito; c. pochi casi cito e HPV negativi

Valutazione

	GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
PROBLEM	**Is the problem a priority?** ○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know	L'uso della colposcopia nel primo episodio di follow up post trattamento è molto diffuso nella pratica clinica in Italia. Sebbene vi sia un sostanziale accordo nell'attribuire alla colposcopia uno scarso o nullo valore nell'aumentare la sensibilità per lesioni pre-invasive di alto grado rispetto al test HPV e anche al Pap test, l'uso della colposcopia può essere giustificato dal controllo degli esiti del trattamento, in particolare se si verificano stenosi o altre complicanze della chirurgia che potrebbero in futuro influire con la vita sessuale e riproduttiva della donna. La definizione di queste possibili complicanze non è però univoca. Altrettanta disomogeneità è presente nei possibili interventi da attuare in caso si individuino degli esiti chirurgici potenzialmente dannosi per la donna.	
TEST ACCURACY	**How accurate is the test?** ○ Very inaccurate ● Inaccurate ○ Accurate ○ Very accurate ○ Varies ○ Don't know	Inserire una colposcopia nel primo episodio di Follow up implica che il test di secondo livello sia effettuato per tutte le donne. Se, in analogia ai PICO 1 e 2, si valuta l'invio in colposcopia come un falso positivo, la specificità della combinazione Pap test+HPV+Colposcopia è = 0 per definizione. L'aggiunta di lesioni individuate esclusivamente dalla colposcopia è molto limitata. La sensibilità della combinazione di test con colposcopia è virtualmente uguale a quella del Pap-test + HPV. 5 studi che confrontano direttamente l'accuratezza del test sono stati inclusi nell'analisi: Cecchini 2004, Sarian 2004, Alonso 2006, Verguts 2006, Smart 2010.	
DESIRABLE EFFECTS	**How substantial are the desirable anticipated effects?** ○ Trivial ● Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know	Non sono stati trovati lavori sull'identificazione degli esiti del trattamento. I vantaggi in termini di CIN2+ sono piccoli se esistono (2 lesioni di alto grado in più su 1000 donne in FU), mentre il numero di colposcopie in più, 638, è molto alto.	

UNDESIRABLE EFFECTS	**How substantial are the undesirable anticipated effects?** ○ Large ● Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know		Il significato clinico delle CIN2 e CIN3 identificate in donne HPV negativo è difficile da interpretare e vi sono evidenze di maggiore probabilità di falsi positivi istologici (Dalla Palma 2008 AmJClin Pathol)
CERTAINTY OF THE EVIDENCE OF TEST ACCURACY	**What is the overall certainty of the evidence of test accuracy?** ○ Very low ○ Low ● Moderate ○ High ○ No included studies	Non ci sono sostanziali incertezze sul fatto che il contributo della colposcopia alla sensibilità sia poco rilevante o nullo per l'identificazione di CIN2+. La diminuzione di specificità è data per definizione. Vi è grande incertezza sull'accuratezza della colposcopia per identificare esiti non oncologici dell'intervento.	
CERTAINTY OF THE EVIDENCE OF TEST'S EFFECTS	**What is the overall certainty of the evidence for any critical or important direct benefits, adverse effects or burden of the test?** ○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ● No included studies	I due test hanno tempi e modalità di effettuazione differenti.	L'aggiunta della colposcopia aumenta il numero di biopsie.
CERTAINTY OF THE EVIDENCE OF MANAGEMENT'S EFFECTS	**What is the overall certainty of the evidence of effects of the management that is guided by the test results?** ○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ● No included studies	La probabilità di progressione delle lesioni di alto grado verso cancro invasivo è bassa ma accertata. Non vi sono dubbi che identificare le lesioni di alto grado in questo setting sia un vantaggio e possa ridurre la progressione delle recidive verso cancri invasivi (Schiffman 2008).	Il gruppo non ha identificato una definizione univoca, né un management univoco degli esiti non oncologici che dovrebbero essere target della colposcopia

CERTAINTY OF THE EVIDENCE OF TEST RESULT/MANAGEMENT	**How certain is the link between test results and management decisions?** ○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ● No included studies	Il management per le donne positive è la colposcopia sulla base di tutti i protocolli attualmente in uso (AACP linee guida colposcopia e linee guida europee 2008). In generale la sensibilità della colposcopia è alta anche se la specificità é bassa (Mustafa RA 2016), anche se la sensibilità della colposcopia cala se valutata nel contesto del follow up dopo trattamento (Tompson 2013) Il tasso bioptico varia tra operatori e centri, come evidente dalle survey ONS (www.osservatorionazionalescreening.it). Tutte queste considerazioni portano a una moderata certezza, in quanto il protocollo è unico, ma la conduzione dell'approfondimento può variare.	Non ci sono evidenze riguardo l'utilità clinica del test per gli esiti non oncologici del trattamento. La definizione di esiti sfavorevoli dell'intervento non è univoca. Non sono definiti protocolli condivisi per le azioni da intraprendere qualora si identifichino esiti dell'intervento giudicati sfavorevoli.
CERTAINTY OF EFFECTS	**What is the overall certainty of the evidence of effects of the test?** ○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ● No included studies	L'effetto sulla riduzione d'incidenza di cancri invasivi non è noto, sebbene il nesso fra lesioni CIN di alto grado e cancro sia certo, la probabilità di progressione è bassa (Schiffman 2008). Non sono stati inclusi studi per gli esiti non oncologici del trattamento.	
VALUES	**Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?** ○ Important uncertainty or variability ● Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability	Non ci sono studi che abbiano analizzato quale sia il valore attribuito a un falso negativo dalle donne. Uno studio realizzato nel Regno Unito ha indagato le impressioni dei ginecologi colposcopisti sul nuovo protocollo di follow up dopo trattamento: i ginecologi hanno riportato fra gli effetti negativi del nuovo protocollo (cotesting dopo 6 mesi e se negativo rientro nello screening) ansia generale delle donne, ansia dovuta al passaggio dalle vecchie linee guida a quelle nuove, preoccupazione per i falsi negativi e paura che qualcosa possa andare persa (Sherman 2016). Secondo quanto osservato in una recente revisione sistematica condotta sull'accettabilità dello screening mammografico in occasione delle nuove linee guida della Commissione Europea (http://ecibc.jrc.ec.europa.eu/recommendations/details/1) le donne danno poco peso all'esito falso positivo. In ogni caso, per questo outcome è ragionevole che la variabilità sia più alta.	

