

# Persistenza di HPV e nuove infezioni: studio nazionale NTCC2

**Maria Benevolo**  
**IRCCS Istituto Nazionale Tumori Regina Elena**  
**Roma**



**IRE**

ISTITUTO NAZIONALE TUMORI

**REGINA ELENA**

ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO

- *La sottoscritta Maria Benevolo*
- *ai sensi dell'art. 3.3 sul Conflitto di Interessi, pag. 17 del Reg. Applicativo dell'Accordo Stato-Regione del 5 novembre 2009*
- *dichiara*
- *che negli ultimi due anni ha avuto rapporti diretti di finanziamento con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:*
  - *Roche Diagnostics: rapporti non finanziari*
  - *Hologic S.r.l.: rapporti non finanziari*
  - *Becton & Dickinson: rapporti finanziari e non finanziari*

## New Technologies for Cervical Cancer 2 (NTCC2)

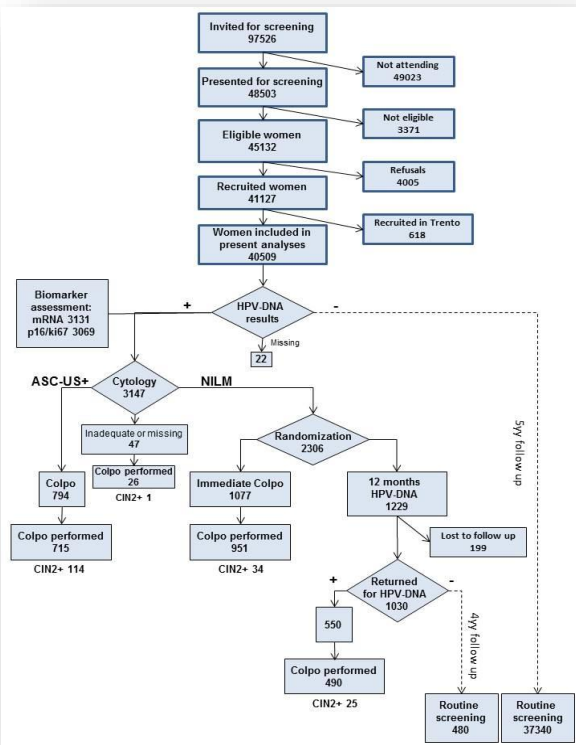
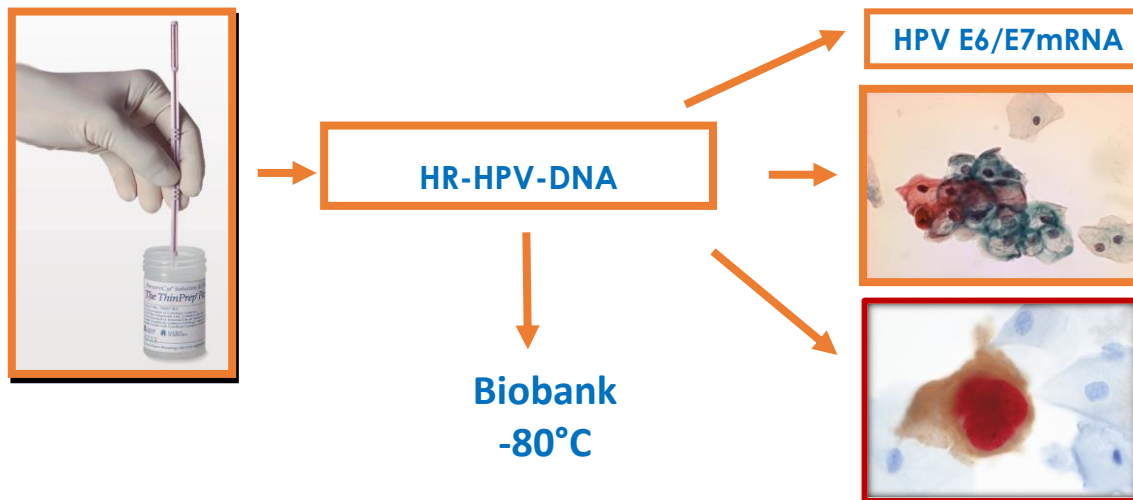


Table 1. Accrual timing, number of women, type of HPV DNA test, and HPV positivity rate, by NTCC2 study recruiting center

Recruiting center	Age range, y	No. of recruited women	HPV DNA assay	Date start	Date stop	HPV DNA positive (%)
Center						
Umbria	35-64	15145	Cobas	04/2013	07/2016	898 (5.9)
Veneto	25-59	7478	Cobas	05/2015	07/2016	447 (6.0)
	25-59	2596	HC2	09/2014	05/2015	198 (7.6)
Florence	34-59	1049	Cobas	06/2016	10/2016	101 (9.6)
	34-59	7136	HC2	06/2015	06/2016	710 (9.9)
Turin	30-59	7105	HC2	02/2016	01/2017	793 (11.2)
Total included in the present analyses	25-64	40509	—	04/2013	01/2017	3147 (7.8)
Total Cobas of which HPV16 and/or 18	25-64	23672	—	04/2013	10/2016	1446 (6.1)
Total HC2	25-59	16837	—	09/2014	01/2017	1701 (10.1)
Trento*	35-60	618	HC2	07/2016	10/2016	33 (5.3)
Total recruited	25-64	41127	—	04/2013	01/2017	3180 (7.7)
Total Cobas	25-64	23672	—	04/2013	10/2016	1446 (6.1)
Total HC2	25-60	17455	—	09/2014	01/2017	1734 (9.9)

