

# Genotipizzazione singola vs genotipizzazione secondo i gruppi di rischio: evidenze dagli studi Italiani

Francesca Carozzi- Firenze

Università degli Studi di Firenze - Docente a Contratto

Già Direttore SC Laboratorio Regionale Prevenzione Oncologica ISPRO\_Firenze

**Conflitti di interesse: nessuno**

# A review of human carcinogens—Part B: biological agents

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

## Special Report: Policy

### A review of human carcinogens—Part B: biological agents

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

the biological agents classified as in Africa. New evidence points to in kaposi sarcoma and in primary "carcinogenic to humans" (Group 1) a role for EBV in 5–10% of gastric effusion lymphoma—in individuals who and to identify additional tumour sites carcinc unocompromised and in those



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

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

## Hand BOOK IARC 2018

Fig. 1.10 Relative importance of the carcinogenic human papillomavirus (HPV) types

HPV type	HPV species	IARC Group <sup>a</sup>	% HPV type prevalence in cancer	% HPV type prevalence in normal	Odds ratio	% Attributable (etiological) fraction
HPV16	α-9	Group 1	55.8	2.6	47.6	62.4
HPV18	α-7	Group 1	14.3	1	15.7	15.3
HPV45	α-7	Group 1	4.8	0.6	8.3	4.8
HPV33	α-9	Group 1	4	0.6	7.1	3.9
HPV58	α-9	Group 1	4	0.8	5.1	3.7
HPV31	α-9	Group 1	3.5	1	3.7	2.9
HPV52	α-9	Group 1	3.2	1	3.3	2.6
HPV35	α-9	Group 1	1.6	0.4	3.9	1.4
HPV59	α-7	Group 1	1.2	0.4	2.9	0.9
HPV39	α-7	Group 1	1.3	0.6	2.0	0.8
HPV68	α-7	Group 2A	0.6	0.4	1.5	0.2
HPV51	α-5	Group 1	1	0.9	1.2	0.2
HPV56	α-6	Group 1	0.8	0.6	1.3	0.2
HPV73	α-11	Group 2B	0.5	0.3	1.8	0.2
HPV26	α-5	Group 2B	0.2	0.1	4.1	0.2
HPV30	α-6	Group 2B	0.2	0.1	2.6	0.1
HPV69	α-5	Group 2B	0.2	0.1	1.4	0.1
HPV67	α-9	Group 2B	0.3	0.2	1.2	< 0.1
HPV82	α-5	Group 2B	0.2	0.1	1.2	< 0.1
HPV34	α-11	Group 2B	0.1	0.1	1.0	Not attributable
HPV66	α-6	Group 2B	0.3	0.6	0.4	Not attributable
HPV70	α-7	Group 2B	0.2	0.8	0.3	Not attributable
HPV53	α-6	Group 2B	0.5	1.1	0.4	Not attributable



**Linee guida condivise per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina.**  
**Raccomandazioni sul tema dei biomarcatori nello screening cervicale con test HPV**

**Raccomandazioni pubblicate nel Sistema Nazionale Linee Guida**  
**Roma, 29 agosto 2024**

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

- La tipizzazione parziale con invio in colposcopia delle donne con infezione HPV16 e/o HPV18 indipendentemente dalla citologia può essere adottata, tenendo presente che comporta un piccolo aumento dell'invio totale in colposcopia.
- La tipizzazione estesa in aggiunta alla citologia e/o al doppia colorazione p16/ki67 è risultata la strategia più vantaggiosa in termini di riduzione di colposcopie e di potenziale sovratrattamento ma solo se le donne negative al test morfologico (citologia o p16/ki67) e positive ai genotipi a basso potenziale oncogeno (HPV39, HPV51, HPV56, HPV59, HPV66, HPV68) vengono inviate a controllo a 3 anni

# La genotipizzazione amplia le opzioni per la gestione

HPV	HPV	HPV	HPV	HPV	HPV	HPV	HPV
16	18	45	33	58	31	52	35
59	39	51	56	68	66		

HPV	Classificazione IARC in gruppi di rischio
16	
18	
45	
33	
58	
31	
52	
35	
59	
39	
51	
56	
68	
66	

Colposcopia Immediata

Triage

Triage/Ripetizione test

Escludere/ignorare?

Diversa configurazione dei test validati

Riproducibilità x singolo genotipo/gruppo

- Dove tracciare le linee di demarcazione tra le opzioni ?
- Approccio basato sul rischio
- **Può variare a seconda dei contesti/paesi**

## Prevalence of HPV high and low risk types in cervical samples from the Italian general population: a population based study

Paolo Giorgi Rossi <sup>1</sup>, Simonetta Bisanzì, Irene Paganini, Angela Di Iasi, Claudio Angeloni, Aurora Scalisi, Rosalba Macis, Maria Teresa Pini, Francesco Chini, Francesca Maria Carozzi; HPV Prevalence Italian Working Group

Affiliations + expand

PMID: 20646310 PMCID: PMC2916912 DOI: 10.1186/1471-2334-10-214

Randomized Controlled Trial > Int J Cancer. 2018 Jul 15;143(2):333-342.


doi: 10.1002/jc.31326. Epub 2018 Mar 9.