BALANCE OF EFFECTS	**Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?** ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ● Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know	Nell'impossibilità di quantificare i benefici derivanti dalla diagnosi di complicanze non oncologiche del trattamento, il gruppo ritiene che queste siano comunque presenti.	
RESOURCES REQUIRED	**How large are the resource requirements (costs)?** ○ Large costs ● Moderate costs ○ Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know	L'aumento di colposcopie è rilevante e può indurre un aumento delle biopsie. Il costo unitario della colposcopia in questo contesto è contenuto nei programmi di screening italiani (HTA report) e si aggira intorno ai 100 euro incluse le eventuali biopsie generate.	
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	**What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?** ○ Very low ○ Low ○ Moderate ● High ○ No included studies	L'impatto sui costi è facilmente quantificabile e non gravato da particolari incertezze.	
COST EFFECTIVENESS	**Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?** ○ Favors the comparison ● Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ No included studies	L'aumento dei costi è certo mentre i possibili benefici sono gravati da forti incertezze. Il gruppo reputa che il rapporto costi benefici sia probabilmente a favore del solo co-testing.	

EQUITY	**What would be the impact on health equity?** ○ Reduced ○ Probably reduced ● Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know		Il gruppo reputa che in caso di scarsità di risorse per la colposcopia, si possano generare lunghe liste d'attesa e spinta verso esami privati.
ACCEPTABILITY	**Is the intervention acceptable to key stakeholders?** ○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know	Donne e operatori potrebbero preferire l'aggiunta di colpo; soprattutto in quei contesti in cui è già pratica corrente potrebbe essere difficile toglierla. La conizzazione è vissuta come un intervento chirurgico e in assenza di colpo la donna non avrebbe nessun controllo da parte di un medico.	
FEASIBILITY	**Is the intervention feasible to implement?** ○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know	La fattibilità di fatto è il protocollo seguito da molti programmi.	

Summary of judgements

	GIUDIZI							IMPLICATIONS
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	**Yes**		Varies	Don't know	
TEST ACCURACY	Very inaccurate	**Inaccurate**	Accurate	Very accurate		Varies	Don't know	
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	**Small**	Moderate	Large		Varies	Don't know	
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	**Moderate**	Small	Trivial		Varies	Don't know	
CERTAINTY OF THE EVIDENCE OF TEST ACCURACY	Very low	Low	**Moderate**	High			No included studies	
CERTAINTY OF THE EVIDENCE OF TEST'S EFFECTS	Very low	Low	Moderate	High			**No included studies**	
CERTAINTY OF THE EVIDENCE OF MANAGEMENT'S EFFECTS	Very low	Low	Moderate	High			**No included studies**	
CERTAINTY OF THE EVIDENCE OF TEST RESULT/MANAGEMENT	Very low	Low	Moderate	High			**No included studies**	
CERTAINTY OF EFFECTS	Very low	Low	Moderate	High			**No included studies**	
VALUES	Important uncertainty or variability	**Possibly important uncertainty or variability**	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability				
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	**Does not favor either the intervention or**	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know	

	GIUDIZI							IMPLICATIONS
			the comparison					
RESOURCES REQUIRED	Large costs	**Moderate costs**	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know	
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	**High**			No included studies	
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	**Probably favors the comparison**	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies	
EQUITY	Reduced	Probably reduced	**Probably no impact**	Probably increased	Increased	Varies	Don't know	
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	**Yes**		Varies	Don't know	
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	**Yes**		Varies	Don't know	

Conclusions

Dovrebbe la combinazione HPV + Pap test + colpo vs. HPV + Pap test essere usata per la diagnosi delle recidive di CIN2+ nel primo episodio di follow up di donne trattate per CIN2 o CIN3?

TYPE OF RECOMMENDATION	Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ●	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ○
RECOMMENDATION	Non ci sono elementi per preferire l'aggiunta della colposcopia o meno al primo episodio di follow up post trattamento per CIN2 o CIN3. In una condizione di scarse risorse per le colposcopie o di lunghi tempi d'attesa l'intervento non dovrebbe essere implementato in quanto non prioritario.				
JUSTIFICATION	Sebbene vi sia sostanziale accordo sul fatto che la colposcopia non dia un contributo rilevante alla sensibilità per le lesioni pre-invasive rispetto all'HPV e al Pap test, il razionale per inserire una colposcopia nel primo controllo è quello di monitorare gli esiti del trattamento chirurgico. Il gruppo valuta che nella sostanziale incertezza sull'utilità clinica della colposcopia nell'individuare eventuali esiti chirurgici che possano affliggere la funzionalità della cervice uterina e nell'indirizzare possibili interventi che possano ridurre questi danni, non si possa comunque raccomandare nè a favore nè contro l'effettuazione della colposcopia.				
SUBGROUP CONSIDERATIONS	La revisione sistematica dei fattori di rischio ha messo in evidenza come in donne HPV negative non ci siano rilevanti variazioni di rischio per i principali fattori individuati.				
IMPLEMENTATION CONSIDERATIONS	Devono essere presenti sufficienti risorse colposcopiche.				
MONITORING AND EVALUATION					
RESEARCH PRIORITIES					

Raccomandazioni – Domanda 4

Dovrebbe **il primo episodio di follow up essere effettuato a 6 mesi** vs. **primo episodio a 12 mesi** nelle **donne trattate per CIN2 o CIN3**?

POPULATION: Donne trattate per CIN2 o CIN3

INTERVENTION: Il primo follow up effettuato dopo 6 mesi

COMPARISON: Primo test a 12 mesi

MAIN OUTCOMES: Carcinoma invasivo della cervice uterina; positività al primo test di follow up; positività al follow up negli stessi studi

SETTING: Screening organizzato della cervice uterina.

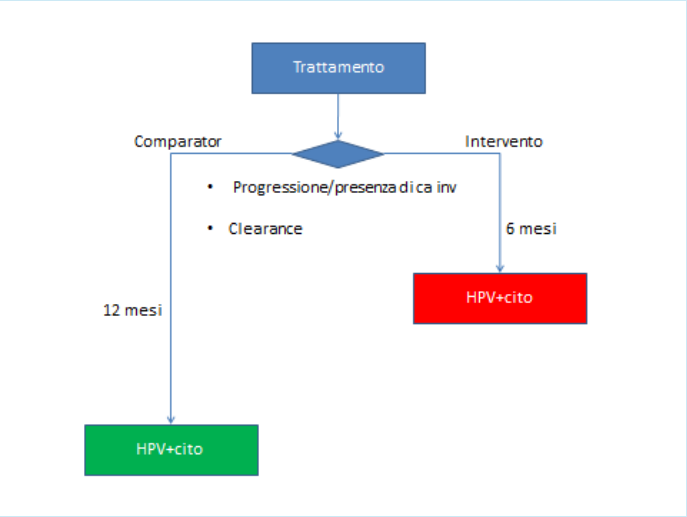
PERSPECTIVE: Programma di screening organizzato.

BACKGROUND: Le donne trattate per CIN2 o CIN3 hanno un rischio fra il 5% e il 10% di avere una recidiva o residuo di CIN2+. Le donne trattate devono ricevere un follow up per individuare eventuali recidive prima che possano diventare cancri invasivi.

