

Workshop Lo screening nelle vaccinate entro i 15 anni di età: dalla Consensus allo screening personalizzato

Vaccinate e non vaccinate: i risultati dello studio Consensus

P. Armaroli

CPO Piemonte-AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

Il sottoscritto

ai sensi dell'art. 3.3 sul Conflitto di Interessi, pag. 17 del Reg. Applicativo dell'Accordo Stato-Regione del 5 novembre 2009,

dichiara

X che negli ultimi due anni NON ha avuto rapporti diretti di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario

che negli ultimi due anni ha avuto rapporti diretti di finanziamento con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:

-
-
-

In Italia la strategia vaccinale nazionale, prevede l'invito attivo alla vaccinazione HPV gratuita entro il 12° anno di età. Questa strategia è iniziata nel 2006-2008, invitando le donne nate nel 1996-1997. Queste donne hanno raggiunto i 25 anni – l'età per essere invitate allo screening – nel 2021.

Inoltre, 5 regioni (Valle d'Aosta, Piemonte, Friuli-Venezia Giulia, Basilicata e Toscana) hanno adottato una strategia vaccinale multi-coorte, vaccinando anche ragazze tra i 15 ei 18 anni (coorti di recupero, nate nel 1993-1996). Queste donne hanno raggiunto l'età per lo screening nel 2018.

I primi vaccini disponibili sono stati inizialmente il bivalente (HPV 16, 18) e il quadrivalente (HPV 6, 11, 16, 18). Nel 2017, il vaccino nonavalente (HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) è diventato disponibile in Italia per entrambi i sessi

Table 1. Summary of HPV vaccination and cervical cancer screening policy implemented in Italy.

Implementation and regional coverage in Italy	
Vaccination targets	
12-year-old girls	In all Italian regions, with active invitation since 2007/2008 for the 1996 and 1997 birth cohorts
15–16-year-old girls	In Valle d'Aosta, Piedmont, Friuli-Venezia Giulia, Basilicata and Tuscany since 2008 for the birth cohorts 1993–1995
25-year-old women	Only in Basilicata region since 2008. Since 2020 recommended for all regions as catch-up strategy
12-year-old boys ^{12,13}	In Sicily, Puglia, Molise, Calabria, Liguria, Friuli-Venezia Giulia and Veneto since 2015–2016. In 2018, starting with the 2006 birth cohort in all Italian regions
Screening targets (age group)	
25–29	Actively invited every 3 years for a Pap test
30–34	Pap test every 3 years or HPV test every 5 years depending on regions
35–64	Actively invited every 5 years for HPV test

HPV: human papillomavirus.

I programmi di screening organizzati hanno la **necessità di predisporre sistemi e procedure** che consentano di farsi carico di questa nuova situazione poiché

non tenere conto della differente epidemiologia dell'HPV e delle lesioni cervicali nella popolazione vaccinata comporterebbe

un'allocazione inefficiente delle risorse

La riorganizzazione dello screening in funzione della vaccinazione in Italia è una **questione complessa** poiché la **copertura di screening** e la **copertura vaccinale anti HPV varia da Regione a Regione**

Per affrontare i problemi derivanti da questa situazione nel 2015 si è svolta su mandato del Ministero della Salute una

Consensus Conference (CC) per

- definire le **modalità di screening** migliori nelle donne **vaccinate** e in quelle **non vaccinate**
- identificare azioni e bisogni conoscitivi per operare scelte evidence-based

”Integrazione dei programmi di vaccinazione e di screening per la prevenzione del cervicocarcinoma: interventi per ridefinire e implementare nuovi protocolli di screening per le donne vaccinate prima dell’età di inizio dello screening”.

Obiettivo generale dello studio:

costruire un sistema di valutazione e monitoraggio che permetta
l’integrazione

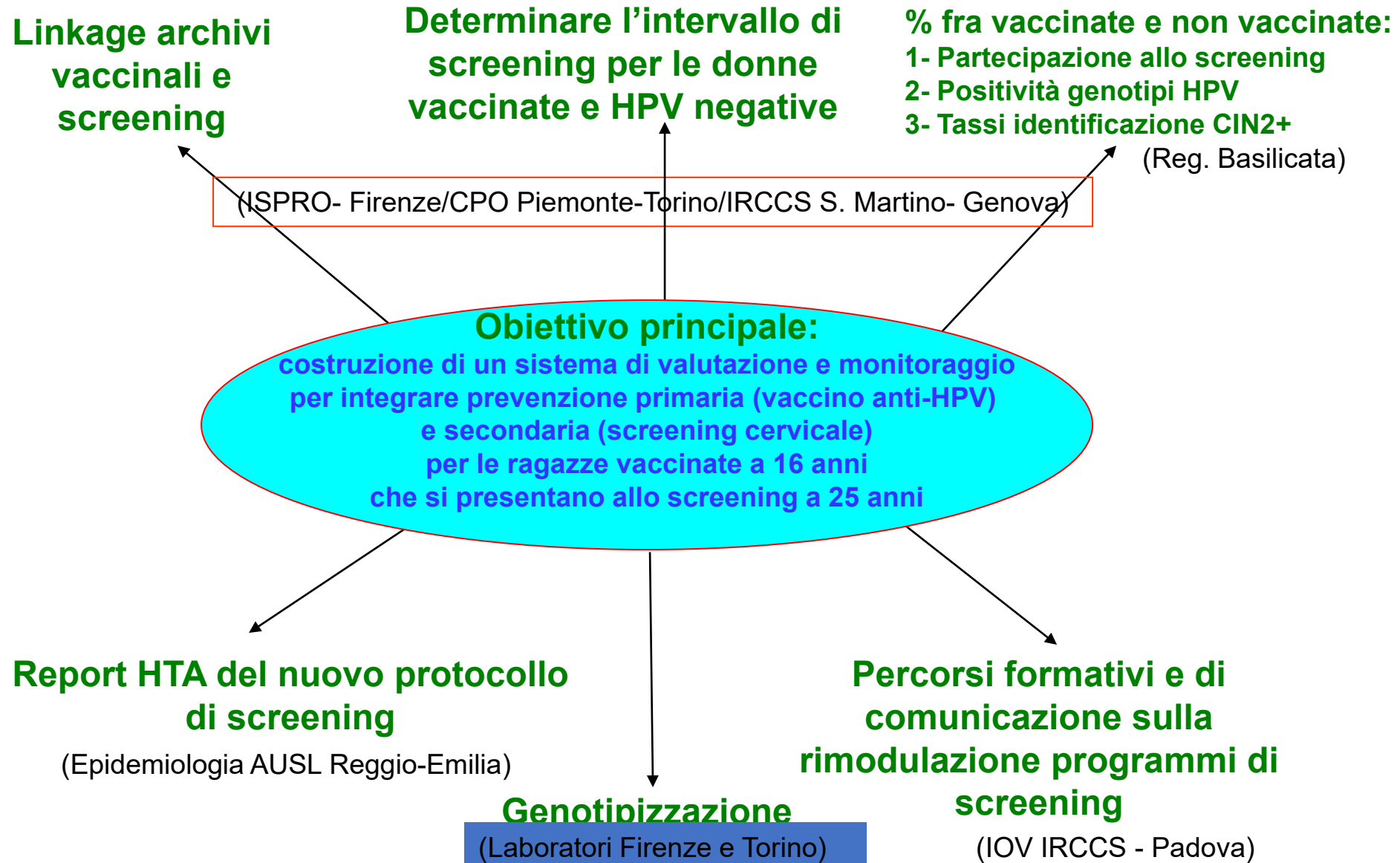
di programmi di prevenzione primaria (**vaccini**)

con quelli prevenzione secondaria (**screening**)

come previsto dalla Consensus Conference

per definire qual è il **miglior test** di screening (test HPV o Pap test) e il **miglior intervallo** fra test, per le ragazze **vaccinate** contro l’HPV e per quelle **non vaccinate**

Obiettivi/ centri partecipanti



Obiettivi specifici dello studio

1- valutare la qualità e l'integrabilità dei sistemi vaccinali con quelli di screening

2- individuare fra le invitate e le partecipanti la proporzione di donne vaccinate e misurarne la rispondenza, i tassi di positività ad hr-HPV generale e tipo specifico, i tassi di identificazione di CIN2+ per donne vaccinate e non

3- identificare una coorte di donne vaccinate a 16 anni HPV negative che fornirà la base conoscitiva per definire l'intervallo di screening da proporre per le donne vaccinate

5- valutare il budget impact della riorganizzazione dei programmi di screening

6- organizzare percorsi formativi per MMG e specialisti ginecologi e popolazione femminile

Metodi

Le donne nate nel periodo **1993-1996** e invitate allo screening di routine nei programmi di screening organizzati da **Firenze, Torino-Piemonte e Savona** nel **2018-2022** eligibili dopo la firma del consenso informato.

I dati **anagrafi vaccinali** sulla vaccinazione contro l'HPV sono disponibili per le donne invitate allo screening, per le aderenti e per le non-aderenti allo screening, nonché per le partecipanti allo studio.