### Aims

- Valutazione del test per mRNA di E6/E7 e la doppia colorazione per le proteine p16/Ki67 come test di triage per le donne HPV positive in confronto alla citologia
- Valutazione della riduzione dell'over-diagnosi dei 3 test di triage rispetto all'invio diretto in colposcopia per le donne HPV positive
- Misura della detection complessiva di CIN2+ nei 5 anni successivi a un test HPV-DNA positivo e biomarcatore negativo
- Valutazione dell'accuratezza trasversale e longitudinale della genotipizzazione estesa



**HPV-DNA e citologia cervico-vaginale:** eseguite nei laboratori di screening locali

**HPV-mRNA** centralizzati a Firenze e Torino

**Doppia colorazione p16/ki67:** eseguita in 4 labs, 3 reports per ogni vetrino da 3 di 7 differenti labs (valutazione della riproducibilità di interpretazione)

**p16/ki67 cut-off**  $\geq 1$  cellula con doppia colorazione



JNCI J Natl Cancer Inst (2021) 113(3): djaa105

doi: 10.1093/jnci/djaa105  
 First published online August 3, 2020  
 Article

### p16/ki67 and E6/E7 mRNA Accuracy and Prognostic Value in Triageing HPV DNA-Positive Women

Paolo Giorgi Rossi, PhD,<sup>1,\*</sup> Francesca Carozzi, MSc,<sup>2</sup> Guglielmo Ronco, MD,<sup>3,5</sup> Elena Allia, MSc,<sup>4</sup> Simonetta Bisanzì, MSc,<sup>2</sup> Anna Gillio-Tos , PhD,<sup>5</sup> Laura De Marco, MSc,<sup>4,5</sup> Raffaella Rizzolo, BSc,<sup>5</sup> Daniela Gustinucci,<sup>6</sup> Annarosa Del Mistro,<sup>7</sup> Helena Frayle,<sup>7</sup> Massimo Confortini,<sup>2</sup> Anna Iossa,<sup>8</sup> Elena Cesarini,<sup>6</sup> Simonetta Bulletti, MSc,<sup>6</sup> Basilio Passamonti, MSc,<sup>6</sup> Silvia Gori,<sup>7</sup> Laura Toniolo, BSc,<sup>10</sup> Alessandra Barca, MSc,<sup>11</sup> Laura Bonvicini, BSc,<sup>1</sup> Pamela Mancuso, BSc,<sup>1</sup> Francesco Venturelli , MD,<sup>1,12</sup> Maria Benevolo, MSc and the New Technology for Cervical Cancer 2 Working Group

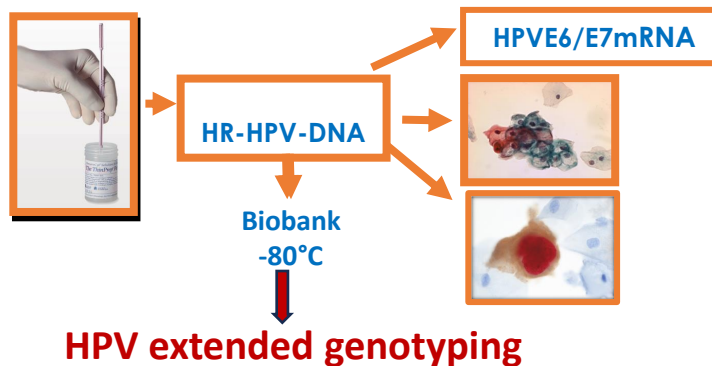
**Sensibilità e Specificità per CIN2+ e CIN3+ di diverse strategie di triage**

**Invio in colposcopia e Valore Predittivo Positivo, immediato, al richiamo ad un anno, e complessivo, per diversi biomarcatori**

	Tested*	Test positive	Sensitivity for CIN2+ (95% CI)	Specificity for <CIN2+ (95% CI)	Sensitivity for CIN3+ (95% CI)
Cytology ASC-US+*	2636	715	61.0 (53.6 - 68.0)	76.6 (74.5 - 78.5)	68.2 (60.6 - 75.2)
E6/E7 mRNA	2650	1784	94.4 (89.1 - 97.3)	34.4 (31.9 - 37.0)	96.9 (90.0 - 99.3)
p16/ki67*	2471	714	75.2 (68.1 - 81.6)	74.8 (72.4 - 77.1)	80.6 (70.9 - 88.3)
Cytology ASC-US+ or HPV 16/18 typing	1203	548	93.8 (82.8 - 98.7)	57.4 (53.2 - 61.4)	91.9 (74.0 - 99.0)
p16/ki67 or HPV 16/18 typing	1121	521	90.1 (76.9 - 96.5)	53.7 (49.9 - 57.5)	100.0 (85.8 - 100)

triage strategy	No. Tested	No. Test positive	Immediate		1-year retest		Overall	
			Colposcopy Referral, %	PPV, %	Colposcopy Referral, %	PPV, %	Colposcopy Referral, %	PPV, %
Cytology ASC-US+*	3100	794	25.6	16.2	39.7	5.1	65.3	9.5
E6/E7 mRNA+	3131	2092	66.8	9.5	11.4	0.8	78.3	8.3
p16/ki67**	2905	822	28.3	18.5	35.0	2.9	63.3	10.1
Cytology ASC-US+ or HPV 16/18 typing†	1446	638	44.1	8.3	31.4	1.8	75.5	5.6
p16/ki67 or HPV 16/18 typing†	1446	614	42.5	8.5	30.4	1.7	72.8	5.7





real-time multiplex PCR-based assay targeting the E6/E7 region for the qualitative detection of 14 high-risk HPV genotypes

