



GISCI

Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma

Consensus Conference

per la definizione del percorso di screening del
cervicocarcinoma nelle donne vaccinate contro l'HPV

Alla stesura del documento hanno contribuito le principali società scientifiche del settore:

SITI - Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica;

SICPCV - Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervicovaginale;

AOGOI - Associazione Ostetrici Ginecologi Ospedalieri Italiani;

SIAPEC - Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica;

SIGO - Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia;

SIV - Società Italiana di Virologia;

SICI - Società Italiana di Citologia.

Sommario

Background	3
Obiettivo della Consensus Conference	3
Regolamento della Consensus Conference	4
Partecipanti	9
Introduzione della Giuria	11
Metodologia della Giuria	11
Le domande per la giuria - I quesiti della consensus conference	12
1. Devono essere modificati i protocolli dei programmi di screening all'arrivo delle coorti di donne vaccinate?	
Risponso della Giuria alla Domanda 1	13
2. Se sì, quale politica appare la più efficace e operativamente gestibile?	
Risponso della Giuria alla Domanda 2	15
I. A quale età iniziare lo screening?	
Risponso della Giuria alla Domanda 2.1	17
II. Quale test per lo screening nelle donne vaccinate?	
Risponso della Giuria alla Domanda 2.2	19
III. Con quale intervallo tra test di screening?	
Risponso della Giuria alla Domanda 2.3	21
3. Sarà opportuno operare in modo diversificato fra le coorti vaccinate nel quindicesimo anno (o dopo) rispetto alle coorti vaccinate nell'undicesimo anno, per quanto riguarda l'età d'inizio?	
Risponso della Giuria alla Domanda 3	23
4. Quali azioni da programmare da qui al 2021 per acquisire le evidenze mancanti e rendere operativamente possibile l'integrazione tra prevenzione primaria e prevenzione secondaria?	
Risponso della Giuria alla Domanda 4	24
Appendice 1	26
Appendice 2	56
Appendice 2.1	61
Appendice 2.2	73
Appendice 2.3	75
Appendice 3	76
Appendice 4	79
Bibliografia	82

Background

Lo screening nelle donne vaccinate contro l'HPV

Nel prossimo futuro arriveranno in età di screening del cervicocarcinoma (CC) le coorti di donne a cui è stata offerta la vaccinazione contro il Papillomavirus Umano (HPV) e che hanno aderito al programma vaccinale in proporzione diversa tra le Regioni (v. Tabella Q2A2.1, approfondimento 2, [Appendice 2](#)). In particolare, in alcune delle Regioni che hanno adottato una strategia vaccinale multi-coorte, dal 2016 arriveranno all'età di chiamata di screening le prime donne vaccinate nel quindicesimo o sedicesimo anno di età (in base alla strategia regionale), mentre nel 2021 raggiungeranno l'età di screening le ragazze vaccinate nel dodicesimo anno di età secondo la strategia di offerta a livello nazionale.

Questa nuova situazione pone ai programmi di screening organizzati la necessità di ripensare la propria proposta. Il problema è reso ulteriormente complesso dal fatto che in Italia è in atto il passaggio dallo screening basato sul Pap-test all'HPV test.

Com'è noto, in Italia le scelte organizzative e gestionali in materia sanitaria sono attualmente a carico delle Regioni. In questo contesto fornire alle Regioni (così com'è avvenuto per lo screening basato sull'HPV test) indicazioni nazionali chiare, concrete e fattibili, basate sulle migliori evidenze scientifiche e con la partecipazione dei soggetti professionali coinvolti sull'argomento, assume un'importanza decisiva per uniformare i comportamenti nel nostro Paese.

Obiettivo della Consensus Conference

L'obiettivo principale della Consensus Conference è definire le migliori modalità di screening nelle ragazze vaccinate contro l'HPV e i bisogni conoscitivi necessari per definire strategie di screening evidence-based.

Di conseguenza la Consensus Conference ha individuato e definito le azioni centrali e locali da mettere in atto per ottimizzare l'integrazione dei programmi di prevenzione primaria con quelli di prevenzione secondaria nonché le attività di ricerca correlate per le conoscenze necessarie al cambiamento.

In base alle strategie di offerta della vaccinazione e all'anno di avvio dei programmi vaccinali nelle diverse regioni ci aspettiamo che:

- 1) nel 2016-17 raggiungeranno l'età di screening (24 anni compiuti) le coorti di nascita 1991 e 1992 vaccinate nel 2007-08 in due Regioni: Basilicata e Valle d'Aosta, che hanno iniziato la vaccinazione nel 2007 invitando le ragazze nel quindicesimo e sedicesimo anno di età rispettivamente;
- 2) dal 2018 raggiungeranno l'età di screening le ragazze nate nel 1993 e, a seguire, le altre coorti. Le Regioni che hanno vaccinato dalla coorte 1993 sono Friuli Venezia Giulia, Piemonte, Toscana e Puglia (che hanno introdotto la vaccinazione nel 2008);
- 3) nel 2021 arriveranno all'età di screening le prime coorti vaccinate nel dodicesimo anno di età.

Regolamento della Consensus Conference

La Celebrazione della Conferenza è stata possibile grazie al contributo economico del GISCI.

Metodologia

È stato utilizzato come base, per quanto possibile, il modello della conferenza di consenso sviluppato dal *Sistema nazionale per le linee guida* nel documento “Come organizzare una conferenza di consenso” (<http://www.snlg-iss.it/>).

Le figure coinvolte e i loro compiti

La promozione, organizzazione e svolgimento della conferenza di consenso ha richiesto il coinvolgimento di

- Comitato Promotore
- Comitato Tecnico Scientifico
- Gruppo di esperti
- Comitato Tecnico Scientifico
- Gruppo tecnico revisioni letteratura
- Giuria
- Segreteria scientifica
- Segreteria organizzativa

i compiti dei quali sono di seguito sinteticamente descritti.

Il **Comitato Promotore**, composto da rappresentanti di ONS e GISCI, si è occupato di:

- definire gli obiettivi della conferenza;
- reperire i finanziamenti per la realizzazione compatibilmente con la politica sui conflitti di interesse stabilita a priori;
- ideare, programmare e organizzare le varie fasi della conferenza (compresa la giornata conclusiva);
- individuare i componenti del Comitato Tecnico Scientifico;
- redigere il protocollo della conferenza;
- individuare i componenti della Giuria;
- definire le domande a cui la Giuria viene chiamata a rispondere (da rivolgere alla Giuria);
- stabilire la politica editoriale relativa alla pubblicazione degli atti della conferenza e delle raccomandazioni.

Il **Comitato Tecnico Scientifico**, composto da 17 esperti scelti in base alle loro competenze specifiche riguardo ai temi individuati dal Comitato Promotore, si è occupato di:

- valutazione dell'efficacia della vaccinazione HPV e modalità di implementazione dei programmi vaccinali in Italia;
- opportunità di modificare lo screening cervicale nelle vaccinate;
- ricadute in termini gestionali, organizzativi e clinici dell'integrazione delle campagne di prevenzione primaria e secondaria per il cervico-carcinoma.

Il **Gruppo di esperti** ha effettuato una ricerca, selezione e valutazione della letteratura scientifica disponibile sulle tematiche oggetto della conferenza di consenso, ha preparato una sintesi delle prove scientifiche disponibili sul tema assegnato e individuato il gruppo tecnico.

Il **Gruppo tecnico** ha effettuato le revisioni sistematiche della letteratura e le analisi pooled.

Il **Comitato Tecnico Scientifico** e il **Comitato Promotore** hanno prodotto e condiviso:

- il documento pre-consensus con il rationale, le domande e alcuni punti fermi del dibattito e con la sintesi delle presentazioni fatte in occasione del workshop preparatorio di Finale Ligure;
- le revisioni sistematiche e analisi pooled predisposte dal gruppo tecnico.

La documentazione prodotta è stata integrata e resa disponibile alla Giuria il 10 ottobre 2015, circa un mese prima della celebrazione della conferenza.

Il 30 ottobre è stato nuovamente inviato alla Giuria una revisione del documento, con modifiche marginali, e lo stesso documento è stato inviato il 2 novembre a tutti gli invitati alla celebrazione della Consensus.

Una rappresentanza degli esperti durante la conferenza ha relazionato sui quesiti posti alla Giuria. La **Giuria**, composta da 14 membri, è stata selezionata dal Comitato Promotore sulla base di criteri di autonomia intellettuale, rappresentatività, autorità in campo scientifico e in modo da garantire la necessaria multidisciplinarietà e multiprofessionalità. Inoltre sono stati richiesti e individuati dal Ministero 3 nominativi di esperti.

La Giuria:

- ha definito la metodologia da seguire e applicare durante la celebrazione della Consensus;
- ha letto le relazioni preparate dagli esperti;
- ha assistito alla presentazione e alla discussione delle relazioni durante la celebrazione della conferenza di consenso;
- ha discusso, redatto e approvato il documento preliminare di consenso presentato al momento della chiusura della conferenza;
- ha nominato al suo interno un comitato di scrittura che ha redatto il documento definitivo, integrando le raccomandazioni con il giudizio della Giuria, le sue motivazioni e i commenti. Tale documento è stato approvato come definitivo secondo le modalità e i tempi previsti dal regolamento.

La **Segreteria scientifica** ha provveduto a coordinare la raccolta e lo scambio del materiale e delle informazioni tra i diversi attori coinvolti.

La **Segreteria organizzativa** ha coordinato l'organizzazione operativa della conferenza.

Celebrazione Consensus

Il giorno della celebrazione della Consensus (5 novembre 2015) sono stati presentati in un convegno pubblico i risultati dei lavori preparatori del Comitato Tecnico Scientifico.

Alla Consensus sono stati invitati tutti i membri della Giuria, i membri del Comitato Tecnico Scientifico, il Gruppo tecnico che ha effettuato le revisioni sistematiche e le analisi pooled, gli autori che hanno fornito dati aggiuntivi per le analisi pooled e i professionisti appartenenti alle principali società scientifiche del settore: AOGOI, SICPCV, SIAPEC, SIGO, SICI, SITI e GISCI.

Alle società scientifiche del settore è stata inviata una lettera di invito in data 7 ottobre 2015 chiedendo di presenziare alla giornata di celebrazione della Consensus con almeno 5 iscritti.

- Per ciascuna delle domande sono state presentate le evidenze e il rationale della raccomandazione proposta.
- È stata aperta la discussione su ciascuno dei binomi domanda/raccomandazione. La raccomandazione è stata espressa in forma di quesito per la Giuria, ad esempio: “dati gli

elementi presentati e lo stato delle conoscenze, siete d'accordo che lo screening per le donne vaccinate prima dell'inizio dell'attività sessuale possa essere posticipato a xx anni?". In alcuni casi alla Giuria è stata anche presentata una domanda disgiuntiva con due possibili raccomandazioni, ad esempio: quale strategia può essere raccomandata per i programmi di screening "one size one fit" oppure "tailored" per vaccinate e non vaccinate? E nel secondo caso, è opportuno prevedere una soglia di copertura vaccinale oltre la quale si può passare a una strategia per tutta la coorte?

- Durante la discussione la Giuria ha accolto eventuali elementi nuovi emersi dal dibattito aperto a tutti i partecipanti ed eventuali miglioramenti nella formulazione della raccomandazione.
- Raccolti tutti gli elementi, la Giuria si è riunita per esprimere il giudizio votando sulle singole raccomandazioni proposte, pronunciandosi anche su eventuali emendamenti emersi durante il dibattito. Il verdetto della Giuria può dunque essere:
 - c'è consenso sulla raccomandazione;
 - c'è consenso sulla raccomandazione ma è necessaria una riformulazione, nel caso darà le indicazioni;
 - non c'è consenso sulla raccomandazione.

A fine giornata la Giuria ha presentato i verdetti al pubblico.

Fase post celebrazione

Sulla base dei verdetti e del documento preparatorio, un writing committee (Giuria con supporto del Comitato Promotore della Consensus) ha redatto il documento di consenso definitivo. Il lavoro del writing committee è iniziato la sera stessa e la mattina successiva alla celebrazione (6 novembre) ed è terminato, tramite un lavoro in remoto, entro 30 giorni dalla celebrazione.

Le fasi dell'organizzazione

L'iter completo della conferenza di consenso, dall'avvio delle attività del Comitato Promotore fino all'approvazione del documento definitivo di consenso da parte della Giuria, ha richiesto circa un anno di lavoro.

Di seguito sono descritte sinteticamente le tappe principali:

1. Il direttivo dell'ONS e il Comitato di Coordinamento del GISCI hanno individuato la necessità di studiare i possibili cambiamenti dello screening nelle donne vaccinate.
2. Il Comitato Promotore, costituito da quattro tecnici dell'ONS e del GISCI, ha riconosciuto nella Consensus conference la metodologia più adatta per rispondere al quesito.
3. Il Comitato Promotore, sulla base delle indicazioni riportate nel documento "Come organizzare una conferenza di consenso" (<http://www.snlg-iss.it/>), ha sviluppato il protocollo per l'attuazione dell'iniziativa e ne ha verificato la fattibilità.
4. Si è definito un Comitato Tecnico Scientifico, che ha strutturato le domande, individuato il gruppo tecnico e la Giuria.
5. Sono state meglio strutturate le domande da porre alla Consensus e fatte le valutazioni per la strutturazione del documento tecnico. Questa fase ha richiesto tre riunioni preparatorie per la condivisione della metodologia all'interno del Comitato Promotore e del Comitato Tecnico Scientifico (Bologna, 22 gennaio – Firenze, 3 marzo – Finalborgo, 20 maggio).

6. È stata effettuata una revisione critica della letteratura, delle linee guida recenti e delle indicazioni del Ministero della Salute.
7. È stata redatta, a cura del Comitato Promotore, una prima bozza del documento preparatorio, che è stato valutato e condiviso dal Comitato Tecnico Scientifico. Il documento condiviso costituisce la base di discussione per la conferenza di consenso.
8. Il Comitato Promotore ha identificato il presidente della Giuria e ha proposto i membri della Giuria. La Giuria include membri delle società scientifiche coinvolte direttamente nello screening cervicale, del Ministero della Salute, di Cittadinanzattiva, ricercatori e operatori di sanità pubblica che lavorano o hanno lavorato in questo ambito.
9. Prima della celebrazione della conferenza di consenso la Giuria ha definito, sotto la guida del presidente, il proprio regolamento di lavoro, che è stato condiviso e approvato da tutti i componenti della Giuria.
10. Il documento preparatorio, condiviso dal Comitato Promotore e dal Comitato Tecnico Scientifico, un mese prima della celebrazione della conferenza è stato inviato dalla Segreteria organizzativa alla Giuria per un primo esame.
11. Gli esperti, per presentare le varie questioni poste alla Giuria nel documento preparatorio, hanno preparato delle brevi relazioni che sono state presentate oralmente e discusse dai presenti durante la conferenza.
12. Al termine della discussione la Giuria si è riunita a porte chiuse per discutere le presentazioni degli esperti e raggiungere un consenso sulle risposte alle domande formulate dal Comitato Promotore. Le conclusioni sono state riassunte in un documento preliminare di consenso.
13. Il documento preliminare di consenso è stato illustrato dal presidente della Giuria ai partecipanti alla conferenza, al termine della giornata di celebrazione della Consensus, 5 novembre 2015.
14. La Giuria ha individuato al proprio interno un comitato di scrittura composto da 3-4 membri con il compito di redigere nelle settimane successive il documento definitivo.
15. Nelle due settimane successive, il comitato di scrittura ha redatto una bozza del documento definitivo di consenso che è stato inviato ai membri della Giuria per le eventuali proposte di modifiche. Infine, a un mese dalla celebrazione della conferenza di consenso, la Giuria ha approvato il presente documento definitivo, che è pubblicato sui siti dei promotori.

Strategie per la diffusione delle conclusioni

Le diapositive proiettate nel corso della conferenza sono pubblicate sul sito di ONS, GISCI e ISS.

Il documento definitivo è stato diffuso attraverso i seguenti mezzi:

- 1) siti web:
 - ONS;
 - GISCI;
 - siti web delle Società scientifiche coinvolte o interessate;
- 2) lettera di presentazione con allegato il documento indirizzata a:
 - Ministero della Salute;
 - Conferenza Stato-Regioni;
 - Dipartimenti di prevenzione delle regioni e ASL;

- Bollettino degli ordini provinciali dei medici;
 - Osservatorio nazionale screening;
 - Società scientifiche del settore;
- 3) presentazione delle conclusioni in ambito scientifico:
- congressi nazionali e internazionali;
 - pubblicazione scientifica.

Partecipanti

ORGANIGRAMMA DELLA CONFERENZA DI CONSENSO

Promotori

- Osservatorio Nazionale Screening;
- Gruppo Italiano Screening Cervico Carcinoma (GISCi).

Comitato Promotore

Nome	Cognome	Affiliazione
1) Francesca	Carozzi	ISPO, Firenze
2) Paolo	Giorgi Rossi	Servizio di Epidemiologia – AUSL Reggio Emilia
3) Guglielmo	Ronco	CPO Piemonte, Torino
4) Marco	Zappa	ISPO, Firenze

Gruppo di esperti

Nome	Cognome	Affiliazione
1) Alessandra	Barca	Direzione Salute e Integrazione Sociosanitaria – Regione Lazio
2) Luisa	Barzon	Dip. Medicina Molecolare - Università di Padova
3) Fausto	Boselli	Dip. Ostetricia e Ginecologia - Università di Modena e Reggio Emilia
4) Massimo	Confortini	ISPO, Firenze
5) Silvia	Declich	ISS, Roma
6) Anna Rosa	Del Mistro	Istituto Oncologico Veneto - IRCCS
7) Anna Maria	Del Sole	Promozione e Sviluppo Igiene e Sanità Pubblica - Regione Veneto
8) Stefano	Ferretti	Anatomia patologica e diagnostica biomolecolare - Università di Ferrara
9) Giovanni	Gabutti	Dip. Scienze Mediche – Università di Ferrara
10) Cristina	Giambi	ISS, Roma
11) Anna	Iossa	ISPO, Firenze
12) Luciano	Mariani	HPV-UNIT Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, Roma
13) Carlo	Naldoni	Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali - Regione Emilia Romagna
14) Maria Luisa	Schiboni	Azienda Ospedaliera S. Giovanni-Addolorata, Roma
15) Gian Luigi	Taddei	Anatomia Patologica, Università di Firenze
16) Iacopo	Baussano	IARC, Lione
17) Manuel	Zorzi	Registro Tumori del Veneto, Istituto Oncologico Veneto - IRCCS

Giuria

Nome	Cognome	Affiliazione
1) Silvia	Franceschi	Presidente, C.S.; IARC, Lione
2) Carla	Berliri	Cittadinanzattiva
3) Paolo	Bonanni	Dip. Scienze della Salute - Università di Firenze
4) Paolo	Dalla Palma	Ospedale Santa Chiara, Trento
5) Antonio	Federici	Direzione Generale della Prevenzione - Ministero della Salute
6) Stefania	Iannazzo	C.S.; Direzione Generale della Prevenzione - Ministero della Salute
7) Maria Luisa	Mangia	UOC Programmi di prevenzione e screening - RomaB
8) Eugenio	Paci	C.S.; Epidemiologo, Firenze

9) Antonella	Pellegrini	UOC Anatomia Patologica - Azienda Ospedaliera S. Giovanni-Addolorata, Roma
10) Antonio	Perino	Ostetricia e Ginecologia - Università di Palermo
11) Maria Grazia	Pompa	Direzione Generale della Prevenzione - Ministero della Salute
12) Francesca	Russo	C.S. ; Promozione e Sviluppo Igiene e Sanità Pubblica - Regione Veneto
13) Maria Teresa	Sandri	C.S. ; IEO, Milano
14) Nereo	Segnan	C.S. ; CPO - Piemonte

C.S.: Membri del comitato di scrittura nominato dalla Giuria.

Gruppo tecnico per la revisione sistematica della letteratura e analisi pooled

Miriam Levi: Dipartimento di Scienze della Salute - Università degli Studi di Firenze;
 Cristina Ocello, Elena Burroni, Cristina Sani: ISPO, Firenze;
 Paolo Giorgi Rossi, Annamaria Pezzarossi, Elisa Carretta, Francesco Venturelli: Servizio Interaziendale di Epidemiologia - AUSL Reggio Emilia e Arciospedale S. Maria Nuova - IRCCS, Reggio Emilia.

Hanno partecipato alla costituzione della banca dati per l'analisi pooled

Boveri Sara (Milano);
 Buonaguro Franco Maria (Napoli);
 Burroni Elena (Firenze);
 Carillo Giuseppe (Campania);
 Carozzi Francesca Maria (Firenze);
 Chini Francesco (Roma);
 Del Mistro Annarosa (Padova);
 Gargiulo Franco (Brescia);
 Giorgi Rossi Paolo (Reggio Emilia);
 Lillo Flavia (Liguria);
 Maccalini Vincenzo (Abruzzo);
 Mariani Luciano (Roma);
 Pilia Massimo (Cagliari);
 Placidi Antonio (Lazio);
 Scalisi Aurora (Catania);
 Sideri Mario (Milano);
 Spinillo Arsenio (Pavia);
 Tornesello Maria Lina (Napoli);
 Vocaturo Amina (Roma).

Segreteria Scientifica

Martina Rossi segreteriaons@ispo.toscana.it

Componenti Comitato Promotore

Segreteria Organizzativa

Martina Rossi: segreteriaons@ispo.it

Sandrine Kom: segreteria@gisci.it

Introduzione della Giuria

L'analisi della letteratura internazionale e dei dati epidemiologici, condotta dal Gruppo Tecnico della Consensus Conference, dimostra che l'incidenza di cancro cervicale tra 20 e 30 anni in Italia è bassa (1.7/100.000) e nell'80% dei casi i cancri sono associati ad HPV16 e 18. Di conseguenza, le donne vaccinate contro questi tipi virali:

- avranno un minore rischio di lesioni invasive e pre-invasive del collo dell'utero;
- il numero di lesioni clinicamente rilevanti diminuirà in una proporzione ancora maggiore rispetto alla riduzione delle alterazioni citologiche, e dunque anche il valore predittivo positivo (VPP) del Pap test per neoplasia cervicale intraepiteliale di grado 2 o più gravi (CIN2+) diminuirà sostanzialmente;
- i tipi virali ad alto rischio non 16/18 hanno una minore probabilità di progredire verso il cancro e un tempo di trasformazione più lungo.

Queste premesse si situano nel momento in cui la scoperta della causa virale del cancro cervicale negli anni Ottanta sta permettendo sostanziali progressi sia nella prevenzione primaria che secondaria di questo tumore. In particolare, 15 anni di intenso lavoro da parte del GISCI e dell'ONS hanno portato alla decisione da parte del Ministero della Salute di passare nei programmi di screening organizzati dall'uso del Pap test a quello con test HPV entro il 2018. Fondamentale è anche lo sforzo di migliorare le anagrafi vaccinali e i registri di screening informatizzati che, pur in una situazione attuale di disomogeneità tra regioni italiane, rappresentano la premessa essenziale per la valutazione della completezza e qualità degli sforzi di prevenzione del cancro cervicale.

Oltre che dati aggregati su vaccinazione HPV e screening è perciò auspicabile che studi di linkage a livello individuale diventino possibili in Italia in aree sempre più estese, permettendo così di offrire alle donne vaccinate un approccio adattato al loro minore rischio di cancro cervicale.

Metodologia della Giuria

La composizione e le modalità operative della Giuria si sono basate, per quanto possibile, sul modello della conferenza di consenso sviluppato dal *Sistema nazionale per le linee guida* ("Come organizzare una conferenza di consenso", <http://www.snlg-iss.it/>).

Tutti i componenti hanno ricevuto e esaminato il documento preparatorio, condiviso dal Comitato Promotore e dal Comitato Tecnico Scientifico, un mese prima della celebrazione della conferenza.

La mattina della Consensus, prima del suo inizio, la Giuria si è riunita per definire, sotto la guida del Presidente, la metodologia da adottare durante la celebrazione dei lavori e individuare un Rapporteur. Ha quindi assistito, durante la conferenza di consenso, alla presentazione dei quesiti/raccomandazioni proposti e delle relative relazioni, e alla discussione che ne è seguita.

Al termine la Giuria si è riunita a porte chiuse per discutere le presentazioni degli esperti e dare risposte condivise alle domande proposte. Ha quindi predisposto il documento preliminare di consenso e individuato un comitato di scrittura di sei membri di diverse discipline per la redazione del presente documento definitivo, in cui le raccomandazioni erano accompagnate dal giudizio della Giuria e dalle relative motivazioni e commenti. **Su ciascun binomio domanda/raccomandazione la Giuria ha espresso uno dei seguenti pareri: consenso pieno;**

consenso con necessità di riformulazione, dando specifiche indicazioni; assenza di consenso, elaborando una raccomandazione alternativa. Il documento preliminare di consenso è stato presentato pubblicamente in chiusura della conferenza. Il presente documento definitivo è stato approvato da tutti i membri della Giuria secondo le modalità e i tempi previsti dal regolamento.

Le domande per la Giuria - I quesiti della Consensus Conference

I quesiti a cui il presente documento vuole dare risposta sono sinteticamente i seguenti:

1. Devono essere modificati i protocolli dei programmi di screening all'arrivo delle coorti di donne vaccinate?
2. Se sì, quale politica appare la più efficace e operativamente gestibile?
 - una strategia *tailored*
 - una strategia *one size one fit*
 - 2.1. A quale età iniziare lo screening?
 - 2.2. Con quale test per lo screening delle donne vaccinate?
 - 2.3. Con quale intervallo tra test di screening?
3. Sarà opportuno operare in modo diversificato fra le coorti vaccinate nel quindicesimo anno (o dopo) rispetto alle coorti vaccinate nell'undicesimo anno, per quanto riguarda l'età d'inizio?
4. Quali azioni da programmare da qui al 2021 per acquisire le evidenze mancanti e rendere operativamente possibile l'integrazione tra prevenzione primaria e prevenzione secondaria?