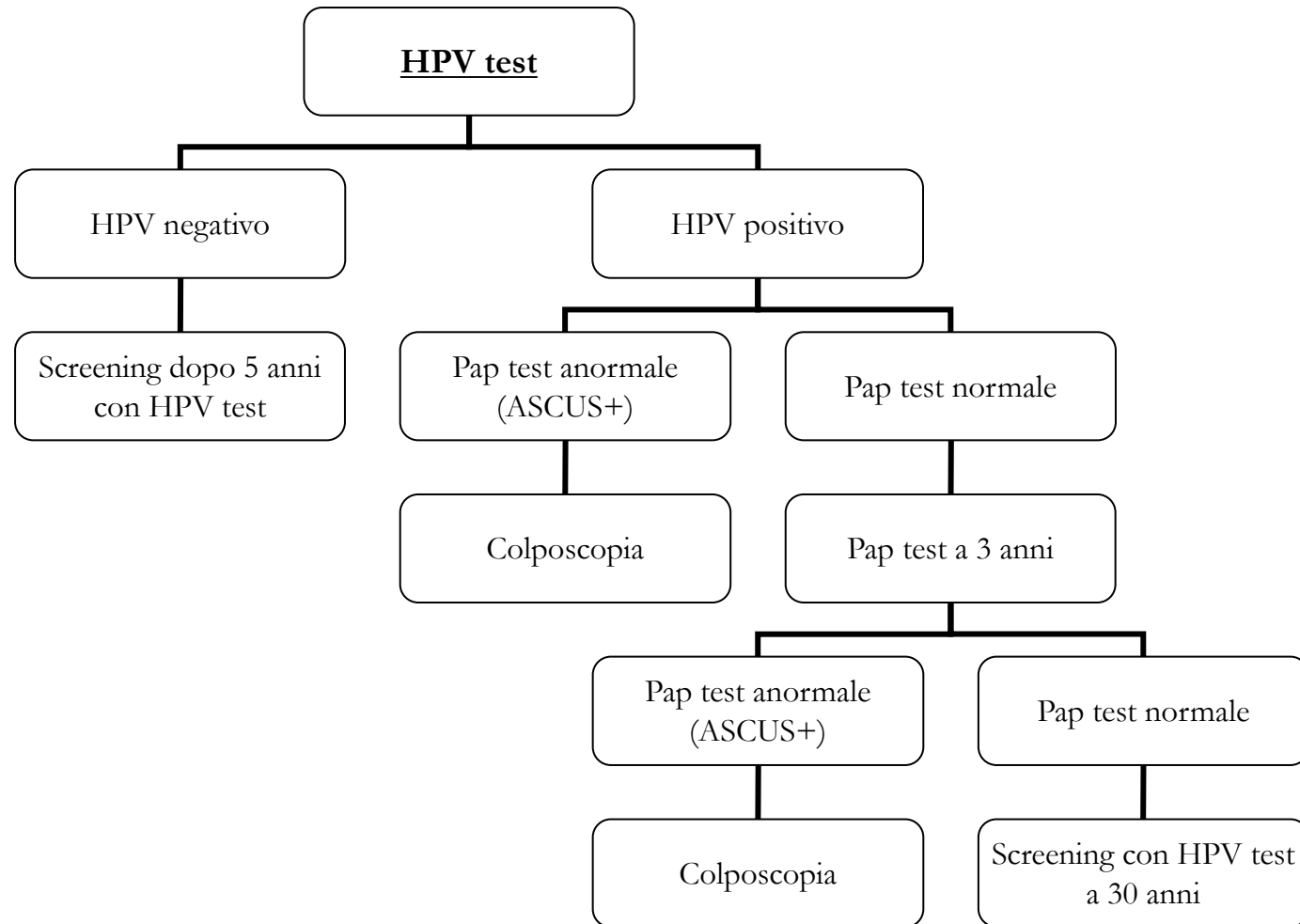
Anagrafi vaccinali **regionali**: possibile misclassificazione per le donne vaccinate in altre regioni, rilevante soprattutto per le donne che vivono in una regione ma risiedono altrove

Le donne sono state testate per l'**hr-HPV** ad alto rischio mediante **Hybrid Capture 2 o Cobas** e genotipizzate mediante **Anyplex 14 HR**

Lo studio è stato approvato dai Comitati Etici.

Protocollo

Studio sperimentale non randomizzato



Metodi statistici

L'analisi della prevalenza di infezioni ha preso in considerazione le infezioni, non le donne.