Risultati individuali: HPV 16, 18, 45, 31, 51 and 52

Risultati per gruppi: HPV 33/58, 35/39/68 and 56/59/66

Positività per uno o più canali (singolo canale o multicanale)

extended genotyping classificato in base al potenziale oncogeno (Demarco M. J Clin Microbiol 2018):

**HPV16/18**

**high oncogenic types (31, 33, 45, 52, and 58)**

**low oncogenic types (35, 39, 51, 56, 59, 66, 68 + negatives)**

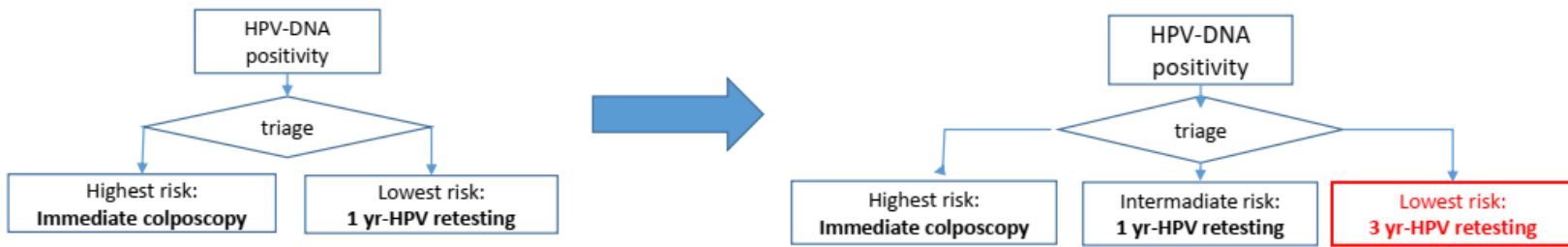
## Comparison of HPV-positive triage strategies combining extended genotyping with cytology or p16/ki67 dual staining in the Italian NTCC2 study



Maria Benevolo,<sup>a,\*</sup> Guglielmo Ronco,<sup>b</sup> Pamela Mancuso,<sup>c</sup> Francesca Carozzi,<sup>d</sup> Laura De Marco,<sup>e,f</sup> Elena Allia,<sup>e</sup> Simonetta Bisanzzi,<sup>d</sup> Raffaella Rizzolo,<sup>b</sup> Daniela Gustinucci,<sup>g</sup> Annarosa Del Mistro,<sup>h</sup> Helena Frayle,<sup>h</sup> Massimo Confortini,<sup>d</sup> Jessica Viti,<sup>d</sup> Anna Iossa,<sup>d</sup> Elena Cesarini,<sup>g</sup> Simonetta Bulletti,<sup>g</sup> Basilio Passamonti,<sup>g</sup> Silvia Gorì,<sup>h</sup> Laura Toniolo,<sup>i</sup> Laura Bonvicini,<sup>c</sup> Francesco Venturilli,<sup>c</sup> Nicolas Wentzensen,<sup>j</sup> and Paolo Giorgi Rossi,<sup>c</sup> NTCC2 Working Group



Valutazione della performance di diverse strategie di triage combinando citologia, p16/ki67 e genotipizzazione con l'obiettivo di testare la possibilità di cambiare l'algoritmo di screening dall'attuale a due livelli di rischio (colpo immediata/retesting ad 1 anno) ad un sistema a tre livelli di rischio che includa un richiamo ad HPV dopo 3 anni



**a**

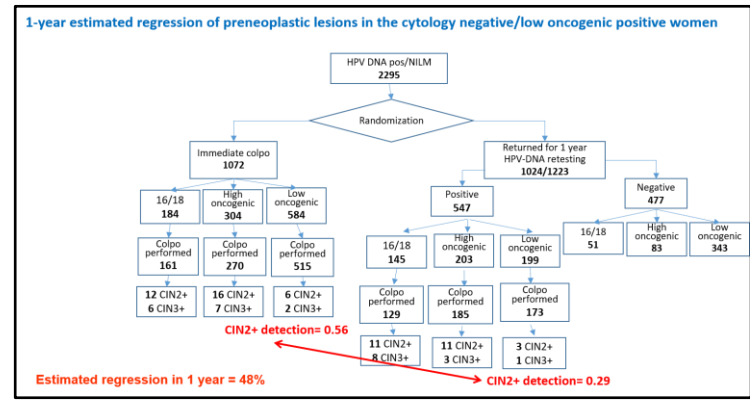
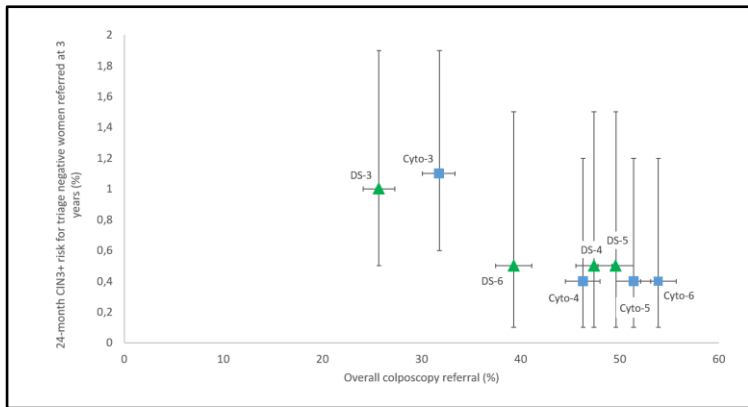
Cytology	16/18	High oncogenic types*	Low oncogenic types#
High grade <sup>a</sup>	<i>a</i> 35.8% (N of women=95)	<i>b</i> 18.9% (N of women=53)	<i>c</i> 22.2% (N of women=36)
Low grade <sup>-</sup>	<i>d</i> 5.5% (N of women=145)	<i>e</i> 3.1% (N of women=193)	<i>f</i> 1.1% (N of women=268)
negative	<i>g</i> 3.7% (N of women=416)	<i>h</i> 2.6% (N of women=644)	<i>i</i> 0.4% (N of women=1235)