Responso della Giuria alla Domanda 1

Domanda 1) Devono essere modificati i protocolli dei programmi di screening all'arrivo delle coorti di donne vaccinate?

Proposta del Comitato Tecnico Scientifico:

Sulla base delle considerazioni espresse dalla letteratura internazionale, i partecipanti alla Consensus Conference reputano che sia opportuno modificare i protocolli dei programmi di screening all'arrivo delle coorti vaccinate.

La proposta del Comitato Tecnico Scientifico è stata formulata sulla base del Razionale ed evidenze riportate in [Appendice 1](#).

La Giuria risponde affermativamente con consenso pieno e ritiene che protocolli di screening personalizzati (“tailored”) basati sullo stato vaccinale possano essere sostituiti da protocolli di screening uniformi (“one size one fit”) quando la copertura vaccinale abbia raggiunto livelli giudicati tali da considerare la circolazione nelle donne delle infezioni da HPV16/18 (inclusi nei vaccini attualmente utilizzati) praticamente trascurabile. La Giuria ritiene altresì di dover ribadire che i test di screening debbano continuare ad essere eseguiti nel contesto di programmi di screening organizzati anche nelle donne vaccinate.

Per le ragazze vaccinate nel dodicesimo anno di vita (più/meno 1 anno), cioè a un'età in cui la probabilità di avere già avuto rapporti sessuali è molto bassa, si propone una strategia combinata sequenziale:

- A. strategia personalizzata, che comporta la disponibilità di un linkage tra registri vaccinali e programmi di screening. In tal modo, sia le ragazze vaccinate nel dodicesimo anno che i programmi di screening potranno contare su un miglior rapporto costo-efficacia;
- B. strategia uniforme, che potrà essere adottata quando i dati di copertura di Regione o azienda sanitaria locale (ASL) saranno arrivati alla soglia stabilita dal Ministero per la copertura vaccinale (attualmente la soglia – non raggiunta in alcuna regione – è il 95% a partire dalla coorte del 2003). In questo modo le Regioni che raggiungeranno l'obiettivo avranno un ulteriore vantaggio rispetto alla strategia di screening personalizzata in termini di minor complessità del sistema.

La copertura vaccinale è un indicatore che può essere mutevole nel tempo e non omogeneo all'interno della stessa Regione: questa variabilità deve essere tenuta in considerazione per le sue implicazioni rispetto all'organizzazione e all'efficacia della strategia di screening da adottare. Le informazioni operative ed il dato di copertura vaccinale devono diventare bagaglio informativo del programma di screening, in quanto elemento discriminante del percorso di screening della donna (strategia personalizzata) o del protocollo organizzativo del programma (strategia uniforme). Pertanto, servizi di screening e servizi vaccinali devono essere coordinati e informati delle reciproche azioni operative e il rispettivo personale deve essere adeguatamente formato.

Al fine di ottenere una comunicazione più efficace e omogenea, finalizzata al miglioramento delle coperture vaccinali e del test di screening, nonché dell'appropriatezza dell'utilizzo del test HPV e

del Pap test, è opportuno programmare una campagna nazionale/regionale di informazione rivolta alla popolazione, e in particolare a quella target delle vaccinazioni e dello screening, con sviluppo di relativo materiale informativo, utilizzando i diversi canali comunicativi (web, media, volantini, incontri di sensibilizzazione e divulgazione, adeguamento delle lettere di invito, sollecito e risposta dei programmi vaccinali e di screening, ecc).

Per gli stessi motivi, devono essere previsti fin da subito periodici corsi formativi specifici per operatori dei programmi vaccinali e di screening, impiegati del front office, medici di famiglia, pediatri, ginecologi e altre figure professionali coinvolte nelle attività vaccinali e di screening, con eventuale sviluppo e divulgazione di specifici materiali informativi e/o didattici. Le modalità di chiamata per invito e sollecito dovrebbero essere gestite dalle Segreterie organizzative aziendali o sovra-aziendali tramite personale appositamente formato e dedicato, secondo le modalità previste dal nuovo protocollo predisposto.

Con lo scopo di garantire elevati livelli di qualità e maggiori economie di scala, i test di screening (HPV, Pap test e test HPV di triage, test HPV e/o Pap test di follow up) devono essere eseguiti e letti in laboratori centralizzati individuati dalle Regioni, mentre l'esecuzione e i successivi approfondimenti diagnostici continueranno a essere effettuati localmente (ogni ASL o Regione dovrebbe individuare le specifiche modalità).

Responso della Giuria alla Domanda 2

Domanda 2) Se sì, quale politica appare la più efficace e operativamente gestibile?

Proposta del Comitato Tecnico Scientifico:

Per le ragazze vaccinate naïve (ragazze vaccinate nel dodicesimo anno di età cioè a un'età in cui la probabilità di avere già avuto rapporti sessuali è ragionevolmente bassa) viene proposta una strategia combinata sequenziale:

- a. strategia *tailored*, che chiaramente comporta la disponibilità di un link tra registri vaccinali e programmi di screening;
- b. strategia *one size one fit*, che potrà essere adottata quando i dati di copertura di Regione o ASL arrivano alla soglia stabilita dal Ministero per la copertura vaccinale (attualmente la soglia è il 95% per la coorte del 2003). In questo modo le Regioni che hanno programmi vaccinali che raggiungono l'obiettivo avranno un vantaggio in termini di minor complessità del sistema screening.

È indispensabile che le Regioni prevedano l'adeguamento dei sistemi informativi e delle anagrafi vaccinali, in quanto in assenza di questo requisito il programma di screening non potrà essere modificato. Deve essere previsto un link tra registri vaccinali e programmi di screening e tra registri vaccinali e registri tumori.

La proposta del Comitato Tecnico Scientifico è stata formulata sulla base del Razionale ed evidenze riportate in [Appendice 2](#).

La Giuria approva con consenso pieno alla proposta che invita le Regioni a realizzare in tempi brevi e nel rispetto della regolamentazione sulla privacy procedure di linkage di dati individuali tra liste di donne vaccinate e liste di donne che sono invitate e/o hanno partecipato allo screening. La Giuria raccomanda altresì che protocolli personalizzati per stato vaccinale siano progressivamente estesi a tutte le Regioni italiane in parallelo alla implementazione e alla convalida (per qualità e completezza) del sistema informativo. La Giuria concorda nel considerare la strategia uniforme come l'obiettivo finale del processo, ritenendo che debba essere attentamente valutato il livello di copertura minimo delle coorti vaccinali che, a parere della Giuria, potrebbe collocarsi ben al di sotto del 95%.

La soglia di copertura minima potrà essere oggetto di futura valutazione alla luce di una migliore comprensione del beneficio derivante, anche per i soggetti non vaccinati, dalla *herd immunity*, che sarebbe migliorata sostanzialmente dalla ipotizzabile estensione della vaccinazione agli adolescenti maschi italiani. Queste politiche dovrebbero essere oggetto di specifiche valutazioni di costo-efficacia e costo-impatto.

Oltre che dal punto di vista operativo e informativo i servizi di screening e vaccinazione devono essere integrati su base informatica. L'applicativo dedicato alle vaccinazioni (o anagrafe vaccinale) deve essere in grado di registrare e inviare all'applicativo dello screening, tramite linkage, le seguenti informazioni minime: dati anagrafici, tipo vaccino, data e luogo della vaccinazione per ciascuna dose, n° dosi. Le informazioni acquisite andranno a implementare la sezione anagrafica

della persona in quanto non suscettibili, per le vaccinate, a modifiche nel tempo. A sua volta, l'applicativo di screening, integrato con i dati sopra esposti, deve essere in grado di configurare il percorso di screening del soggetto in base ai parametri definiti dalle linee guida/indicazioni ministeriali (dosi vaccinali, tipo di vaccino, età di vaccinazione, ecc).

L'introduzione del test HPV come test primario e l'integrazione con il programma vaccinale comporta una profonda modifica della strategia di screening. È necessario che tale cambiamento sia monitorato in tutte le sue fasi in maniera accurata, attraverso la rilevazione periodica dei dati di attività e il calcolo di una serie di indicatori di processo e di risultato. Pertanto, l'adeguamento informatico deve coinvolgere anche i rispettivi sistemi di elaborazione statistica e monitoraggio, al fine di assolvere ai diversi livelli di debito informativo nazionale e locale (survey nazionale, flusso Datawarehouse screening, tracciati individuali, reportistica regionale e locale).

Responso della Giuria alla Domanda 2.1

Domanda 2.1) A quale età iniziare lo screening?

Proposta del Comitato Tecnico-Scientifico:

C'è un forte razionale per proporre l'innalzamento dell'età di inizio dello screening a 30 anni per le ragazze vaccinate naïve (vaccinate nel dodicesimo anno).

Al contempo si prevede di utilizzare i dati dei programmi di screening delle ragazze vaccinate nel quindicesimo/sedicesimo anno che arrivano allo screening dal 2016 per una verifica dei dati di riduzione delle CIN3+. Per questa valutazione non può essere utilizzato il dato relativo ai carcinomi cervicali, essendo molto pochi a questa età; comunque le lesioni CIN3+ sono state indicate dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come surrogato di protezione. Considerato che nei trial vaccinali circa la metà della popolazione era non naïve, si ipotizza che la riduzione delle CIN3+ in queste coorti potrà essere del 25%, così come osservato nei trial vaccinali stessi. (Paavonen et al. 2007; The FUTURE II Study Group 2007). Il cambiamento dell'età di screening avverrà nel 2021 (cioè l'invito avverrà nel 2026, anziché nel 2021), per cui per quella data saranno disponibili i dati di quei programmi di screening che arruoleranno dal 2016 le coorti vaccinate nel quindicesimo/sedicesimo anno. Occorre sottolineare che questo innalzamento potrebbe comportare un rischio di uso spontaneo di HPV test o Pap test nelle fasce giovanili. Per gestire questa evenienza, occorre iniziare presto un movimento di opinione e al contempo inviare una lettera a casa delle donne spiegando perché si innalza l'età di screening.

La proposta del Comitato Tecnico Scientifico è stata formulata sulla base del Razionale ed evidenze riportate in [Appendice 2.1](#).

Per le ragazze vaccinate nel dodicesimo anno di vita (+/- 1 anno), la Giuria accetta con consenso pieno la proposta di innalzamento dell'età di inizio dello screening a 30 anni.

Il razionale del possibile innalzamento dell'età di screening da 25 a 30 anni è legato al fatto che tra i 25-29 anni di età l'incidenza di cancro cervicale invasivo è molto bassa. Il numero di tumori cervicali attribuibili ad HPV16/18 nelle donne di 25-29 anni in epoca pre-screening è stata stimata sulla base di una revisione sistematica degli studi italiani sulla tipizzazione dei tumori invasivi e su un confronto con le revisioni internazionali pubblicate. Sulla base di tale stima e dei dati storici di incidenza dell'AIRTUM, si predice un numero di tumori cervicali tra 25 e 30 anni nelle vaccinate in assenza di screening tra 5 e 10.5 annui a fronte di circa 8 casi annui nelle età <25 anni nelle donne non vaccinate. C'è, quindi, un forte razionale per proporre l'innalzamento dell'età di inizio dello screening a 30 anni per le ragazze vaccinate nel dodicesimo anno di vita, cioè, presumibilmente, prima di essere mai state esposte all'infezione HPV.

Lo screening cervicale con Pap test è attualmente rivolto alle donne di età compresa tra i 25 ed i 64 anni. Per contro, lo screening basato sul test HPV non deve iniziare prima dei 30 anni di età. Vi è evidenza, infatti, che sotto i 30 anni lo screening basato sul test HPV conduca alla sovradiagnosi e al possibile sovratrattamento di lesioni precancerose che sarebbero nella grande maggioranza regredite spontaneamente.

Rispetto agli attuali 14 episodi di screening previsti con lo screening citologico tradizionale, le donne con screening HPV saranno sottoposte, nell'arco di 40 anni di vita, a 9 episodi di screening se non vaccinate, e ancora meno se vaccinate (vedi [Appendice 2.3](#)). Pertanto, l'allungamento dell'attuale intervallo di screening da tre a cinque anni, la posticipata entrata nel programma all'età di 30 anni per le donne vaccinate al 12° anno d'età, e il possibile ulteriore allungamento degli intervalli per le donne vaccinate – in base alle evidenze nel frattempo acquisite – comporteranno una modifica e progressiva riduzione dei carichi di lavoro annuali dei Servizi che partecipano ai programmi di screening (segreterie organizzative, ambulatori di primo livello, laboratori, anatomie patologiche e ginecologie), a vantaggio della sostenibilità dei programmi nel tempo e di un utilizzo maggiormente efficiente delle risorse.

La Giuria auspica che future evidenze scientifiche (v. studi per la valutazione dell'herd immunity alla domanda 2) e la riduzione di rischio nella popolazione legata alla vaccinazione possano consentire di uniformare l'età di inizio dello screening con test HPV a 30 anni per tutta la popolazione. Questo cambiamento dovrà essere affiancato dall'attivo e motivato coinvolgimento e formazione degli operatori sanitari e della popolazione generale.

La Giuria sostiene fortemente la necessità di attivare un progetto di ricerca multi-regionale per confrontare il tasso di identificazione (detection rate, DR) di CIN2+ al primo episodio di screening a 25 anni nelle coorti di donne vaccinate a un'età ≥ 15 anni vs. coorti non vaccinate.

Responso della Giuria alla Domanda 2.2

Domanda 2.2) Quale test per lo screening delle donne vaccinate?

Proposta del Comitato Tecnico Scientifico:

Nelle ragazze vaccinate nel dodicesimo anno di età (inizio screening a 30 anni) il test di screening sarà il test HPV. Nelle coorti vaccinate nel quindicesimo anno od oltre (inizio screening a 25 anni) rimane inizialmente il Pap test. In queste coorti il VPP del Pap test si abbasserà, ma in termini assoluti rimarrà sopra quanto osservato attualmente in altre fasce di età, infatti la detection rate a questa età è generalmente 7-8 x 1000 e quindi, in un contesto dove circa la metà delle donne vaccinate erano già sessualmente attive, la prevalenza di lesioni si ridurrà di meno dell'atteso 60%. La riduzione della positività del Pap test sarà probabilmente inferiore, ma la relativamente alta prevalenza di lesioni manterrà il VPP entro valori simili a quelli osservati nelle fasce di età più alte.

La proposta del Comitato Tecnico-Scientifico è stata formulata sulla base del Razionale ed evidenze riportate in [Appendice 2.2](#).

La Giuria accetta con consenso pieno la scelta del test HPV come test di screening nelle donne vaccinate nel dodicesimo anno di vita (con proposta di inizio screening a 30 anni). Per le non vaccinate, in accordo con una strategia personalizzata, si deve prevedere il mantenimento dell'attuale protocollo con citologia di screening nella fascia 25-29 anni e test HPV con citologia di triage da 30 a 64 anni.

Nelle ragazze vaccinate nel dodicesimo anno di vita il test di screening deve essere il test HPV, nel rispetto di criteri di qualità e costo-efficacia. Con l'età di entrata nello screening ritardata a 30 anni, le donne vaccinate nel dodicesimo anno di vita inizierebbero lo screening ad un'età in cui in Italia ed in Europa il test HPV è già raccomandato come test primario. Di conseguenza, si ritiene di raccomandare lo stesso protocollo di screening.

Il Pap test nelle donne vaccinate avrebbe, infatti, un VPP per CIN2+ inferiore a quello attuale perché eseguito in donne con bassa prevalenza di patologia e perché i tipi di HPV prevalenti nelle donne vaccinate sono a minor rischio di progressione neoplastica. Anche la citologia di triage delle donne vaccinate HPV-positivo peggiorerà in termini di VPP per CIN2+, ma non di sensibilità.

La Giuria concorda, perciò, sul fatto che anche gli indicatori di qualità della citologia di triage debbano essere riconsiderati nelle vaccinate alla luce dell'inferiore rischio. In particolare, la Giuria condivide l'opportunità di rivalutare il cut-off della citologia di triage per l'invio in colposcopia e di calcolare il VPP per CIN2+ delle categorie ASC-H e HSIL. Ritiene, inoltre, che l'accuratezza diagnostica della categoria LSIL dovrebbe essere valutata calcolando il suo VPP per CIN1+.

La Giuria sostiene, altresì, la raccomandazione del Comitato Tecnico di centralizzare la lettura dei Pap test di screening e di triage in laboratori regionali o inter-regionali, al fine di mantenere una performance ottimale della citologia, nonostante la riduzione del numero totale di letture, e di permettere standard ottimali di Controlli di Qualità. Ribadisce con forza che anche la scelta del metodo di test HPV sia in accordo con le raccomandazioni relative alle caratteristiche di

accuratezza analitica e clinica e che siano applicati adeguati Controlli di Qualità.

La Giuria concorda, infine, sulle motivazioni e sulla proposta di valutare in una popolazione vaccinata l'uso di test di HPV validati per lo screening che permettano anche la rilevazione del tipo o tipi di HPV coinvolti, o almeno la distinzione di quelli oggetto della vaccinazione (attualmente HPV16 e 18). Si ricorda, infatti, che i test HPV per lo screening attualmente in uso si basano prevalentemente sulla rilevazione del gruppo di HPV ad alto rischio "in toto", ma che alcuni test di più recente introduzione permettono una genotipizzazione parziale per HPV16 e HPV18.

Responso della Giuria alla Domanda 2.3

Domanda 2.3) Con quale intervallo tra test di screening?

Proposta del Comitato Tecnico Scientifico:

Al momento non ci sono evidenze per indicare con precisione gli intervalli ottimali tra round, anche se c'è un forte razionale per definire che dovrà essere maggiore dell'attuale. Per stimare gli intervalli saranno fondamentali i dati che i programmi di screening raccoglieranno dall'ingresso allo screening delle ragazze vaccinate dal quindicesimo anno di età. Deve essere definito il livello accettabile di malattia residua per effettuare un nuovo round di screening (CIN3+): dallo screening con test HPV primario possiamo ipotizzare che nelle donne di 30 anni una detection rate al di sotto della soglia di 1×1000 non giustifichi un nuovo round. Questo è infatti il motivo per cui è stato allungato l'intervallo di screening nelle donne HPV negative. Certamente la soglia di malattia residua è età dipendente e tale soglia, definita per stabilire l'intervallo nelle donne giovani (25-29 anni), non può essere estesa alle donne di età maggiore dove la prevalenza di CIN3 è minore, ma il rischio di progressione a cancro di un CIN3 è maggiore. La proposta è quindi di analizzare i dati di detection rate al secondo round in una coorte di ragazze vaccinate dal quindicesimo anno di età che fossero HPV negative al primo round di screening. Su questa coorte si potrà effettuare un test di non inferiorità sulla DR per CIN3+: se è significativamente non superiore a $1/1000$ si può allungare l'intervallo di 1 anno già a partire dalle coorti successive. Il processo può essere reiterato con le coorti successive fino a trovare un intervallo che determini una detection rate sufficientemente alta da giustificare un nuovo round di screening. La tipizzazione dei casi CIN2+ nelle donne (tutte le età) che allo screening di ingresso risultano negative per HPV ci permetterà di avere una stima del tempo necessario per lo sviluppo di nuove lesioni da HPV non 16/18 anche nelle donne ultra-trentenni. Ciò permetterà di avere un'ulteriore informazione indipendente per determinare l'intervallo di screening in donne in cui non si hanno infezioni da HPV16/18.

La proposta del Comitato Tecnico-Scientifico è stata formulata sulla base del Razionale ed evidenze riportate in [Appendice 2.3](#).

La Giuria riconosce l'assenza di evidenze sull'intervallo ottimale tra screening ripetuti nelle donne vaccinate, pur riconoscendo il forte razionale a favore di un intervallo maggiore di 5 anni, cioè di quello attualmente raccomandato per il test HPV nella popolazione femminile in genere. Aderisce altresì con consenso pieno alla proposta di incominciare tempestivamente studi sull'argomento.

La Giuria concorda nel ritenere possibile un allungamento dell'intervallo tra test di screening, ma che questa possibilità sia valutata con un progetto di ricerca, al fine di garantire una protezione ottimale con il minimo numero di esami possibile.

Le donne vaccinate a un'età ≥ 15 anni differiscono, tuttavia, da quelle vaccinate a 11 anni perché hanno probabilità molto maggiori di avere già acquisito l'infezione al momento della vaccinazione che, si ricorda, non ha effetto terapeutico. Queste infezioni, se persistenti, possono dare origine a CIN di alto grado. Peraltro, restringendo l'analisi alle donne HPV negative a 25 anni, il DR

(detection rate) di CIN3+ nelle stesse donne a 30 anni dovrebbe essere simile a quello delle donne vaccinate a 12 anni e può perciò fornire informazioni importanti sullo screening delle future generazioni di vaccinate a 11 anni.

È dunque auspicabile, allo scopo di stimare l'intervallo di screening per le donne vaccinate, che si avvii uno studio coorte di dimensioni sufficienti (>20.000) su donne vaccinate a un'età ≥ 15 anni che saranno invitate in via sperimentale a screening HPV a 25 anni. L'obiettivo principale è stimare il DR di CIN3+ a 30 anni tra le donne negative per HPV al test eseguito a 25 anni e la prevalenza della positività per tipi di HPV oncogeni. I dati dello screening con test HPV primario indicano, infatti, che nelle donne di 30 anni un DR al di sotto della soglia di 1 x 1000 non giustifica l'esecuzione di un altro test. Questo è il motivo per cui, attualmente, l'intervallo di screening nelle donne HPV negative è stato allungato a 5 anni (invece dei 3 raccomandati per il Pap test). Se il DR sarà significativamente non superiore al valore di 1 caso per 1000, l'intervallo sarà quindi prolungato a 6 anni e il meccanismo potrà essere reiterato per definire ulteriori possibili prolungamenti.

La Giuria inoltre concorda sulla proposta di uno studio nazionale che proceda alla genotipizzazione dei tumori invasivi e delle lesioni CIN2+ verificatisi nelle donne vaccinate a 15 anni od oltre, dopo test HPV negativo a 25 anni. Concorda, altresì, sulla proposta di definire una coorte di donne non vaccinate e negative al test HPV precedente, per misurare il tasso di identificazione di CIN2+ e la quota in cui sono coinvolti HPV16/18 (stima della proporzione di tumori prevenibili dagli attuali vaccini, assumendo un'assenza di protezione verso altri tipi oncogeni).

Aderisce infine alla conclusione del Gruppo Tecnico che un monitoraggio accurato dei tipi di HPV che si presenteranno nelle donne che aderiscono allo screening aiuterà a valutare il possibile impatto dei nuovi vaccini.

Responso della Giuria alla Domanda 3

Domanda 3) Sarà opportuno operare in modo diversificato fra le coorti vaccinate nel quindicesimo anno (o dopo) rispetto alle coorti vaccinate nell'undicesimo anno, per quanto riguarda l'età d'inizio?

Proposta del Comitato Tecnico Scientifico:

Si sottolinea che le proposte di cambiamento dei protocolli sono da riferirsi alle coorti di ragazze vaccinate nel dodicesimo anno di età. Per le ragazze vaccinate nel quindicesimo/sedicesimo anno di età, considerato che i dati dello studio Pregio (Donati et al. 2012) hanno evidenziato che l'età mediana del primo rapporto sessuale in Italia è di 17 anni senza differenze fra le diverse aree geografiche, si presume che poco meno della metà delle ragazze vaccinate a questa età avessero già avuto rapporti sessuali e quindi non fossero naïve alla vaccinazione, pertanto non possono essere adottate le stesse strategie. Al contempo, i dati di prevalenza di infezioni e lesioni in queste coorti raccolti dai programmi di screening potranno essere fondamentali per colmare le lacune conoscitive, fornendo elementi utili per modificare il programma di screening per le ragazze vaccinate nel dodicesimo anno di età.

La proposta del Comitato Tecnico-Scientifico è stata formulata sulla base del Razionale ed evidenze riportate in [Appendice 3](#).

Nel panorama presente, la Giuria è favorevole con consenso pieno alla raccomandazione di non modificare gli attuali protocolli di screening citologico nelle donne vaccinate nel quindicesimo anno di vita o successivamente.

Le proposte di cambiamento dei protocolli di cui alle domande precedenti sono da riferirsi alle coorti di ragazze vaccinate nell'undicesimo anno di età. Nelle coorti vaccinate nel quindicesimo anno od oltre, l'inizio dello screening rimane a 25 anni con Pap test (salvo gli studi indicati in [Responso della Giuria alla Domanda 2.2](#)).

È importante segnalare che molte Regioni hanno intrapreso campagne vaccinali secondarie (catch-up) in altre coorti di età nelle quali il vaccino ha dimostrato un'efficacia globale inferiore. Nelle coorti vaccinate a un'età ≥ 15 anni dovrebbero essere incluse anche le donne che hanno aderito al programma vaccinale al di fuori dell'offerta attiva e gratuita. Infatti, in quasi tutte le Regioni la vaccinazione è stata anche proposta in modalità di co-pagamento alle fasce d'età non oggetto di offerta attiva e gratuita presso i Servizi Vaccinali delle ASL. Considerato che l'età mediana del primo rapporto sessuale in Italia è di 17 anni (dati Studio Pregio), poco meno della metà delle ragazze vaccinate a un'età ≥ 15 anni, potrebbe essere stata vaccinata dopo l'inizio dei rapporti sessuali e, quindi, il vaccino aver avuto un'efficacia inferiore.

La Giuria raccomanda, altresì, l'esecuzione, in queste coorti, di studi multi-regionali che indaghino le migliori modalità di screening HPV (indicati in [Appendice 2.2](#)).