La distanza del primo episodio di follow up deve essere sufficientemente breve da minimizzare la probabilità di un cambiamento di prognosi di un eventuale residuo di malattia (passaggio da pre- invasivo a invasivo o progressione di stadio nel caso di una lesione invasiva non riconosciuta) e al contempo sufficientemente lontano dal trattamento da permettere la clearance virale e una cicatrizzazione tale da evitare artefatti citologici.

Per i PICO 5 e 6 il gruppo di lavoro ha deciso che i fattori di rischio di recidiva (in particolare margini non indenni, CIN3) non sono rilevanti in quanto la revisione sistematica della letteratura ha mostrato che le differenze di rischio si azzerano nelle donne HPV negative. Questo razionale non si applica all'intervallo fra intervento e primo test, oggetto di questo PICO, in quanto questa decisione di management riguarda tutte le donne, anche le HPV positive. In particolare i margini non indenni nella revisione sistematica dei fattori prognostici sono risultati un forte predittore della recidiva nelle donne HPV positive al primo test. Ciononostante si è deciso comunque di non suddividere il PICO in due sottopopolazioni sulla base dello stato dei margini.

Al momento i protocolli in uso variano da 6 a 12 mesi di distanza fra trattamento e primo episodio.



Confronto 4 - Tabella delle Prove di evidenza GRADE e di Sintesi dei Risultati (SoF)

Domanda: Dovrebbe il primo episodio di follow up essere effettuato a 6 mesi vs. primo episodio a 12 mesi nelle donne trattate per CIN2 o CIN3?

Setting: screening organizzato della cervice uterina

Bibliografia: vedi valutazione

Valutazione della qualità							№ di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
№ degli studi	**Disegno dello studio**	**Rischio di distorsione**	**Mancanza di riproducibilità dei risultati**	**Mancanza di generalizzabilità**	**Imprecisione**	**Ulteriori considerazioni**	**il primo follow up essere effettuato a 6 mesi**	**primo test a 12 mesi**	**Relativo (95% CI)**	**Assoluto (95% CI)**		
carcinoma invasivo della cervice uterina (valutato con: numero casi / donne trattate)												
18	studi osservazionali	serio [a]	serio [b]	non importante	molto serio [c]	nessuno	5/7497 (0.1%)	0/1285 (0.0%)	non stimabile	[f]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
positività a primo test di follow up (valutato con: donne positive al test di FU / donne testate)												
20	studi osservazionali	molto serio [d]	non importante	molto serio [d]	non importante	tutti i plausibili confondenti suggeriscono che sia sottostimata la positività a 12 m	2309/9939 (23.2%)	282/1285 (21.9%)	RR 1.06 (0.95-1.18)	13 più per 1000 (da 11 meno a 37 più)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
positività a follow up negli stessi studi												
6	studi osservazionali	non importante [e]	non importante	non importante	non importante	forte associazione	319/1819 (17.5%)	178/1139 (15.6%)	**RR 1.12** (0.93 a 1.36)	**19 più per 1.000** (da 11 meno a 56 più)	⊕⊕⊕◯ MODERATA	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

a. Le evidenze vengono da 16 studi per test a 6 mesi e 2 con primo test a 12 mesi.

b. pochi studi con primo controllo a 12 mesi

c. evento raro, poche donne incluse in studi con primo controllo a 12 mesi

d. le evidenze vengono da 18 studi per positività a 6m e 2 per 12m

e. le donne che risultano positive al controllo a 6 mesi e vengono trattate non vengono ri-testate a 12m, possibile sottostima della positività a 12m

Valutazione

	GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
PROBLEM	**Is the problem a priority?** ○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know	Il momento in cui viene effettuato il primo controllo di follow up in questo momento in Italia varia principalmente fra i 6 e i 12 mesi, con alcune eccezioni di controlli più ravvicinati. Il momento del primo controllo dovrebbe mantenere un equilibrio ottimale fra minimizzare i tempi di progressione di eventuali cancri invasivi misdiagnosticati da biopsia e cono, e aumentare la probabilità di clearance di HPV e di negativizzazione del Pap test.	
DESIRABLE EFFECTS	**How substantial are the desirable anticipated effects?** ○ Trivial ○ Small ● Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know	Sono stati trovati 16 studi con primo controllo intorno ai 6 mesi dopo l'intervento (Palmer 2016, Del Mistro 2015, Molloy 2016, Cubie 2014, Ruano 2015, Tornè 2013, Heymans 2011, Kocken 2011, Smart 2010, Leguevaque 2010, Fallani 2008, Kitchener 2008, Kreimer 2006, Verguts 2006, Cecchini 2004, Sarian 2004) e solo 2 con controllo intorno ai 12 mesi (Moore 2011, Ribaldone 2010). Non esistono studi che confrontino direttamente le due strategie. Il rischio non trascurabile di cancri invasivi (0.7/1000, 95%CI 0.2-1.5) a sei mesi, implica che vi possa essere un'anticipazione diagnostica di sei mesi di cancri invasivi, presumibilmente non identificati o misclassificati nel cono, con il controllo a 6 mesi rispetto a quello a 12 mesi. Il basso numero di casi inclusi negli studi con controllo a 12 mesi non ha permesso di individuare nessun cancro invasivo. Ma non è plausibile che il numero di cancri invasivi sia minore a 12 rispetto a 6 mesi. Per la positività al test sono stati individuati 18 studi per i 6 mesi (Palmer 2016, Banović 2015, Del Mistro 2015, Molloy 2016, Cubie 2014, Ruano 2015 (considerato come due studi separati), Lubrano 2012, Ryu Aeli 2012, Tornè 2013, Kocken 2011, Smart 2010, Leguevaque 2010, Fallani 2008, Kitchener 2008, Alonso 2006, Kreimer 2006, Verguts 2006, Cecchini 2004, Sarian 2004) e solo 2 con controllo intorno ai 12 mesi (Moore 2011, Ribaldone 2010). Un confronto interno è possibile per 6 studi Il numero di colposcopie in più da effettuare è di 19 su mille donne negli studi con controllo interno e di 13 su 1000 donne in follow up per i confronti fra studi. Il rischio di bias è minore nel primo gruppo di studi. (Banović 2015, Ruano 2015, Smart 2010, Kitchener 2008, Strander 2007, Sarian 2004)	
UNDESIRABLE EFFECTS	**How substantial are the undesirable anticipated effects?** ○ Large ○ Moderate ○ Small ● Trivial ○ Varies ○ Don't know		