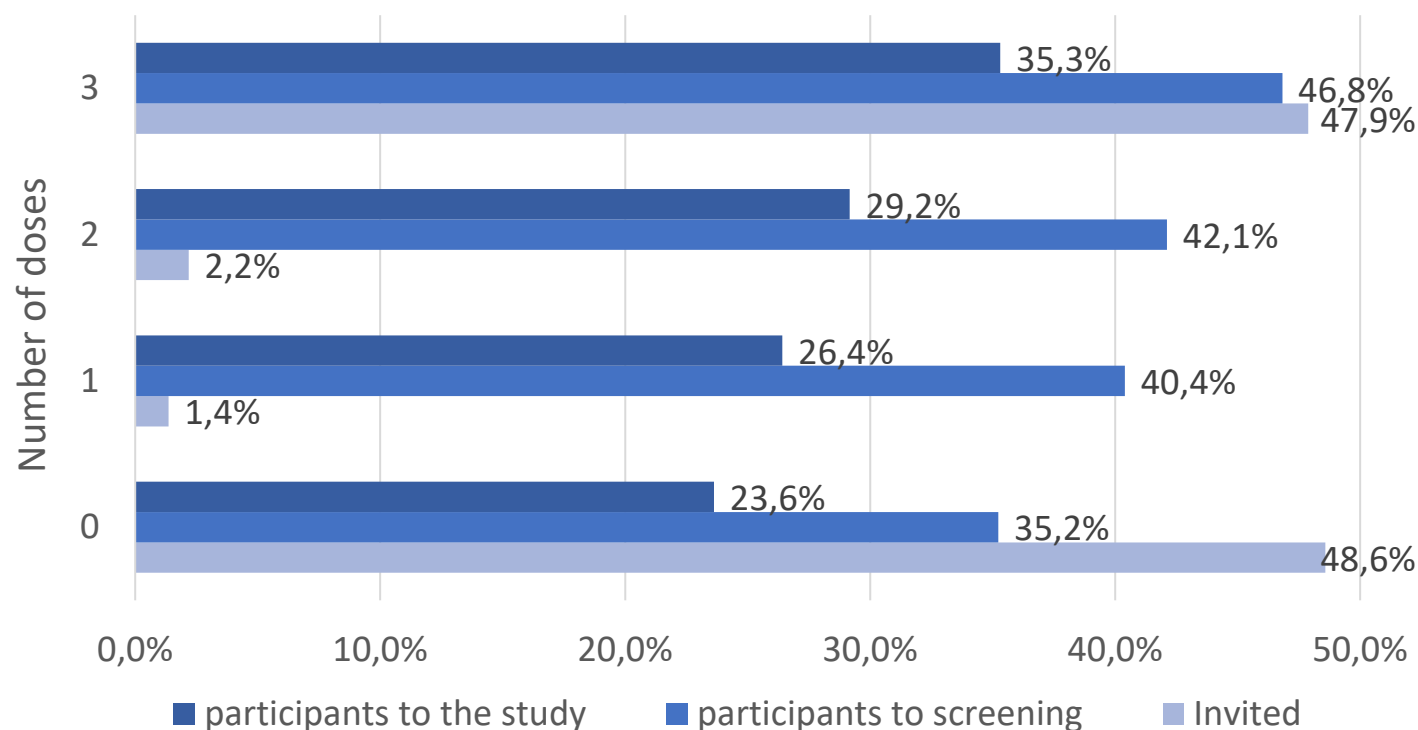
I casi di CIN2+, CIN3+ sono stati gerarchicamente attribuiti al pool di HPV16 e 18 o a quello di HPV31,33 e 45 o a quello di altri tipi.

Sono state stimate la prevalenza relativa di infezioni (RIP), l'invio in colposcopia immediato relativo (RCR), la detection relativa (RD) e gli intervalli di confidenza al 95% (CI) confrontando le donne vaccinate con ≥ 2 dosi con donne non vaccinate, aggiustati per il centro di arruolamento e coorte di nascita (regressioni di poisson (RIP) e binomiali)

Le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando Stata, versione 16.0 (StataCorp LP, College Station, TX, USA).

Risultati

Durante il periodo di arruolamento (11/2018-6/2020 Firenze e Savona, 2/2019-9/2022 Torino-Piemonte) 52041 donne nate nel 1993-1996 e vaccinate a 15-16 anni sono state invitate a programmi di screening organizzati, 21337 (41%) hanno partecipato allo screening, 15289 hanno partecipato allo studio (72% delle donne che hanno partecipato allo screening).



La partecipazione allo screening è maggiore nelle donne vaccinate e tra le vaccinate aumenta con l'aumentare del numero di dosi

Un'associazione positiva tra la vaccinazione HPV e la partecipazione allo screening dei primi gruppi di ragazze hanno offerto la vaccinazione HPV all'età di 15-16 anni al loro primo invito allo screening del cancro cervicale (25 anni)

Partecipazione allo screening tra le donne vaccinate (44,1%) era più alta rispetto alla partecipazione delle donne non vaccinate (29,9%).

La percentuale di donne non vaccinate e non sottoposte a screening era del 33%.