Nell'attesa che avvenga l'integrazione tra i due sistemi, anche per queste donne, che nel frattempo accedono al programma di screening, può essere utile registrare al momento dell'accesso in ambulatorio le informazioni relative alla vaccinazione spontanea, a completamento della scheda anamnestica.

Responso della Giuria alla Domanda 4

Domanda 4) Quali azioni da programmare da qui al 2021 per acquisire le evidenze mancanti e rendere operativamente possibile l'integrazione tra prevenzione primaria e prevenzione secondaria?

Proposta del Comitato Tecnico Scientifico:

- a) Link tra anagrafi vaccinali e registri di screening. L'informatizzazione delle anagrafi vaccinali con costruzione di archivi interoperabili a livello regionale e nazionale tra di loro e con altre basi di dati rientra fra gli obiettivi del Piano Nazionale della Prevenzione 2014-18 (obiettivo 9.6). Il link dovrebbe avvenire almeno a livello regionale, in quanto vi è la possibilità che la ragazza cambi ASL di residenza fra il momento della vaccinazione che avviene nel dodicesimo anno di vita e la prima chiamata al programma di screening a 25 o 30 anni;
- b) Definizione set minimo di informazioni che i registri vaccinali devono rendere disponibili per i programmi di screening;
- c) Definizione tempistica dei punti a) e b);
- d) Introduzione della registrazione delle lesioni CIN2+ nei registri tumori e link tra registri vaccinali e registri tumori;
- e) Analisi della partecipazione, invio in colposcopia e detection rate nei programmi di screening per vaccinate e non vaccinate;
- f) Inserimento nell'anamnesi del programma di screening (fino all'integrazione dell'anagrafica vaccinale) dei seguenti dati:
 - i. effettuazione della vaccinazione contro l'HPV (sì/no);
 - ii. n° dosi;
 - iii. tipologia vaccino;
 - iv. data di vaccinazione per dose;
- g) Studi da implementare:
 - i. promuovere la conduzione di studi con un protocollo condiviso a livello nazionale per identificare protocolli conservativi che permettano l'uso del test HPV anche nelle donne 25-29 anni;
 - ii. arruolare una coorte di donne vaccinate che siano HPV negative allo screening e sulle quali sia possibile determinare la detection rate di CIN3+ ai passaggi successivi. In particolare, per le coorti di ragazze vaccinate al quindicesimo/sedicesimo anno di età, se si raccoglie lo stato di infezione per HPV al primo passaggio di screening si potrà poi applicare il disegno di studio per la determinazione dell'intervallo di screening descritto nella proposta del [Comitato Tecnico Scientifico al quesito 2.3](#);
 - iii. promuovere la conduzione di studi per studiare il livello di associazione tra adesione allo screening e adesione alla vaccinazione (o decisione di vaccinare le proprie figlie);
 - iv. promuovere studi per valutare se il nuovo vaccino nonavalente possa cambiare gli elementi fondamentali dell'albero decisionale presentato in questo documento;
 - v. indagini qualitative volte a identificare strumenti e modalità per comunicare il cambiamento dello screening a donne e operatori.

La proposta del Comitato Tecnico-Scientifico è stata formulata sulla base del Razionale ed evidenze riportate in [Appendice 4](#).

La Giuria sostiene con consenso pieno la necessità di avviare a livello regionale azioni programmatiche di monitoraggio e studio e, in particolare, l'integrazione tra registri vaccinali, registri di screening e registri tumori, per i quali servono interventi centrali di programmazione e supporto.

La Giuria raccomanda in particolare:

- Attivazione e messa a regime del programma di screening del tumore della cervice con test HPV come test primario;
- Rafforzamento, integrazione e verifica di qualità dei flussi informatizzati per vaccinazione HPV e per screening del tumore cervicale e, in particolare, effettuazione di studi di linkage tra anagrafi vaccinali e registri di screening e identificazione di un set minimo di informazioni da rendere disponibili per i programmi di screening, con le relative tempistiche. Fino all'integrazione completa tra anagrafe vaccinale, registri di screening e registri tumori, si raccomanda l'inserimento nell'anamnesi dei programmi di screening dei seguenti dati:
 1. effettuazione della vaccinazione contro l'HPV (sì/no)
 2. n° dosi
 3. tipo di vaccino
 4. data e luogo della vaccinazione per ciascuna dose.
- Potenziamento dei registri tumori, incluse informazioni sui percorsi diagnostici e terapeutici, registrazione sistematica delle lesioni CIN2+ e linkage tra registri vaccinali e registri tumori;
- Analisi delle barriere alla diffusione degli screening e all'adesione alla vaccinazione anti-HPV e analisi degli indicatori dello screening per stato vaccinale.

Al fine di favorire l'integrazione delle anagrafi vaccinali e dei registri di screening, una strategia regionale è da preferirsi rispetto a una organizzazione di tipo aziendale. Il livello regionale è infatti maggiormente in grado di integrare e coordinare i diversi servizi, ottenere economie di scala per i volumi trattati in sede di gara e di contratti in caso di adeguamento e modifiche degli applicativi, nonché uniformare procedure, protocolli e garantire centralizzazione delle letture dei test HPV (come raccomandato dal Ministero della Salute) e ritorno dei risultati.

Dato il sostanziale cambiamento in pratiche di screening consolidate da decenni, la Giuria ritiene indispensabile dedicare un notevole sforzo alla formazione degli operatori sanitari, affinché essi siano in grado di fornire notizie utili e scientificamente corrette alla popolazione generale sulle modifiche delle pratiche di screening, sulla loro efficacia, sul tipo di test usato e sull'età di inizio.

Infine, in aggiunta ai quesiti formulati per le raccomandazioni della Consensus, la Giuria suggerisce di valutare l'offerta, l'accettazione e l'efficacia della vaccinazione anti-HPV nelle donne non precedentemente vaccinate all'ingresso nei programmi di screening a 25 anni d'età.

Appendice 1

Razionale ed evidenze per la formulazione della Domanda 1

1) Devono essere modificati i protocolli dei programmi di screening all'arrivo delle coorti di donne vaccinate?

In Italia la vaccinazione contro il Papillomavirus umano (HPV) è stata introdotta nel 2007, con offerta attiva e gratuita alle bambine nel dodicesimo anno (coorte di nascita 1996). Dal 2021 queste ragazze compiranno 25 anni, cioè l'età d'invito ai programmi organizzati di screening cervicale.

Questa nuova situazione pone ai programmi di screening la necessità di ripensare la propria proposta, considerando la possibilità di adottare protocolli di screening meno intensivi, almeno per le donne vaccinate prima dell'inizio dell'attività sessuale. I fattori che motivano questa necessità sono vari:

- le donne vaccinate avranno un minore rischio di lesioni invasive e pre-invasive;
- il numero di lesioni clinicamente rilevanti diminuirà in una proporzione maggiore rispetto alla riduzione delle alterazioni citologiche, dunque il valore predittivo positivo per neoplasia cervicale intraepiteliale (CIN) 2 o più gravi (VPP per CIN2+) del Pap test diminuirà ulteriormente;
- i tipi virali non 16/18 hanno una minore probabilità di progredire verso il cancro e un tempo di trasformazione più lungo.

Approfondimenti

Per valutare l'opportunità di una modifica del programma di screening e individuare la strategia ottimale di offerta, seguono gli approfondimenti specifici su:

1. [Rischio di CIN3 e cancro in donne positive ad HPV 16/18 e altri tipi oncogeni](#)
2. [Dati regionali di copertura vaccinale](#)
3. [Dati regionali di estensione e copertura dei programmi di screening organizzato in Italia](#)
4. [Vaccinazione e screening: la cross-protection ed il type replacement](#)
5. [Durata a lungo termine dell'efficacia e dell'immunogenicità dei vaccini anti-HPV: una revisione sistematica della letteratura](#)
6. [Impatto a livello di popolazione della vaccinazione per Papillomavirus Umano: una revisione sistematica della letteratura](#)

1. [Rischio di CIN3 e cancro in donne positive ad HPV16/18 e altri tipi oncogeni](#)

Diversi studi di coorte hanno quantificato l'incidenza cumulativa di CIN2+ o CIN3+ in donne positive per i singoli tipi di HPV oncogeno.

Non è stata condotta una revisione sistematica, ma ci si è basati sulle principali coorti di cui siano stati pubblicati i dati negli ultimi 10 anni e di cui si abbia avuto sufficiente garanzia di qualità metodologica sulla base delle conoscenze e opinioni degli esperti presenti nel CTS.

Sono stati individuate così 4 coorti (Khan et al. 2005; Castle et al. 2009; Kjær et al. 2010; Schiffman et al. 2011; Thomsen et al. 2015). La tabella Q1A1.1 riporta i dati di incidenza cumulativa di CIN3+ a 3-5 e 10-16 anni. Il rischio per donne con infezione da HPV16 è da 2 a 8 volte superiore a quello da altri genotipi di HPV non 16/18; quello per donne con infezione da HPV18 è da 2 a 4 volte superiore a quello delle infezioni HPV non 16/18 (unica eccezione lo studio di Guanacaste (Castle et al. 2009) che però ha solo 18 donne con infezione da HPV18 e

un solo caso CIN3).

La maggiore incidenza cumulata è una misura della maggiore velocità nella trasformazione neoplastica da infezione a lesione intraepiteliale di alto grado, in questo caso CIN3. È plausibile che la stessa cosa accada per il passaggio da CIN3 a invasione, ma su questo punto i dati sono scarsi e probabilmente non ci saranno mai in misura soddisfacente per ovvi motivi etici.

Il maggior rischio cumulativo di CIN3 si associa anche all'osservazione di una età mediana all'insorgenza più giovane per i cancri HPV16/18 e anche 45 (Silvia de Sanjose et al. 2010) e a una maggiore percentuale di HPV16/18 nei cancri delle donne più giovani (S. de Sanjose et al. 2011; Giorgi Rossi, Sideri, et al. 2012). Un modello di cancerogenesi a più step, in cui per ogni step la probabilità di transizione sia più alta per HPV16 e HPV18, predice un più breve tempo necessario alla trasformazione neoplastica e un più rapido accumularsi di cancri HPV16/18 negli anni più vicini all'infezione, mentre con il passare del tempo la percentuale di cancri non 16/18 aumenta (Carozzi et al. 2010).

Studio	Coorte N° (paese)	Follow-up	HPV16 % (IC95%)	HPV18 % (IC95%)	hrHPV (no 16/18) % (IC95%)	HR16/hrHPV (no 16/18)	HR18/hrHPV (no 16/18)
Kjaer et al. 2010	7.482 (Copenhagen, Danimarca)	12 anni	Solo HPV16 RA: 26.7% (21.1-31.8%)	HPV18 (non 16) RA: 19.1% (10.4-27.3%)	hrHPV (no 16/18/31/33) RA: 6.0% (3.8-8.3%)	26.7/6.0= 4.5 ;	19.1/6.0= 3.2 ;
Castle et al. 2009	2.282 (Guanacaste, Costa Rica)	3 anni	CIR: 30.6% (16.4-44.7%)	CIR: 5.6% (-5.0-16.1%)	CIR: 6.2% (2.5-10.2%)	30.6/6.2= 4.9	5.6/6.2= 0.9
		5 anni	CIR: 30.6% (16.4-44.7%)	CIR: 5.6% (-5.0-16.1%)	CIR: 14.9% (4.7-25.1%)	30.6/14.9= 2.1	5.6/14.9= 0.4
Thomsen et al. 2015	32.288 (Copenhagen, Danimarca)	4 anni	Solo HPV16 R.A. <30 anni 8.9% (6.9-10.9%); R.A. >=30 anni 11.4% (8.6-14.2%)	HPV18 (no 16) R.A. <30 anni 6.2% (3.4-9.0%); R.A. >=30 anni 6.1% (2.6-9.5%)	hrHPV (no 16/18/31/33) R.A. <30 anni 1.4% (0.7-2.0%); R.A. >=30 anni 1.4% (0.7-2.1%)	H.R. <30anni 8.9/1.4= 6.4 ; H.R. >=30anni 11.4/1.4= 8.1 ;	H.R. <30anni 6.2/1.4= 4.4 ; H.R. >=30anni 6.1/1.4= 4.4 ;
		8 anni	Solo HPV16 R.A. <30 anni 21.2% (18.2-24.2%); R.A. >=30 anni 21.8% (18.0-25.6%)	HPV18 (no 16) R.A. <30 anni 10.9% (7.1-14.6%); R.A. >=30 anni 12.8% (7.6-18.0%)	hrHPV (no 16/18/31/33) R.A. <30 anni 4.6% (3.3-5.9%); R.A. >=30 anni 3.9% (2.7-5.2%)	H.R. <30anni 21.2/4.6= 4.6 ; H.R. >=30anni 21.8/3.9= 5.6 ;	H.R. <30anni 10.9/4.6= 2.4 ; H.R. >=30anni 12.8/3.9= 3.3 ;
Khan et al. 2005	20.514 (Portland, U.S.A.)	10 anni	Solo HPV16 RA: 8.5% (5.9-11.0%); CIR: 17.3% (10.5-24.1%)	Solo HPV18 RA: 4.5% (1.2-7.7%); CIR: 11.8% (1.9-21.7%)	hrHPV (no 16/18) RA: 1.3% (0.9-1.8%); CIR: 3.0% (1.7-4.2%)	RA/RA: 8.5/1.3= 6.5 CIR/CIR: 17.3/3.0= 5.8	RA/RA: 4.5/1.3= 3.5 CIR/CIR: 11.8/3.0= 3.9
Schiffman et al. 2011	23.702 (Portland, U.S.A.)	16 anni (donne età < 30 anni).	Solo HPV16 CP: 14.6% (10.0-20.9%)	/	hrHPV (no 16) CP: 7.0% (4.2-11.4%)	CP/CP: 14.6/7.0= 2.1 ;	/
		16 anni (donne età >=30 anni).	Solo HPV16 CP: 8.5% (4.1-17.2%)	/	hrHPV (no 16) CP: 3.1% (1.6-6.1%)	CP/CP: 8.5/3.1= 2.7 ;	/

Tabella Q1A1.1: Rischio cumulativo di CIN3 o cancro per donne con infezione da HPV16, HPV18 o altri tipi oncogeni: risultati dei principali studi di coorte pubblicati. (RA: Rischio Assoluto; CIR: Cumulative Incidence Rate; CP: Cumulative Probability; HR: Hazard Ratio).

Note:

Kjaer et al. J Natl Cancer Inst 2010; 102: 1478-1488: analisi effettuata su 7.482 donne, criterio inclusione: citologia negativa, test HPV al baseline, outcome CIN3+, calcolato RA sulle donne positive per il solo tipo HPV16, per il tipo HPV18 con o senza altri hrHPV (senza HPV16) e positive per altri hrHPV (no 16/18/31/33), (Kjær et al. 2010);

Castle et al. BMJ 2009; 339: b2569: analisi effettuata su 2.282 donne, criterio inclusione: citologia negativa o con lievi anormalità (escluse CIN2+), test HPV al baseline e dopo 12 mesi, outcome CIN3+, calcolato CIR sulle infezioni persistenti (positive sia al test HPV effettuato al baseline che al test effettuato dopo 12 mesi), (Castle et al. 2009);

Thomsen et al. Int. J. Cancer 2015; 137: 193-203: analisi effettuata su 32.288 donne, criterio inclusione: citologia negativa, test HPV solo al baseline, outcome CIN3+, età rilevata al baseline, calcolato RA per donne positive per il solo HPV16, per HPV18 con o senza altri hrHPV (senza HPV16) e positive per hrHPV (no 16/18/31/33), stratificando per età (<30 anni e >=30 anni), (Thomsen et al. 2015);

Khan et al. J Natl Cancer Inst 2005; 97(14): analisi effettuata su 20.514 donne, criterio inclusione: citologia negativa o lievi anormalità (esclusi CIN2+), test HPV effettuato al baseline, outcome CIN3+, calcolati CIR e RA sulle donne positive per il solo tipo HPV16, per il solo tipo HPV18 e positive per hrHPV (no 16/18), (Khan et al. 2005);

Schiffman et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2011; 20(7): 1398-1409: analisi effettuata su 23.702 donne (che comprendono le 20.514 della corte dello studio Khan et al. 2005), criterio inclusione: citologia negativa, test HPV solo al baseline, outcome CIN3+, età donne rilevata al baseline, calcolata la CP per il follow up totale (16 anni) nelle donne con positività per il solo tipo HPV16 e nelle donne con positività per gli altri hrHPV (18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59 e 68), stratificando per età (<30 anni, con un follow up medio di 4.3 anni e >=30anni con follow up medio di 10.5 anni), (Schiffman et al. 2011).

2. Dati regionali di copertura vaccinale

I dati di copertura vaccinale sono necessari per quantificare la quota di donne immunizzate contro l'HPV che raggiungeranno l'età screening, per coorte e regione.

Copertura vaccinale in Italia: target primario

L'intesa tra il Governo, le Regioni e le Province autonome del 2007 aveva fissato come obiettivo per le coorti chiamate nel 12° anno (target primario) una copertura per ciclo completo $\geq 95\%$, da raggiungere entro i cinque anni dall'inizio del programma vaccinale (cioè da misurare nella coorte 2001 invitata nel 2012). Successivamente, il Piano Nazionale della Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2012-2014, alla luce delle difficoltà incontrate nel raggiungimento dell'obiettivo posto all'epoca, lo ha rimodulato come segue: copertura vaccinale $>70\%$ a partire dalla coorte 2001, $>80\%$ a partire dalla coorte 2002, $>95\%$ a partire dalla coorte 2003 (Intesa tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano 2015).

Il Centro Nazionale di Epidemiologia Sorveglianza e Promozione della Salute dell'Istituto Superiore di Sanità, in collaborazione con le Regioni/PA, ha raccolto semestralmente i dati di copertura vaccinale dall'introduzione della vaccinazione fino al 2014 (dal 2015 la raccolta è confluita nella rilevazione ministeriale delle coperture vaccinali).

Le coperture raggiunte sono inferiori rispetto agli obiettivi previsti dal PNPV. Dopo oltre sei anni dall'avvio del programma, la copertura vaccinale per ciclo completo si è stabilizzata intorno al 71% per il target primario, senza mostrare l'incremento atteso nelle nuove coorti invitate. In particolare, limitandoci alle prime coorti invitate, la copertura è stata poco più del 70% per le coorti 1997 e 1998, 71,5% per la coorte 1999. Al 31/12/2014, l'obiettivo del 70% ("a breve termine") è stato raggiunto in 13 Regioni per le coorti 1997 e 1998 e in 15 Regioni per le nate nel 1999 (Giambi 2014). Nessuna Regione ha raggiunto l'obiettivo del 95%.

Le coperture variano ampiamente tra le Regioni (dal 25% a oltre l'80%) per tutte le coorti di nascita (Giambi 2014). Un'ampia variabilità è stata documentata anche tra ASL della stessa Regione (Giambi et al. 2013).

Le nate nel 1996 rappresentano una coorte di nascita peculiare poiché oggetto di strategie diverse. In alcune Regioni, nel primo anno di campagna in cui è stata invitata la coorte di nascita 1997, l'offerta è stata estesa anche alle nate nel 1996, o con chiamata attiva o su richiesta. Nelle Regioni Valle d'Aosta e Basilicata la coorte 1996 è stata la prima coorte invitata. In alcune delle Regioni che hanno esteso l'offerta a ragazze più grandi, la coorte 1996 è stata target secondario dell'offerta. Considerando le 16 Regioni in cui la coorte 1996 è stata oggetto di una qualche offerta vaccinale, al 31/12/2014 la copertura media risultava del 64% con una variabilità regionale del 29-87% (Giambi 2014).

Copertura vaccinale: target secondario

Per le Regioni che hanno intrapreso programmi di catch up è disponibile il dato di copertura delle coorti a cui è stata estesa l'offerta vaccinale. In alcune Regioni le coperture registrate nelle ragazze più grandi sono sovrapponibili alle coperture registrate nel target primario, mostrando un'accettazione della vaccinazione paragonabile al target primario; in altre risultano inferiori. I dati di copertura per la coorte 1993, forniti da 7 Regioni, variano tra il 45 e l'82% e per la coorte 1994 tra il 48 e l'87%; i dati per la coorte 1995 forniti da 8 Regioni variano tra il 52 e il 78% (Giambi 2014).

C'è da considerare che queste coorti sono oggetto di strategie di invito differenti. Per esempio: la coorte 1995 è stata invitata nel 12° anno in Valle d'Aosta (prima coorte invitata nel 2007), nel 16° anno in Piemonte (invitata nel 2010 nell'ambito del programma di catch up), nel 18° anno in

Puglia (invitata nel 2011 nell'ambito del programma di catch up). Quindi la quota di ragazze nate nel 1995 vaccinate prima del debutto sessuale sarà presumibilmente maggiore in Valle d'Aosta rispetto a Piemonte e Puglia. La vaccinazione prima o dopo il debutto sessuale ha un impatto diverso sui programmi di screening.

Le Regioni Basilicata e Valle d'Aosta hanno iniziato la campagna nel 2007 con strategia multi-coorte; le coorti di nascita 1991 e 1992 hanno una copertura vaccinale del 66 e 73% in Valle d'Aosta e una copertura del 74 e 72% in Basilicata (Giambi 2014).

Le prime coorti di undicenni vaccinate secondo la strategia nazionale saranno invitate al programma di screening nel 2021 (coorte 1996) e 2022 (coorte 1997). Queste coorti, che mostrano una copertura intorno al 70% con un'alta variabilità tra Regioni e ASL, hanno presumibilmente beneficiato della massima efficacia vaccinale.

Nelle Regioni che hanno intrapreso una strategia multi-coorte, le prime coorti vaccinate arriveranno all'età di screening molto prima: in Valle D'Aosta e Basilicata le prime coorti vaccinate (coorti 1991 e 1992) arriveranno già nel 2016 e 2017; in altre Regioni le ragazze vaccinate nel 15-16-18° anno (coorti 1993-1994-1995) verranno chiamate per lo screening dal 2018 a seguire.

3. I dati regionali di estensione e copertura dei programmi di screening organizzato in Italia

Secondo i dati della survey dell'ONS (www.osservatorionazionale screening.it) nel 2013 più del 70% delle donne Italiane fra 25 e 64 anni di età (precisamente 3.693.165 donne) hanno ricevuto regolarmente una lettera di invito a partecipare al locale programma di screening cervicale.

Nella maggioranza dei casi il test di screening proposto è il Pap test a intervallo triennale dai 25 ai 64 anni di età. Nel 2013 oltre un milione e mezzo (1.533.412) fra le donne invitate hanno partecipato.

In questo screening la copertura maggiore si ha nel Centro, dove si raggiungono con l'invito quasi 9 donne su 10. Questo valore si abbassa al Nord e al Sud a valori inferiori al 70%. Nel risultato del Nord pesa la decisione della più grande regione italiana (Lombardia) di non implementare, fino a oggi, questo programma su tutto il suo territorio (vedi Figura Q1A3.1). Va segnalato anche che il nostro Paese, primo in Europa insieme all'Olanda, ha deciso di innovare questo programma di prevenzione dando indicazione ai decisori regionali di spostarsi verso l'HPV come test primario di screening cervicale. Questo cambiamento sta progressivamente prendendo piede: 423.758 donne nel 2013 sono state invitate dai programmi di screening cervicale con test HPV (l'11.5% del totale) e ben 178.875 lo hanno effettuato. In questi programmi l'HPV test viene proposto a partire dai 30-35 anni con intervallo quinquennale, mentre nella prima fascia di età si continuerà a utilizzare il Pap test con intervallo triennale.

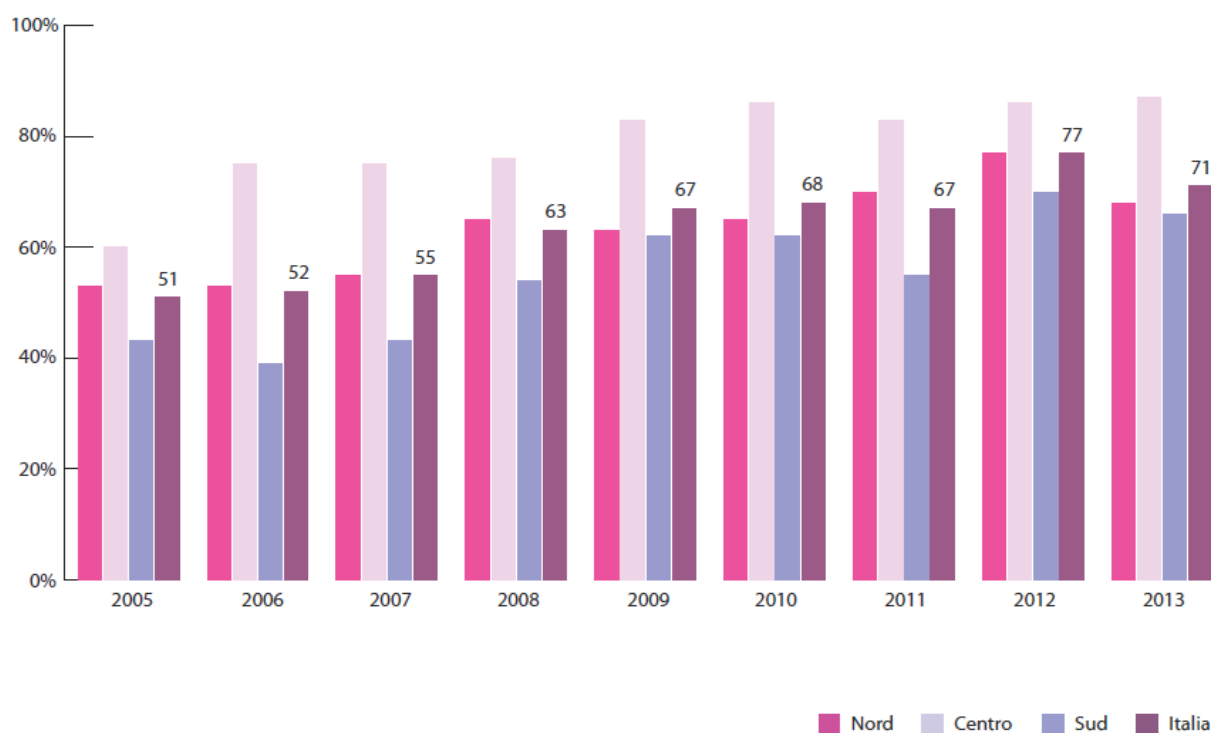


Figura Q1A3.1: Estensione effettiva dello screening cervicale per macro-area geografica e totale 2005-2013. Fonte: survey ONS.