CERTAINTY OF EVIDENCE	**What is the overall certainty of the evidence of effects?** ○ Very low ● Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies	Le stime di incidenza di cancri invasivi al primo controllo sono molto imprecise. Il confronto fra 6 e 12 mesi è in popolazioni differenti. Il gruppo ritiene di poter utilizzare tale evidenza solo a sostegno del fatto che la probabilità di cancri invasivi, presumibilmente non identificati nel cono, è già apprezzabile a 6 mesi. Anche il confronto del numero di test positivi a 6 e 12 è fortemente a rischio di bias per le diverse popolazioni incluse negli studi con intervallo a 6 e a 12 mesi. Il gruppo ritiene che le stime più affidabili per un confronto siano quelle ricavate dagli studi in cui si confronta la positività a 6 e a 12 mesi nella stessa coorte. In questo caso il bias principale è costituito dal fatto che la probabilità di ricevere il secondo test e la positività al secondo test possono essere influenzate dal risultato del primo test, in particolare perché le donne che risultano positive al primo test possono andare incontro a un secondo trattamento e aumentare la probabilità di essere perse o di clearance. Questo bias dovrebbe portare a sottostimare la percentuale di positivi a 12 mesi.	
VALUES	**Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?** ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability	Il disvalore dato dal ritardo di 6 mesi nella diagnosi di un cancro invasivo in una donna al primo follow up post chirurgico è probabilmente valutato come alto dalla maggioranza delle donne. Secondo quanto osservato in una recente revisione sistematica condotta sull'accettabilità dello screening mammografico in occasione delle nuove linee guida della Commissione Europea (http://ecibc.jrc.ec.europa.eu/recommendations/details/1) le donne danno poco peso all'esito falso positivo. In ogni caso, per questo outcome è ragionevole che la variabilità sia più alta.	
BALANCE OF EFFECTS	**Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?** ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know	La probabilità di cancro invasivo già a 6 mesi è di 1/1000. Il numero di positive in più e dunque di colposcopie in più da fare è limitato. Il bilancio fra possibili benefici ed effetti indesiderati va nella direzione di favorire l'intervento.	

RESOURCES REQUIRED	**How large are the resource requirements (costs)?** ○ Large costs ○ Moderate costs ● Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know	L'aumento di colposcopie è trascurabile. Potenziali risparmi nell'anticipazione della diagnosi dei cancri invasivi sono difficili da quantificare.	
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	**What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?** ○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ● No included studies		L'impatto sull'incremento dei costi dovuto all'incremento di colposcopie è facilmente quantificabile e non gravato da particolari incertezze. I possibili risparmi sono incerti e difficili da quantificare.
COST EFFECTIVENESS	**Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?** ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ No included studies	Il gruppo decide che qualunque sia il possibile beneficio nell'anticipazione diagnostica di cancri invasivi sia in termini di salute, sia in termini di costi aggiuntivi nel trattamento, sia in termini di comunicazione con le donne e di reputazione del servizio, questo sia sufficiente a compensare i minimi costi aggiuntivi.	
EQUITY	**What would be the impact on health equity?** ○ Reduced ○ Probably reduced ● Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know	Il gruppo ritiene che l'intervento non possa avere effetti rilevanti sull'equità.	

ACCEPTABILITY	**Is the intervention acceptable to key stakeholders?** ○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know	L'intervallo a 6 mesi è già in uso in molti programmi italiani.	
FEASIBILITY	**Is the intervention feasible to implement?** ○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know	L'intervallo a 6 mesi è già in uso in molti programmi italiani.	

Summary of judgements

	GIUDIZI							IMPLICATIONS
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	**Yes**		Varies	Don't know	Favors neither intervention
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	**Moderate**	Large		Varies	Don't know	Probably favors il primo follow up essere effettuato a 6 mesi
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	**Trivial**		Varies	Don't know	Probably favors il primo follow up essere effettuato a 6 mesi
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	**Low**	Moderate	High			No included studies	Favors neither intervention
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	**Probably no important uncertainty or variability**	No important uncertainty or variability				Probably favors il primo follow up essere effettuato a 6 mesi
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	**Probably favors the intervention**	Favors the intervention	Varies	Don't know	Probably favors il primo follow up essere effettuato a 6 mesi
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	**Negligible costs and savings**	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know	Favors neither intervention
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	**Low**	Moderate	High			No included studies	Favors neither intervention
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	**Probably favors the intervention**	Favors the intervention	Varies	No included studies	Probably favors il primo follow up essere effettuato a 6 mesi

	GIUDIZI							IMPLICATIONS
EQUITY	Reduced	Probably reduced	**Probably no impact**	Probably increased	Increased	Varies	Don't know	Favors neither intervention
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	**Yes**		Varies	Don't know	Favors il primo follow up essere effettuato a 6 mesi
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	**Yes**		Varies	Don't know	Probably favors il primo follow up essere effettuato a 6 mesi

Conclusions

Dovrebbe il primo follow up essere effettuato a 6 mesi vs. primo test a 12 mesi in donne trattate per CIN2 o CIN3?

TYPE OF RECOMMENDATION	Strong recommendation against the intervention	Conditional recommendation against the intervention	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison	Conditional recommendation for the intervention	Strong recommendation for the intervention
	○	○	○	○	●
RECOMMENDATION	Il primo episodio di follow up nelle donne trattate per CIN2 o CIN3 deve essere effettuato a 6 mesi dall'intervento.				
JUSTIFICATION	Il rischio di cancro invasivo a 6 mesi dal trattamento è già di 1/1000. Ciò probabilmente è dovuto a cancri invasivi non diagnosticati dalla biopsia e dalla conizzazione. Posticipare il primo controllo porterebbe a un ulteriore ritardo nella diagnosi di questi cancri invasivi. Al contrario l'aumento di clearance virale e di negativizzazione del Pap test è molto modesto fra 6 e 12 mesi.				
SUBGROUP CONSIDERATIONS	Per questo PICO la presenza di particolari condizioni di rischio per la presenza di lesioni invasive non diagnosticate da biopsia o da conizzazione è fondamentale. In particolare in donne con margini non indenni la probabilità di presenza di invasione non visibile sul pezzo operatorio aumenta sensibilmente. In questi casi il razionale per un controllo ravvicinato è più forte.				
IMPLEMENTATION CONSIDERATIONS					
MONITORING AND EVALUATION					
RESEARCH PRIORITIES					

Raccomandazioni – Domanda 5

Dovrebbe **un solo episodio di co-testing (HPV+Pap)** vs. **due episodi** essere usato per il follow up di **donne trattate per CIN2 o CIN3**?

POPULATION: Donne trattate per CIN2 o CIN3

INTERVENTION: Un solo episodio di co-testing (HPV+Pap)

COMPARISON: Due episodi

MAIN OUTCOMES: Cancro invasivo; rischio di CIN2+ a 5 anni; numero test da effettuare; numero di colposcopie da effettuare; Incidenza cumulativa di CIN3+ a 5 anni.

SETTING: Screening organizzato della cervice uterina.