Questa proporzione aumenta a circa il 60% nelle donne immigrate

Table 4. OR of screening participation after invitation in vaccinated versus unvaccinated women, adjusted by country and birth cohort.

Centre	Florence OR (95% CI)	Piedmont OR (95% CI)	Savona OR (95% CI)	Overall OR (95% CI)
Vaccinated (≥ 2 doses)				
No	1.00	1.00	1.00	1.00
Yes	2.17 (1.94–2.42)	1.59 (1.50–1.68)	1.15 (0.86–1.54)	1.80 (1.72–1.89)
Country of birth				
Italy	1.00	1.00	1.00	1.00
HMP	0.40 (0.35–0.46)	0.66 (0.62–0.71)	0.56 (0.38–0.82)	0.61 (0.57–0.65)
AD	0.31 (0.19–0.51)	0.42 (0.30–0.59)	1.06 (0.10–11.77)	0.42 (0.31–0.55)

I dati di genotipizzazione validi per HPV erano disponibili per 14512 donne, incluse nell'analisi.

Delle 14.512 donne arruolate con dati di genotipizzazione validi, 4.928 (34%) non hanno ricevuto alcuna vaccinazione, 166 (1%) una dose e 9.418 (65%) ≥2 dosi.

Il vaccino bivalente e la vaccinazione a ≤16 sono più frequenti nelle donne vaccinate con 2 o più dosi

	1 dose		2 or 3 doses		
	Total 166		Total 9418		
Tipo di vaccino					
Bivalente	82	49.4%	5,666	60.2%	P=0.0519
Quadrivalente	73	44.0%	3,684	39.1%	
Non disponibile	11	6.6%	68	0.7%	
Età alla 1° dose					
≤16 anni	94	56.6%	7,134	75.7%	P=0.000
>16 anni	72	43.4%	2,267	24.1%	
Non disponibile			17	0.2%	

PREVALENZA RELATIVA DI INFEZIONI aggiustata per coorte e centro

	Non vaccinate (0 dosi)			1 dose			2 o 3 dosi		
	Donne	infezioni	Infezioni per 100 donne	Donne	infezioni	Infezioni per 100 donne	Donne	infezioni	Infezioni per 100 donne
Totale	4928	1021	20.72%	166	37	22.29%	9418	1639	17.40%
Infezioni da HPV16 or 18		254	5.15%		0	0.00%		22	0.23%
Infezioni da HPV31 or 33 or 45		307	6.23%		12	7.23%		250	2.65%
Infezioni da altri hrHPV		995	20.19%		42	25.30%		2054	21.81%

	≥2 VS 0		
	Relative Infection prevalence	95%IC	
Totale	0.84	0.79	0.91
Infezioni da HPV16 or 18	0.05	0.03	0.07
Infezioni da HPV31 or 33 or 45	0.45	0.38	0.53
Infezioni da altri hrHPV	1.08	1.00	1.17

**Riduzione significativa del
16% complessivamente**

Confrontando le donne vaccinate con ≥ 2 dosi con quelle non vaccinate, la prevalenza relativa Di infezioni (RIP) è stata complessivamente di 0.84 (IC 95% 0,79-0,91).

Considerando sempre la somma di tutte le infezioni dovute ai tipi nominati anche in presenza di infezioni multiple, la RIP è di 0,05 (IC 95% 0,03-0,07) per HPV16/18, 0,45 (0,38-0,53) per HPV31,33 o 45 e 1,08 (1.00-1,17) per il pool di tutti gli altri genotipi.

Invio alla RIPETIZIONE del PAP TEST A 3 anni e INVIO IN COLPOSCOPIA IMMEDIATO aggiustati per coorte e centro

	Non vaccinate (0 dosi)			1 dose			2 o 3 dosi		
	Donne	n	%	Donne	n	%	Donne	n	%
Invio a ripetizione Pap test a 3aa	4928	679	13.78%	166	22	13.25%	9418	1134	12.04%
Invio in colposcopia immediato	4928	338	6.86%	166	15	9.04%	9418	510	5.42%

	≥2 VS 0		
	Relative Referral	95%IC	
Invio a ripetizione Pap test a 3aa	0.87	0.79	0.95
Invio in colposcopia immediato	0.81	0.71	0.93

Riduzione significativa dell'invio in colposcopia del 19% complessivamente

Confrontando le donne vaccinate con ≥ 2 dosi con quelle non vaccinate, l'invio a ripetizione del Pap test a 3 anni relativo è stato di 0,87 (IC 95% 0,79-0,95); l'invio in colposcopia immediato relativo è stato di 0,81 (IC 95% 0,71-0,93)