Per interpretare la situazione reale dello screening è da tenere presente che i programmi organizzati "convivono" con l'attività spontanea. Sulla base della survey annuale PASSI (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia), che ogni anno contatta telefonicamente un campione stratificato della popolazione Italiana (vedi Figura Q1A3.2), il 77% delle donne italiane di età compresa fra i 25 e i 64 anni rispondono di aver eseguito almeno un Pap test (o un HPV test) negli ultimi tre anni (dati PASSI <http://www.epicentro.iss.it/passi/dati/ScreeningCervicale.asp>). Poco più

della metà di queste riferisce di averlo fatto senza pagamento del ticket e sostanzialmente all'interno dei programmi organizzati, l'altra metà pagando o un ticket o l'intera prestazione, dunque in regime spontaneo. È interessante notare come esista una sostanziale differenza sia della copertura organizzata sia di quella spontanea fra le varie Regioni (range: 56% Calabria; 90% P. A. Bolzano), evidenziate nella figura Q1A3.2. La copertura all'interno dei programmi di screening risulta in aumento, mentre quella al di fuori dei programmi ha mostrato una leggera diminuzione a partire dal 2011.

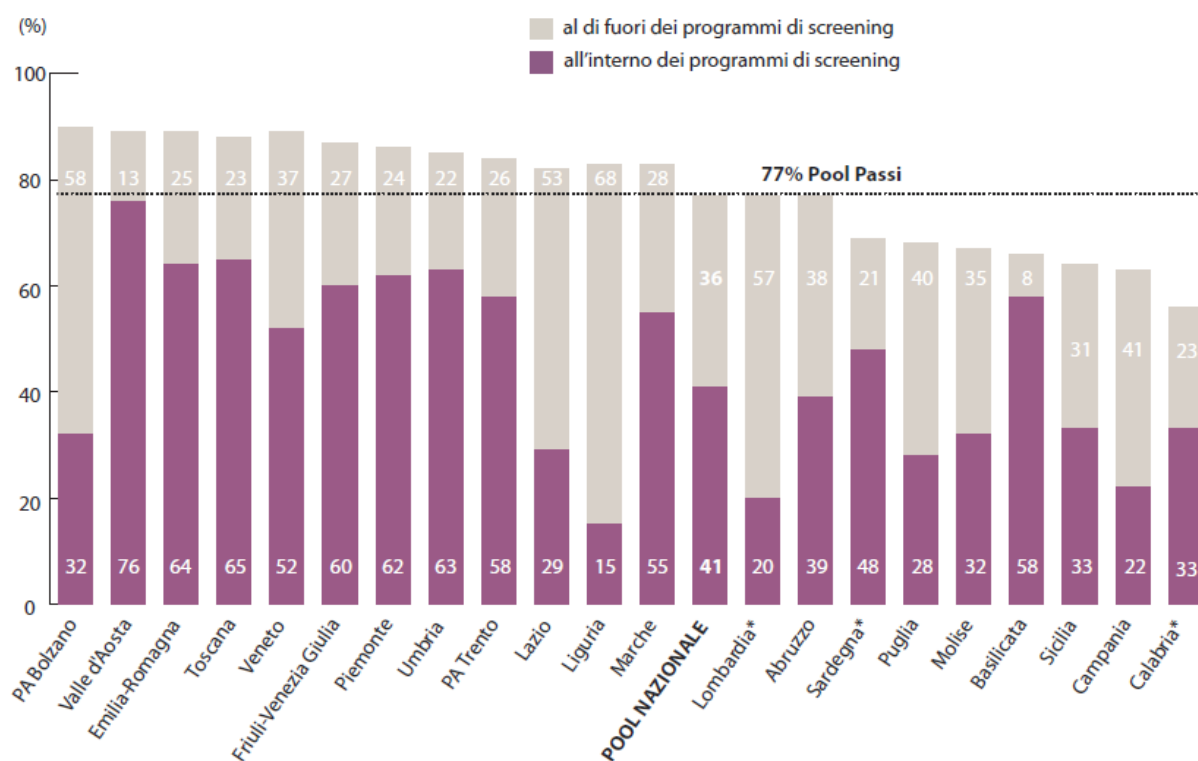


Figura Q1A3.2: Copertura al test preventivo negli ultimi 3 anni. Donne 25-64enni (%). Fonte: Passi 2011-13 (n.47.448).

4. Vaccinazione e screening: la cross-protection ed il *type replacement*

Le sperimentazioni dei vaccini bi- e quadrivalente hanno anche mostrato un certo livello di protezione crociata dei vaccini nei confronti di ceppi virali diversi da HPV16/18. In particolare, sia il vaccino bivalente, che quello quadri-valente si sono mostrati efficaci nel prevenire le infezioni da HPV31 (efficacia stimata 77%). Il vaccino bivalente ha mostrato anche un'efficacia nei confronti di HPV33 (43%) e HPV45 (79%). Il vaccino bivalente conferisce una protezione crociata nei confronti di HPV31/33/45 (38%) anche quando somministrato in due dosi. Non è invece ancora del tutto chiaro se la protezione crociata conferita dal vaccino bi- e quadrivalente rimanga inalterata nel tempo (Lipsitch 1999; Palmroth et al. 2012; Lehtinen e Dillner 2013; Joura et al. 2015; Kreimer et al. 2015).

La quantificazione dell'efficacia della protezione crociata e della sua durata, così come la definizione dei meccanismi biologici che ne stanno alla base, sono essenziali per impostare una corretta analisi del rapporto tra costo e beneficio di diversi scenari vaccinali.

Un altro aspetto rilevante per proiettare e valutare nel tempo i benefici associati alla vaccinazione contro HPV è l'occorrenza o meno di un fenomeno di *type-replacement*. Questo termine è stato utilizzato per denotare due diversi fenomeni, il primo di natura ecologica, il secondo legato alla presenza di rischi competitivi.

In linea di principio, infatti, l'introduzione di un vaccino in una popolazione può alterare l'equilibrio ecologico esistente tra diversi ceppi di un microrganismo che competono per la stessa nicchia ecologica, favorendo i ceppi non mirati dal vaccino. Questo fenomeno, che riduce l'impatto a medio-lungo termine di un programma di vaccinazione, è stato osservato nel caso d'infezioni batteriche (*H. influenzae* tipo b e *S. Pneumoniae*). Tuttavia, questo fenomeno non è stato finora osservato per l'infezione da HPV. Inoltre una competizione ecologica implicherebbe un'associazione negativa tra tipi di HPV che non è stata osservata in un numero cospicuo di studi trasversali (in Italia Carozzi et al. 2010). Ciò suggerisce fortemente che non sia da attendersi un fenomeno di rimpiazzo con questo meccanismo.

Dal punto di vista dei rischi competitivi, invece, è plausibile che, in caso di co-presenza di lesioni dovute a genotipi diversi, quelle che progrediscono più rapidamente a tumore invasivo, come quelle dovute ad HPV16/18, tendano a impedire la comparsa di cancri dovuti alle altre infezioni, o perché nel momento dell'intervento viene eliminata anche la lesione non ancora progredita o, meno frequentemente, perché il tumore causa la morte della donna prima che la seconda lesione progredisca a carcinoma. È quindi lecito aspettarsi che nella popolazione vaccinata l'occorrenza di lesioni e tumori attribuibili a ceppi HPV non coperti dal vaccino aumenti. Al fine di stimare (e proiettare) la rilevanza di questo fenomeno, è necessario quantificare con accuratezza la frazione di lesioni e tumori attribuibili a ogni ceppo di HPV. Il metodo di attribuzione di tipo proporzionale minimizza il rischio di errore sistematico e di distorsione delle proiezioni. Inoltre, poiché i ceppi virali meno aggressivi saranno presenti nelle lesioni e tumori con maggior frequenza, sarà importante sviluppare tecnologie diagnostiche mirate ai ceppi virali meno aggressivi.

5. Durata a lungo termine dell'efficacia e dell'immunogenicità dei vaccini anti-HPV: una revisione sistematica della letteratura.

Autore: Miriam Levi - Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Firenze, 08/07/2015

SELEZIONE DEGLI STUDI

Per la ricerca sono stati consultati i principali database bibliografici scientifici, PubMed, Cochrane Library, DARE e Health Evidence, adottando tre diverse strategie di ricerca. I quattro diversi database sono stati infatti interrogati utilizzando specifiche parole chiave con le quali sono state costruite stringhe apposite in base alla possibilità di ricerca di ogni banca dati consultata.

La ricerca ha successivamente previsto la lettura dell'abstract di ciascun articolo, il recupero del full text e la lettura degli articoli pertinenti. Infine si è proceduto al recupero manuale di documenti selezionati a partire dalla bibliografia citata nei lavori così reperiti.

Le banche dati sono state consultate fino al 21 maggio 2015, non ponendo alcun limite temporale, di lingua, di età né di tipo di studio.

Criteri di inclusione

Seguendo lo schema del modello **PICO**, proposto da Brown et coll. (Brown et al. 2006), per quanto riguarda il target di popolazione sono stati considerati gli studi in cui la valutazione dell'outcome era relativo alle donne di età compresa tra i 19 e i 44 anni. L'intervento preso in esame è stata la vaccinazione con un vaccino autorizzato contro il Papillomavirus umano. Per confronto sono stati considerati il non intervento e l'intervento con un placebo o con un vaccino diverso da quello contro l'HPV. L'outcome clinico, valutato a distanza di 5 anni o più dalla vaccinazione, ha riguardato l'infezione con HPV ad alto rischio (determinazione mediante l'analisi del DNA), l'infezione persistente (≥ 6 mesi o ≥ 12 mesi) con tipi di virus HPV ad alto rischio, l'insorgenza di lesioni persistenti, le neoplasie intraepiteliali cervicali di grado 1 o superiore, le anomalie citologiche (ASCUS o più gravi) e i livelli degli anticorpi IgG anti-HPV16 e anti-HPV18 e/o degli anticorpi neutralizzanti.

Criteri di esclusione

Sono stati esclusi:

- studi in cui l'outcome è stato valutato a distanza di meno di 5 anni dalla vaccinazione;
- studi di valutazione economica della vaccinazione;
- raccomandazioni circa la vaccinazione;
- lavori in cui l'outcome è stato valutato nei soggetti di sesso maschile;
- lavori riguardanti strategie o interventi per aumentare le coperture vaccinali;
- lavori di efficacia su soggetti con patologie, sia HPV-correlate che di altro tipo (es. pazienti con HIV; pazienti con insufficienza midollare, soggetti trapiantati);
- editoriali, commenti, lettere.

RISULTATI

Dall'applicazione delle tre strategie di ricerca ai 4 database scientifici selezionati, sono stati identificati complessivamente 273 lavori potenzialmente rilevanti. In Tabella Q1A5.1 si riportano i risultati delle singole strategie di ricerca e la relativa selezione dei lavori.

Strategia di ricerca	Database	Risultati
vaccin* AND (HPV OR "human papillomavirus") AND (efficacy OR effectiveness OR immunogenic* OR protect*) AND (long-term OR long-lasting OR sustained OR durable OR enduring OR persisten*) Filtri attivati: Female, Adult: 19-44 years	PubMed	155 lavori complessivi, di cui 34 revisioni
vaccin* AND (HPV OR "human papillomavirus") AND (efficacy OR effectiveness OR immunogenic* OR protect*) AND (long-term OR long-lasting OR sustained OR durable OR enduring OR persisten*)	COCHRANE LIBRARY	74 lavori complessivi, di cui 2 revisioni
vaccin* AND (HPV OR "human papillomavirus") AND (efficacy OR effectiveness OR immunogenic* OR protect*) and duration	Centre for review and Dissemination (CRD) Database	32 revisioni
vaccin* AND (HPV OR "human papillomavirus") AND (efficacy OR effectiveness OR immunogenic* OR protect*)	Health evidence	12 revisioni

Tabella Q1A5.1: Risultati della consultazione dei database di letteratura scientifica.

Lavori inclusi dalla consultazione dei singoli database scientifici

PubMed

Dal database PubMed, dopo la lettura del titolo sono stati selezionati 59 lavori; dopo un'ulteriore selezione tramite lettura dell'abstract sono stati selezionati 24 lavori, per i quali è stato reperito il full text; dalla lettura dei full text sono stati recuperati 8 studi ulteriori di cui 6 studi randomizzati controllati (RCT) e 2 revisioni narrative. Partendo dalla bibliografia citata è stato infine recuperato manualmente un ulteriore studio RCT (vedi Figura Q1A5.1).

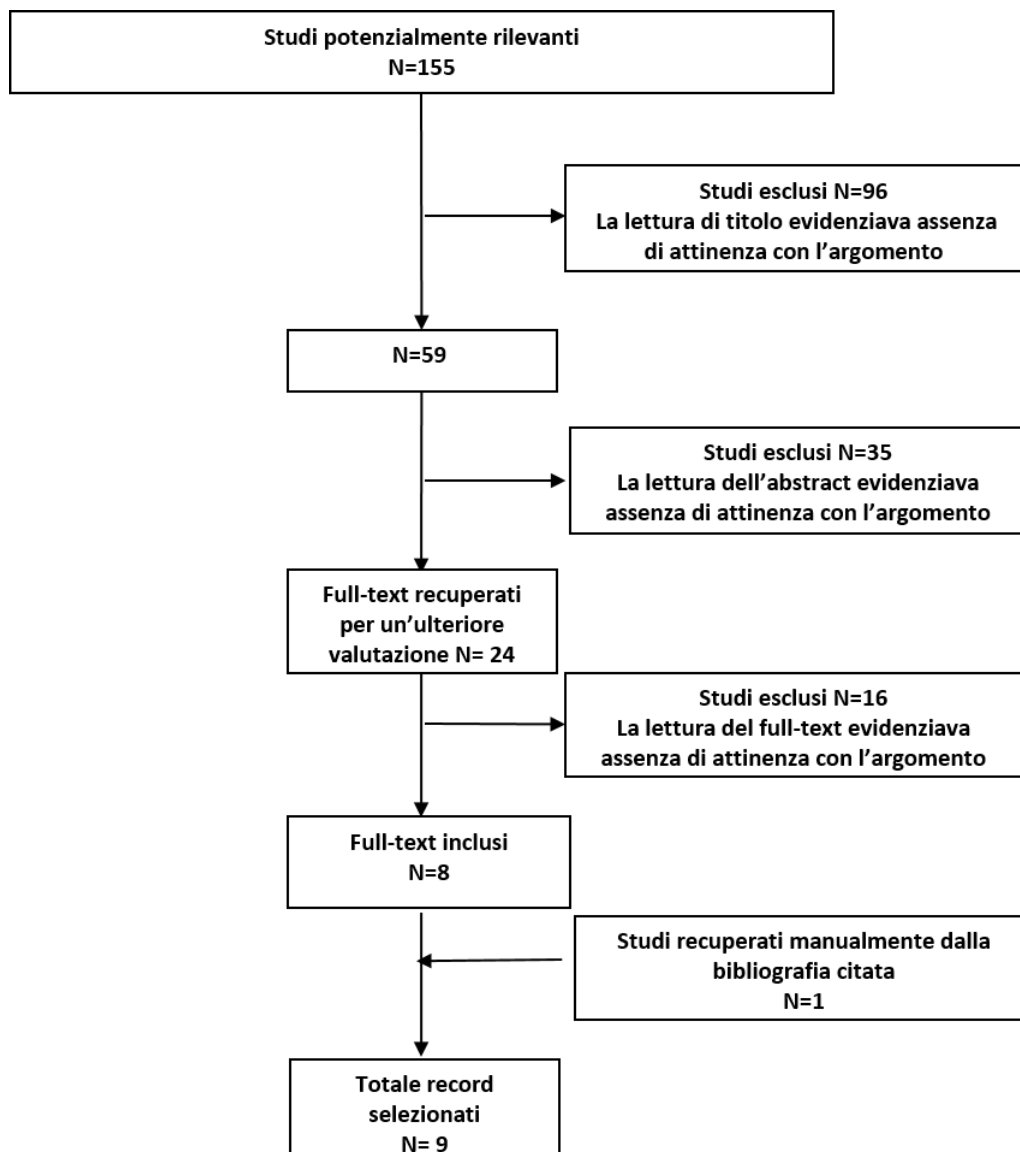


Figura Q1A5.1: Record selezionati dalla consultazione di PubMed.

La consultazione con la seguente strategia di ricerca ha dato come risultato 8 lavori, di cui 5 emersi anche dalla consultazione di PubMed (vedi Figura Q1A5.2). In totale, dunque, sono stati reperiti 3 studi RCT non emersi dalla consultazione di PubMed.

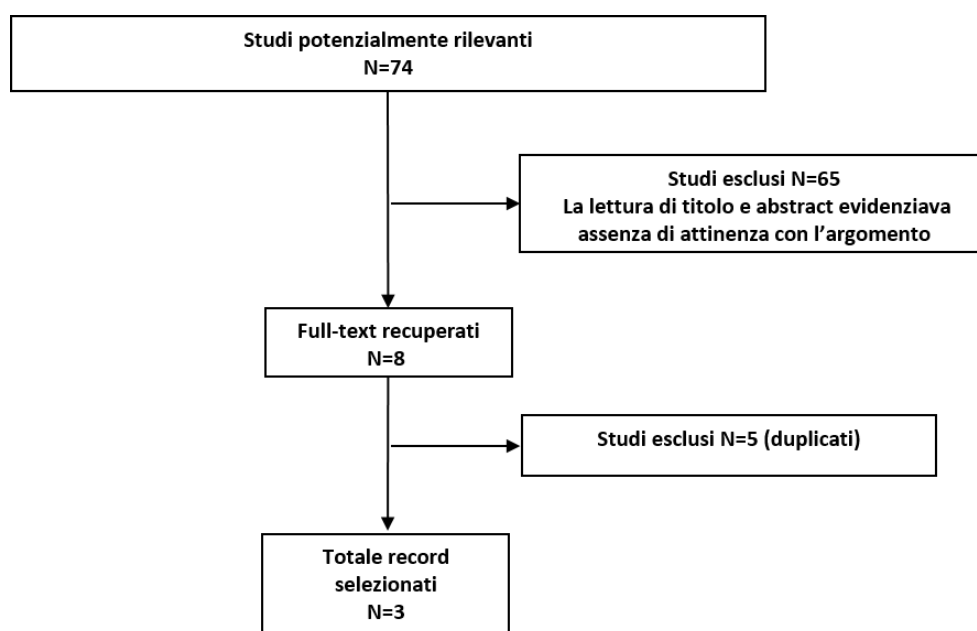


Figura Q1A5.2: Record selezionati dalla consultazione della Cochrane Library.

CRD Database

Date le sue caratteristiche, la banca dati è stata interrogata costruendo una stringa semplice con le principali parole chiave e utilizzando per alcune il troncamento. La ricerca ha dato come risultato 2 lavori pertinenti, di cui 1 emerso anche dalla consultazione di PubMed e della Cochrane Library (vedi Figura Q1A5.3). In totale, dunque, è stata reperita una revisione sistematica e metanalisi non emersa precedentemente dalla consultazione di PubMed e della Cochrane Library.

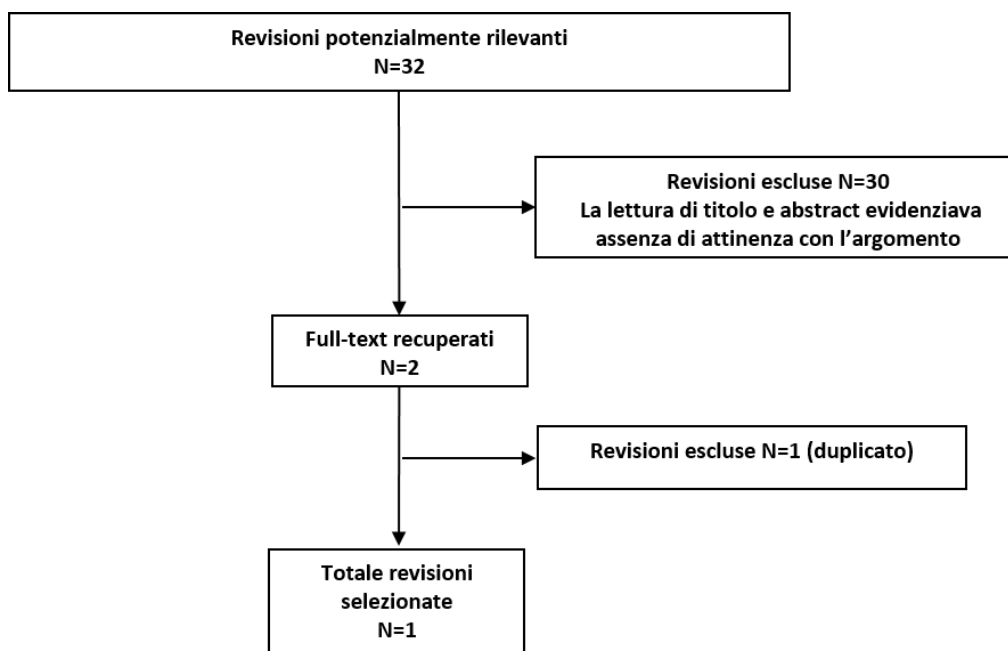


Figura Q1A5.3: Record selezionati dalla consultazione del CRD Database.

Health evidence

Date le sue caratteristiche, la banca dati è stata interrogata costruendo una stringa semplice con le principali parole chiave e utilizzando per alcune il troncamento. La ricerca ha dato come risultato 3 lavori pertinenti, di cui 1 emerso anche dalla consultazione di PubMed, Cochrane Library e CRD Database (vedi Figura Q1A5.4). In totale, dunque, non sono state reperite revisioni di studi RCT non emersi precedentemente dalla consultazione di PubMed e della Cochrane Library.

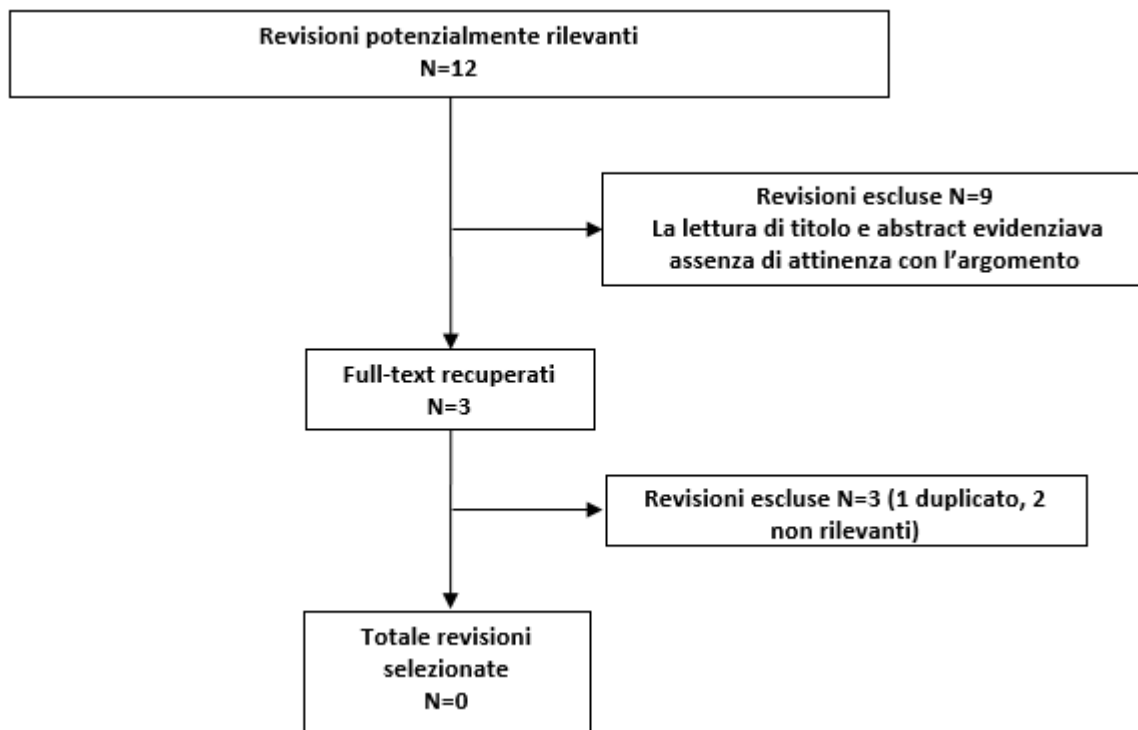


Figura Q1A5.4: Record selezionati dalla consultazione del Database Health evidence.