## Human papilloma virus genotyping for the cross-sectional and longitudinal probability of developing cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or more

Annarosa Del Mistro <sup>1</sup>, Rachael Adcock <sup>2</sup>, Francesca Carozzi <sup>3</sup>, Anna Gillio-Tos <sup>4</sup>, Laura De Marco <sup>4</sup>, Salvatore Girlando <sup>5</sup>, Raffaella Rizzolo <sup>6</sup>, Helena Frayle <sup>1</sup>, Morena Trevisan <sup>4</sup>, Cristina Sani <sup>3</sup>, Elena Burroni <sup>3</sup>, Paolo Giorgi Rossi <sup>7</sup>, Jack Cuzick <sup>2</sup>, Guglielmo Ronco <sup>6</sup>; New Technologies for Cervical Cancer Working Group

RESEARCH ARTICLES | SEPTEMBER 08 2010

## Prevalence of Human Papillomavirus Types in High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia and Cancer in Italy FREE

Francesca M. Carozzi; Maria L. Tornesello; Elena Burroni; Giovanna Loquercio; Giuseppe Carillo; Claudio Angeloni; Aurora Scalisi; Rosalba Macis; Francesco Chini; Franco M. Buonaguro; Paolo Giorgi Rossi ; for the HPV Prevalence Italian Working Group



+ Author & Article Information

Cancer Epidemiol Biomarkers Prev (2010) 19 (9): 2389–2400.

> EBioMedicine. 2024 Jun;104:105149. doi: 10.1016/j.ebiom.2024.105149. Epub 2024 May 17.

## Comparison of HPV-positive triage strategies combining extended genotyping with cytology or p16/ki67 dual staining in the Italian NTCC2 study

Maria Benevolo <sup>1</sup>, Guglielmo Ronco <sup>2</sup>, Pamela Mancuso <sup>3</sup>, Francesca Carozzi <sup>4</sup>, Laura De Marco <sup>5</sup>, Elena Allia <sup>6</sup>, Simonetta Bisanzì <sup>4</sup>, Raffaella Rizzolo <sup>2</sup>, Daniela Gustinucci <sup>7</sup>, Annarosa Del Mistro <sup>8</sup>, Helena Frayle <sup>8</sup>, Massimo Confortini <sup>4</sup>, Jessica Viti <sup>4</sup>, Anna Iossa <sup>4</sup>, Elena Cesarini <sup>7</sup>, Simonetta Bulletti <sup>7</sup>, Basilio Passamonti <sup>7</sup>, Silvia Gori <sup>8</sup>, Laura Toniolo <sup>9</sup>, Laura Bonvicini <sup>3</sup>, Francesco Venturelli <sup>3</sup>, Nicolas Wentzensen <sup>10</sup>, Paolo Giorgi Rossi <sup>3</sup>; NTCC2 Working Group















Journal of Clinical Virology

Volume 60, Issue 3, July 2014, Pages 257-263



## Age and geographic variability of human papillomavirus high-risk genotype distribution in a large unvaccinated population and of vaccination impact on HPV prevalence

Francesca Carozzi <sup>a</sup>  , Laura De Marco <sup>b</sup> , Anna Gillio-Tos <sup>b</sup> , Annarosa Del Mistro <sup>c</sup> , Salvatore Girlando <sup>d</sup> , Lorena Baboci <sup>c</sup> , Morena Trevisan <sup>b</sup> , Elena Burroni <sup>a</sup> , Stefano Grasso <sup>f</sup> , Paolo Giorgi Rossi <sup>e</sup> , Guglielmo Ronco <sup>f</sup> , the NTCC Working Group <sup>1</sup>

De Marco L., in press NTCC2

F. Carozzi, L. De Marco, A. Gillio-Tos, *et al.*

Age and geographic variability of human papillomavirus high-risk genotype distribution in a large unvaccinated population and of vaccination impact on HPV prevalence

J Clin Virol, 60 (3) (2014), pp. 257-263

## Distribution of the infections from hr-HPV types by study centre

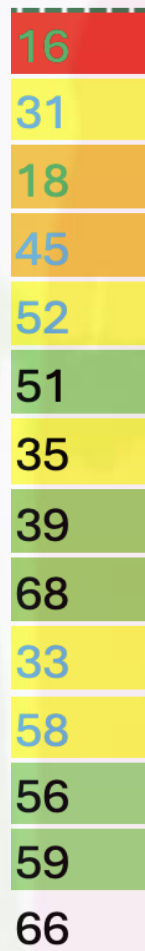
	Turin	Padua	Trento	Bologna	Imola	Ravenna	Florence	Viterbo	<i>p</i>
HPV 16	24.4%	33.8%	40.2%	27.1%	32.7%	34.6%	34.1%	30.0%	< 0.001
HPV 18	9.6%	15.9%	9.4%	4.3%	8.0%	7.2%	6.8%	2.9%	< 0.001
HPV 45	4.4%	6.2%	7.9%	1.4%	9.7%	8.2%	6.8%	4.3%	0,0424
HPV 31	14.7%	9.0%	13.6%	18.6%	14.2%	12.0%	15.4%	15.7%	0.0065
HPV 33	2.7%	4.3%	0.9%	1.4%	8.9%	2.4%	3.7%	2.9%	0,008
HPV 35	2.5%	2.4%	0.0%	2.8%	1.8%	2.9%	2.5%	2.9%	0,574
HPV 52	6.0%	2.4%	5.1%	7.1%	2.7%	1.9%	4.0%	4.3%	0,019
HPV 58	7.1%	5.4%	2.3%	5.7%	7.1%	3.4%	5.0%	8.6%	0,082
HPV 39	4.8%	2.8%	5.6%	5.7%	0%	4.3%	5.7%	5.7%	0,102
HPV 51	6.7%	3.7%	6.5%	2.9%	3.5%	6.7%	4.9%	7.1%	0,210
HPV 56	9.4%	7.7%	5.6%	11.4%	8.0%	13.0%	6.3%	7.1%	0,047
HPV 59	5.0%	5.2%	1.4%	5.7%	3.5%	1.4%	2.5%	5.7%	0,018
HPV 68	2.7%	1.3%	1.4%	5.7%	0%	1.9%	2.4%	2.9%	0,160