PERSPECTIVE: Programma di screening organizzato

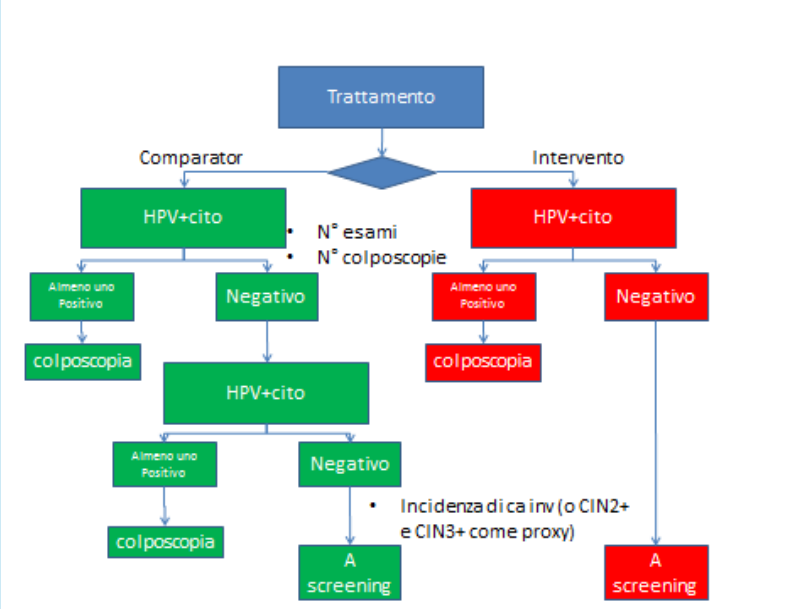
BACKGROUND: Le donne trattate per CIN2 o CIN3 hanno un rischio fra il 5% e il 10% di avere una recidiva o residuo di CIN2+.

Le donne trattate devono dunque ricevere un follow up per individuare le lesioni prima che diventino cancri invasivi.

L'oggetto di questa domanda è: quanti episodi di follow up con co-testing (HPV+Pap test) negativo devono essere effettuati prima che la donna possa tornare ai normali protocolli di screening.

Un numero maggiore di episodi (due) può ridurre la probabilità di un cancro invasivo nei cinque (o tre anni) che passano prima di un nuovo episodio di screening, ma sicuramente aumenta il numero di test e di colposcopie da effettuare, con conseguente rischio di falsi positivi e trattamenti non necessari.

Attualmente i programmi di screening utilizzano due o più episodi di follow up, con protocolli che usano più di due episodi che sono stati definiti prima dell'introduzione del test HPV. Da dopo l'introduzione del test HPV, il dibattito in letteratura si è concentrato quasi esclusivamente su uno o due episodi e non più di due (Kocken 2011, Katki 2013, Cubie 2016, Gosvig 2016).



Confronto 5 - Tabella delle Prove di evidenza GRADE e di Sintesi dei Risultati (SoF)

Domanda: Dovrebbe un solo episodio di co-testing (HPV+Pap) vs. due episodi essere usato per il follow up di donne trattate per CIN2 o CIN3?

Setting: Screening organizzato della cervice uterina.

Bibliografia: vedi valutazione.

Valutazione della qualità							№ di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	un solo episodio di co-testing (HPV+Pap)	due o più episodi	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
cancro invasivo												
3	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	molto serio [a]	nessuno	0/283 (0.0%)	0/221 (0.0%)	non stimabile		⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
rischio di CIN2+ a 5 anni (follow up: medio 5 anni; valutato con: incidenza cumulativa di CIN2+ a 5 anni dall'utlimo test negativo)												
4	studi osservazionali	non importante	serio [b]	non importante	molto serio [a]	Possibile distorsione nel numero di CIN trovate dovuto a bias di accertamento: maggiore il numero di controlli, maggiore la probabilità di trovare lesioni	14/325 (4.3%)	5/295 (1.7%)	non stimabile		⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
test da effettuare (valutato con: numero di episodi di FU da effettuare / totale donne in FU)												
3	studi osservazionali	non importante	serio [c]	non importante	non importante	associazione molto forte	587/435 (134.9%)	1040/435 (239.1%)	non stimabile		⊕⊕⊕◯ MODERATA	IMPORTANTE
numero di colposcopie (valutato con: numero di episodi di FU che danno origine a colposcopia / totale donne in FU)												
2	studi osservazionali	non importante	serio [c]	non importante	non importante	associazione molto forte	152/435 (34.9%)	214/435 (49.2%)	non stimabile		⊕⊕⊕◯ MODERATA	IMPORTANTE
rischio di CIN3+ a 5 anni (follow up: medio 5 anni; valutato con: incidenza cumulativa di CIN3+ a 5 anni dall'utlimo test negativo)												

Valutazione della qualità							№ di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	un solo episodio di co-testing (HPV+Pap)	due o più episodi	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
3	studi osservazionali	non importante	serio [b]	serio [c]	molto serio [a]	Possibile distorsione nel numero di CIN trovate dovuto a bias di accertamento: maggiore il numero di controlli, maggiore la probabilità di trovare lesioni	4/283 (1.4%)	0/221 (0.0%)	non stimabile		⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
rischio di CIN2+ a 5 anni, solo braccio un episodio (follow up: medio 3/5 anni; valutato con: incidenza cumulativa di CIN2+ a 3 anni dall'utlimo test negativo)												
2	studi osservazionali	non importante	non importante	serio [d]	non importante	nessuno	6/1947 (0.3%)		non stimabile		⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
rischio di CIN3+ a 5 anni, solo braccio un episodio (follow up: medio 3/5 anni; valutato con: incidenza cumulativa di CIN3+ a 3 anni dall'utlimo test negativo)												
1	studi osservazionali	non importante	non importante	serio	serio [a]	nessuno	2/444 (0.5%)		non stimabile		⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
numero di colposcopie solo braccio un episodio												
1	studi osservazionali	non importante	serio [d]	non importante	non importante	associazione molto forte	3535/13859 (25.5%)		non stimabile		⊕⊕⊕◯ MODERATA	IMPORTANTE
numero di test solo braccio un episodio												
1	studi osservazionali	non importante	serio [d]	non importante	non importante	associazione molto forte	17394/13859 (125.5%)		non stimabile		⊕⊕⊕◯ MODERATA	IMPORTANTE