Sintesi dei lavori inclusi

Riferimento	Vaccino	Numero ed età delle donne incluse nel braccio dello studio	Anni dalla 3° dose	Outcome	Risultati	Livello di significatività statistica	Controllo/ Risultati aggiuntivi/ Limiti	Database
(Schwarz et al. 2015) Long-term follow-up di uno studio di fase III.	Bivalente	477 donne di età 15-55 anni che avevano completato il ciclo vaccinale. Le analisi circa l'immunogenicità sono state stratificate per età al momento della vaccinazione: <ul style="list-style-type: none"> • 15-25 anni (n=147); • 26-45 anni (n=177); • 46-55 anni (n=164). 	6 anni dalla 1 dose	Immunogenicità valutata con metodica <i>ELISA</i> : <ul style="list-style-type: none"> - GMT; - tasso di sieroconversione (titolo anticorpale ≥ 8 EU/ml per gli anti-HPV16 e ≥ 7 EU/ml per gli anti-HPV18); - comparazione livelli anticorpali con infezione naturale; - comparazione livelli anticorpali con altri studi di efficacia; - comparazione livelli anticorpali tra siero e secrezioni cervico-vaginali (SCV) in un campione di 84 donne. 	Il 100% delle donne erano sieropositive contro HPV16 e almeno il 97% contro il HPV18. <p>GMT anticorpi anti-HPV16</p> <p>Età 15-25: 1344.6 EU/ml (IC 95% 1130.2-1599.6 EU/ml);</p> <p>Età 26-45: 526.0 EU/ml (IC 95% CI 434.7-636.4 EU/ml);</p> <p>Età 46-55: 277.7 EU/ml (IC 95% 228.0-338.2 EU/ml).</p> <p>GMT anticorpi anti-HPV18</p> <p>Età 15-25: 438.2 EU/ml (IC 95% 366.6-523.7 EU/ml);</p> <p>Età 26-45: 167.5 EU/ml (IC 95% 138.1-203.1 EU/ml);</p> <p>Età 46-55: 97.6 EU/ml (IC 95% 79.2-120.3 EU/ml).</p> <p>GMT anti-HPV16</p> <p>Rispetto ai livelli conseguenti l'infezione naturale (29.8 EU/ml)</p> <p>Età 15-25: > di 45.1 volte</p> <p>Età 26-45: > di 17.7 volte</p> <p>Età 46-55: > di 9.3 volte.</p> <p>GMT anti-HPV18</p> <p>Rispetto ai livelli conseguenti l'infezione naturale (22,6 EU/ml)</p> <p>Età 15-25: > di 19.4 volte</p> <p>Età 26-45: > di 7.4 volte</p>	IC 95%	Rispetto ai livelli di plateau raggiunti in un precedente studio di efficacia a 45-50 mesi: <ul style="list-style-type: none"> • il GMT anti-HPV16 a 6 anni era più alto di 3.4 volte nel gruppo 15-25, rimaneva nello stesso range nel gruppo 26-45, mentre scendeva sotto i livelli di plateau (0.7 volte) nelle donne di età 46-55 anni; • il GMT anti-HPV18 era più alto di 1.5 volte nelle donne di 15-25 	PubMed

					<p>Età 46-55: > di 4.3 volte. Livelli anticorpali nelle SCV Anticorpi anti-HPV16 erano presenti nel 72.4%, 72.4%, e 73.1%, rispettivamente, nelle fasce di età 15-25, 26-45, 46-55 anni. Età 15-25: 80.3 EU/ml Età 26-45: 43.8 EU/ml Età 46-55: 37.1 EU/ml.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Coefficiente di correlazione con livelli sierici: tra 0.81 e 0.96 al sesto anno. • Anticorpi anti-HPV18 erano presenti nel 69.0%, 62.1%, e 53.8% nelle stesse fasce di età Età 15-25: 22.9 EU/ml Età 26-45: 19.9 EU/ml Età 46-55: 19.2 EU/ml. • Coefficiente di correlazione con livelli sierici: tra 0.69 e 0.84 al sesto anno. 		<p>anni, ma più basso nelle donne appartenenti alle altre due fasce di età (0.6 e 0.3 volte rispettivamente).</p> <p>Limiti: assenza di gruppo di controllo diretto.</p>	
(Naud et al. 2014) Analisi finale dello studio di follow up a lungo termine HPV023, condotto in Brasile.	Bivalente	437 donne di età 15-25 anni (età media: 19.9 anni all'inizio dello studio e 26.5 anni all'inizio di questo studio di follow up).	9.4 (in media 8.9 anni).	- Efficacia a lungo termine nella prevenzione delle infezioni incidenti HPV16/18-correlate; - efficacia contro le infezioni persistenti e le anomalie citopatologiche sostenute da HPV16/18 o da altri genotipi oncogeni;	<p>HPV16/18</p> <p>Efficacia VS infezioni incidenti: 95.6% (IC 95% 96.2-99.1). Efficacia VS infezioni persistenti al 6° mese: 100% (IC 95% 94.1-100). Efficacia VS infezioni persistenti al 12° mese: 100% (IC 95% 61.4-100) Efficacia VS ASCUS: 97.1% (IC 95% 82.5-99.9). Efficacia VS LSIL: 95% (IC 95% 68-99.9). Efficacia VS CIN1+ associate a HPV16/18: 100% (IC 95% 45.2-100.0).</p>	IC 95%	<p>Braccio di controllo: placebo.</p> <p>Per le dimensioni ridotte del campione non è stato possibile valutare la protezione a lungo termine contro le</p>	Cochrane Library

				<p>- immunogenicità a lungo termine (IgG anti-HPV16 e anti-HPV18 e anticorpi neutralizzanti, misurati sia con metodica ELISA che con PBNA).</p>	<p>Efficacia VS CIN2+ associate a HPV16/18: 100% (IC 95% 128.1-100). Il 100% delle donne erano sieropositive sia per HPV16 che per HPV18 con titoli anticorpali alti (dopo il raggiungimento di un plateau attorno al 18° mese di follow-up i livelli erano rimasti stabili), almeno 10 volte superiori a quelli che si sviluppano in seguito a una infezione naturale in donne della stessa fascia di età. Anche gli anticorpi neutralizzanti si sono mantenuti a livelli più alti (di 7.7 volte per HPV16 e di 4 volte per HPV18) rispetto ai livelli che si sviluppano dopo infezione naturale.</p>		<p>infezioni sostenute da genotipi diversi dal 16 e dal 18.</p> <p>- Efficacia nei confronti delle \geqASC-US HPV52-correlate: 45.4% (IC 95% 2.0-70.3)); - efficacia nei confronti delle \geqLSIL HPV66-correlate: 71.9% (IC 95% 9.1-93.3).</p>	
<p>(Roteli-Martins et al. 2012) (interim analysis HPV023: analisi finale è quella di Naud et al. 2014)</p>	Bivalente	433 donne di 15-25 anni (età media 26.5 anni).	Fino a 8.4 (in media 7.9 anni).	<p>- Efficacia a lungo termine nella prevenzione delle infezioni incidenti da HPV16/18; - efficacia VS infezioni incidenti sostenute da qualsiasi genotipo oncogeno; - efficacia VS infezioni persistenti HPV 16/18-correlate o sostenute da qualsiasi altro tipo di HPV oncogeno;</p>	<p>Efficacia VS infezioni incidenti: 95.1% (IC 95% 84.6-99.0). Efficacia VS infezioni persistenti: 100% al 6° mese (IC 95% 79.8-100) e 100% al 12° mese (IC 95% <0-100). Efficacia contro le CIN2+ HPV16/18- correlate: 100%</p> <p>Tutte le donne sono rimaste sieropositive per entrambi i tipi vaccinali con titoli anticorpali alti (dopo il raggiungimento di un plateau attorno al 18° mese di follow up), almeno 10 volte superiori a quelli che si sviluppano in seguito a una infezione naturale</p>	IC al 95%	<p>Braccio di controllo: placebo.</p> <p>A causa delle dimensioni ridotte del campione non è stato possibile valutare la protezione a lungo termine contro le infezioni da HPV31/45.</p>	PubMed, Cochrane Library

				<ul style="list-style-type: none"> - efficacia contro le alterazioni citopatologiche associate con HPV16/18 o con altri tipi di HPV oncogeni; - immunogenicità a lungo termine (IgG anti-HPV16 e anti-HPV18 e anticorpi neutralizzanti, misurati sia con metodica ELISA che con PBNA). 	<p>in donne della stessa fascia di età. Anche gli anticorpi neutralizzanti si sono mantenuti a livelli alti dopo circa 8 anni, superiori di 4 volte ai livelli ottenuti dopo infezione naturale.</p>			
(De Carvalho et al. 2010) (interim analysis HPV023; i risultati a 9,4 anni sono mostrati nello studio di Naud et al. 2014)	Bivalente	433 donne di età 15-25 anni (età media al momento del follow up: 26.5 aa).	Fino a 7.3 (in media 7).	<ul style="list-style-type: none"> - Efficacia VS infezioni incidenti, persistenti (12° mese) e CIN 2+ - titolo anticorpale: <ul style="list-style-type: none"> • IgG totali; • anticorpi neutralizzanti. 	<p>Efficacia a distanza di 7.3 anni (HPV16/18):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 94.5% (IC 95%: 82.9-98.9) VS infezioni incidenti da HPV16/18; - 100% (55.7-100) VS infezioni persistenti al 12° mese; - 100% (-129.8 - 100) per le CIN 2+ (e per le CIN 1+). <p>Efficacia VS infezioni da HPV31:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 41.1% (IC 95% -40.1-72.2). <p>Efficacia VS infezioni da HPV45:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 72.2% (IC 95% 20.5-92.0). <p>Efficacia VS infezioni da HPV oncogeni (qualsiasi tipo):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 26.6% (IC 95% -0.7-46.5). <p>A distanza di 7.3 anni, tutte le donne erano rimaste sieropositive per le IgG anti-HPV16 e anti-HPV18 e per gli anticorpi neutralizzanti. IgG anti-HPV16 e anti-HPV18 erano più alti di ≥13 volte e ≥11 volte,</p>	IC al 95%		PubMed

					rispettivamente, rispetto ai livelli prodotti a seguito di un'infezione naturale. Per quanto riguarda gli anticorpi neutralizzanti, tutte le donne erano rimaste sieropositive VS l'HPV16 e $\geq 96\%$ delle donne erano sieropositive VS l'HPV18. Gli anti-HPV16 erano ≥ 9 volte più elevati; gli anti-HPV18 erano ≥ 5 volte più elevati.			
(GlaxoSmithKline Vaccine HPV-007 Study Group 2009) (interim analysis HPV007; i risultati a 9,4 anni sono mostrati nello studio di Naud et al. 2014)	Bivalente	465 donne nel gruppo delle vaccinate: età 15-25 anni (età media all'entrata dello studio: 23 anni).	6.4 dalla prima dose, in media 5.9 anni.	- Efficacia contro le infezioni incidenti e persistenti da HPV16/18 e le CIN; - titolo anticorpale IgG totali contro HPV16/18 valutato con metodica ELISA; - livelli degli anticorpi neutralizzanti.	- Efficacia nei confronti delle infezioni da HPV16/18: 95.3% (IC 95% 87.4-98.7); - efficacia nei confronti di infezioni persistenti (6 e 12 mesi): 100% (IC 95% 81.8-100); - efficacia nei confronti delle CIN2+ associate a HPV16/18: 100% (IC 95% 51.3-100); - efficacia nei confronti delle CIN2+ indipendentemente dal tipo di HPV: 71.9% (IC 95% 20.6-91.9). I livelli anticorpali, sia per HPV16 che per HPV18, rimanevano più alti di 12 volte rispetto ai valori indotti dall'infezione naturale. Anche per gli anticorpi neutralizzanti venivano registrati livelli superiori ai valori indotti dall'infezione naturale.	IC al 95%	Braccio di controllo (454 donne): placebo.	Reperito manualmente dalla bibliografia
(Harper 2008)	Bivalente	15-25 anni	5.5	Efficacia contro le infezioni incidenti, persistenti e le CIN2+ combinando i risultati del follow	Efficacia in donne non esposte ad HPV in precedenza VS: - infezioni persistenti (a 6 mesi): 100% (IC 95% 87.9-100); - infezioni persistenti (a 12 mesi):			PubMed

				up a 5.5 anni di uno studio in fase IIb con quello dello studio PATRICIA in fase III.	100% (IC 95% 72.3-100); - ≥ASC-US (analisi intention-to-treat, avevano ricevuto almeno la prima dose): 96.4% (86.3-99.6); - CIN1+ (analisi intention-to-treat): 100% (61.5-100.0); - CIN2+ (analisi intention-to-treat): 100% (32.7-100.0).			
(Deleré et al. 2014) Revisione sistematica e meta-analisi (riportati i risultati degli studi di De Carvalho et al. 2010 e di Villa et al. 2006).	Bivalente		>= 5 anni		VE nei confronti delle infezioni incidenti (a distanza di 7.3 anni, unico dato dallo studio di De Carvalho et al. 2010): 94% (IC 95%: 80-98%) VE nei confronti delle infezioni persistenti (a distanza di 6 anni in media, pooled analysis studi di Villa et al. 2006; De Carvalho et al. 2010): 95% (IC 95%: 84-99%) VE nei confronti delle CIN 2+ correlate a HPV16/18 (unico dato dallo studio di De Carvalho et al. 2010): 86% (IC 95%: -166-99%) VE nei confronti delle CIN 2+ correlate a qualsiasi tipo di HPV (unico dato dallo studio di De Carvalho et al. 2010): 40.6% (IC 95%: -106-84.7%)			CRD (DARE)
(Ferris et al. 2014) (studio ad interim al 96° mese. È previsto che lo studio continui fino al 126° mese)	Quadrivalente	Maschi (N=581) e femmine (732) di 9-15 anni (età media 12 aa).	8	Obiettivo primario: valutazione della immunogenicità, sia con metodica cLIA che misurando i livelli di IgG totali. Obiettivi secondari: valutazione della protezione contro	Sia per le femmine che per i maschi la risposta anticorpale nei confronti dei 4 genotipi vaccinali era mantenuta al 96° mese. I livelli degli anticorpi neutralizzanti dipendono dalla metodica utilizzata: con cLIA appaiono più bassi, in particolare nei confronti di HPV18.	Limiti di confidenza a due code ad un livello fiduciale del 95%.	Dopo tre anni dall'inizio dello studio i soggetti che per i primi tre facevano parte del braccio di controllo sono stati vaccinati:	Cochrane Library

				infezioni persistenti (≥ 4 mesi o ≥ 12 mesi) o malattie sostenute dai genotipi vaccinali.	Per quanto riguarda le femmine la proporzione di soggetti con livelli rilevabili di anticorpi anti-HPV6/11/16/18 con la metodica cLIA, era pari a 91.3%, 90.9%, 97.9% e 66.8%, rispettivamente; i corrispondenti tassi di sieropositività per la misurazione delle IgG totali erano 96.8%, 92.2%, 100% e 92.1%, rispettivamente. Tra le donne: nessun caso riportato di malattia da HPV né di infezione persistente ≥12 mesi; due casi riportati di infezioni persistenti ≥ 4 mesi.		<p>manca del gruppo di controllo per lo studio di follow up a 8 anni.</p> <p>In entrambi i sessi, una riduzione del titolo GMT da 27 a 34 volte è stata registrata al 96° mese rispetto al 7° mese. Solo il 64.1% dei soggetti positivi per HPV18 al 96° mese.</p>	
(Luna et al. 2013) Long-term follow-up di uno studio di fase III	Quadrivalente	684 donne di 24-45 anni e 651 donne di età compresa tra 29 e 50 anni.	In media 6.26 anni dalla I dose.	Immunogenicità (GMT e sieropositività) valutata mediante cLIA e valutazione delle IgG totali	Dopo sei anni, la sieropositività era comparabile con i livelli raggiunti a 48 mesi: 45% di donne sieropositive in totale, ma ≥ 90% per i tipi HPV6/11/16. La sieropositività per le IgG totali nelle donne 24-34 anni: HPV6: 87.9% (IC 95% 82.5-92.1) HPV11: 87.4%(IC 95% 8.9-91.7) HPV16: 100% (IC 95% 98.1-100) HPV18: 84.4% (IC 95% 79.1-88.8) Nelle donne 35-45 anni: HPV6: 87.8% (IC 95% 83.3-91.4) HPV11: 82.2% (IC 95% 77.1-86.6) HPV16: 99.6% (IC 95% 98.0-100) HPV18: 79.2% (IC 95% 74.1-83.7)	IC 95%	<p>Manca del gruppo di controllo (quindi non sono riportati i dati sull'efficacia).</p> <p>Rispetto ai risultati del precedente studio ad interim a 4 anni dalla vaccinazione, nessun nuovo</p>	PubMed, Cochrane Library

					Gli IC al 95% per le due fasce di età si sovrappongono in parte.		caso di condiloma o CIN.	
(Lu et al. 2011) Revisione narrativa	Quadriverale	Donne di 16-23 anni.	5		Sono riportati i risultati dello studio di Villa et al. 2006.			PubMed, Cochrane Library, CRD
(Olsson et al. 2007) (risultati provenienti dallo studio descritto nel lavoro di Villa et al. 2006)	Quadriverale	241 donne di età 16-23 anni.	5 anni dalla 1 dose (54 mesi dal completamento del ciclo vaccinale).	- Memoria immunologica con challenge antigenico (ulteriore dose di vaccino al 60° mese); - immunogenicità con metodica cLIA.	Dopo aver raggiunto un plateau attorno al 24° mese, il titolo anticorpale, è rimasto stabile fino al 60° mese. Registrazione di una potente risposta anamnesticca al challenge antigenico: a distanza di una settimana dal challenge, gli anti-HPV sono tornati ai livelli registrati dopo un mese dal termine del ciclo vaccinale. Un mese dopo il titolo era più alto di quello raggiunto dopo un mese il completamento del ciclo vaccinale.	IC 95%	La diversa via di somministrazione del challenge antigenico (i.m.) potrebbe generare una risposta anticorpale anamnesticca più elevata.	Cochrane Library
(Villa et al. 2006)	Quadriverale	241 donne di età 16-23 anni	5	Efficacia contro le infezioni persistenti e le CIN GMT anticorpi anti-HPV16 e anti-HPV18.	- Efficacia nei confronti di infezioni o malattie (condilomi e CIN): 95.8% - efficacia nei confronti di infezioni: 95.6% - efficacia nei confronti di condilomi: 100% - efficacia nei confronti di CIN 1-3: 100% A distanza di 5 anni GMT anti-HPV16/18 rimasti a livelli pari o superiori rispetto al gruppo di	Limiti di confidenza a due code ad un livello fiduciale del 95%.	Braccio di controllo: placebo.	PubMed, Cochrane Library

					comparazione, composto da donne con infezione naturale progressa.			
(Romanowski 2011) revisione narrativa	Bivalente e quadrivalente	Donne di 15- 25 anni (v. bivalente). Donne di 16-23 anni (v. quadrivalente).	6.4 (bivalente) 5 anni (quadrivalente)	Anticorpi IgG anti-HPV16 e anti-HPV18 e anticorpi neutralizzanti.	Per il v. bivalente sono riportati i risultati dello studio del GlaxoSmithKline Vaccine HPV-007 Study Group 2009). Per il v. quadrivalente sono riportati i risultati dello studio di Villa et al. 2006)		Riferimenti ad analisi FUTURE I, FUTURE II, 2 studi di fase III su donne di 16-26 anni: a 44 mesi risposta sostenuta degli anti-HPV16, mentre solo il 60.3% delle donne rimaste positive per gli anti-HPV18	PubMed, Cochrane Library

Tabella Q1A5.2: Sintesi degli studi reperiti. Per ogni record è indicato il nome del primo autore, l'anno di pubblicazione, il tipo di vaccino per cui è stata valutata l'efficacia, il numero e l'età delle donne incluse, il numero di anni dalla somministrazione dell'ultima dose di vaccino (o dalla prima, se specificato), gli outcome valutati e i risultati ottenuti, il livello di significatività statistica, le caratteristiche del gruppo di controllo e il database in cui il record è stato reperito [cLIA: Competitive Luminex Immunassay; ELISA: enzyme linked immunosorbent assay; PBNA: pseudovirion-based neutralization assay].

CONCLUSIONI

La valutazione dell'immunogenicità nei trials clinici ha previsto, nel caso del vaccino quadrivalente, la misurazione delle IgG con un saggio di tipo competitivo, valutando unicamente gli anticorpi neutralizzanti. Nel caso del vaccino bivalente, sono stati per contro quantificati, mediante metodica ELISA, gli anticorpi anti-VLP sierici totali. Di conseguenza, le comparazioni dirette tra i titoli anticorpali indotti dai due vaccini sono solo parzialmente confrontabili.

Nel caso del vaccino bivalente, gli studi reperiti consentono di concludere che l'immunogenicità e la protezione nei confronti delle infezioni e delle CIN2+ sostenute dai genotipi HPV16/18 sono di lunga durata, almeno 9.4 anni: i dati si riferiscono a un follow up di 9.4 anni (studio di Naud et al. 2014).

Nel caso del vaccino quadrivalente la protezione offerta dal vaccino è stata valutata per un massimo di 8 anni (studio di Ferris et al. 2014). I risultati degli studi di immunogenicità dimostrano che, mentre la risposta anticorpale nei confronti di HPV16 si mantiene sostenuta nel tempo, quella verso HPV18 tende a ridursi: a distanza di 8 anni dalla vaccinazione il titolo GMT si era ridotto di 27-34 volte rispetto ai livelli raggiunti al 7° mese e solo il 64.1% dei soggetti era risultato positivo per HPV18. Dal 60° al 96° mese il titolo si è ridotto tuttavia di 1.3 volte, a conferma che il plateau raggiunto al 18° mese si mantiene almeno fino al 72°. Nello studio citato non sono presentati i risultati circa l'efficacia vaccinale per la mancanza del gruppo di controllo nello studio di follow-up a 8 anni. Tuttavia nessun caso di malattia HPV6/11/16 o 18-correlata né di infezione persistente a ≥ 12 mesi è stato riportato tra le donne vaccinate all'inizio dello studio. È in corso uno studio di follow up per la valutazione dell'immunogenicità al 126° mese (Ferris et al. 2014).

6. Impatto a livello di popolazione della vaccinazione per Papillomavirus Umano: una revisione sistematica della letteratura.

Autore: Cristina Ocello, Elena Burroni, Cristina Sani; S.S. Laboratorio Regionale HPV e biologia molecolare, ISPO (Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica), Firenze.

SELEZIONE DEGLI STUDI

Per la ricerca è stato consultato uno dei principali database bibliografici scientifici: PubMed. Il database è stato interrogato utilizzando specifiche parole chiave con le quali sono state costruite stringhe apposite in base alla possibilità di ricerca del database consultato.

La ricerca ha successivamente previsto la lettura dell'abstract di ciascun articolo, il recupero del full text degli articoli ritenuti pertinenti e la loro lettura.

La banca dati è stata consultata nel periodo dal 1 marzo 2014 a inizio settembre 2015, non ponendo alcun limite di lingua, di età né di tipo di studio.

Criteri di inclusione

Prendendo come base la meta-analisi di Drolet et al. (Drolet et al. 2015), abbiamo effettuato una nuova ricerca (periodo: dal 1 marzo 2014 all'8 settembre 2015), seguendo i suoi stessi criteri di inclusione.

Per quanto riguarda il target di popolazione, sono stati considerati gli studi in cui la valutazione dell'outcome era relativo sia alle donne che ai maschi, senza limiti di età. L'intervento preso in esame è stata la vaccinazione con un vaccino autorizzato contro il Papillomavirus umano (Bivalente-Cervarix, quadrivalente-Gardasil).

Criteri di esclusione

Studi non inerenti al tema dell'efficacia del vaccino a lungo termine.

RISULTATI

In Tabella Q1A6.1 si riportano i risultati della strategia di ricerca.

Strategia di ricerca	Database	Risultati
("papillomavirus vaccine"[MeSH Terms] OR "papillomavirus vaccination"[MeSH Terms] OR "HPV vaccine"[MeSH Terms] OR "HPV vaccination"[MeSH Terms]) AND "program evaluation"[MeSH Terms] OR "population surveillance"[MeSH Terms] OR "sentinel surveillance"[MeSH Terms] OR "incidence"[MeSH Terms] OR "prevalence" [MeSH Terms]) AND ("papillomavirus infection"[MeSH Terms] OR "condylomata acuminata"[MeSH Terms] OR "anogenital warts"[MeSH Terms] OR "cervical intraepithelial neoplasia"[MeSH Terms] OR "cervical dysplasia" [MeSH Terms] OR "uterine cervical dysplasia"[MeSH Terms] OR "uterine cervical neoplasm"[MeSH Terms] OR "HPV related disease"[MeSH Terms])	PubMed	80 lavori complessivi

Tabella Q1A6.1: Risultati della consultazione dei database di letteratura scientifica.

PubMed

Dal database PubMed sono stati identificati complessivamente 80 lavori potenzialmente rilevanti. Dopo la lettura del titolo e degli abstracts sono stati selezionati 8 lavori per i quali è stato reperito il full text. Dopo la lettura di quest'ultimi sono stati esclusi quattro articoli non ritenuti pertinenti all'argomento di interesse.

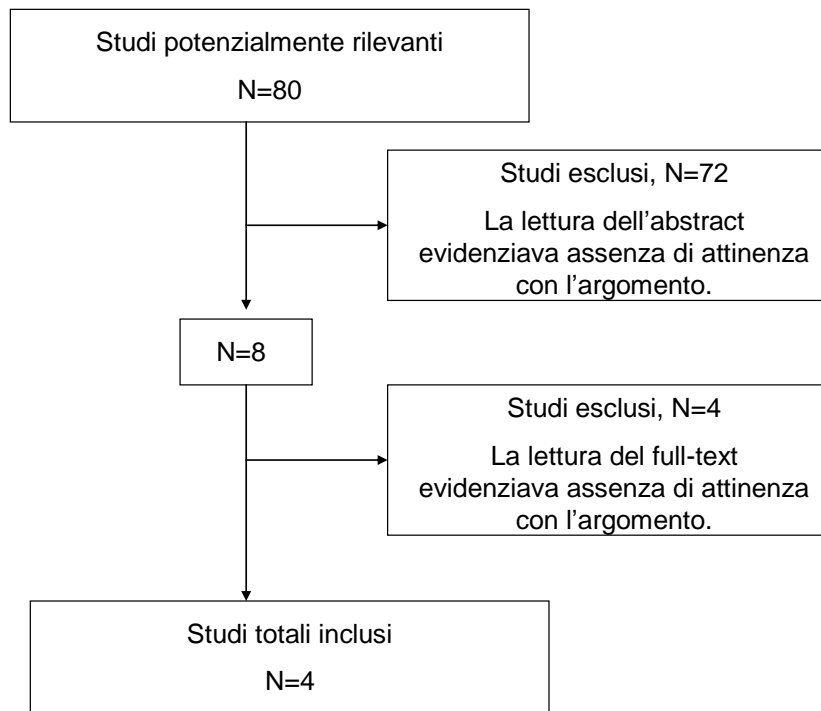


Figura Q1A6.1: Lavori di letteratura inclusi dalla consultazione di PubMed.