# Tipi prevalenti nelle Cln2+ in Italia

HPV Classificazione in 3 gruppi Handbook IARC 2021	NTCC Del Mistro et al 2018	Tipiz Cin2+ Italia Carozzi et al 2010	NTCC2 Benevolo et al De Marco et al
16	33	16	16
18	16	31	31
45	35	18	56**
33	31	58	59**
58	52	45	66**
31	18	33	33^
52	59	52	58^
35	58	35	35°
59	39	39	39°
39	51	56	68°
68	56	51	52
51	45	59	51
56	68	68	18
			45

66'  
Tipiz Completa

Tipiz Estesa  
\*o^ tipi in  
gruppi



Scendono di rank Se dividiamo il dato x 3

Aumentano di rank Se dividiamo il dato dei tipi HPV in gruppi in base al n° dei tipi inclusi





Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma

## TEST HPV VALIDATI PER LO SCREENING DEL CARCINOMA DELLA CERVICE UTERINA

### • Documento di presentazione

o attività e modalità di lavoro

### • Rapporto N. 9

Nomi Commerciali oscurati

TEST	VALIDAZIONE	GENOTIPIZZAZIONE
REFERENZE BIBLIOGRAFICHE degli STUDI DI VALIDAZIONE, area geografica, tipo di studio e mezzo di prelievo utilizzato negli studi di validazione	NOTE e COMMENTI sui risultati della validazione clinica	GENOTIPIZZAZIONE
Test di riferimento usato in molti studi clinici randomizzati, compreso NTCC		No **
Test di riferimento usato nel trial POBASCAM		No
Carozzi et al, 2011 – Italia – retrospettivo / STM Poljak et al, 2011 – Slovenia – prospettico/ThinPrep Hesselink et al, 2013 – Olanda – retrosp. / non specificato	Test completamente validato.	Si, parziale **
Heideman et al, 2011 – Olanda – retrosp. / UCM Lloveras et al, 2013 – Spagna – retrosp. / ThinPrep Ejegod et al, 2020 – Danimarca – retrosp. / SurePath Hesselink et al, 2010 – Olanda – retrosp. / PBS Heard et al, 2016 – Olanda – retrosp. / ThinPrep	Test completamente validato.	Si, parziale
Hesselink et al, 2010 – Olanda – retrosp. / PBS Heard et al, 2016 – Olanda – retrosp. / ThinPrep	Test completamente validato per la versione con 14 tipi di HPV.	Si, completa**
Boers et al, 2014 – Cina, Olanda – prosp. / ThinPrep Alameda et al, 2015 – Portogallo – retrosp. / ThinPrep	Test completamente validato.	No
Ejegod et al, 2014 – Danimarca, Inghilterra – retrosp. / ThinPrep Cuschieri et al, 2015 – Scozia – retrosp. / ThinPrep Ejegod et al, 2016 – Danimarca – retrosp. SurePath Bonde et al, 2020 – Danimarca – retrosp. SurePath Ejegod et al, 2022 – Danimarca – retrosp. SurePath	Test completamente validato.	Si, estesa **
Hesselink et al, 2014 – Olanda – prosp. / ThinPrep Polman et al, 2017 – Olanda/Slovenia – retrosp. / ThinPrep Heideman et al, 2019 – Danimarca – retrosp. SurePath	Test completamente validato.	Si, parziale
Hesselink et al, 2016 – Olanda – retrosp. / ThinPrep Jung et al, 2016 – Korea – retrosp. / Huro Path Ostrbenk et al, 2018 – Slovenia – retrosp. / ThinPrep	Test completamente validato.	Si, completa
Cuschieri et al, 2016 – Scozia, Inghilterra – retrosp. / ThinPrep	Test completamente validato.	Si, estesa
Iacobellis et al, 2018 – Italia – retrosp. / ThinPrep	Test completamente validato.	Si, parziale
Saville et al, 2019 – Australia – retrosp. / ThinPrep Fraysse, Gori et al, 2019 – Italia – retrosp. / ThinPrep Sundström et al 2021 - Svezia – retrosp. / ThinPrep	Test completamente validato	Si, parziale
Ostrbenk Valencak et al, 2020 – Slovenia – retrosp. / ThinPrep Dhillon et al., 2021-Slovenia- retrosp / ThinPrep	Test completamente validato	Si, estesa
Heideman DAM, 2022 – Slovenia – retrosp. / ThinPrep + SurePath Avian A, 2022 – Italia retrosp. / ThinPrep	Test completamente validato	Si, parziale
Avian A, 2022 – Italia retrosp. / ThinPrep	Test completamente validato	Si, completa
Dhillon et al, 2022 – Scozia → Italia – retrosp. / ThinPrep VALGENT-2	Test completamente validato	Si, parziale
Cocuzza et al, 2024 – Scozia → Italia – retrosp. / ThinPrep VALGENT-2	Test completamente validato	Si, completa
Ostrbenk et al, 2024 – Slovenia – retrosp. / ThinPrep	Test completamente validato	Si, completa
Bellosillo et al, 2024 – Spagna – retrosp. / ThinPrep	Test completamente validato	Si, parziale
Viti et al, 2018 – Slovenia (VALGENT 3) – retrosp. / ThinPrep	Test validato (non inferiore al comparator per sensibilità e specificità) solo: - per la versione con 14 tipi di HPV - se viene applicata la soglia per HPV16 ottimizzata anziché la soglia standard.	Si, completa
Xu et al, 2020 – Slovenia – retrosp. / ThinPrep	-Test validato (non inferiore al comparator per sensibilità e specificità)	Si, parziale
Bhatia et al, 2023 – Danimarca – VALGENT-4 / SurePath (ePub ahead of print nel 2021)	Test validato (non inferiore al comparator per sensibilità e specificità). Manca la valutazione della riproducibilità intra- ed inter-laboratorio in entrambi gli studi	Si, completa