**b**

DS	16/18	High oncogenic type	Low oncogenic type
Positive	<i>a</i> 19% (N of women=289)	<i>b</i> 8.1% (N of women=297)	<i>c</i> 4.5% (N of women=235)
Negative	<i>d</i> 1.5% (N of women=331)	<i>e</i> 2.0% (N of women=537)	<i>f</i> 0.5% (N of women=1210)

Short name	Morphological test	Genotyping	Risk-levels	Referral	Description of biomarker combination linked to the specific management
Cyto-1	Cytology	Partial	2-level	Colposcopy	Positive for HPV16/18 OR cytology positive (a + b + c + d + e + f + g) 1-year HPV retesting
Cyto-2	Cytology	Partial	2-level	Colposcopy	Positive for any other HR-types AND cytology negative (h + i) 1-year HPV retesting
Cyto-3	Cytology	Partial	3- level	Colposcopy	HG cytology independently of HPV status (a+b + c) Positive for HPV16/18 AND cytology positive (d) Positive for HPV16/18 AND cytology negative (g) Positive for any other HR types AND negative OR LG cytology (e + f + h + i) 1-year HPV retesting
Cyto-4	Cytology	Extended	3- level	Colposcopy	HG cytology independently of HPV status (a+b + c) Positive for HPV16/18 AND cytology positive (d) Positive for any other HR types AND LG cytology (e + f) Positive for HPV16/18 OR high oncogenic HPV types AND cytology negative (g + h) 1-year HPV retesting
Cyto-5	Cytology	Extended	3- level	Colposcopy	Positive for low oncogenic HPV types AND cytology negative (i) Positive for HPV16/18 OR HG cytology (a + b + c + d + g) Positive for high oncogenic HPV types AND LG cytology (e) 1-year HPV retesting
Cyto-6	Cytology	Extended	3- level	Colposcopy	Positive for low oncogenic HPV types AND LG cytology (f) Positive for high oncogenic HPV types AND cytology negative (h) Positive for low oncogenic HPV types AND cytology negative (i) 1-year HPV retesting
DS-1	p16/ki67 dual staining	Partial	2- level	Colposcopy	Positive for HPV16/18 OR DS positive (a+b + c + d) 1-year HPV retesting
DS-2	p16/ki67 dual staining	Partial	2- level	Colposcopy	Positive for any other HR-types AND DS negative (e + f) Positive for HPV16/18 AND DS positive (a) Positive for HPV16/18 AND DS negative (d) Positive for any other HR types independently from DS (b + c + e + f)
DS-3	p16/ki67 dual staining	Partial	3- level	Colposcopy	Positive for HPV16/18 AND DS positive (a) 1-year HPV retesting
DS-4	p16/ki67 dual staining	Extended	3- level	Colposcopy	Positive for HPV16/18 AND DS negative (d) Positive for any other HR types AND DS positive (b + c) 1-year HPV retesting
DS-5	p16/ki67 dual staining	Extended	3- level	Colposcopy	Positive for any other HR types AND DS negative (e + f) Positive for HPV16/18 OR DS positive (a + b + c + d) 1-year HPV retesting
DS-6	p16/ki67 dual staining	Extended	3- level	Colposcopy	Positive for high oncogenic HPV types AND DS negative (e) Positive for low oncogenic HPV types AND DS negative (f) DS positive independently of HPV status (a+b + c) 1-year HPV retesting
					Positive for HPV16/18 or high oncogenic HPV types AND DS negative (d + e) Positive for low oncogenic HPV types AND DS negative (f) 3-year HPV retesting





- Le donne negative alla citologia o alla p16/ki67, se positive per tipi di HPV a basso potenziale oncogeno, hanno un rischio di CIN3+ nei successivi 2 anni, di 0.4, sufficientemente basso da poter essere rimandate ad un nuovo round di screening dopo 3 anni
- Il 48% delle CIN2+ trovate in questo gruppo di donne “low risk” regredisce spontaneamente in un anno
- Dividendo i genotipi in tre gruppi in base al loro potenziale oncogeno, e combinandoli con la citologia o la doppia colorazione p16/ki67, possiamo stratificare le donne HPV positive a seconda del loro rischio di CIN3+ e possiamo definire un sistema su 3 livelli introducendo un nuovo intervallo di screening (colposcopia immediata / HPV retesting a 1 anno/ HPV retesting a 3 anni)