Studio, anno di pubblicazione	Vaccine	Sample size/Popolazione inclusa nello studio (N)	Aim of the study /Outcome	Results	Livello di significatività statistica
(Chow et al. 2015); Australia	Quadrivalent	Women and men born in Australia who attended for the first time the Melbourne Sexual Health Centre (MSHC) from 1 st July 2004 to 30 June 2014 (N= 41776).	AIM: To describe trends in clinical presentation of genital warts at the MSHC 7 years after implementation of qHPV vaccination programme for young women. Outcome: Proportion of patients diagnosed with genital warts by age groups.	Overall, the proportion of Australian-born patients diagnosed with genital warts decreased from 13.1% to 5.7% (p-value<0.001) over the 10 years (comparison between pre-vaccination period and vaccination period).	IC 95%
(Pollock et al. 2014); Scotland	Bivalent	Cohorts of women born between 1988 and 1992 who entered in the Scottish Cervical screening programme and were aged 20-21yo in 2008-2012 (N=200.867).	AIM: to show the impact of the bivalent vaccine on HPV-associated disease at the population level looking at the reductions in the diagnosis of low- and high-grade CIN level.	A significant reduction in diagnoses of cervical intraepithelial neoplasia 1 (CIN 1; RR 0.71, 95% CI 0.58 to 0.87; P=0.0008), CIN 2 (RR 0.5, 95% CI 0.4 to 0.63; P=0.0001) and CIN 3 (RR 0.45, 95% CI 0.35 to 0.58; P=0.0001) for women who received three doses of vaccine compared with unvaccinated women.	IC 95%
(Baldur-Felskov et al. 2014); Denmark	Quadrivalent; introduced in the country in 2009 for 12yo girls with a first a catch-up for 13-15 yo girls in 2008 and a second program for women up to the age of 27 years in 2012.	All females 12 years or older in Denmark.	AIM: to evaluate the effectiveness of the vaccine by comparing the incidence trends of cervical lesions before and after the introduction of the qHPV vaccine. Outcome 1: Atypia or worse (comprised any abnormal cytological diagnosis,	After introduction of the quadrivalent HPV vaccine into the vaccination program, the incidence of atypia or worse decreased significantly in women younger than 18 years (Estimates Annual Percentage Change (EAPC) -33.4 %; 95 % CI -49.6; -12.0) and in 18-20 year-old women (EAPC -12.6 %; 95 % CI -19.3; -5.3). The incidence of CIN2+ also decreased significantly in 18-20 year-old women (EAPC -	IC 95%

			ranging from atypia or atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) to cervical cancer). Outcome 2: CIN2 or worse.	14.8 %; 95 % CI -21.6; -7.5) in 2010-2013, but no significant decrease was seen in older age groups.	
(Sandø et al. 2014); Denmark	Quadrivalent; Introduced in the country in January 2009 for girls aged 12 years.	Entire population of young people (women and men) aged 15-34 in Denmark in 2001-2011.	AIM: To investigate trends in the proportions of patients diagnosed with AGW (ano-genital warts) in the period before and after inclusion of the HPV vaccine in the program. Outcome: proportions of patients diagnosed with AGW.	Between 2008 and 2011, a 50% (95% CI 44-56) decrease in AGW incidence was seen among 15-19-year-old men (p = 0.041), from 5.2 to 2.6/1,000. Among women, a 67% (95% CI 63-72) decrease from 11.7 to 3.8/1,000 was seen (p < 0.0001).	IC 95%

Tabella Q1A6.2: Sintesi degli studi reperiti dal database PubMed.

Conclusioni

Nella recente meta-analisi pubblicata su Lancet Infect. Dis. nel 2015, Drolet et al. hanno analizzato 20 studi selezionati da PubMed, Embase database (tra il 1 gennaio 2007 e il 28 febbraio 2014) e da Meeting abstracts (Eurogin 2013 e IPV 2012), (Drolet et al. 2015). I 20 studi selezionati condotti in paesi sviluppati rappresentano i dati di follow up di più di 140 milioni di persone. Nei paesi in cui si raggiunge una copertura vaccinale femminile di almeno il 50% le infezioni da HPV16/18 sono diminuite significativamente del 68% (RR 0.32, 95% CI 0.19-0.52) e i condilomi ano-genitali sono diminuiti significativamente del 61% (0.39, 0.22-0.71) tra il periodo pre- e post-vaccinale nelle ragazze tra i 13 e i 19 anni. Per le ragazze in questa fascia di età sono state osservate anche diminuzioni significative per i tipi 31/33/45 (RR 0.72, 95% CI 0.54-0.96) che suggeriscono un effetto di cross-protection. Inoltre sono state osservate anche riduzioni significative di condilomi ano-genitali nei ragazzi di età inferiore a 20 anni (0.66, 95% CI 0.47-0.91) e nelle donne tra i 20 e i 39 anni (0.68, 95% CI 0.51-0.89) che suggeriscono un effetto "gregge" (herd effects). Nei paesi in cui la copertura vaccinale femminile è inferiore al 50% sono state osservate riduzioni significative delle infezioni di HPV16/18 (RR 0.50, 95% CI 0.34-0.74) e dei condilomi ano-genitali (0.86, 95% CI 0.79-0.94) nelle ragazze di età inferiore ai 20 anni, senza però evidenze di cross-protection o di herd effects. Quindi questi risultati sono promettenti per gli effetti a lungo termine dei programmi di vaccinazione anti-HPV nella popolazione. È comunque essenziale continuare a monitorare la situazione per identificare qualunque segnale di perdita di efficacia potenziale o di type

replacement.

La nostra ricerca sistematica di aggiornamento, rispetto ai dati pubblicati da Drolet et al. (2015), è stata condotta in PubMed per il periodo 1 marzo 2014-8 settembre 2015.

Da questo aggiornamento, oltre alla conferma dei dati pubblicati, emerge una significativa riduzione di lesioni CIN1 (RR 0.71, 95% CI 0.58 to 0.87; P=0.0008), CIN2 (RR 0.5, 95% CI 0.4 to 0.63; P=0.0001) e CIN3 (RR 0.45, 95% CI 0.35 to 0.58; P=0.0001) nelle donne di età 20-21 anni vaccinate, rispetto alle non vaccinate (Pollock et al. 2014); evidenza confermata anche dai dati di Baldur-Felskov et al. (2014) (riduzione del 33.4% di lesioni ASC-US+ nelle ragazze di età inferiore ai 18 anni e del 12.6% nelle ragazze di età tra i 18 e i 20 anni).

Nel nostro aggiornamento non sono stati inseriti gli articoli di Tabrizi et al. (2014) e di Brotherton et al. (2015), in quanto i dati riportati in queste due pubblicazioni sono stati già inseriti nella meta-analisi di Drolet et al. (2015) poiché gli articoli sono stati pubblicati in data successiva ma i dati erano già disponibili (Tabrizi et al. (2012) e Supplementary data from the Australian Institute of Health and Welfare (2013); Report forniti da Brotherton et al. (2015)).

Appendice 2

Razionale ed evidenze per la formulazione della Domanda 2

2) Quale politica appare la più efficace e operativamente gestibile?

Le strategie possono essere quelle di uno screening personalizzato (*tailored*) sulla base della storia della donna (vaccinata vs non vaccinata e vaccinata a quale età) oppure una modifica totale del programma (*one size one fit*); queste due strategie possono essere combinate fra loro in modo sequenziale.

Vengono di seguito analizzate le singole opzioni:

- a. *One size one fit*: overosia modificare il programma di screening in base ai dati di copertura della specifica Regione. Le Regioni potranno modificare il programma di screening quando i dati di copertura vaccinale abbiano raggiunto una certa % di copertura, il cui valore deve essere definito da evidenze (anche prodotte da modelli) di *herd immunity* tali da ridurre drasticamente le differenze fra vaccinate e non vaccinate in termini di rischio di avere un cancro della cervice uterina.

Vantaggi e limiti di questa strategia potrebbero essere i seguenti:

- data la mobilità della popolazione, soprattutto in età giovane-adulta, la copertura vaccinale di una regione tra le adolescenti può non essere predittiva della situazione della popolazione in età di screening;
- le Regioni che raggiungono alte coperture potrebbero risparmiare risorse modificando il programma di screening ma adottando un unico modello di offerta valido per tutte le donne (incentivo alle Regioni);
- il rischio è non raggiungere mai il livello target di copertura o raggiungerlo solo in pochissime Regioni;
- inoltre vi potrebbero essere variazioni importanti di copertura all'interno della stessa regione;
- le informazioni desunte dai modelli presentano elementi di incertezza.

- b. *Tailored screening*: cioè uno screening personalizzato

- sulla base dello stato vaccinale: è quindi fondamentale conoscere lo stato vaccinale;
- in base all'età di vaccinazione (coorti vaccinate nel dodicesimo anno di vita rispetto alle coorti vaccinate nel quindicesimo anno di vita o oltre).

Vantaggi e limiti potrebbero essere i seguenti:

- una prevenzione più efficiente (e in qualche caso efficace) sulla singola persona e in quanto tale più comprensibile dalla popolazione;
- l'incentivo regionale in parte rimarrebbe perché un'alta quota di vaccinate determinerebbe un minor carico organizzativo;
- i problemi maggiori rimarrebbero quelli organizzativi e comunicativi; un eventuale programma di screening *tailored* richiede l'acquisizione di informazioni sullo stato vaccinale rendendo necessaria l'integrazione dei sistemi informativi vaccinali e di screening.

c. **Strategia combinata sequenziale:** *tailored* fino a una soglia di copertura, poi *one size one fit*:

- questa strategia potrebbe unire alcuni dei vantaggi della prima e della seconda strategia, seppure aumentando il grado di complessità organizzativa.

Approfondimenti

Per valutare l'opportunità di una modifica del programma di screening e individuare la strategia ottimale di offerta, seguono gli approfondimenti specifici su:

1. [Efficacia a lungo termine della vaccinazione HPV per gli endpoints principali](#)
2. [Strategie vaccinali adottate nelle varie Regioni \(coorti invitate ed età di vaccinazione\)](#)

1. [Efficacia a lungo termine della vaccinazione HPV per gli endpoints principali \(si veda anche approfondimenti 5 e 6, appendice 1\)](#)

L'infezione persistente da parte di alcuni tipi di HPV è la causa necessaria per lo sviluppo del carcinoma invasivo della cervice uterina (Walboomers et al. 1999). Tra i tipi di HPV considerati certamente carcinogeni (HPV16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59), HPV16 e 18 sono i ceppi virali a cui è attribuibile la maggior frazione di carcinomi, circa il 70% (Bouvard et al. 2009). La frazione di carcinomi attribuibile a questi due ceppi virali è soggetta a variazioni geografiche (Guan et al. 2012).

I vaccini al momento in commercio (bivalente HPV16/18 e quadrivalente HPV6/11/16/18) hanno come bersaglio, fra i tipi ad alto rischio, HPV16 e 18 (Lehtinen e Dillner 2013).

Un altro vaccino (nonavalente), autorizzato all'immissione in commercio ma non ancora disponibile, ha come bersaglio anche i tipi virali HPV31/33/45/52/58 (Joura et al. 2015).

Gli studi di sperimentazione clinica del vaccino bivalente e quadrivalente hanno dimostrato un'efficacia superiore al 90% nel prevenire un'infezione persistente da parte di HPV16 e 18 tra le donne vaccinate come da protocollo (donne HPV DNA negative per i tipi vaccinali al momento della vaccinazione e senza violazioni del protocollo di studio). In questa popolazione l'efficacia nei confronti di possibili lesioni precancerose è prossima al 100%. L'efficacia vaccinale non sembra ridursi significativamente con il passare del tempo (Lehtinen e Dillner 2013; Joura et al. 2015). Entrambi i vaccini attualmente disponibili (bivalente e quadrivalente) sono altamente immunogeni, pur inducendo un livello e una cinetica di risposta differenti. A oggi sono disponibili dati di immunogenicità a 8 anni per la risposta vs HPV16/18 per il vaccino quadrivalente, dati a 9.4 anni vs HPV16/18 e a 6.8 anni vs HPV31/45 per il vaccino bivalente. A fronte di questa elevata immunogenicità, rimane la problematica della mancanza di un correlato immunitario di protezione e l'importanza dell'induzione della memoria immunologica, verificabile valutando la risposta immune a dosi addizionali di vaccino somministrate a distanza di tempo dal completamento del ciclo di immunizzazione primaria o con un follow up a lungo termine in coorti di soggetti immunizzati. La valutazione di efficacia dei vaccini HPV può e deve essere fatta esclusivamente su base clinica. A tal fine, nel corso degli anni sono stati proposti e valutati diversi endpoints; oggi si ritiene che CIN3 sia l'endpoint da preferirsi in quanto è il proxy migliore del cancro della cervice uterina, ha un tasso di regressione basso ed è più riproducibile rispetto a CIN2.

Nel caso del vaccino bivalente è stato dimostrato che nella coorte naïve alla vaccinazione (15-25 anni) l'efficacia vaccinale a 48 mesi verso CIN3+, indipendentemente dal tipo di HPV presente nella lesione, era pari a 93% e pari a 100% verso le CIN2+ associate a HPV16/18 a 9,4 anni. Lo studio VIVIANE, condotto in donne >25 anni, ha dimostrato l'efficacia a 4 anni del vaccino bivalente verso le infezioni e le lesioni sostenute da HPV16/18/31/45 (Skinner et al. 2014).

Per quanto concerne l'effectiveness del vaccino bivalente sono disponibili i dati di due studi condotti in Scozia. Nel primo, è stato valutato l'impatto della vaccinazione in ragazze di 20-21 anni valutando la prevalenza di HPV16/18/31/45 in rapporto all'eventuale pregressa immunizzazione eseguita a 12-13 anni di età. L'impatto positivo della vaccinazione è stato dimostrato, rilevando una prevalenza di HPV16/18 pari a 13.6% e 29.8% e di HPV31/33/45 pari a 6.8% e 13.1%, rispettivamente nelle vaccinate e nelle non vaccinate. Il secondo studio ha valutato l'impatto della vaccinazione in termini di riduzione delle CIN di basso e alto grado in donne di 20-21 anni di età, immunizzate nel corso di una campagna vaccinale di catch-up. È stata dimostrata una significativa riduzione delle diagnosi di CIN nelle donne che avevano ricevuto 3 dosi di vaccino rispetto alle non vaccinate (Kavanagh et al. 2014; Pollock et al. 2014).

Per quanto concerne il vaccino quadrivalente sono disponibili dati di efficacia clinica con follow up variabile tra 6 e 8 anni in rapporto all'endpoint clinico considerato e al genere a cui è stata somministrata la vaccinazione. L'efficacia a medio-lungo termine (5 anni) è stata valutata in uno studio che ha coinvolto ragazzi e ragazze (9-15 anni di età) vaccinati con tre dosi, dimostrando un'elevata efficacia nei confronti della patologia e dell'infezione persistente in entrambi i generi (Baldur-Felskov et al. 2014). Un altro studio di efficacia clinica a medio-lungo termine è stato condotto in Colombia in donne di 24-45 anni di età. Fino a sei anni di follow-up non è stato evidenziato alcun caso di CIN o LGE (lesione genitale esterna) da HPV6/11/16/18 né segnali di type replacement (Luna et al. 2013). L'effectiveness del vaccino quadrivalente è stata altresì valutata nella "coorte nordica" che coinvolge donne di 16-23 anni di età seguite al momento fino a 8 anni. Nel corso del follow up non è stato rilevato alcun caso di breakthrough di CIN2+ HPV16/18 correlato e le indicazioni sono quelle di un'efficacia ad almeno 6 anni dopo la vaccinazione, con un trend di continua protezione fino a 8 anni dopo la stessa (Baldur-Felskov et al. 2014).

L'effectiveness del vaccino quadrivalente verso le lesioni precancerose è stata dimostrata in alcuni studi condotti in Australia dove la vaccinazione è stata introdotta negli anni 2007-2009. In particolare dati recentemente pubblicati hanno dimostrato quanto atteso in un paese con coperture per 3 dosi del 70%: una riduzione di circa il 50% delle CIN2/3 dopo l'introduzione della vaccinazione in donne con meno di 20 anni. Nel complesso nelle ragazze <20 anni l'incidenza è passata da 10.9 casi x 1000 donne screenate prima del 2006 a 5.0 nel 2013 (Tabrizi et al. 2014; Brotherton et al. 2015).

In base ai dati disponibili per entrambi i vaccini, la definizione precisa sulla durata della protezione indotta dagli stessi trova una limitazione nei tempi di follow up attualmente disponibili. Per questo motivo, sono stati elaborati e utilizzati dei modelli matematici che, sulla base delle conoscenze attuali, potessero dare indicazioni sull'immunogenicità a lungo termine (European Commission 2015b; European Commission 2015a). I diversi modelli stimano che gli anticorpi verso HPV16 e HPV18 rimarranno elevati per almeno 20 anni (con il vaccino quadrivalente) o anche per tutta la vita (vaccino bivalente).

La totalità dei dati fin qui riferiti è derivata da studi condotti prevedendo un ciclo vaccinale con 3 dosi. Dal 2014, per entrambi i vaccini esiste l'indicazione all'utilizzo di un ciclo a due dosi nei soggetti fino a 13 e 14 anni di età, rispettivamente per il quadrivalente e il bivalente. Per entrambi i vaccini è stata dimostrata la non inferiorità immunologica del ciclo a due dosi rispetto al ciclo a tre dosi (Dobson et al. 2013). Per il vaccino bivalente le indicazioni di persistenza della risposta valutate mediante modelli matematici indicano in circa almeno 20 anni la durata della risposta immunitaria dopo la somministrazione di due dosi (Einstein et al. 2014; Romanowski et al. 2014).

Un elemento importante da sottolineare è che, a prescindere dal tipo di studio condotto e dalla

durata del follow up, il profilo di tollerabilità e di sicurezza dei due vaccini oggi disponibili è risultato sempre eccellente.

In conclusione, si può affermare che entrambi i vaccini attualmente in uso inducono una valida risposta immunitaria vs HPV16 e HPV18 e che per il vaccino bivalente esistono dati anche vs HPV31 e HPV45. Nonostante non sia stato definito un correlato di protezione, sono disponibili dati di efficacia che confermano la protezione a lungo termine vs le lesioni precancerose di alto grado. Infine, i primi dati di effectiveness confermano quanto osservato nei diversi trial clinici randomizzati condotti nel corso degli anni.

Se si fa riferimento ai diversi studi di fase III per entrambi i vaccini, oltre ai dati di immunogenicità e durata della stessa precedentemente menzionati, sono disponibili dati di efficacia e di effectiveness a medio-lungo termine. Una recente revisione sistematica (Drolet et al. 2015) ha valutato a livello di popolazione gli effetti dopo l'avvio dei programmi di vaccinazione anti-HPV. Sono stati identificati 20 studi condotti in 9 Paesi a sviluppo avanzato rappresentanti complessivamente più di 140 milioni di anni-persona. Nei paesi dove la copertura della vaccinazione aveva raggiunto almeno il 50%, le infezioni dei tipi 16 e 18 erano diminuite significativamente fra il periodo pre-vaccinazione e quello post-vaccinazione del 68% (RR 0.32, 95% CI 0.19-0.52). Altri due studi hanno confermato dati di efficacia sul campo rilevando anche una riduzione significativa dei CIN1, CIN2 e CIN3 (Pollock et al. 2014; Baldur-Felskov et al. 2014). Si veda l'approfondimento 6, [appendice 1](#) per un aggiornamento della revisione sistematica di Drolet e collaboratori (Drolet et al. 2015).

2. Strategie vaccinali adottate nelle varie Regioni (coorti invitate ed età di vaccinazione)

L'Intesa tra il Ministero della Salute e le Regioni/Province Autonome (PA) del 20/12/2007 ha definito le preadolescenti nel dodicesimo anno come target primario dell'offerta gratuita e attiva della vaccinazione contro l'HPV (Intesa tra il Governo, le Regioni e le Province autonome 2007). La scelta delle undicenni permette, in accordo con le raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Salute, di garantire la massima efficacia della vaccinazione (WHO/RHR 2006). Le evidenze disponibili sono concordi nel ritenere che l'efficacia sia maggiore se la vaccinazione è somministrata prima dell'inizio dell'attività sessuale. L'Intesa ha lasciato aperto il confronto per considerare l'opportunità di estendere l'offerta attiva della vaccinazione ad altre fasce d'età (target secondario).

Le Regioni Basilicata e Valle d'Aosta hanno avviato la campagna vaccinale nel 2007. La Regione Basilicata ha utilizzato una strategia multi-coorte unica in Italia, invitando 4 coorti di nascita: le ragazze nel corso del 12°, 15°, 18° e 25° anno. Le prime coorti invitate sono state le ragazze nate nel 1996, 1993, 1990 e 1983 rispettivamente.

Anche la Regione Valle d'Aosta ha intrapreso una strategia multi-coorte, invitando due coorti: le ragazze nel 12° e 16° anno (coorti 1996 e 1992). Per dare l'opportunità di vaccinarsi anche alle ragazze che avevano appena compiuto 12 e 16 anni, sono state invitate anche le coorti 1995 e 1991.

Nel corso del 2008, con tempistiche diverse (da gennaio a novembre), tutte le Regioni/PA hanno introdotto l'offerta gratuita e attiva della vaccinazione alle bambine nel 12° anno (coorte 1997). In alcune Regioni/PA l'offerta è stata estesa anche alla coorte precedente (coorte 1996), con modalità diverse (offerta attiva o su richiesta).

Nel 2008, le Regioni Piemonte e Friuli Venezia Giulia hanno invitato anche le ragazze nel 16° anno; nel 2009 la Toscana e le Marche hanno esteso l'offerta alle ragazze nel 16° e 18° anno; nel 2010 si sono aggiunte Liguria (ragazze nel 16° anno) e Puglia (ragazze nel 18° anno). Nel 2012 la

PA di Trento ha esteso la chiamata alle ragazze nel 15° anno, iniziando con la coorte 1999, per recuperare le ragazze invitate nel 12° anno che non avevano aderito al programma vaccinale.

Nel frattempo in alcune Regioni i programmi di catch up sono stati completati per congiuntura delle coorti e si continuano a vaccinare solo le undicenni.

Nel 2015 sei Regioni hanno esteso l'offerta attiva e gratuita ai maschi nel 12° anno; nel Friuli Venezia Giulia la vaccinazione è gratuita anche per i maschi omosessuali, indipendentemente dall'età.

Inoltre, in quest'ultima Regione e in Emilia-Romagna il vaccino è offerto gratuitamente anche a tutti i soggetti HIV positivi.

In tutte le Regioni eccetto la Campania, la vaccinazione è offerta in regime di co-payment alle ragazze in altre fasce di età non oggetto di offerta attiva, con età target e modalità variabili tra le Regioni; in nove Regioni l'offerta con pagamento agevolato riguarda anche i maschi.

In tabella Q2A2.1 viene riportata una panoramica delle strategie vaccinali, delle coorti invitate e delle coperture vaccinali nelle Regioni italiane.

	Target primario Offerta nel 12° anno				Strategie diverse*	Target secondario Offerta nel 15/16/18° anno				
	Coorte 2000	Coorte 1999	Coorte 1998	Coorte 1997		Coorte 1996	Coorte 1995	Coorte 1994	Coorte 1993	Coorte 1992
Valle d'Aosta	68.5	71.0	75.5	74.1	75.4	76.2	67.2	71.2	72.8	65.8
Piemonte	67.4	66.7	67.5	66.9	64.2	62.7	9.4	62.3	-	-
Liguria	68.9	71.5	73.6	73.8	68.7	56.4	-	-	-	-
Lombardia	74.5	75.0	67.5	64.7	-	-	-	-	-	-
PA Trento	60.6	61.9	64.5	63.2	-	-	-	-	-	-
PA Bolzano	30.9	27.7	27.2	26.7	28.7	-	-	-	-	-
Veneto	77.8	77.8	78.6	78.7	80.2	-	-	-	-	-
Friuli Venezia Giulia	68.3	68.7	72.3	72.6	71.2	68.7	69.9	68.0	-	-
Emilia-Romagna	77.0	76.0	78.3	77.4	56.6	-	-	-	-	-
Toscana	82.0	82.3	82.1	83.8	78.9	74.9	76.1	65.5	-	-
Marche	70.6	71.0	74.4	76.9	9.7	51.8	7.9	45.1	-	-
Umbria	82.0	80.8	80.6	80.1	-	-	-	-	-	-
Lazio	71.2	73.3	69.1	67.1	48.7	-	-	-	-	-
Campania	60.9	59.3	60.9	62.1	-	-	-	-	-	-
Abruzzo	72.3	72.8	74.2	74.4	-	-	-	-	-	-
Molise	79.2	73.8	68.9	69.5	65.0	-	-	-	-	-
Basilicata	80.0	80.6	0.5	8.4	86.8	77.7	78.4	81.6	72.3	73.7
Puglia	79.3	81.8	8.8	83.1	65.8	55.4	57.8	56.0	-	-
Calabria	70.3	73.9	74.1	71.4	53.5	-	-	-	-	-
Sicilia	56.2	61.3	58.2	58.3	58.1	-	-	-	-	-
Sardegna	73.2	75.0	76.6	86.0	73.4	-	-	-	-	-

Tabella Q2A2.1: Copertura vaccinale (%) per ciclo completo di vaccino contro l'HPV, per Regione e coorte di nascita. Italia, 2014. *La coorte 1996 è stata target primario con offerta attiva in alcune Regioni, target primario con offerta su richiesta in altre, target secondario in altre ancora. Fonte: CNESPS, ISS. Stato di avanzamento della campagna vaccinale per l'HPV: dati di copertura vaccinale al 31/12/2014 – Rapporto semestrale (dati aggiornati di tutte le Regioni).