INVIO IN COLPOSCOPIA IMMEDIATO relativo aggiustato per coorte e centro (approccio gerarchico)

	Non vaccinate (0 dosi)			1 dose			2 o 3 dosi		
	Donne	n	%	Donne	n	%	Donne	n	%
Total	4928	338	6.86%	166	15	9.04%	9418	510	5.42%
Positive HPV16 or 18		94	1.91%		0	0.00%		8	0.08%
Positive HPV31 or 33 or 45		87	1.77%		6	3.61%		71	0.75%
Positive altri hrHPV		156	3.17%		9	5.42%		425	4.51%

	≥2 VS 0		
	Relative Referral	95%IC	
Total	0.81	0.71	0.93
Positive HPV16 or 18	0.05	0.02	0.10
Positive HPV31 or 33 or 45	0.43	0.31	0.59
Positive other hrHPV	1.46	1.21	1.75

Confrontando le donne vaccinate con ≥ 2 dosi con quelle non vaccinate, l'invio in colposcopia relativo (RCR) è stato di 0,05 (IC 95% 0,02-0,10) per HPV16/18, 0,43 (0,31-0,59) per HPV31,33 o 45 e 1,46 (1,21-1,75) per il pool di tutti gli altri genotipi.

DETECTION DI CIN2+ E CIN3+ aggiustate per coorte e centro

	Non vaccinate (0 dosi)			1 dose			2 o 3 dosi		
	Donne	n	%	Donne	n	%	Donne	n	%
Detection Di CIN2+	4928	63	1.28%	166	4	2.41%	9418	75	0.80%
Detection Di CIN3+	4928	32	0.65%	166	1	0.60%	9418	39	0.41%

	≥2 VS 0		
	Relative Detection	95%IC	
Detection Di CIN2+	0.68	0.49	0.95
Detection Di CIN3+	0.72	0.45	1.14

**Riduzione significativa
Detection Di CIN2+
del 32%
complessivamente**

Confrontando le donne vaccinate con ≥ 2 dosi con quelle non vaccinate, la detection di CIN2+ relativa è stata di 0,68 (IC 95% 0,49-0,95); la detection di CIN3+ relativa è stata di 0,72 (IC 95% 0,45-1.14)

DETECTION DI CIN2+ aggiustata per coorte e centro (approccio gerarchico)

	Non vaccinate (0 dosi)			1 dose			2 o 3 dosi		
	Donne	n	%	Donne	n	%	Donne	n	%
Totale	4928	63	1.28%	166	4	2.41%	9418	75	0.80%
Positive HPV16 or 18		32	0.65%		0	0.00%		4	0.04%
Positive HPV31 or 33 or 45		17	0.34%		3	1.81%		19	0.20%
Positive altri hrHPV		14	0.28%		1	0.60%		52	0.55%

	≥2 VS 0		
	Relative Detection	95%IC	
Totale	0.68	0.49	0.95
Positive HPV16 or 18	0.07	0.02	0.20
Positive HPV31 or 33 or 45	0.64	0.33	1.23
Positive other hrHPV	2.14	1.18	3.89

Confrontando le donne vaccinate con ≥ 2 dosi con quelle non vaccinate, la detection relativa (RD) è stata di 0,07 (IC 95% 0,02-0,20) per HPV16/18, 0,64 (0,33-1,23) per HPV31,33 o 45 e 2,14 (1,18-3,89) per il pool di tutti gli altri genotipi.

DETECTION DI CIN3+ aggiustata per coorte e centro (approccio gerarchico)

	Non vaccinate (0 dosi)			1 dose			2 o 3 dosi		
	Donne	n	%	Donne	n	%	Donne	n	%
Totale	4928	32	0.65%	166	1	0.60%	9418	39	0.41%
Positive HPV16 or 18		22	0.45%		0	0.00%		2	0.02%
Positive HPV31 or 33 or 45		6	0.12%		1	0.60%		11	0.12%
Positive altri hrHPV		4	0.08%		0	0.00%		26	0.28%

	≥2 VS 0		
	Relative Detection	95%IC	
Total	0.72	0.45	1.14
Positive HPV16 or 18	0.06*	0.01	0.23
Positive HPV31 or 33 or 45	1.11	0.41	3.01
Positive other hrHPV	3.68	1.28	10.57

Confrontando le donne vaccinate con ≥ 2 dosi con quelle non vaccinate, la detection relativa (RD) è stata di 0,06 (IC 95% 0,01-0,23) per HPV16/18, 1,11 (0,41-3,01) per HPV31,33 o 45 e 3,68 (1,28-10,57) per il pool di tutti gli altri genotipi.