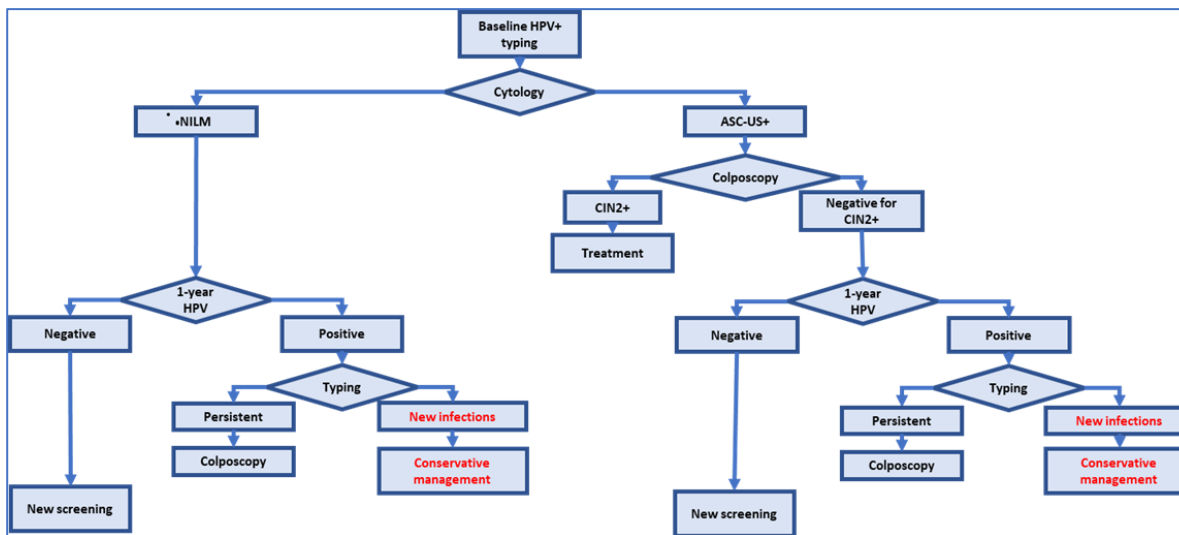
# Persistenza di HPV e nuove infezioni: studio nazionale NTCC2

## BACKGROUND

- La persistenza dell'infezione da HPV è il principale fattore associato al rischio di sviluppare una lesione cervicale di alto grado
- Il protocollo di screening Italiano rimanda a nuovo test HPV dopo un anno le donne baseline HPV-positive/triage-negative. Più del 50% sono ancora positive dopo un anno e vengono inviate in colposcopia
- Le donne HPV-positive/triage-positive sono inviate a colposcopia immediata. Se la colposcopia è negativa per CIN2+, vengono reinviate a test HPV dopo un anno

## Obiettivi

- Determinare, applicando la genotipizzazione estesa, se e quante donne HPV positive al baseline e al retesting erano persistenti o avevano nuove infezioni
- Valutare se la proporzione di nuove infezioni variava a seconda del canale positivo al baseline, della presenza di più canali positivi, della citologia e dello status degli altri biomarcatori
- Stimare il potenziale impatto di distinguere infezioni persistenti da nuove infezioni, sull'algoritmo di screening