# Criteria for second generation comparator tests in validation of novel HPV DNA tests for use in cervical cancer screening

Marc Arbyn <sup>1</sup>, Kate Cuschieri <sup>2</sup>, Jesper Bonde <sup>3</sup>, Rob Schuurman <sup>4</sup>, Clementina Cocuzza <sup>5</sup>, Davy Vanden Broeck <sup>6</sup>, Fang-Hui Zhao <sup>7</sup>, Remila Rezhake <sup>8</sup>, Murat Gultekin <sup>9</sup>, Silvia de Sanjosé <sup>10 11</sup>, Karen Canfell <sup>12</sup>, David Hawkes <sup>13</sup>, Marion Saville <sup>13</sup>, Peter Hillemanns <sup>14</sup>, Joakim Dillner <sup>15</sup>, Johannes Berkhof <sup>16</sup>, Jean-Luc Prétet <sup>17</sup>, Tarik Gheit <sup>18</sup>, Gary Clifford <sup>18</sup>, Partha Basu <sup>18</sup>, Maribel Almonte <sup>19</sup>, Nicolas Wentzensen <sup>10</sup>, Mario Poljak <sup>20</sup>

*...Second-generation comparator tests **should preferentially target only the 12 genotypes classified as carcinogenic (IARC-group I)**, and show consistent non-inferior sensitivity for CIN2+ and CIN3+ and specificity for  $\leq$ CIN1 compared to one of the first-generations comparators, in at least three validation studies using benchmarks of 0.95 for relative sensitivity and 0.98 for relative specificity.*

*Validation should take into account used storage media and other sample handling procedures.*

# 22 Test Validati Per lo screening

## Quale format per la genotipizzazione?

- No: unico pool
- Sì, parziale = alcuni tipi rilevati in singolo e gli altri tipi in un unico pool;
- Sì, estesa = alcuni tipi rilevati in singolo e gli altri tipi in più gruppi;
- Sì, completa = tutti i tipi rilevati in singolo

I tipi ad alto rischio sono 12 o 14?

12 HPV HR Gruppo 1 IARC 16,18,31,33,35,39,45,51,56,58,59

13° HPV 68 2a

14° HPV 66 2b

In tutti i test validati (ECCECETO UNO) sono inclusi 14 tipi

### Test HPV Validati per lo screening (22 Test) da rapporto Gisci 2024

Gruppo carcinogeni	Classificazio	Nessuna solo HR Totale	Tipz Parziale		Tipiz completa	Tipizzazione Estesa					
			n.9 Test	n.1 Test	N.6 Test	n.1 Test	n.1 Test	n. 1 Test			
IARC	IARC handbo	N.3 Test	n.9 Test	n.1 Test	N.6 Test	n.1 Test	n.1 Test	n. 1 Test			
1	16	14 HR insieme	16	16	16	16	16	16			
1	18		18	18	18	18	18	18			
1	45		12 HR insieme	12 HR insieme	12 HR insieme		45	45	45		
1	31					31	31	31	31	31	
1	33					33	33	33	33	52	
1	35					35	35	35		52	33
1	52					52	52	52	52	58	58
1	58					58	58	58			39
1	39					39	39	39	39	51	39
1	51					51	51	51		59	56
2a	68					68	68	68	68	59	59
1	56					56	56	56		68	68
1	59					59	59	59	56	66	66
2b						66'	66'	66'		66	35

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

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

#### Raccomandazioni pubblicate nel Sistema Nazionale Linee Guida

Roma, 14 ottobre 2021

GISCI in collaborazione con AIO, AOGOI, SIAPEC-IAV, SICI, SICPCV, SIGO, SIti, SIV-ISV