PREVALENZA RELATIVA DI INFEZIONE- 1 DOSE

	Non vaccinate (0 dosi)			1 dose			2 o 3 dosi		
	Donne	n	%	Donne	n	%	Donne	n	%
Totale	4928	1021	20.72%	166	37	22.29%	9418	1639	17.40%
Infezioni da HPV16 or 18		254	5.15%		0	0.00%		22	0.23%
Infezioni da HPV31 or 33 or 45		307	6.23%		12	7.23%		250	2.65%
Infezioni da altri hrHPV		995	20.19%		42	25.30%		2054	21.81%

	1 VS ≥2			1 VS 0		
	RIP	95%IC		RIP	95%IC	
Infezioni da HPV16 or 18	0.00	p=1		0.00	p=0.0006	
Infezioni da HPV31 or 33 or 45	2.72	1.53	4.86	1.16	0.65	2.07
Infezioni da altri hrHPV	1.16	0.85	1.58	1.25	0.92	1.71

Tra le donne che hanno ricevuto solo una dose di vaccino non è stata rilevata alcuna infezione da HPV16 o 18 (p=0,0006 per HPV16 o 18, 1 dose vs nessuna vaccinazione).

Tuttavia, non è stata osservata alcuna altra riduzione significativa della prevalenza rispetto all'assenza di vaccinazione. Confrontando 1 ≥2 dosi, il RIP è stato pari a 2,72 (1,53-4,86) per HPV31, 33 o 45.

Conclusioni

Le donne vaccinate fra i 15 e i 25 anni hanno una propensione allo screening maggiore

Nelle donne che hanno ricevuto ≥ 2 dosi abbiamo osservato:

- diminuzione significativa per ciascun outcome nelle donne con infezione da HPV16/18
- diminuzione significativa del rischio di infezione e invio in colposcopia nelle donne con infezione da HPV 31/33/45
- aumento significativo dell'invio in colposcopia e detection per le donne con infezione dal pool di tutti gli altri genotipi

Efficacia del vaccino nelle donne che hanno ricevuto ≥ 2 dosi simile a quanto osservato negli studi sul mondo reale (Markowitz LE et al 2022 Vaccines)

Il rischio di infezione da HPV16/18 è fortemente ridotto nelle donne vaccinate con 1 dose in accordo con le evidenze disponibili (Markowitz LE et al 2022 Vaccine)

Rischio di infezione da HPV 31/33/45 nelle donne vaccinate con 1 dose più elevato sia rispetto alle donne vaccinate con ≥ 2 dosi sia rispetto alle donne non vaccinate.

I nostri risultati potrebbero dipendere sia da un confondimento (cambiamenti temporali e locali nella prevalenza dell'HPV; sensibilità del test; Tipo di vaccino: protezione contro HPV31/33/45 nota per essere maggiore con il bivalente che con il quadrivalente (Malagon 2012); stato di infezione HPV alla vaccinazione sconosciuto; numeri molto piccoli)

Sia da un effetto reale risultante dalla stimolazione ripetuta necessaria per ottenere il livello di anticorpi necessario per la cross protection. Infatti diversi studi hanno osservato una ridotta produzione di anticorpi con una singola dose (Withworth 2020)

Si conferma la scelta di posticipare l'invito a 30 anni delle donne con due dosi entro 15 anni e di continuare lo screening nelle altre!!!

Confrontando i risultati sulle lesioni (CIN2+, CIN3+) attribuite gerarchicamente/non gerarchicamente all'infezione da singoli genotipi, i nostri dati suggeriscono che la classificazione gerarchica non è appropriata.

Per superare questo problema:

- Genotipizzazione HPV delle lesioni CIN2+ di donne con infezione multipla per attribuire correttamente le lesioni
- Abbiamo stimato la detection relativa utilizzando un approccio statistico secondo il metodo proposto da Lissenberg-Witte et al (Epidemiology 2019;30: 590–596)

Grazie a

Mimmo Ronco,

Marco Zappa, Paolo Giorgi Rossi, Francesca Carozzi, Laura De Marco

Consensus working group:

ASL TOSCANA CENTRO: Cipriani F , Miglietta A ISPRO: Auzzi N, Bisanzi S, Carozzi F, Di Pierro C, Filomena C, Iossa A, Lelli L, Matucci M, Mantellini P, Sani C, Visioli C, Viti J, Zappa M.

LIGURIA: Bonelli L, Depetrini E, Franco A, Lualdi S, Venturino E

PIEMONTE: Albanese E, Anselmo E, Armaroli P, Bestagini P, Comuniello G, Contessa C, De Marco L, Francese B, Giordano L, Iodice S, Larato C, Massari L, Macrì L, Riggi E, Rizzolo R, Ronco G, Valentini S

REGGIO EMILIA: Venturelli F, Giorgi Rossi P.