CI: Confidence interval

a. il numero di eventi è piccolo

b. i rischi osservati con 1 solo co-testing sono molto più alti di quelli degli studi non comparativi

c. solo studi Olandesi, dove positività alla cito molto bassa

d. solo uno studio in Scozia

Valutazione

	GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
PROBLEM	**Is the problem a priority?** ○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know	Attualmente i protocolli in uso in molti protocolli di screening prevedono due o più controlli (Regione Toscana, Regione Emilia-Romagna), ma la pratica clinica è spesso orientata ad allungare il periodo di follow up e ad aumentare il numero di controlli. Studi recenti hanno pubblicato risultati di coorti in cui il rischio di lesioni pre-invasive dopo un solo episodio di follow up è molto basso (Cubie 2014, Katki 2013). Vi sono dunque nuove evidenze oltre a una difformità di pratiche applicate attualmente che rendono prioritaria la domanda.	
DESIRABLE EFFECTS	**How substantial are the desirable anticipated effects?** ○ Trivial ● Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know	Solo tre studi olandesi i cui risultati complessivi sono pubblicati in un unico articolo (Kocken 2011) e che comprendevano solo 283 donne (221 con due o più episodi) hanno descritto l'incidenza a 5 anni di cancri invasivi dopo l'ultimo episodio negativo di follow up e non hanno trovato nessun cancro. Per l'incidenza di CIN2+ gli stessi studi più un quarto studio USA (Katki 2013) hanno trovato un'incidenza del 4,3% nel gruppo con 1 solo controllo e dell'1,7% nelle donne con 2 o più controlli. Cioè sarebbero perse 26 CIN2 per 1000 donne seguite. Per l'incidenza di CIN3+ gli studi olandesi (Kocken 2011) trovano un'incidenza dell'1,4% e 0 rispettivamente. Cioè sarebbero perse 14 CIN3 per 1000 donne seguite. I dati osservati in questi studi non sono in accordo con quanto trovato da due grandi studi (Gosvig 2016 e Cubie 2014- integrato da comunicazione personale Cuschieri 2016) che hanno misurato l'incidenza cumulativa a 3/5 anni di lesioni CIN2+ trovando solo lo 0,3% (95%CI 0,1-0,7); mentre uno solo ha valutato CIN3+ in donne con un solo episodio di follow up negativo (Cubie HA 2014), trovando un tasso di 0,5% (95%CI 0,05-1,6). La differenza fra le stime è probabilmente influenzata dal numero di test effettuati durante i cinque anni di osservazione dopo l'ultimo episodio di follow up negativo considerato: nei tre studi che confrontano i dati con 1 e 2 o più controlli le donne sono state sottoposte a diversi test durante il periodo di osservazione; negli studi con un solo controllo le donne sono state sottoposte al solo test di uscita a 3 o 5 anni. Il numero di colposcopie totale da effettuare con 1 episodio è del 35% mentre con 2 episodi sale al 49% (stima su 2 studi). Il dato per il singolo episodio non è molto distante da quanto osservato in uno studio scozzese di grandissime dimensioni (Cubie 2014)	
UNDESIRABLE EFFECTS	**How substantial are the undesirable anticipated effects?** ● Large ○ Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know		due episodi sono già una sostanziale diminuzione degli episodi rispetto ai protocolli attuali in molti programmi

		(26%). Il numero di test totali da effettuare è di 135 su 100 donne da seguire per lo schema ad un episodio e di 239 per 100 donne nello schema a due episodi. Anche in questo caso la stima ottenuta dallo studio che ha valutato il solo schema a un episodio è simile: 126%.	
CERTAINTY OF EVIDENCE	**What is the overall certainty of the evidence of effects?** ○ Very low ○ Low ● Moderate ○ High ○ No included studies	Non sono stati trovati cancri invasivi in nessuno dei due gruppi. Il numero di donne seguite è però piccolo. I risultati dello studio scozzese (Cubie 2014) e danese (Gosvig 2016) differiscono sostanzialmente dagli studi olandesi (Kocken 2011) e USA (Katki 2013). I dati sul numero di lesioni che potrebbero essere perse con lo schema a un episodio sono molto discordanti. Il significato clinico del ritardo nella diagnosi di queste lesioni non è noto. I dati sulla diminuzione di test e colposcopie non presentano sostanziali incertezze nella direzione dell'effetto e anche nella magnitudo che è principalmente influenzata dallo schema stesso.	
VALUES	**Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?** ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ● No important uncertainty or variability	Non sono stati inclusi studi.	
BALANCE OF EFFECTS	**Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?** ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know	Considerando i risultati degli studi olandesi e USA, il numero di lesioni perse è considerevole, mentre l'aumento di colposcopie sarebbe di circa 150 per 1000 donne, ovviamente i test sarebbero vicino a raddoppiare.	

RESOURCES REQUIRED	**How large are the resource requirements (costs)?** ○ Large costs ○ Moderate costs ○ Negligible costs and savings ● Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know	Le risorse coincidono con gli effetti indesiderati.	
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	**What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?** ○ Very low ○ Low ○ Moderate ● High ○ No included studies	Si vedano le considerazioni sugli effetti indesiderati.	
COST EFFECTIVENESS	**Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?** ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ No included studies		
EQUITY	**What would be the impact on health equity?** ○ Reduced ○ Probably reduced ● Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know	Il gruppo ritiene che l'intervento non possa avere effetti rilevanti sull'equità.	Due episodi di follow up rappresentano una riduzione nel numero di episodi e di conseguenti colposcopie per la maggior parte dei programmi. Non si ritiene che possano determinare un eccessivo carico di lavoro colposcopico

ACCEPTABILITY	**Is the intervention acceptable to key stakeholders?** ● No ○ Probably no ○ Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know	Il gruppo reputa che l'intervento non sia assolutamente accettabile per le donne e per gli operatori in quanto questo rappresenterebbe una riduzione drastica del numero di episodi e della modalità con cui vengono effettuati per la maggior parte dei programmi. L'intervento potrebbe essere più accettabile per i policy makers.	
FEASIBILITY	**Is the intervention feasible to implement?** ○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know		

Summary of judgements

	GIUDIZI							IMPLICATIONS
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	**Yes**		Varies	Don't know	Favors neither intervention
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	**Small**	Moderate	Large		Varies	Don't know	Probably favors un solo episodio di co-testing (HPV+Pap)
UNDESIRABLE EFFECTS	**Large**	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know	Probably favors due o più episodi
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	**Moderate**	High			No included studies	Favors neither intervention
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	**No important uncertainty or variability**				Favors neither intervention
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	**Probably favors the intervention**	Favors the intervention	Varies	Don't know	Probably favors due o più episodi
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	**Moderate savings**	Large savings	Varies	Don't know	Probably favors un solo episodio di co-testing (HPV+Pap)
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	**High**			No included studies	Probably favors un solo episodio di co-testing (HPV+Pap)
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	**Probably favors the intervention**	Favors the intervention	Varies	No included studies	Probably favors un solo episodio di co-testing (HPV+Pap)

	GIUDIZI							IMPLICATIONS
EQUITY	Reduced	Probably reduced	**Probably no impact**	Probably increased	Increased	Varies	Don't know	Favors neither intervention
ACCEPTABILITY	**No**	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know	Favors due o più episodi
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	**Yes**		Varies	Don't know	Favors neither intervention

Conclusions

Dovrebbe un solo episodio di co-testing (HPV+Pap) vs. due episodi essere usato per il follow up di donne trattate per CIN2 o CIN3?