#### ➤ RACCOMANDAZIONE 7

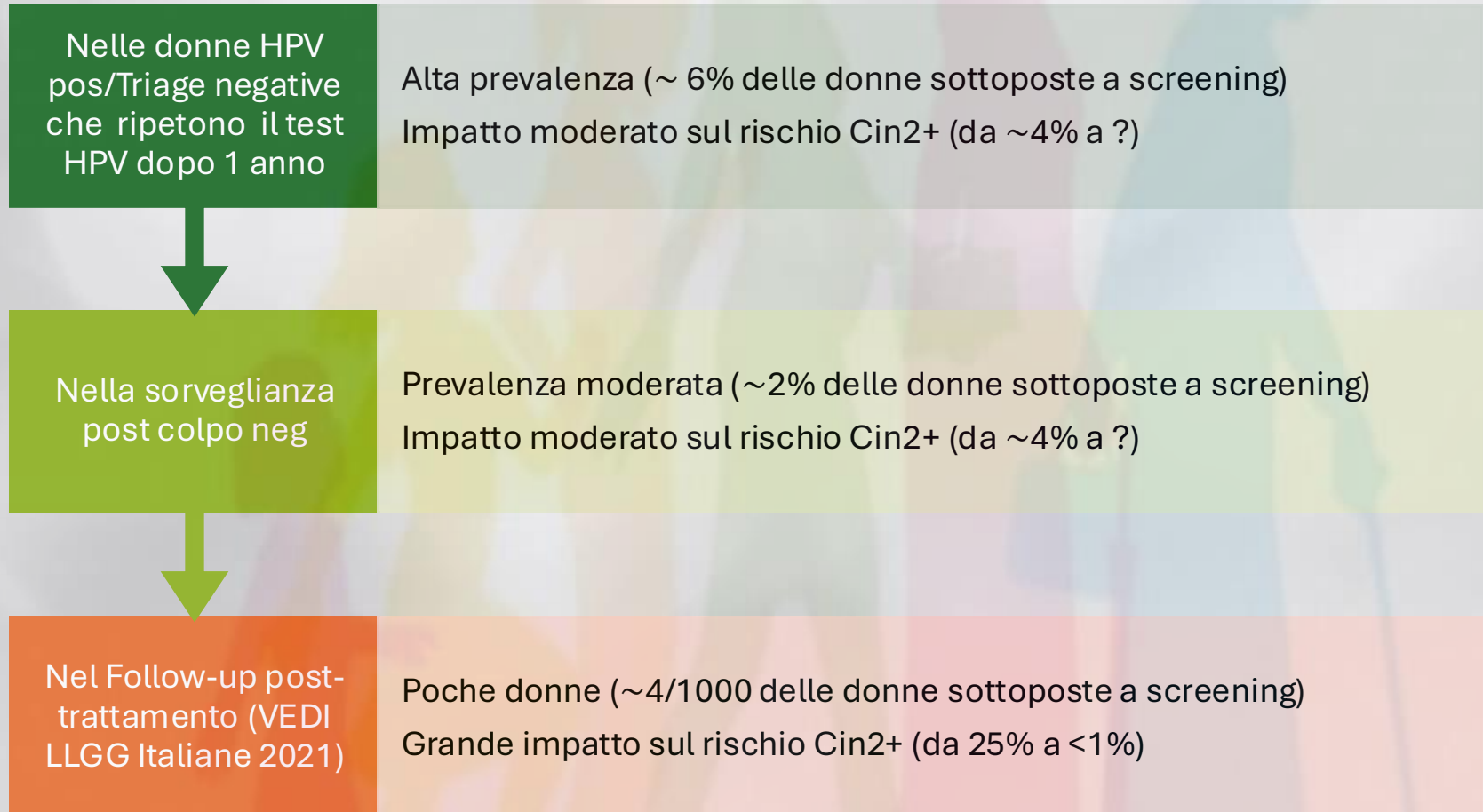
Nelle donne trattate per CIN 2-3, che al controllo a 6 mesi presentano un test HPV positivo e una citologia negativa, il gruppo suggerisce che si possano utilizzare sia il test HPV senza tipizzazione che il test di genotipizzazione HPV eseguito per confermare il tipo virale presente nella lesione

#### ➤ RACCOMANDAZIONE 13

*Nelle donne in follow-up dopo trattamento per CIN 2-3, con test HPV positivo e citologia ASC-H/HSIL o AGC, nel caso non venga diagnosticata una lesione CIN 2+ e la giunzione squamo-colonnare sia visibile, si suggerisce un controllo con co-testing dopo 3/6 mesi. [*

**Note:** Nella scelta tra controllo con co-testing a 3/6 mesi e LEEP diagnostica immediata, il clinico dovrà prendere in considerazione le seguenti variabili: fattori di rischio anamnestici, età, fase riproduttiva, preferenza della donna, compliance al follow-up, accuratezza della colposcopia, margini del cono, necessità organizzative. *Se fosse disponibile il dato sulla genotipizzazione, la presenza di un diverso genotipo HPV di alto grado rispetto a quello presente nella lesione trattata porterebbe il clinico ad essere più incline al controllo per un minor rischio di lesioni incidenti.*