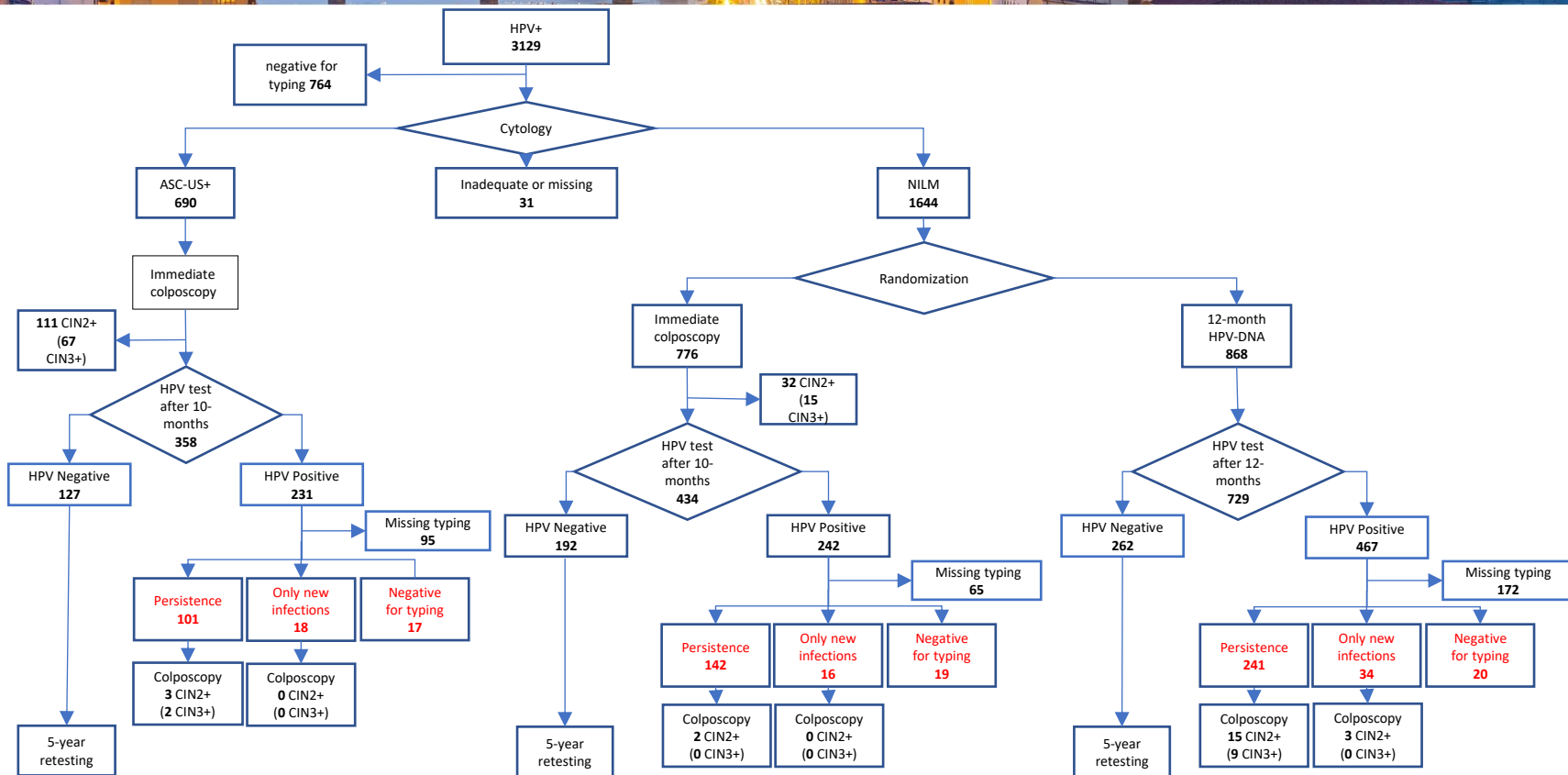


## Popolazione

Donne baseline positive per test HPV di screening e per typing, che non avevano CIN2+ al baseline, e che avevano un altro prelievo cervico-vaginale a distanza di almeno 10 mesi dal baseline

## Interpretazione dei risultati della tipizzazione

- 1. negativi:** casi che non presentavano nessun canale positivo al retesting
- 2. persistenti:** casi che erano positivi per lo stesso/i canale/i al baseline e al retesting (almeno un canale in comune in caso di positività multicanale) con o senza altre positività
- 3. Solo nuove infezioni:** casi che al retesting erano negativi per il/i canale/i del baseline ma presentavano positività per differenti canale/i



## Clearance totale e distribuzione di persistenza e nuove infezioni

	<u>Typing of FU screening HPV Positive samples</u>								Missing typing	Total clearance of baseline infections
	Baseline <u>typing positive</u>	FU negative for screening HPV	FU positive for screening HPV	<u>Persistence</u>		<u>Only new infections</u>		<u>Negative for typing</u>		
				n (% on positive and typed)	n of CIN3+ (%)	n (% on positive and typed)	n of CIN3+ (%)			
n	n (% on total samples)	n (% on total samples)	n (% on positive and typed)	n of CIN3+ (%)	n (% on positive and typed)	n of CIN3+ (%)	n (% on positive and typed)	n	%	
Single channel	1219	509 (41.8)	710 (58.2)	345 (77.0)	10 (2.9)	59 (13.2)	0 (0.0)	44 (9.8)	262	55.1
Multichannel	321	80 (24.9)	241 (75.1)	143 (86.7)	1 (0.7)	9 (5.5)	0 (0.0)	13 (7.9)	76	34.9
<b>Total</b>	<b>1540</b>	<b>589 (38.2)</b>	<b>951 (61.8)</b>	<b>488 (79.6)</b>	<b>11 (2.3)</b>	<b>68 (11.1)</b>	<b>0 (0.0)</b>	<b>57 (9.3)</b>	<b>338</b>	<b>50.8</b>

## Clearance totale e distribuzione di persistenza e nuove infezioni in base alla citologia di triage e ai risultati baseline di p16/ki67 e mRNA

	Baseline typing positive	FU negative for screening HPV	Typing of FU screening HPV Positive samples					Total clearance of baseline infections
			FU Positive for screening HPV	Persistence	Only new infections	Negative for typing	Missing typing	
	n	n (% on total samples)	n (% on total samples)	n (% on positive and typed)	n (% on positive and typed)	n (% on positive and typed)	n	%
<b>Cytology</b>								
Negative	1163	454 (39.0)	709 (61.0)	383 (81.1)	50 (10.6)	39 (8.3)	237	50.5
Positive	358	127 (35.5)	231 (64.5)	101 (74.3)	18 (13.2)	17 (12.5)	95	52.1
<b>mRNA</b>								
Negative	295	143 (48.5)	152 (51.5)	63 (67)	13 (13.8)	18 (19.1)	58	65.5
Positive	1243	446 (35.9)	797 (64.1)	424 (82)	54 (10.4)	39 (7.5)	280	47.4
<b>p16/ki67</b>								
Negative	991	406 (41.0)	585 (59.0)	283 (77.1)	50 (13.6)	34 (9.3)	218	54.5
Positive	437	124 (28.4)	313 (71.6)	182 (84.7)	16 (7.4)	17 (7.9)	98	39.4