TYPE OF RECOMMENDATION	Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ●	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ○
RECOMMENDATION	Nel follow up di donne trattate per CIN2 o CIN3 è preferibile effettuare due episodi di co-testing rispetto a un solo episodio prima di rimandare la donna a normale intervallo di screening nel caso i test risultino negativi.				
JUSTIFICATION	Nonostante le evidenze emergenti da studi osservazionali che mostrano un basso rischio in donne con un solo episodio di co-testing negativo rimandate a normale intervallo di screening, il gruppo considera rilevante il rischio aggiuntivo di CIN3 riscontrato negli studi olandesi, danesi e del Kaiser-Permanente. Inoltre il gruppo nota come lo studio più numeroso che supporta un solo episodio di follow up, abbia applicato un intervallo di screening di soli 3 anni anziché di 5 come nell'attuale programma italiano in caso di HPV come test priamrio.				
SUBGROUP CONSIDERATIONS	Sulla base della revisione sistematica dei fattori prognostici, per le donne HPV negative non sono stati trovati fattori rilevanti che suggeriscano di differenziare la raccomandazione per sottogruppi.				
IMPLEMENTATION CONSIDERATIONS					
MONITORING AND EVALUATION					
RESEARCH PRIORITIES	Valutare se i risultati di basso rischio di recidiva CIN2+ dopo un solo episodio di co-testing negativo osservati in Scozia siano riproducibili anche nel nostro contesto attraverso studi osservazionali su donne che non hanno effettuato tutti i controlli ed eventualmente con studi sperimentali.				

Raccomandazioni – Domanda 6

Dovrebbe un **intervallo 6 mesi** vs. **12 mesi** essere usato per la gestione di **donne negative al primo episodio di follow up dopo trattamento per CIN2 o CIN3**?

POPULATION: Donne negative al primo episodio di follow up dopo trattamento per CIN2 o CIN3

INTERVENTION: Intervallo 6 mesi

COMPARISON: 12 mesi

MAIN OUTCOMES: Incidenza di Ca invasivo; numero invi in colposcopia;

SETTING: Screening organizzato della cervice uterina.

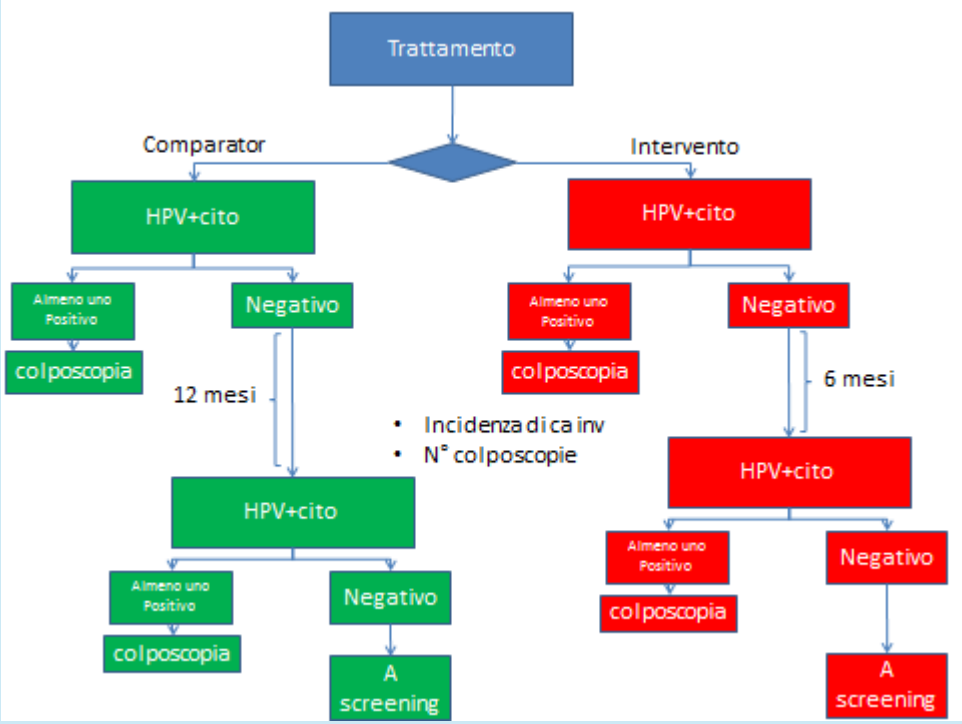
PERSPECTIVE: Programma di screening organizzato.

BACKGROUND: Le donne trattate per CIN2 o CIN3 hanno un rischio fra il 5% e il 10% di avere una recidiva o residuo di CIN2+. Le donne trattate devono dunque ricevere un follow up per individuare le lesioni prima che diventino cancri invasivi.

Avendo deciso che sia preferibile che le donne abbiano due episodi di follow up con co-testing (HPV+Pap test) negativo prima di tornare ai normali protocolli di screening, la domanda successiva è quale sia la distanza migliore fra il primo episodio di follow up negativo e il secondo.

Attualmente gli intervalli utilizzati sono 6 o 12 mesi.

Allungando l'intervallo si rischia di individuare nuove infezioni HPV e considerarle come infezioni non risolte dopo il trattamento (le prime hanno una bassa probabilità di causare lesioni clinicamente significative rispetto alle seconde). Accorciando l'intervallo si rischia di ripetere il co-testing nelle stesse condizioni del primo e se il razionale di ripeterlo è ridurre la probabilità di falsi negativi, non è opportuno che le condizioni dei due prelievi siano troppo simili.



Confronto 6 - Tabella delle Prove di evidenza GRADE e di Sintesi dei Risultati (SoF)

Domanda: Dovrebbe un intervallo 6 mesi vs. 12 mesi essere usato per la gestione di donne negative al primo episodio di follow up dopo trattamento per CIN2 o CIN3?

Setting: Screening organizzato della cervice uterina.

Bibliografia: Vedi Valutazione

Valutazione della qualità							№ di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
№ degli studi	**Disegno dello studio**	**Rischio di distorsione**	**Mancanza di riproducibilità dei risultati**	**Mancanza di generalizzabilità**	**Imprecisione**	**Ulteriori considerazioni**	**intervallo 6 mesi**	**12 mesi**	**Relativo (95% CI)**	**Assoluto (95% CI)**		
incidenza di Ca invasive												
17 [a]	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	molto serio [b]	nessuno	0/8439 (0.0%)	0/4831 (0.0%)	non stimabile		⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
numero invii in colposcopia												
									non stimabile		-	IMPORTANTE