## Quando è importante distinguere una vera infezione persistente da una nuova infezione?

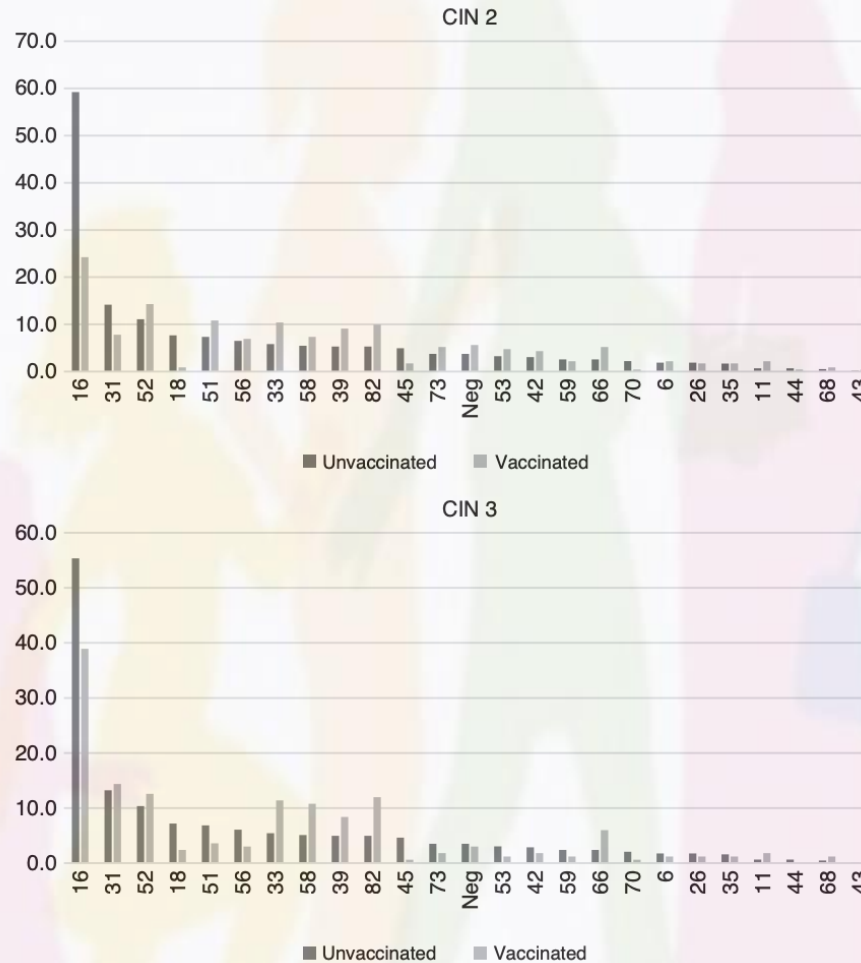


The changing nature of HPV associated with high grade cervical lesions in vaccinated populations, a retrospective study of over 1700 cases in Scotland.

Cuschieri K, Palmer T, Graham C, Cameron R, Roy K.

Br J Cancer. 2023 Oct;129(7):1134-1141. doi: 10.1038/s41416-023-02386-9. Epub 2023 Aug 10.

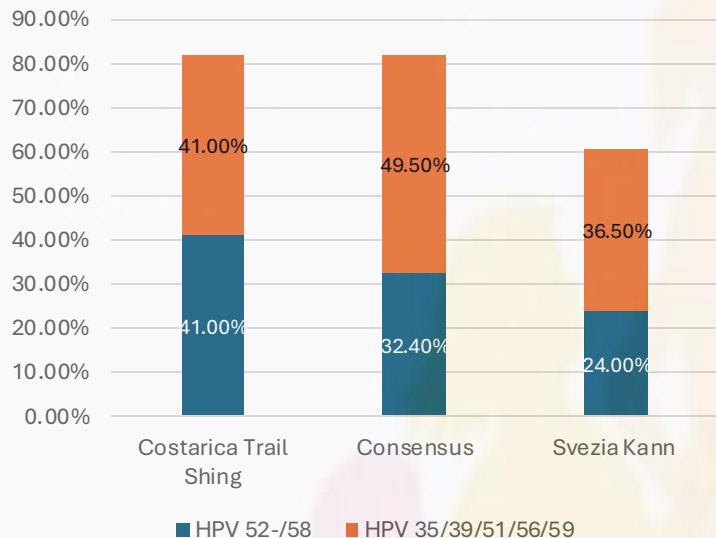
PMID: 37563221 [Free PMC article.](#)



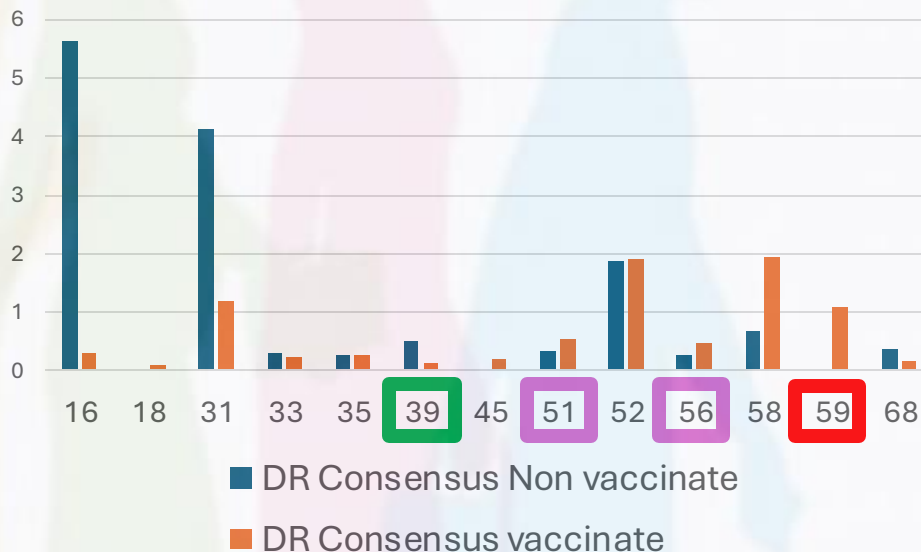
**Fig. 2** Percentage appearance of HPV types detected in CIN2 and CIN3 according to vaccination status. Any appearance is counted (ie counts include types within mixed infections).

% CIN2+ da 'HPV other' vaccinate  
Studi a confronto

La tipizzazione nelle Vaccinate: estesa o completa ?



DR Cin2+ per genotipo attribuzione lisseberg



Consensus: dati preliminari  
Costarica : Shing et al Lancet Oncol 2022  
Svezia: Kann et al 2018

Vaccino Nonavalente	31,33,45,52 e 58
---------------------	------------------

Costarica Usato test non validato per lo screening ad alta sensibilità analitica



Comparative Study > J Clin Microbiol. 2018 Apr 25;56(5):e01910-17.

doi: 10.1128/JCM.01910-17. Print 2018 May.