## Distribuzione delle CIN2+ e delle CIN3+ nei casi genotipizzati in base a citologia, p16/ki67, mRNA

	Persistence			Only new infections		
	n	n of CIN2+ (%)	n of CIN3+ (%)	n	n of CIN2+ (%)	n of CIN3+ (%)
<b>Overall</b>	488	20 (4.1)	11 (2.2)	68	3 (4.4)	0 (0.0)
<b>Cytology Negative</b>	383	17 (4.4)	9 (2.3)	50	3 (6.0)	0 (0.0)
<b>Cytology Positive</b>	101	3 (3.0)	2 (2.0)	18	0 (0.0)	0 (0.0)
<b>mRNA Negative</b>	63	1 (1.6)	1 (1.6)	13	0 (0.0)	0 (0.0)
<b>mRNA Positive</b>	424	19 (4.5)	10 (2.3)	54	3 (5.5)	0 (0.0)
<b>p16/ki67 Negative</b>	283	8 (2.8)	3 (1.1)	50	1 (2.0)	0 (0.0)
<b>p16/ki67 Positive</b>	182	12 (6.6)	8 (4.4)	16	2 (12.5)	0 (0.0)

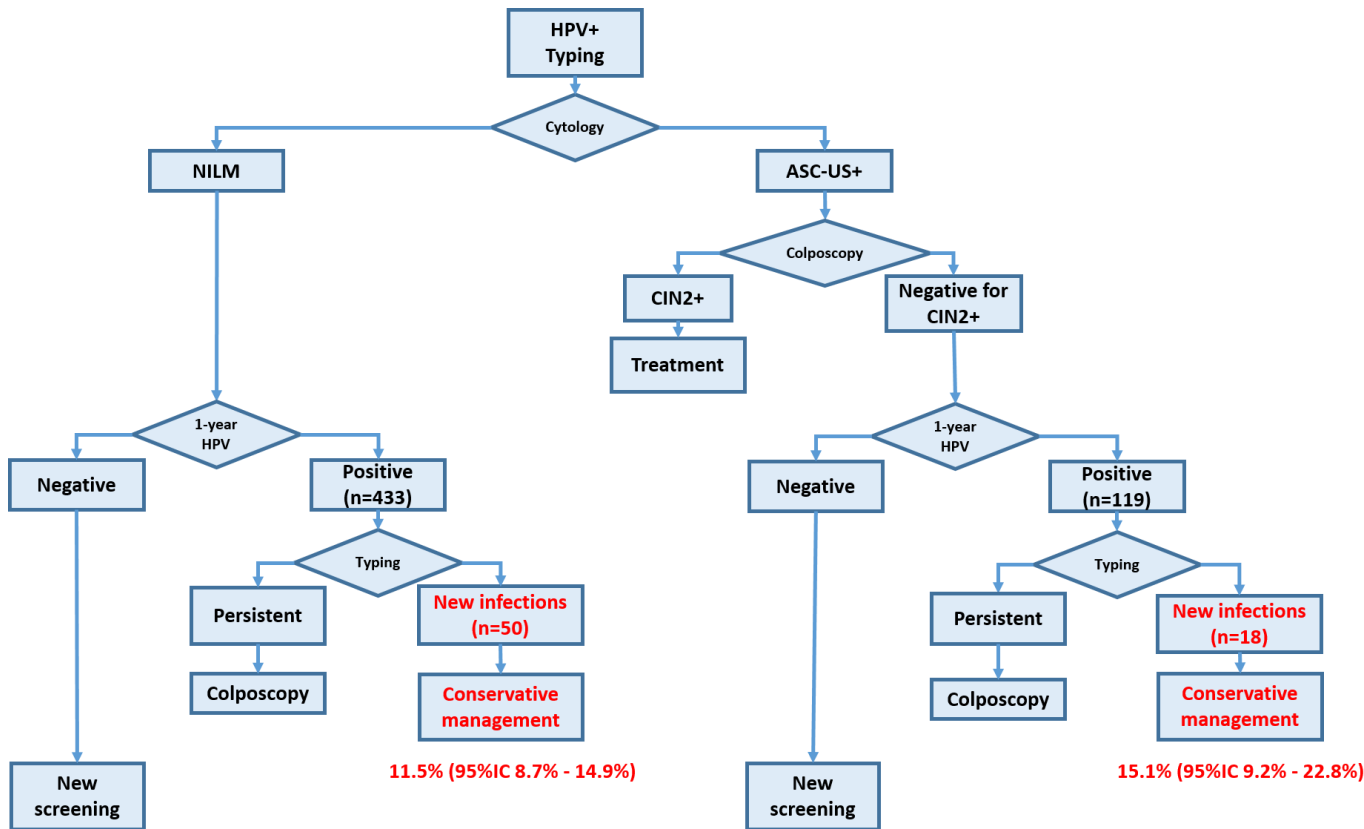


## Clearance totale e distribuzione di persistenza e nuove infezioni in base al canale positivo (singolo canale)

	<u>Baseline typing results</u>	FU negative for screening HPV	Typing of FU screening HPV Positive samples					<u>Missing typing</u>	Total clearance of baseline infections#
			FU Positive for screening HPV	Persistence	<u>Persistence other types</u>	Only new infections	Negative for typing		
	n	n (% on total samples)	n (% on total samples)	n (% on positive and typed)	n (% on positive and typed)	n (% on positive and typed)	n (% on positive and typed)	n	%
Single channel									
16	196	58 (29.6)	138 (70.4)	70 (84.3)		9 (10.8)	4 (4.8)	55	40.6
18	65	19 (29.2)	46 (70.8)	16 (72.7)		4 (18.2)	2 (9.1)	24	48.5
45	50	23 (46)	27 (54)	15 (88.2)		2 (11.8)	0 (0)	10	52.4
33/58	129	52 (40.3)	77 (59.7)	32 (78)		3 (7.3)	6 (14.6)	36	53.4
31	176	56 (31.8)	120 (68.2)	66 (78.6)		11 (13.1)	7 (8.3)	36	46.4
56/59/66	271	124 (45.8)	147 (54.2)	75 (78.1)		13 (13.5)	8 (8.3)	51	57.6
51	96	55 (57.3)	41 (42.7)	19 (67.9)		3 (10.7)	6 (21.4)	13	71
52	95	44 (46.3)	51 (53.7)	25 (71.4)		7 (20)	3 (8.6)	16	61.7
35/39/68	141	78 (55.3)	63 (44.7)	27 (64.3)		7 (16.7)	8 (19)	21	71.3

## Clearance totale e distribuzione di persistenza e nuove infezioni in base al canale positivo (multicanale)

	<u>Baseline typing results</u>	<u>FU negative for screening HPV</u>	<u>Typing of FU screening HPV Positive samples</u>					<u>Missing typing</u>	<u>Total clearance of baseline infections#</u>
			<u>FU Positive for screening HPV</u>	<u>Persistence</u>	<u>Persistence other types</u>	<u>Only new infections</u>	<u>Negative for typing</u>		
				<u>n (% on positive and typed)</u>	<u>n (% on positive and typed)</u>	<u>n (% on positive and typed)</u>	<u>n (% on positive and typed)</u>		
<u>Multichannel</u>									
16	126	31 (24.6)	95 (75.4)	40 (66.7)	13 (21.7)	3 (5)	4 (6.7)	35	33.4