VENETO: Battagello J, Benacchio L, Bressan V, Brioni A, Cirillo E, Dal Zotto A, Del Mistro A, Fedato C, Ferro A, Frayle H, Gobetto V, Gori S, Lorio M, Novelletto B, Martello G, Narne E, Romagnolo C, Maggino T, Maggiolo A, Marchiori F, Piovesan C, Ramigni M, Sandri G, Saugo M, Selle V, Simoncello I, Zorzi M, Weis L

Grazie per l'attenzione!

L'approccio gerarchico è un metodo che presenta limiti rilevanti nell'attribuzione degli outcome ai genotipi 31,33,45 e soprattutto per il pool di tutti gli altri genotipi (non 16,18, 31,33,45).

In presenza di più genotipi di HPV, il metodo gerarchico attribuisce i casi solo al genotipo HPV più frequente nella rispettiva categoria di malattia.

Ad esempio, in un'infezione multipla composta da HPV16, 31 e 53 per una categoria di malattia specifica in cui le frequenze sono del 50, 15 e 20% per le rispettive tipologie, nell'attribuzione gerarchica il caso viene completamente attribuito all'HPV16.

Il modello gerarchico sovra-attribuisce HPV16, e può sottovalutare l'importanza dei non-HPV16 hrHPV. Venetianer et al Int. J. Cancer 2020; 146: 2836–2844

Abbiamo stimato la detection relativa utilizzando un approccio statistico secondo il metodo proposto da Lissenberg-Witte et al (Epidemiology 2019;30: 590–596)

DETECTION DI CIN2+ metodo Lissenberg-Witte et al

	Non vaccinate (0 dosi)			2 o 3 dosi			RR
	Tot	n	per mille	tot	n	per mille	
Totale	4928	71	14.41	9418	80.9	8.59	0.60
Positive HPV16 or 18	4928	27.7	5.62	9418	3.8	0.40	0.07
Positive HPV31 or 33 or 45	4928	21.9	4.44	9418	15.5	1.65	0.37
Positive altri hrHPV	4928	21.4	4.34	9418	61.6	6.54	1.51

DETECTION DI CIN2+ confronto metodo Lissenberg-Witte et al/ metodo gerarchico

	Non vaccinate (0 dosi)		2 o 3 dosi	
Positive HPV16 or 18		0.87		0.95
Positive HPV31 or 33 or 45		1.29		0.82
Positive altri hrHPV		1.53		1.18

Distribuzione citologia Basso Grado-LSIL (ASCUS, LSIL), Alto Grado (HSIL, AGC, ASCH) tra le donne inviate in colposcopia

	Non vaccinate (0 dosi)			1 dose			2 o 3 dosi		
	Tot	n	%	tot	n	%	tot	n	%
inviata in colposcopia									
LSIL	338	271	80.18%	15	11	73.33%	510	451	88.43%
HSIL	338	61	18.05%	15	4	26.67%	510	41	8.04%

	≥ 2 VS 0		
		95%IC	
LSIL	1.10	1.04	1.17
HSIL	0.45	0.31	0.65

VPP CIN2+ della citologia Basso Grado-LSIL (ASCUS, LSIL), Alto Grado (HSIL, AGC, ASCH) tra le donne aderenti alla colposcopia RVPP aggiustato per centro e coorte

	Non vaccinate (0 dosi)			1 dose			2 o 3 dosi		
	Tot	n	%	tot	n	%	tot	n	%
Aderenti colposcopia									
Totale	308	63	20.45%	13	4	30.77%	466	75	16.09%
LSIL	248	26	10.48%	9	1	11.11%	413	48	11.62%
HSIL	57	36	63.16%	4	3	75.00%	40	27	67.50%

	≥2 VS 0		
	RVPP	95%IC	
Totale	0.84	0.62	1.13
LSIL	1.16	0.74	1.82
HSIL	1.00	0.76	1.31

VPP CIN3+ della citologia Basso Grado-LSIL (ASCUS, LSIL), Alto Grado (HSIL, AGC, ASCH) tra le donne aderenti alla colposcopia RVPP aggiustato per centro e coorte

	Non vaccinate (0 dosi)			1 dose			2 o 3 dosi		
	Tot	n	%	tot	n	%	tot	n	%
Aderenti colposcopia									
Totale	308	32	10.39%	13	1	7.69%	466	39	8.37%
LSIL	248	8	3.23%	9	0	0.00%	413	25	6.05%
HSIL	57	23	40.35%	4	1	25.00%	40	14	35.00%

	≥2 VS 0		
	RVPP	95%IC	
Totale	0.84	0.54	1.31
LSIL	2.03	0.93	4.44
HSIL	0.86	0.51	1.44