# Validation of a Human Papillomavirus (HPV) DNA Cervical Screening Test That Provides Expanded HPV Typing

Maria Demarco <sup>1 2</sup>, Olivia Carter-Pokras <sup>2</sup>, Noorie Hyun <sup>3</sup>, Philip E Castle <sup>4</sup>, Xin He <sup>2</sup>, Cher M Dallal <sup>2</sup>, Jie Chen <sup>2</sup>, Julia C Gage <sup>3</sup>, Brian Befano <sup>5</sup>, Barbara Fetterman <sup>6</sup>, Thomas Lorey <sup>6</sup>, Nancy Poitras <sup>6</sup>, Tina R Raine-Bennett <sup>7</sup>, Nicolas Wentzensen <sup>3</sup>, Mark Schiffman <sup>3</sup>

*.....'Onclarity e cobas hanno avuto un'eccellente concordanza nella tipizzazione parziale di HPV16, HPV18 e degli altri 12 tipi come pool (valore kappa ponderato per campione di 0,83)*

*Cobas è stato leggermente più sensibile per HPV18 e leggermente meno sensibile per i tipi ad alto rischio in pool.*

*La tipizzazione mediante Onclarity ha mostrato un'eccellente concordanza con i tipi e i gruppi di tipi identificati da LA (valori kappa da 0,80 per HPV39/68/35 a 0,97 per HPV16» .....*

## De Marco L. et al in press– Results from NTCC2 study

**Table 1.** BD Onclarity typing test according to baseline HPV DNA assay on baseline samples of Cobas/HC2 HPV DNA-positive women

Type	Cobas any positivity		Cobas						
			HPV16		HPV18		other HR		
	BD Onclarity type	n	%	n	%	n	%	n	%
Samples analyzed	1436		290*		106*			1175*	
16	291	20.3	276	95.2	12	11.3		105	8.9
18	91	6.3	10	3.4	83	78.3		35	3.0
45	61	4.2	3	1.0	4	3.8		61	5.2
33/58	173	12.0	20	6.9	0	0.0		170	14.5
31	227	15.8	22	7.6	9	8.5		226	19.2
56/59/66	340	23.7	34	11.7	14	13.2		337	28.7
51	113	7.9	8	2.8	3	2.8		113	9.6
52	128	8.9	14	4.8	7	6.6		124	10.6
35/39/68	177	12.3	20	6.9	11	10.4		174	14.8
Negative	186	13.0	10	3.4	15	14.2		163	13.9

....'We found that the concordance with BD Onclarity was 95.2% and 78.3% for HPV16 and HPV18, respectively'....



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Clinical Virology

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jcv](http://www.elsevier.com/locate/jcv)

Improving human papillomavirus (HPV) testing in the cervical cancer elimination era: The 2021 HPV LabNet international proficiency study

Laila Sara Arroyo Mühr<sup>a</sup>, Carina Eklund<sup>a</sup>, Camilla Lagheden<sup>a</sup>, Ola Forslund<sup>b</sup>, Karin Dahlin Robertsson<sup>c</sup>, Joakim Dillner<sup>a,d,\*</sup>

**Table 1**  
2021 Proficiency panel composition and percentage of laboratories reporting correct HPV type, with no false positive HPV type detected.

HPV types	HPV IU or genome equivalents per 5 µl	Percent correct data sets <sup>a</sup> (N)
16	50	96.7 (204 / 211)
16	5	90.5 (191 / 211)
18	50	98.1 (207 / 211)
18	5	89.1 (188 / 211)
6	500	95.6 (152 / 159)
6	50	93.7 (149 / 159)
11	500	98.7 (157 / 159)
11	50	93.7 (149 / 159)
31	500	99.0 (208 / 210)
31	50	91.4 (192 / 210)
33	500	97.6 (205 / 210)
33	50	94.8 (199 / 210)
35	500	97.6 (205 / 210)
35	50	95.7 (201 / 210)
39	500	97.6 (205 / 210)
39	50	93.3 (196 / 210)
45	500	98.1 (207 / 211)
45	50	96.7 (204 / 211)
51	500	98.6 (206 / 209)
51	50	91.4 (191 / 209)
52	500	96.7 (203 / 210)
52	50	94.8 (199 / 210)
56	500	95.2 (198 / 208)
56	50	89.4 (186 / 208)
58	500	97.1 (204 / 210)
58	50	93.3 (196 / 210)
59	500	98.6 (206 / 209)
59	50	96.2 (201 / 209)
68a	500	78.9 (157 / 199)
68a	50	75.9 (151 / 199)
68b	500	92.7 (190 / 205)
68b	50	87.3 (179 / 205)
6, 31, 45, 52	500	95.3 (201 / 211)
6, 31, 45, 52	50	88.6 (187 / 211)
11, 33, 51, 58	500	91.9 (194 / 211)
11, 33, 51, 58	50	91.5 (193 / 211)
16, 56, 59, 68 <sup>a,b</sup>	500	93.4 (197 / 211)
16, 56, 59, 68 <sup>a,b</sup>	50	89.1 (188 / 211)
18, 35, 39, 68 <sup>b</sup>	500	93.4 (197 / 211)
18, 35, 39, 68 <sup>b</sup>	50	89.1 (188 / 211)
TE buffer with 10 ng/µl	0	97.2 (205 / 211)

Nomi Commerciali oscurati

No. of datasets	100% proficient	99-90% proficient	89-80% proficient	<80% proficient	Not proficient	No. of false positive samples per data set				
						0 samples	1 sample	2 samples	3 samples	> 3 samples
19	19	0	0	0	0	19	0	0	0	0
5	3	1	0	0	1	4	0	0	0	0
4	4	0	0	0	0	4	1	0	0	0
3	2	0	0	0	1	2	1	0	0	0
3	0	2	1	0	0	3	0	0	0	0
3	1	0	0	0	2	1	2	0	0	0
2	1	0	0	1	0	2	0	0	0	0
2	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0

# Quality assurance in human papillomavirus testing for primary cervical screening

Cuschieri K, et al. *Int J Gynecol Cancer* 2023;**33**:802–811. doi:10.1136/ijgc-2022-00419.