18	37	9 (24.3)	28 (75.7)	7 (35)	9 (45)	1 (5)	3 (15)	8	39.5
45	30	8 (26.7)	22 (73.3)	7 (41.2)	7 (41.2)	1 (5.9)	2 (11.8)	5	39.6
33/58	75	15 (20)	60 (80)	25 (59.5)	15 (35.7)	1 (2.4)	1 (2.4)	18	23.8
31	83	12 (14.5)	71 (85.5)	31 (62)	13 (26)	1 (2)	5 (10)	21	24.7
56/59/66	138	30 (21.7)	108 (78.3)	42 (56)	22 (29.3)	7 (9.3)	4 (5.3)	33	33.2
51	58	20 (34.5)	38 (65.5)	7 (29.2)	13 (54.2)	3 (12.5)	1 (4.2)	14	45.4
52	67	15 (22.4)	52 (77.6)	18 (51.4)	10 (28.6)	3 (8.6)	4 (11.4)	17	37.9
35/39/68	105	27 (25.7)	78 (74.3)	24 (43.6)	26 (47.3)	2 (3.6)	3 (5.5)	23	32.5



## CONCLUSIONI

- Utilizzando la genotipizzazione estesa possiamo distinguere le nuove infezioni dalle infezioni persistenti nelle donne ancora positive quando ritestate dopo un anno e classificare come nuove infezioni circa il 12% dei casi
- Questa proporzione differisce significativamente in base al numero di canali positivi al baseline e al risultato di p16/ki67, mentre non è influenzata dalla citologia e dall'mRNA
- Tra le donne con nuove infezioni non abbiamo trovato nessuna CIN3
- Le nuove infezioni al retesting quindi potrebbero essere trattate come infezioni incidenti e non essere inviate in colposcopia

**Writing committee: Paolo Giorgi Rossi, Maria Benevolo, Pamela Mancuso, Francesca Carozzi, Annarosa del Mistro, Guglielmo Ronco, Laura De Marco, Silvia Gori, Simonetta Bisanzi, Giampaolo Pompeo**



Regione Lazio: Alessandra Barca, Francesco Quadrino. IRCCS Regina Elena National Cancer Institute, Rome: Maria Benevolo, Francesca Rollo. AUSL Reggio Emilia: Paolo Giorgi Rossi, Laura Bonvicini, Pamela Mancuso, Francesco Venturelli, Gabriele Carlinfante, Teresa Rubino. ISPRO Florence: Francesca Maria Carozzi, Simonetta Bisanzi, Massimo Confortini, Carmelina Di Piero, Giulia Fantacci, Anna Iossa, Karin Louise Andersson, Jessica Viti, Alessandra Mongia, Giampaolo Pompeo, Cristina Sani, Donella Puliti, Andrea Baldini. CPO and Centro Unico di Screening Cerv Vag, Turin: Guglielmo Ronco, Raffaella Rizzolo, Anna Gillio Tos, Laura De Marco, Elena Allia, Luigia Macrì. APSS, Trento: Teresa Pusiol, Mattia Barbareschi, Emma Bragantini. USL Umbria1, Perugia: Basilio Passamonti, Daniela Gustinucci, Simonetta Bulletti, Elena Cesarini, Maria Donata Giaimo. ULSS17 Este Monselice: Gabriella Penon, Natalina Marchi, Angelo Farruggio, Alessandra Bertazzo, Laura Toniolo. Istituto Oncologico Veneto-IOV-IRCCS: Annarosa Del Mistro, Helena Frayle, Silvia Gori; Registro Tumori del Veneto: Manuel Zorzi. UOC Screening and VIS: Elena Narne, Anna Turrin

**Grazie per l'attenzione**