Appendice 2.1

Razionale ed evidenze per la formulazione della Domanda 2.1

2.1 Età di inizio dello screening

Il rationale del possibile innalzamento dell'età di screening è legato al fatto che tra i 25-29 anni di età l'incidenza di cancro cervicale invasivo è bassa.

L'incidenza nelle donne al di sotto dei 30 anni in Italia è già molto bassa, 1.8/100.000 (banca dati AIRTUM) e in più dell'80% dei casi in Italia sono associati ad HPV16 e HPV18.

È necessario comprendere di quanto l'incidenza si abbasserà con l'introduzione del vaccino; per stimarlo si deve conoscere la distribuzione per tipo di HPV dei cancri della cervice in questa fascia di età. Ci sono evidenze che suggeriscono che la proporzione di cancri da HPV16/18 sia più alta nelle donne giovani (S. de Sanjose et al. 2011; Giorgi Rossi, Sideri, et al. 2012). HPV16/18 inducono lesioni che evolvono più rapidamente in cancro invasivo e dunque dovrebbero essere più frequenti nelle donne giovani dove il tempo intercorso fra infezione, avvenuta dopo l'inizio dell'attività sessuale, e cancro è più breve.

L'incidenza dovrebbe essere stimata sulla base dell'incidenza totale e della proporzione di cancri da tipi non coperti dal vaccino osservata prima dell'attivazione dei programmi di screening, perché se verrà alzata l'età di inizio dello screening quella è l'incidenza attesa.

Come riferimento si considera la soglia di incidenza al di sotto della quale si è ritenuto opportuno non effettuare lo screening, quando negli anni '90 è stata definita la popolazione target dei programmi in Italia (Commissione Oncologica Nazionale 1996).

L'[approfondimento 2](#) riporta risultati dell'analisi pooled di tutti gli studi di tipizzazione di cancri invasivi in Italia. Si è stimata la proporzione di cancri non 16/18 nelle donne al di sotto dei 30 anni nel periodo pre-screening.

La tabella Q2.1A0.1 mostra la stima di casi che si avrebbe nella popolazione italiana del 2015 applicando l'incidenza di cancro della cervice uterina osservata nel periodo pre-screening (per avere una stima uniforme dai registri tumori si è usato il periodo 1990-98, cioè prima del 1999, anno in cui l'implementazione dei programmi di screening è diventato un obbligo per le regioni).

Sono poi stati calcolati i casi non 16/18 fra questi utilizzando tre differenti stime: la proporzione grezza osservata nel nostro studio per fascia di età e i risultati dei due modelli per età e pre-screening.

Il numero di cancri non prevenibili dai programmi di screening quando negli anni '90 fu definita la fascia di età target di inizio dello screening (25 anni) era di circa 8 casi all'anno in Italia. La quota di cancri non prevenibili nelle donne vaccinate (alzando a 30 anni l'inizio dello screening) sarebbe di 5 casi all'anno (stima con proporzione grezza), 10.5 (stima da modello con età in continuo), o 5.5 (stima con età in classi). Si fa notare che il modello con età in continuo è molto influenzato da un solo caso di adenocarcinoma dovuto ad HPV45 in una donna di 22 anni (il caso più giovane in tutta la casistica), che non sarebbe prevenibile con nessuna strategia di screening attualmente in esame.

	<15	15-19	20-24	25-29	30-34
Incidenza 90-98 *100000	0	0.1000	0.4000	2.4000	6.6000
Numero totale dei casi atteso senza vaccinazione	0	1.5012	6.4935	43.1292	140.2673
Incidenza non-16-18 (tasso grezzo)	0	0.0100	0.0400	0.2400	0.6600
Numero totale casi non 16-18	0	0.1501	0.6493	4.3129	14.0267
Incidenza non-16-18 (modello age)	0	0.0190	0.0800	0.5040	1.5180
Numero totale casi non 16-18	0	0.2852	1.2987	9.0571	32.2615
Incidenza non-16-18 (modello age_cutoffairtum)	0	0.0630	0.0240	0.2400	2.0460
Numero totale casi non 16-18	0	0.9458	0.3896	4.3129	43.4829

Tabella Q2.1A0.1: Stima dell'incidenza dei casi di cancro della cervice uterina nella popolazione Italiana del 2015 sulla base dell'incidenza osservata nel 1990-98 dai registri tumori italiani nella popolazione vaccinata e non vaccinata.

Approfondimenti

Per valutare l'opportunità di una modifica del programma di screening e individuare la strategia ottimale di offerta, seguono gli approfondimenti specifici su:

1. [Distribuzione per tipo delle lesioni invasive](#)
2. [Analisi pooled dei cancri invasivi della cervice uterina tipizzati in Italia](#)

1. [Distribuzione per tipo delle lesioni invasive](#)

Le domande poste dalla Consensus Conference richiedono di stimare quale sia il rischio di cancri da HPV non coperti da vaccino in gruppi particolari di donne, se sia possibile posticipare l'inizio dello screening e quale sia l'intervallo ottimale.

Cosa dobbiamo conoscere?

- Distribuzione dei tipi virali trovati nelle lesioni invasive in:
 - donne giovani (<30 e <35 anni);
 - in Italia (o Europa);
 - pre-screening;
 - per storia di screening (precedente Pap test negativo o meno e distanza dall'ultimo Pap test negativo).
- Distribuzione dei tipi trovati nelle CIN3.

L'analisi della meta-letteratura

È stata effettuata una prima ricerca della meta-letteratura sulla distribuzione dei tipi di HPV nei cancri della cervice uterina e nelle lesioni CIN3. Sono emersi tre progetti internazionali coordinati dall'OMS e dalla IARC che per autorevolezza e completezza soddisfano completamente l'esigenza di dati aggiornati di questa Consensus.

- La IARC ha prodotto diverse revisioni sistematiche aggiornate al 2011 (Clifford, Smith, Aguado, et al. 2003; Clifford, Smith, Plummer, et al. 2003; Smith et al. 2007; Li et al. 2011; Guan et al. 2012; Guan, Clifford, e Franceschi 2013) con lo scopo di includere tutti gli studi di tipizzazione dell'HPV dalla popolazione sana ai cancri invasivi. Sono inclusi solo studi che abbiano una metodica di tipizzazione validata. Pochi studi hanno pubblicato dati per data di diagnosi e per età.

- Un consorzio internazionale coordinato dall'Institut Català d'Oncologia (ICO) ha raccolto e pubblicato la più grande analisi pooled di cancro tipizzati (Silvia de Sanjose et al. 2010). Questa è sicuramente la banca dati più ampia che abbia permesso analisi per età e per data di diagnosi.
- L'ICO, centro di riferimento per le malattie HPV-correlate dell'OMS, produce una revisione sistematica di tutte le pubblicazioni, paese per paese, inerenti alle malattie HPV-correlate. La revisione dei lavori sulla tipizzazione dell'HPV nelle CIN3 e nei cancro in Italia è stata aggiornata nel dicembre 2014 (Bruni et al. 2015).

Per l'Italia è stata pubblicata una revisione sistematica (Giorgi Rossi, Chini, et al. 2012) superata dalla revisione dell'ICO, e una pooled analysis (Giorgi Rossi, Sideri, et al. 2012) di tre grandi studi di tipizzazione (Sideri et al. 2009; Mariani et al. 2010; Carozzi et al. 2010) che ha permesso analisi per età e data di diagnosi, ma non per storia di screening.

Sintesi dei risultati disponibili

Dalle revisioni sistematiche della IARC emerge che la proporzione di HPV16 e 18 aumenta all'aumentare del grado delle lesioni in tutti i continenti, ma in Europa la percentuale di HPV16 è maggiore, soprattutto nei cancro (Guan et al. 2012; Guan, Clifford, e Franceschi 2013). È meno chiaro se la prevalenza di HPV16 nei cancro invasivi aumenti nel tempo. Infatti, i trend temporali sono falsati da problemi analitici (Li et al. 2011).

Dall'analisi pooled dell'ICO emerge invece un chiaro trend per età, con la percentuale di HPV 16/18 (e 45) più alta nelle donne giovani (Silvia de Sanjose et al. 2010; Giorgi Rossi e Ronco 2011).

Per quanto riguarda l'Italia, dalla revisione sistematica dell'ICO risultano 11 lavori per le CIN3 (Laconi et al. 2000; Zerbini et al. 2001; Maria Lina Tornesello et al. 2006; Gargiulo et al. 2007; Capra et al. 2008; Venturoli et al. 2008; Agarossi et al. 2009; Sandri et al. 2009; Carozzi et al. 2010; Giorgi Rossi et al. 2010; Spinillo et al. 2014) e 14 per cancro (Garzetti et al. 1998; Voglino et al. 2000; Ciotti et al. 2006; Del Mistro et al. 2006; Maria Lina Tornesello et al. 2006; Gargiulo et al. 2007; Lillo et al. 2008; Venturoli et al. 2008; Rolla et al. 2009; Sideri et al. 2009; Carozzi et al. 2010; Mariani et al. 2010; M. L. Tornesello et al. 2011; Spinillo et al. 2014), per un totale di 2354 CIN3 e 1308 cancro tipizzati. Di questi, 574 sono entrati nell'analisi pooled già pubblicata.

L'epidemiologia dell'HPV in Italia risulta dunque più simile all'Europa occidentale rispetto all'Europa meridionale (Bruni et al. 2015).

Nell'analisi pooled dei cancro tipizzati in Italia (Giorgi Rossi, Sideri, et al. 2012) emerge un trend temporale con un aumento dei casi 16/18 negli anni più recenti, sia per gli squamosi sia per il totale. Questi casi sono stati tipizzati tutti nello stesso periodo su materiale d'archivio, dunque i possibili bias analitici sono molto ridotti. Lo studio non è in grado di chiarire se l'aumento è dovuto a una selezione di casi che sfuggono agli screening. Anche in Italia HPV16/18 sono più frequenti nelle donne più giovani (Giorgi Rossi, Sideri, et al. 2012).

Per avere la miglior stima della proporzione di cancro HPV non-16/18 nelle donne giovani si è deciso di intraprendere un'analisi pooled dei casi tipizzati in Italia. I risultati dell'analisi sono riportati nell'[approfondimento 2](#) e sono alla base del rationale della proposta di innalzamento dell'età di inizio dello screening nelle ragazze vaccinate (si veda [Proposta del Comitato Tecnico Scientifico – Quesito 2.1](#)). Sono riportati anche i tipi di HPV trovati nelle CIN3 per avere un termine di confronto utile per le analisi future, quando le prime donne vaccinate saranno chiamate dai programmi di screening.

2. Analisi pooled dei cancri invasivi della cervice uterina tipizzati in Italia

A partire dalla revisione sistematica delle pubblicazioni sui cancri invasivi tipizzati in Italia condotta dall'ICO, sono stati identificati i 14 articoli riportati nella tabella Q2.1A2.1, (Bruni et al. 2015).

Studio	N°	%	95% CI
(Spinillo et al. 2014)	88	54.5	(44.2-64.5)
(M. L. Tornesello et al. 2011)	171	58.5	(51.0-65.6)
(Mariani et al. 2010)	131	51.9	(43.4-60.3)
(Carozzi et al. 2010)	193	67.9	(61.0-74.1)
(Sideri et al. 2009)	268	63.4	(57.5-69.0)
(Rolla et al. 2009)	18	66.7	(43.7-83.7)
(Venturoli et al. 2008)	6	50.0	(18.8-81.2)
(Lillo et al. 2008)	13	61.5	(35.5-82.3)
(Gargiulo et al. 2007)	31	61.3	(43.8-76.3)
(M.L. Tornesello et al. 2006)	65	60.0	(47.9-71.0)
(Del Mistro et al. 2006)	45	71.1	(56.6-82.3)
(Ciotti et al. 2006)	102	57.8	(48.1-67.0)
(Vogliano et al. 2000)	145	71.0	(63.2-77.8)
(Garzetti et al. 1998)	32	50.0	(33.6-66.4)

Tabella Q2.1A2.1: Prevalenza di HPV16 tra le donne con cancro invasivo della cervice in Italia, per studio. Dati aggiornati il 14 dicembre 2014: dati al 30 giugno 2014.

Solo tre dei lavori hanno pubblicato dati percentuali di tipi HPV16/18 per età e per periodo in una rianalisi (Giorgi Rossi, Sideri, et al. 2012). Questi lavori hanno mostrato una significativa associazione fra proporzione di HPV16/18 con l'anno di calendario (aumenta la proporzione nei periodi più recenti) e con l'età (diminuisce la proporzione all'avanzare dell'età alla diagnosi).

Per stimare la quota di cancri non prevenibili da vaccino per età si è deciso dunque di ampliare l'analisi per età e calendario a tutti gli studi effettuati in Italia, richiedendo agli autori di partecipare a un'analisi pooled.

Tutti gli autori dei lavori sono stati contattati chiedendo la disponibilità a inviare i dati dei casi di cancri invasivi (e di CIN3 se disponibili) secondo un tracciato record predefinito. Le informazioni raccolte erano: metodica molecolare utilizzata, istotipo, presenza dell'HPV DNA, tipi identificati, anno di diagnosi, età alla diagnosi, provincia di residenza (dove non nota la regione).

La tabella Q2.1A2.2 riassume i casi per i quali sono state trovate informazioni. Gli autori di 8 studi hanno fornito il database, altri due autori hanno dichiarato di non essere più loro i responsabili del database, altri 4 non hanno risposto alle richieste.

Centro	CIN3		Carcinoma squamo-cellulare		Adenocarcinoma e Adenocarcinoma squamo-cellulare		Altri		Totale	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Laboratorio 1										
Brescia	108	10.5	4	0.6					112	6.4
Laboratorio 2										
HSR			9	1.4	4	4.3			13	0.7
Laboratorio 3										
IEO			242	38.8	7	7.4	2	40	251	14.4
Laboratorio 4										
IFO			106	17	17	18.1	3	60	126	7.2
Laboratorio 5										
PD			29	4.7	3	3.2			32	1.8
VI			14	2.2	2	2.1			16	0.9
Laboratorio 6										
Pavia	532	51.9	63	10.1	25	26.6			620	35.5
Laboratorio 7										
Campania	37	3.6	46	7.4					83	4.7
Laboratorio 8										
Lazio	111	10.8	47	7.5	22	23.4			180	10.3
Sardegna	40	3.9	2	0.3	3	3.2			45	2.6
Sicilia	9	0.9	5	0.8					14	0.8
Toscana	121	11.8	12	1.9					133	7.6
Abruzzo	67	6.5	45	7.2	11	11.7			123	7.0
Tutti	1025		624		94		5		1748	

Tabella Q2.1A2.2: casi per provenienza e risultato istologico.

La tabella Q2.1A2.3 mostra i tipi virali trovati nelle lesioni per risultato istologico, includendo i CIN3 (e i carcinomi in situ).

Nelle tabelle successive si riportano solo i risultati delle lesioni invasive.

Tutti	CIN3		Carcinoma squamo-cellulare		Adenocarcinoma e Adenocarcinoma squamo-cellulare		Altri		Totale	
	N	%	N	%	N	%			N	%
HPV negativi	23	2.2	28	4.5	3	3.2	0	0.0	31	4.3
Multiple type	482	47.0	112	18.8	27	29.7	1	20.0	140	20.2
HPV tipo										
HPV6	67	3.9	10	1.7	1	1.1	0	0.0	11	1.6
HPV11	31	1.8	5	0.8	1	1.1	0	0.0	6	0.9
HPV16	603	34.8	406	68.1	52	57.1	2	40	460	66.5
HPV18	122	7.0	59	9.9	22	24.2	4	80	85	12.3
HPV26	15	0.9	2	0.3	0	0.0	0	0.0	2	0.3
HPV31	204	11.8	56	9.4	5	5.5	0	0.0	61	8.8
HPV33	75	4.3	24	4.0	4	4.4	0	0.0	28	4.0
HPV35	27	1.6	15	2.5	3	3.3	0	0.0	18	2.6
HPV39	27	1.6	10	1.7	2	2.2	0	0.0	12	1.7
HPV40	19	1.1	3	0.5	0	0.0	0	0.0	3	0.4
HPV42	8	0.5	3	0.5	0	0.0	0	0.0	3	0.4
HPV43	9	0.5	1	0.2	0	0.0	0	0.0	1	0.1
HPV44	30	1.7	4	0.7	1	1.1	0	0.0	5	0.7
HPV45	51	2.9	37	6.2	10	11.0	0	0.0	47	6.8
HPV51	84	4.9	17	2.9	3	3.3	0	0.0	20	2.9
HPV52	86	5.0	14	2.3	2	2.2	0	0.0	16	2.3
HPV53	13	0.8	4	0.7	1	1.1	0	0.0	5	0.7
HPV54	59	3.4	3	0.5	2	2.2	0	0.0	5	0.7
HPV55	3	0.2								
HPV56	10	0.6	6	1.0	1	1.1	0	0.0	7	1.0
HPV58	57	3.3	19	3.2	3	3.3	0	0.0	22	3.2
HPV59	14	0.8	6	1.0	1	1.1	0	0.0	7	1.0
HPV61	10	0.6								
HPV62	3	0.2								
HPV66	35	2.0	10	1.7	1	1.1	0	0.0	11	1.6
HPV67	2	0.1	2	0.3	0	0.0	0	0.0	2	0.3
HPV68	14	0.8	7	1.2	0	0.0	0	0.0	7	1.0
HPV70	7	0.4	5	0.8	0	0.0	0	0.0	5	0.7
HPV71	1	0.1								
HPV73	7	0.4	10	1.7	0	0.0	0	0.0	10	1.4
HPV74	3	0.2	1	0.2	0	0.0	0	0.0	1	0.1
HPV81	1	0.1								
HPV82	5	0.3	2	0.3	0	0.0	0	0.0	2	0.3
HPV83	2	0.1								
HPV84	1	0.1								
Non tipizzati	26	1.5	7	1.1	5	5.5	0	0.0	12	1.8

Tabella Q2.1A2.3: Tipi di HPV identificati nelle lesioni.

Tutti	≤ 30 aa		≤ 35 aa		> 35 aa		Tutte le età	
	23		92		628		720*	
	N	%	N	%			N	%
HPV negativi	0	0.0	3	3.3	28	4.5	31	4.3
Multiple type	5	21.7	17	18.7	123	20.5	140	20.3
HPV tipi								
HPV6	1	4.4	2	2.3	9	1.5	11	1.6
HPV11	0	0.0	0	0.0	6	1.0	6	0.9
HPV16	18	78.3	67	75.3	391	65.2	458	66.5
HPV18	3	13.0	13	14.6	72	12.0	85	12.3
HPV26	0	0.0	0	0.0	2	0.3	2	0.3
HPV31	1	4.4	3	3.4	58	9.7	61	8.9
HPV33	0	0.0	1	1.1	27	4.5	28	4.1
HPV35	0	0.0	1	1.1	17	2.8	18	2.6
HPV39	1	4.4	2	2.3	10	1.7	12	1.7
HPV40	0	0.0	1	1.1	2	0.3	3	0.4
HPV42	0	0.0	1	1.1	2	0.3	3	0.4
HPV43	0	0.0	0	0.0	1	0.2	1	0.2
HPV44	0	0.0	2	2.3	3	0.5	5	0.7
HPV45	1	4.4	6	6.7	40	6.7	46	6.7
HPV51	1	4.4	3	3.4	17	2.8	20	2.9
HPV52	0	0.0	1	1.1	15	2.5	16	2.3
HPV53	0	0.0	0	0.0	5	0.8	5	0.7
HPV54	0	0.0	1	1.1	4	0.7	5	0.7
HPV56	0	0.0	0	0.0	7	1.2	7	1.0
HPV58	0	0.0	0	0.0	22	3.7	22	3.2
HPV59	0	0.0	1	1.1	6	1.0	7	1.0
HPV66	0	0.0	1	1.1	10	1.7	11	1.6
HPV67	0	0.0	0	0.0	2	0.3	2	0.3
HPV68	0	0.0	1	1.1	6	1.0	7	1.0
HPV70	0	0.0	0	0.0	5	0.8	5	0.7
HPV73	0	0.0	2	2.3	8	1.3	10	1.5
HPV74	0	0.0	0	0.0	1	0.2	1	0.2
HPV82	0	0.0	0	0.0	2	0.3	2	0.3
Non tipizzati	0	0.0	2	2.2	10	1.7	12	2.3

Tabella Q2.1A2.4: Tipi virali identificati per età alla diagnosi. * 3 dati mancanti per età.

Tutti	1997-1999		2000-2002		2003-2005		2006-2008		2009-2011		2012-2013		Tutti gli anni	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
HPV negativi	3	3.9	1	0.7	18	6.2	9	5.9	0	0.0	0	0.0	31	4.3
Multiple type	11	14.9	18	12.5	34	13.2	44	30.6	20	62.5	13	54.2	140	20.3
HPV tipi														
HPV6	0	0.0	1	0.7	1	0.4	6	4.2	1	3.1	2	8.3	11	1.6
HPV11	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	2.1	2	6.3	1	4.2	6	0.9
HPV16	48	64.9	91	63.2	182	66.7	106	73.6	18	56.3	14	58.3	459	66.4
HPV18	8	10.8	12	7.3	37	13.6	20	13.9	6	18.8	2	8.3	85	12.3
HPV26	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	6.3	0	0.0	2	0.3
HPV31	4	5.4	14	9.7	13	4.8	29	20.1	0	0.0	1	4.2	61	8.8
HPV33	7	9.5	5	3.5	7	2.6	5	3.5	2	6.3	2	8.3	28	4.1
HPV35	3	4.1	5	3.5	3	1.1	6	4.2	0	0.0	1	4.2	18	2.6
HPV39	0	0.0	1	0.7	3	1.1	1	0.7	4	12.5	3	12.5	12	1.7
HPV40	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	2.1	0	0.0	0	0.0	3	0.4
HPV42	0	0.0	0	0.0	2	0.7	1	0.7	0	0.0	0	0.0	3	0.4
HPV43	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.1
HPV44	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7	1	3.1	3	12.5	5	0.7
HPV45	5	6.8	7	4.9	22	8.1	11	7.6	2	6.3	0	0.0	47	6.8
HPV51	1	1.4	1	0.7	3	1.1	5	3.5	9	28.1	1	4.2	20	2.9
HPV52	1	1.4	5	3.5	3	1.1	1	0.7	2	6.3	4	16.7	16	2.3
HPV53	0	0.0	2	1.4	2	0.7	1	0.7	0	0.0	0	0.0	5	0.7
HPV54	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	6.3	3	12.5	5	0.7
HPV56	2	2.7	0	0.0	4	1.5	1	0.7	0	0.0	0	0.0	7	1.0
HPV58	3	4.1	4	2.8	12	4.4	2	1.4	0	0.0	1	4.2	22	3.2
HPV59	2	2.7	3	2.1	1	0.4	1	0.7	0	0.0	0	0.0	7	1.0
HPV66	0	0.0	2	1.4	2	0.7	2	1.4	4	12.5	1	4.2	11	1.6
HPV67	0	0.0	0	0.0	1	0.4	1	0.7	0	0.0	0	0.0	2	0.3
HPV68	0	0.0	4	2.8	0	0.0	1	0.7	1	3.1	1	4.2	7	1.0
HPV70	1	1.4	1	0.7	3	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	5	0.7
HPV73	1	1.4	3	2.1	4	1.5	2	1.4	0	0.0	0	0.0	10	1.5
HPV74	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.2	1	0.1
HPV82	0	0.0	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	3.1	0	0.0	2	0.3
HPV9-71	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7	2	6.3	1	4.2	4	0.6
Non tipizzati	1		2		3		2		0		0		9	

Tabella Q2.1A2.5: Tipi virali identificati per anno di diagnosi. * 1 dato mancante per anno di diagnosi.

Le tabelle Q2.1A2.4 e Q2.1A2.5 mostrano i tipi trovati nelle lesioni invasive per età e per anno di calendario al momento della diagnosi. Le metodiche analitiche sono cambiate nel tempo, aumentando in accuratezza, ed è dunque difficile stabilire dei trend temporali nella proporzione di tipi virali identificati nei tumori invasivi. Sebbene la nostra casistica abbia raccolto studi con metodiche molecolari molto simili e svolte in un limitato arco temporale (tutti nel primo e secondo decennio degli anni 2000), una certa variabilità nella qualità dei campioni è possibile. Una minore sensibilità è suggerita sia dalla quota di tumori negativi all'HPV che sembra più alta nei tumori diagnosticati prima del 2008, sia dalla minore proporzione di infezioni multiple rilevate negli anni più vecchi.

Per le analisi successive saranno considerate solo le lesioni HPV positive. Le proporzioni di HPV16 e 18 saranno calcolate dunque solo fra quelle con HPV individuato (non necessariamente tipizzato) e applicate alla totalità dei tumori, ritenendo trascurabile la quota di tumori invasivi HPV negativa nella realtà.