VEQ con tipizzazione estesa/completa

Review

**Table 2** Overview of human papillomavirus independent quality schemes

Name of external quality assessment provider	General dimensions (size and distribution)	Biosample type	Scoring	Web link	Comments (include accreditation status)
Quality Control in Molecular Diagnostics	Panel of 12 samples 1 x year Or 2 Panels 6 samples 2 x year.	ThinPrep and Surepath.	Qualitative presence/absence of high-risk HPV types. Performance adjudicated at 'analytical' and/or 'clinical' level.	<a href="http://www.qcmd.org">http://www.qcmd.org</a> <sup>31</sup>	Distribution may contain educational samples. Accredited to ISO 17043
College of American Pathologists Quality Solutions	Varied schemes offered (see web link) but for liquid media generally 5 samples 3 x year.	ThinPrep, Surepath, and 'mixed media' and Digene transport medium. For in situ hybridization external quality assessment: slides.	Scheme dependent: includes qualitative detection of high-risk types and type-specific assessment.	2023-CAP-Surveys-Catalog <sup>32</sup>	Participation in some of the schemes may be limited to USA. Accredited to ISO 17043
International HPV Reference Center	One typing panel/year (44 samples). One screening panel/year (12 samples).	100 µL of TrisEDTA buffer containing human placental DNA (10 ng/µL). Users are to dilute them with 1 mL of their corresponding media for testing (eg, ThinPrep).	Qualitative presence of HPV types. No false positivity allowed.	<a href="https://www.hpvcenter.se/proficiency_panel/">https://www.hpvcenter.se/proficiency_panel/</a> <sup>33</sup>	Proficiency typing panel contains 3 samples comprising cell suspensions to allow evaluation of DNA extraction methods. International units are used (HPV16,18) Submitted for accreditation to ISO 17043
Quality In Pathology - 'QulP'	One panel	Formalin-fixed, paraffin-embedded sections simulating head and neck lesions.	Type specific presence of high risk and low risk HPV.	Quality in Pathology – QulP: Proficiency Tests <sup>34</sup>	Submitted for accreditation to ISO 17043
UK National External Quality Assurance Service (UK Nexternal quality assessmentS)	4 samples 3 x year	PreservCyt	Qualitative presence/absence of HR types Type specific details provided for information rather than scoring.	<a href="https://ukneqasmicro.org.uk">https://ukneqasmicro.org.uk</a> <sup>35</sup>	Accredited to ISO 17043
LABQUALITY	2 samples, 4 x year	'Simulated' cervical samples.	Qualitative presence/absence of HR types.	Human papillomavirus, nucleic acid detection   Labquality <sup>36</sup>	Accredited to 17043 (PT02/FINAS) Distributions to Europe, Middle East, and Asia

We have restricted this table to schemes that are available to external users and accessible by those outside the country of collation/origin. Operation of internal schemes within a particular region and/or country is of course feasible and often attractive, particularly at the start of an HPV service: examples of this are in China,<sup>37</sup> Norway,<sup>38</sup> and Australia.<sup>39</sup>

# Riflessioni finali

---

- Le implicazioni pratiche della valutazione dei test con vari formati di genotipizzazione sono complesse e devono riguardare tutto il processo non un singolo aspetto, inclusi i costi
- La stratificazione del rischio data dalla genotipizzazione estesa è sufficientemente robusta da tollerare differenze sul singolo genotipo
- La genotipizzazione completa può essere rilevante per alcuni aspetti legati al protocollo e per la analisi ancora in valutazione
- La tipizzazione inclusa nei test validati per lo screening ha una buona riproducibilità, ma occorre un maggior approfondimento e l'utilizzo di controlli di qualità adeguati al test utilizzato
- Tutti i test validati includono 14 tipi:
  - modificare il format dei tipi inclusi comporta tempistiche lunghe e costi
  - Modificare il range dei tipi in un momento in cui la distribuzione del tipo nella popolazione e nella malattia è fondamentale è influenzata dalla vaccinazione potrebbe essere una mancanza di prudenza
  - Possibilità di utilizzare la genotipizzazione per selezionare i tipi meno oncogeni per il ritorno allo screening (66/58/56)

A nighttime panoramic view of Florence, Italy. The city is illuminated by streetlights and building lights, creating a warm glow against the dark blue night sky. The most prominent feature is the large, illuminated dome of the Florence Cathedral (Duomo) on the right side. To its left, the tall, white Campanile (bell tower) stands out. The foreground shows a dense cluster of buildings with lit windows, and the background reveals the city's expansion into the distance under the starry night sky.

Grazie per l'attenzione

[frakaro@gmail.com](mailto:frakaro@gmail.com)

[francesca.carozzi@unifi.it](mailto:francesca.carozzi@unifi.it)