CI: Confidence interval

a. 13 studi per 6 mesi e 4 studi per 12 mesi

b. rischio piccolo da stimare

Valutazione

	GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
PROBLEM	**Is the problem a priority?** ○ No ○ Probably no ● Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know	Una volta definito che è preferibile effettuare un follow up con 2 episodi, è necessario identificare l'intervallo ottimale fra il primo e il secondo episodio. L'intervallo ottimale è quello che esclude la possibilità dell'insorgenza di un cancro invasivo fra i due episodi e sia sufficientemente distante dal primo episodio da non riprodurre condizioni di prelievo troppo simili fra loro nei due episodi. Allo stesso tempo intervalli troppo lunghi aumentano la probabilità di intercettare re-infezioni da HPV che non hanno lo stesso significato, in termini di rischio di lesioni clinicamente rilevanti, di infezioni persistenti dopo il trattamento. Al momento le opzioni identificate in letteratura sono di 6 o 12 mesi. Da notare come molti degli studi che riportano intervalli di 6 mesi abbiano adottato questo intervallo per motivi conoscitivi e non di reale valutazione di efficacia dell'intervento proposto.	
DESIRABLE EFFECTS	**How substantial are the desirable anticipated effects?** ● Trivial ○ Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know	Entrambi gli intervalli sono sicuri e non sono stati riscontrati cancri invasivi in nessuna donna al secondo episodio di follow up dopo un primo episodio negativo, indipendentemente dall'intervallo fra i due test (per intervallo 6 mesi: Del Mistro 2015, Banović 2015, Rouano 2015, Ryu Aeli 2012, Kocken 2011, Ribaldone 2010, Fallani 2008, Kitchener 2008, Sander 2007, Kreimer 2006, Alonso 2006, Sarian 2004, Cecchini 2004; per intervallo 12 mesi: Katki 2013, Molloy 2016, Smart 2010, Moore 2011). Il numero di donne incluse negli studi è alto. Non è stato possibile quantificare correttamente il numero di colposcopie indotte dalle due strategie. Dai risultati sulla positività al test riportati nei vari studi in base alla distanza dal trattamento (vedi PICO 4), non sembrano esserci sostanziali differenze fra le due strategie.	
UNDESIRABLE EFFECTS	**How substantial are the undesirable anticipated effects?** ○ Large ○ Moderate ○ Small ● Trivial ○ Varies ○ Don't know		

CERTAINTY OF EVIDENCE	**What is the overall certainty of the evidence of effects?** ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies		
VALUES	**Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?** ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability	Non è stata presentata nessuna evidenza.	
BALANCE OF EFFECTS	**Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?** ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ● Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know	Non è stata presentata nessuna evidenza.	
RESOURCES REQUIRED	**How large are the resource requirements (costs)?** ○ Large costs ○ Moderate costs ● Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know	Non è stata presentata nessuna evidenza.	Il numero di test e di colposcopie nelle due opzioni dovrebbe essere molto simile.

CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	**What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?** ○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ● No included studies	Non è stata presentata nessuna evidenza.	Sebbene non ci siano studi è molto improbabile che vi siano differenze di costi rilevanti fra le due strategie.
COST EFFECTIVENESS	**Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?** ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ● Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ No included studies	Non è stata presentata nessuna evidenza.	
EQUITY	**What would be the impact on health equity?** ○ Reduced ○ Probably reduced ● Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know	Non è stata presentata nessuna evidenza.	
ACCEPTABILITY	**Is the intervention acceptable to key stakeholders?** ○ No ● Probably noX ○ Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know	Non è stata presentata nessuna evidenza.	In coerenza con i protocolli già in uso e per mantenere la durata totale minima del follow up più simile a quanto fatto fino ad ora il gruppo ritiene più accettabile da parte degli operatori un intervallo di 12 mesi.

FEASIBILITY	**Is the intervention feasible to implement?** ○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know	Non è stata presentata nessuna evidenza.	

Summary of judgements

	GIUDIZI							IMPLICATIONS
PROBLEM	No	Probably no	**Probably yes**	Yes		Varies	Don't know	Favors neither intervention
DESIRABLE EFFECTS	**Trivial**	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know	Favors neither intervention
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	**Trivial**		Varies	Don't know	Favors neither intervention
CERTAINTY OF EVIDENCE	**Very low**	Low	Moderate	High			No included studies	Favors neither intervention
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	**Probably no important uncertainty or variability**	No important uncertainty or variability				Favors neither intervention
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	**Does not favor either the intervention or the comparison**	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know	Favors neither intervention
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	**Negligible costs and savings**	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know	Favors neither intervention
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			**No included studies**	Favors neither intervention
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	**Does not favor either the intervention or the comparison**	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies	Favors neither intervention
EQUITY	Reduced	Probably	**Probably no**	Probably	Increased	Varies	Don't know	Favors neither

	GIUDIZI							IMPLICATIONS
		reduced	**impact**	increased				intervention
ACCEPTABILITY	No	Probably no	**Probably yes**	Yes		Varies	Don't know	Favors neither intervention
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	**Yes**		Varies	Don't know	Favors neither intervention

Conclusions

Dovrebbe un intervallo 6 mesi vs. 12 mesi essere usato per la gestione di donne negative al primo episodio di follow up dopo trattamento per CIN2 o CIN3?

TYPE OF RECOMMENDATION	Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ●	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ○
RECOMMENDATION	Intervalli di 6 o 12 mesi sono entrambi sicuri e hanno simile assorbimento di risorse. Non ci sono evidenze per preferire un intervallo di 6 o 12 mesi.				
JUSTIFICATION	Entrambi gli intervalli sono sicuri. Non ci sono elementi per ipotizzare che il numero di esami e di colposcopie generati dai due approcci differisca in modo rilevante , anche se non ci sono evidenze su questi esiti. Intervalli più brevi non sono raccomandabili in quanto i due episodi di follow up sarebbero molto ravvicinati fra loro, aumentando il rischio che eventuali fattori che hanno prodotto un test falso negativo influenzino entrambi i prelievi. Intervalli più lunghi non sono raccomandabili in quanto aumenta la probabilità che la positività al test sia dovuta a nuove infezioni, le quali hanno un rischio sottostante di malattia molto inferiore a quello dovuto a infezioni persistenti dopo il trattamento.				
SUBGROUP CONSIDERATIONS	Sulla base della revisione sistematica dei fattori prognostici, per le donne HPV negative non sono stati trovati fattori rilevanti che suggeriscano di differenziare la raccomandazione per sottogruppi.				
IMPLEMENTATION CONSIDERATIONS	In coerenza con i protocolli già in uso e per mantenere la durata totale minima del follow up più simile a quanto fatto fino ad ora, il gruppo ritiene più accettabile da parte degli operatori un intervallo di 12 mesi. Nei programmi di screening è dunque consigliabile mantenere un follow up totale di 18 mesi.				
MONITORING AND EVALUATION					
RESEARCH PRIORITIES	Sarebbe importante misurare la positività al test nelle donne al secondo episodio di follow up dopo un primo episodio negativo, in base al tempo intercorso fra primo e secondo test, e confrontare i tipi virali presenti nelle positive con il tipo virale che ha dato luogo alla lesione. Ciò permetterebbe di quantificare il fenomeno delle re-infezioni ed eventualmente orientare la scelta verso intervalli più lunghi o più brevi.				