		≤24	25-34	35-44	45-54	55-64	65+	Tutte le età
Carcinoma squamocellulare	16/18 (n)	1	51	129	101	78	79	439
	%	100.0	91.1	75.4	70.1	72.9	68.7	73.9
	16/18/45 (n)	1	52	141	111	81	84	470
	%	100.0	92.9	82.5	77.1	75.7	73.0	79.1
	Tutti i tipi	1	56	171	144	107	115	594
Adenocarcinoma e adenocarcinoma squamocellulare	16/18 (n)	0	13	17	13	12	9	64
	%	0.0	92.9	68.0	65.0	75	64.3	71.1
	16/18/45 (n)	1	13	17	14	13	12	70
	%	100.0	92.9	68.0	70.0	81.2	85.7	77.8
	Tutti i tipi	1	14	25	20	16	14	90

Tabella Q2.1A2.6: Lesioni con 16/18 per istotipo ed età.

Carcinoma squamocellulare 16/18:	Score test for trend of odds:	chi2(1) = 6.82	Pr>chi2 = 0.0090
Carcinoma squamocellulare 16/18/45:	Score test for trend of odds:	chi2(1) = 9.68	Pr>chi2 = 0.0019
Adeno e adenosquamocellulare 16/18:	Score test for trend of odds:	chi2(1) = 0.60	Pr>chi2 = 0.4391
Adeno e adenosquamocellulare 16/18/45:	Score test for trend of odds:	chi2(1) = 0.00	Pr>chi2 = 0.9498

		1997- 1999	2000- 2002	2003- 2005	2006- 2008	2009- 2011	2012- 2013	Tutti gli anni
Carcinoma squamocellulare	16/18 (n)	48	91	180	95	16	10	440
	%	70.6	70.0	74.7	81.9	66.7	58.8	73.8
	16/18/45 (n)	52	95	199	98	18	10	472
	%	76.5	73.1	82.6	84.5	75.0	58.8	79.2
	Tutti i tipi	68	130	241	116	24	17	596
Adenocarcinoma e adenocarcinoma squamocellulare	16/18 (n)	4	8	21	20	5	6	64
	%	66.7	57.1	77.8	71.4	62.5	85.7	71.1
	16/18/45 (n)	4	10	23	22	5	6	70
	%	66.7	71.4	85.2	78.6	62.5	85.7	77.8
	Tutti i tipi	6	14	27	28	8	7	90

Tabella Q2.1A2.7: Lesioni con 16/18 per istotipo anno di calendario.

Carcinoma squamocellulare 16/18:	Score test for trend of odds:	chi2(1) = 0.40	Pr>chi2 = 0.5289
Carcinoma squamocellulare 16/18/45:	Score test for trend of odds:	chi2(1) = 0.23	Pr>chi2 = 0.6310
Adeno e adenosquamocellulare 16/18:	Score test for trend of odds:	chi2(1) = 0.61	Pr>chi2 = 0.4355
Adeno e adenosquamocellulare 16/18/45:	Score test for trend of odds:	chi2(1) = 0.11	Pr>chi2 = 0.7398

Le tabelle Q2.1A2.6 e Q2.1A2.7 mostrano come i trend per età e anno di calendario osservati nella proporzione di HPV16/18 siano simili sia nei cancri squamosi sia negli adenocarcinomi, sebbene siano significativi solo negli squamosi. La proporzione di HPV16/18 nelle donne <35 anni è 91.2% (95% CI 80.7-97.1) per gli squamosi, mentre è del 90.2% (95% CI 81.0-96.0) per tutti gli istotipi.

L'aumento di proporzione di HPV16/18 nel tempo è stato ipotizzato per un effetto della diffusione dello screening nella popolazione (Giorgi Rossi, Chini, et al. 2012); infatti le lesioni HPV16/18 dovrebbero avere un minore tempo di trasformazione e dunque potrebbero più facilmente sfuggire allo screening, soprattutto nelle donne che non lo effettuano con regolarità.

È stata dunque creata una variabile che classifica ogni cancro in base al livello di attivazione dei programmi di screening nell'area di residenza della donna l'anno prima dell'anno di diagnosi: sono considerate periodi pre-screening quelli in cui il programma organizzato non aveva ancora invitato il 50% della popolazione target, post-screening quando il programma ha invitato più del 50% della popolazione target, seguendo quanto fatto nello studio *impatto cervice* (Serraino et al. 2015). La classificazione è stata effettuata considerando la somma degli inviti nei tre anni precedenti così come registrati per ogni programma di screening nelle survey dell'Osservatorio Nazionale Screening.

Si è deciso dunque di stimare la proporzione di cancri HPV16 e18 e il suo complemento (i cancri in cui non sono presenti HPV16 e 18; in tale classificazione si assume che se in una lesione si riscontrano più tipi virali, fra cui 16 o 18 e altri, la causa del cancro sia sempre il 16 o il 18). Tali proporzioni sono stimate nelle donne giovani nel periodo pre-screening. Sono stati utilizzati due modelli differenti, uno che ha aggiustato per età in continuo e uno per età in classi (<29 anni; 30-34 e >=35).

HPV tipi 16/18	OR	95%CI	P-value
Modello 1			
età	0.98	0.97-0.99	0.002
Post- vs pre-screening org	1.53	0.95-2.44	0.078
Modello 2			
età			
≤29 vs ≥35	2.57	0.71-9.31	0.149
30-34 vs ≥35	4.28	1.64-11.19	0.003
Post- vs pre-screening org	1.54	0.96-2.47	0.071

Tabella Q2.1A2.8: Modello multivariato – tutti gli istotipi. Tutti i modelli sono aggiustati per laboratorio.

	≤29	30-34	≥35
Pre-screening	0.85 (0.69-1.01)	0.90 (0.81-0.98)	0.69 (0.64-0.73)
Post-screening	0.90 (0.77-1.02)	0.93 (0.87-0.99)	0.77 (0.71-0.84)

Tabella Q2.1A2.9: Probabilità predittiva e 95% CI di HPV 16/18.

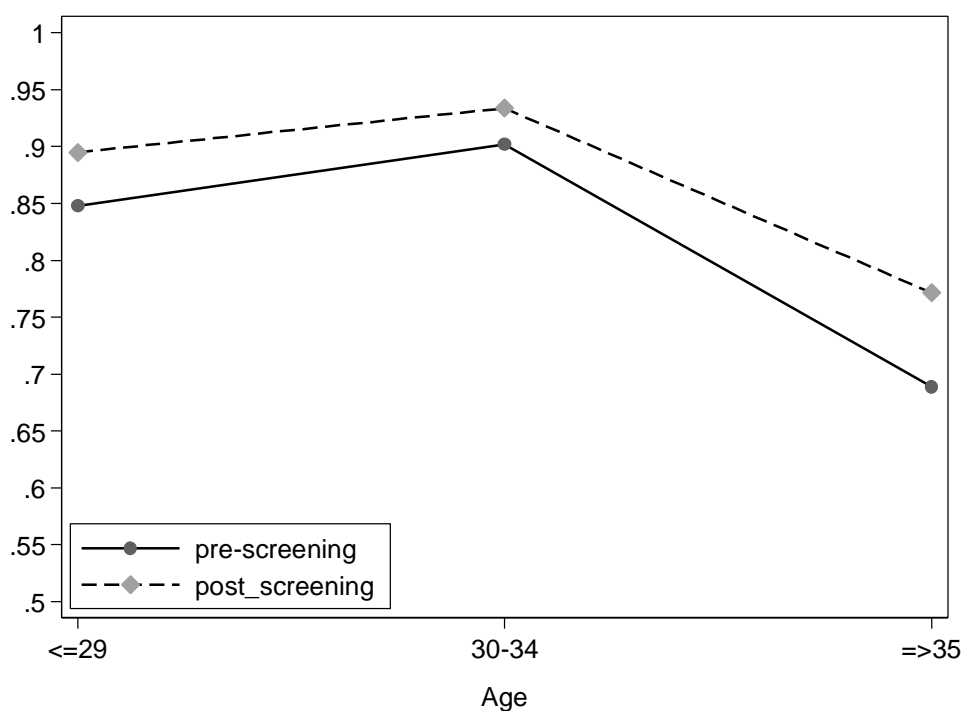


Figura Q2.1A2.1: Grafico delle proporzioni stimate dal modello 2.

Le tabelle Q2.1A2.8 e Q2.1A2.9 mostrano le stime dei due modelli. La proporzione di cancri associati ad HPV non 16/18 nelle donne minori di 30 anni è stimata 15% nel pre-screening e 10% nel post-screening, mentre la proporzione nelle 30-34enni è stimata 10% e 7%, rispettivamente; la differenza è maggiore nelle donne con più di 35 anni, 31% e 23%. Sebbene le differenze non siano significative, dato il rationale a priori e la conservatività della scelta si è deciso di applicare la stima pre-screening e non quella overall.

	<15	15-19	20-24	25-29	30-34
Incidenza 1990-98	0	0.1000	0.4000	2.4000	6.6000
Numero casi atteso senza vaccinazione	0	1.5012	6.4935	43.1292	140.2673
Incidenza non-16/18 (tasso grezzo)	0	0.0100	0.0400	0.2400	0.6600
Numero casi non-16/18	0	0.1501	0.6493	4.3129	14.0267
Incidenza non-16/18 (modello age)	0	0.0190	0.0800	0.5040	1.5180
Numero casi non-16/18	0	0.2852	1.2987	9.0571	32.2615
Incidenza non-16/18 (modello age-cutoffairtum)	0	0.0630	0.0240	0.2400	2.0460
Numero casi non-16/18	0	0.9458	0.3896	4.3129	43.4829

Tabella Q2.1A0.1: Stima dell'incidenza di cancro della cervice uterina nella popolazione italiana 2015 considerando l'incidenza osservata nel periodo pre-screening.

La tabella Q2.1A0.1 mostra la stima di casi che si avrebbe nella popolazione italiana del 2015 applicando l'incidenza di cancro della cervice uterina osservata nel periodo pre-screening (per avere una stima uniforme dai registri tumori si è usato il periodo 1990-98, cioè prima del 1999, anno in cui l'implementazione dei programmi di screening è diventato un obbligo per le regioni).

Sono poi stati calcolati i casi non-16/18 fra questi utilizzando tre differenti stime: la proporzione grezza osservata nel nostro studio per fascia di età e i risultati dei due modelli per età e pre-screening.

Il numero di cancro non prevenibili dai programmi di screening, quando negli anni '90 fu definita la fascia di età target dello screening (25-64), era di circa 8 casi all'anno in Italia. La quota di cancro non prevenibili nelle donne vaccinate sarebbe di 5 casi all'anno (stima con proporzione grezza), 10.5 (stima da modello con età in continuo), o 5.5 (stima con età in classi). Si fa notare che il modello con età in continuo è molto influenzato da un solo caso di adenocarcinoma dovuto ad HPV45 in una donna di 22 anni (il caso più giovane in tutta la casistica), che non sarebbe prevenibile con nessuna strategia di screening attualmente in esame.

Appendice 2.2

Razionale ed evidenze per la formulazione della Domanda 2.2

2.1. Tipo di test all'entrata

Sul tipo di test possono essere fatte alcune considerazioni preliminari. Vi è comune accordo sul fatto che il Pap test nelle donne vaccinate avrà VPP per CIN2+ molto inferiore a quello attuale perché eseguito in donne con bassa prevalenza di patologia e perché i tipi di HPV prevalenti nelle donne vaccinate sono a minor rischio di progressione; la scarsità di lesioni potrebbe inoltre peggiorare la sensibilità del test (Franco et al. 2009; Tota et al. 2010; Pollock et al. 2014). Anche la performance del test HPV+ citologia di triage peggiorerà in termini di VPP per CIN2+, ma non di sensibilità (Castle et al. 2011). La comunità scientifica ipotizza che il guadagno di efficacia di un programma di screening basato sul test HPV rispetto a un programma basato sul Pap test possa aumentare nella popolazione vaccinata (Franco et al. 2009). Se l'età di entrata fosse spostata a 30 anni, le donne vaccinate inizierebbero lo screening nell'età in cui il test HPV è già raccomandato e dunque la scelta dovrebbe ricadere sul test HPV (Ronco et al. 2012; von Karsa et al. 2015). Il Pap test primario di screening rimarrebbe dunque solo per le donne non vaccinate fra i 25 e i 29 anni. L'esiguo numero di Pap test primari da effettuare potrebbe essere un elemento di criticità considerando che le attuali raccomandazioni indicano in 15.000 Pap test il numero minimo di attività annuale a garanzia di una qualità di lettura accettabile (Ministero della Salute. Direzione Generale della prevenzione. Screening Oncologici. 2006). Un campo di ricerca rilevante è quello di individuare protocolli di screening che permettano di ridurre, con appropriati metodi di triage, la sovradiagnosi e il sovratrattamento indotti dal test HPV nelle donne giovani.

Approfondimento

Per valutare l'opportunità di una modifica del programma di screening e individuare la strategia ottimale di offerta, segue approfondimento specifico su:

1. Quale test di screening in epoca vaccinale?
--

1. [Quale test di screening in epoca vaccinale?](#)

Allo stato attuale delle conoscenze l'ipotesi più plausibile è l'utilizzo, nelle donne vaccinate di tutta la fascia target dello screening, del test HPV DNA primario per la ricerca dei tipi ad alto rischio con un successivo triage citologico nei casi che risultano HPV positivi.

In questo modo l'intervento di screening, in una popolazione vaccinata, non prevedrà più il Pap test primario nelle fasce 25-30/34 in quanto un test morfologico con una forte componente di soggettività può comportare una marcata riduzione del Valore Predittivo Positivo per CIN2+ quando eseguito in donne con bassa prevalenza di patologia.

I test HPV attualmente in uso si basano sulla rilevazione del DNA dei vari tipi HPV ad alto rischio nei campioni clinici. Nel contesto di protocolli di screening è ancora sufficiente testare il gruppo di HPV ad alto rischio "in toto".

Per lo screening in una popolazione vaccinata, anche per la valutazione dell'efficacia effettiva della vaccinazione, sembra ragionevole utilizzare test che permettano la rilevazione dei tipi di HPV oggetto della vaccinazione e già oggi sul mercato vi è una nuova generazione di test che combinano la ricerca di 13 HR-HPV con la genotipizzazione di HPV16 e HPV18.

Il VPP del test dipende dalla probabilità che l'infezione progredisca a CIN2+. In una popolazione vaccinata quindi, diminuendo il rischio di progressione legato alle infezioni da 16 e 18, il VPP dovrebbe diminuire (Giorgi Rossi, Chini, et al. 2012).

Restano oggetto di valutazione le performance della citologia di triage, in una popolazione vaccinata, in termini di percentuali di anormalità (Referral Rate), VPP e sensibilità relativa rispetto all'HPV test (Detection Rate).

Su questi parametri la prima considerazione riguarda i dati oggi disponibili dei round di prevalenza che mostrano una notevole variabilità di invio diretto in colposcopia per citologia anormale e di predittività per lesioni istologicamente confermate di CIN2+ (Survey GISCi 2013). Da sottolineare, inoltre, che i primi dati di efficacia su campo della vaccinazione evidenziano, in donne vaccinate, riduzioni del 30% circa di lesioni CIN1+ e del 50% circa di lesioni CIN2+ (Pollock et al. 2014). Il VPP per CIN2+ della citologia di triage su un cut-off LSIL+ diminuirà in modo sostanziale nelle donne vaccinate, non solo per la minor prevalenza di infezioni nella popolazione vaccinata, ma anche perché le lesioni indotte dai tipi di HPV presenti sono a minor rischio di progressione. Su questa base vi sarà la necessità di rivalutare il cut-off della citologia di triage per l'invio in colposcopia e assumeranno maggiore importanza le diagnosi borderline ASC-H e AGC.

Le strategie di triage per le donne HPV positive sono oggetto di intensa ricerca sia per ciò che riguarda i test da applicare in singolo o in combinazione sia per ciò che riguarda gli intervalli di ripetizione dei test. Certamente la ridotta probabilità a priori di essere portatrici di lesioni precancerose da parte di donne con infezioni da tipi non 16/18 indica la necessità di sviluppare strategie di triage per le donne vaccinate meno aggressive di quelle in uso per le non vaccinate.

Quale test di screening nelle donne che non hanno aderito alla vaccinazione?

Il mantenimento di uno screening per le donne non vaccinate prevede l'utilizzo dell'attuale algoritmo con citologia di screening nella fascia 25-30/34 e test HPV DNA nella fascia 30/34-64 con citologia di triage.

Il numero di citologie di screening si ridurrà in modo drastico e questo richiederà una forte centralizzazione dei test per mantenere performance ottimali. Ipotizzando che la popolazione non vaccinata rappresenti 1/3 di tutta la popolazione femminile, risulta comunque difficile raggiungere un numero di Pap test adeguato (almeno 15.000 annui) che permetta a tutti i lettori la revisione di un numero sufficiente di quadri anormali. Per questa ragionevole certezza sarà necessario raccomandare la centralizzazione dei Pap test di screening e di triage dove i quadri anormali rappresentano numeri importanti, individuando un unico laboratorio regionale o per macroaree in grado di garantire un elevato numero di quadri anormali.

Un progetto di ricerca volto a valutare l'utilizzo del test HPV come test primario nelle giovani, basato sull'applicazione di un protocollo conservativo, è stato recentemente finanziato (Ministero, ricerca finalizzata). In caso di esito positivo esso potrebbe rappresentare la base per la gestione delle donne giovani non vaccinate.

Appendice 2.3

Razionale ed evidenze per la formulazione della Domanda 2.3

2.3. Con quale intervallo?

Come già detto, i tipi HPV16 e 18 provocano lesioni che progrediscono più velocemente a cancro; questa caratteristica implica che le lesioni da HPV16/18 abbiano un lead time più breve e dunque una maggior probabilità di non essere intercettate dai passaggi di screening. Un tale modello prevede che i tipi HPV16/18 siano più frequenti nei cancri d'intervallo (cioè un cancro che compare nell'intervallo fra due test di screening dopo un test negativo) e nei cancri screen detected con un precedente test negativo. Questa differente velocità di progressione a cancro invasivo delle lesioni precancerose, unita alla forte riduzione delle lesioni stesse, dovrebbe determinare una minore crescita dell'incidenza cumulativa di cancro invasivo dopo un test di screening negativo, cioè un più lungo periodo a basso rischio. D'altro canto, come precedentemente notato, la bassa frequenza di lesioni ai passaggi di screening rende lo screening stesso inefficiente.

L'incidenza cumulativa di cancri invasivi in donne vaccinate dopo un test di screening negativo è in linea di principio il parametro di base per definire gli intervalli. Data la rarità dei tumori, l'incidenza cumulativa di CIN3 può essere considerato un endpoint surrogato e comunque rilevante per la valutazione dell'efficienza. Tali dati non sono attualmente disponibili. È quindi necessario prevedere attività di ricerca in grado di fornirli. Possibili approcci sono discussi nell'[Appendice 4](#) del presente documento ("Quali raccomandazioni per la ricerca").

Razionale ed evidenze per la formulazione della Domanda 3

- 3) Sarà opportuno operare in modo diversificato fra le coorti vaccinate nel quindicesimo anno (o dopo) rispetto alle coorti vaccinate nel dodicesimo anno, per quanto riguarda l'età d'inizio?

La Regione Basilicata a partire dal 2007 ha utilizzato una strategia multi-coorte unica in Italia, invitando 4 coorti di nascita: le ragazze nel corso del 12°, 15°, 18° e 25° anno; successivamente anche la Regione Valle d'Aosta ha intrapreso una strategia multi-coorte, invitando due coorti: le ragazze nel 12° e 16° anno (coorti 1996 e 1992). Negli anni successivi (come già riportato nell'approfondimento 2, [appendice 2](#)) molte regioni hanno intrapreso campagne vaccinali di catch-up. Le ragazze delle coorti secondarie, rispetto al target primario, potrebbero essere state vaccinate dopo il debutto sessuale e quindi il vaccino avrà un'efficacia globale inferiore. Va considerato che tra le coorti vaccinate nel 15° anno o dopo vanno incluse anche le donne che hanno aderito al programma vaccinale al di fuori dell'offerta attiva e gratuita. Infatti, come precedentemente menzionato, in quasi tutte le Regioni la vaccinazione è stata proposta in modalità di co-payment alle fasce d'età non oggetto di offerta attiva e gratuita, presso i Servizi Vaccinali della ASL.

Nei prossimi anni sarà fondamentale provvedere all'analisi tempestiva dei primi dati che i programmi di screening raccoglieranno sulle ragazze vaccinate, per trovarci preparati con protocolli adeguati, quando nel 2021 le prime coorti di ragazze vaccinate nel dodicesimo anno saranno invitate allo screening. Il monitoraggio delle prime coorti vaccinate sottoposte a screening fornirà elementi indispensabili per ragionare sulla definizione del percorso di screening nelle donne vaccinate contro l'HPV, ad esempio per programmare gli intervalli di screening. Come limite dobbiamo considerare che il dato ottenibile sulle ragazze che arriveranno allo screening nel 2016 non è presumibilmente paragonabile a quello che verrà rilevato per le adolescenti vaccinate nel dodicesimo anno, poiché non sappiamo se le ragazze immunizzate dal 15° anno erano positive per HPV16 o 18 prima della vaccinazione. Sarà, quindi, importante approfondire la dinamica delle lesioni e delle infezioni nelle ragazze vaccinate, appartenenti a queste coorti, che al primo screening risulteranno HPV negative.

Il non mutare le politiche di screening in queste coorti permetterebbe di avere dati prospettici di valutazione della prevalenza di lesioni CIN2+ in popolazioni vaccinate.

I dati di prevalenza di infezione e di lesioni all'entrata nello screening non sono applicabili alle donne vaccinate prima dell'inizio dell'attività sessuale neppure utilizzando il test HPV con un protocollo meno aggressivo, come descritto nell'approfondimento 1, [Appendice 2.2](#). Questi dati hanno valore soprattutto al fine di determinare l'età di inizio dello screening. Va peraltro tenuto presente che, una volta individuate le donne con infezione prevalente a 25 anni, le rimanenti sono rappresentative delle donne vaccinate non infette al momento della vaccinazione e quindi, con questo approccio, i loro dati sono utilizzabili per stimare senza bias gli intervalli ottimali di screening nelle vaccinate.

Approfondimento

Per valutare l'opportunità di una modifica del programma di screening e individuare la strategia ottimale di offerta, segue l'approfondimento specifico su:

1. [I registri tumori e il monitoraggio della riduzione dei carcinomi HPV correlati in epoca post-vaccinale](#)

1. [I registri tumori e il monitoraggio della riduzione dei carcinomi HPV correlati in epoca post-vaccinale](#)

La presente analisi, condotta sui dati della Rete nazionale AIRTUM dei Registri tumori, è stata riferita principalmente alle donne in giovane età e al loro rischio di incidenza di lesioni pre-invasive e invasive della cervice uterina. L'incidenza di queste lesioni in donne di età compresa tra i 20 e i 34 anni appare infatti il primo bersaglio del programma di vaccinazione anti-HPV16/18, in atto in Italia da alcuni anni. Il periodo a cui i principali dati sono riferiti è il 2006-2009, caratterizzato da una più ampia copertura e disponibilità attuale dei dati dei Registri tumori italiani (dati ITACAN).

Il tasso di incidenza del carcinoma cervicale nelle donne italiane tra i 20 e 34 anni, nel periodo 2006-2009, mostra valori medi (grezzi) di 1.8 casi x 100.000 anni/persona (a/p). Questa media sottende in realtà valori più alti al variare dell'età, con tassi compresi tra 0.4 x 100.000 a/p (nella classe 20-24 anni) e 5.0 x 100.000 a/p tra i 30 e 34 anni. In quest'ultima classe di età si osserva inoltre un gradiente tra le regioni settentrionali e meridionali del Paese, con tassi di incidenza più alti nelle Regioni del Nord-Ovest (6.0 x 100.000) e progressivamente decrescenti con la latitudine, fino a valori di 3.6 x 100.000 nel Sud-Isole. Queste differenze non raggiungono peraltro la significatività statistica, verosimilmente in rapporto al ristretto numero di casi osservati. L'analisi della mortalità, nelle aree coperte da Registro, segnala per tutto il periodo osservato (2006-2009), nella stessa popolazione (20-34 anni), un totale di 5 decessi per carcinoma cervicale.

L'incidenza per classe di età del carcinoma cervicale inizia a crescere dai 25 anni, per giungere a un massimo tra i 40 e i 55 anni e successivamente assumere andamenti differenziati in rapporto alla presenza di programmi di screening con adeguata copertura e adesione. In particolare l'innalzamento dell'incidenza tra i 20 e i 35 anni è stato, tra il 2006 e il 2009, più marcato nelle Regioni nord-occidentali del Paese e di minore rilevanza al Sud-Isole.

A parità di classe di età, si è osservata una tendenza alla diminuzione dell'incidenza e della mortalità nelle generazioni più giovani: in particolare per le classi di età 25-29 e 30-34 anni le donne nate, rispettivamente, nel 1980 e nel 1975 presentano un rischio di cancro cervicale di circa il 70% rispetto a quanto osservato, per le rispettive classi, nelle donne nate nel 1970 e nel 1965.

In alcune realtà italiane, parallelamente all'inizio del programma di screening, sono state avviate attività di registrazione a più alta risoluzione, comprendenti lesioni pre-invasive e invasive (CIN2+). L'esempio del Registro tumori della provincia di Ferrara, che registra tutte le lesioni cervicali CIN2+ dal 1991, mostra, dal 2003 (III round di screening), una sensibile riduzione dell'incidenza dei carcinomi invasivi per tutte le età, ad eccezione delle ultra-75enni che già all'inizio del programma non appartenevano alla popolazione bersaglio. L'incidenza delle lesioni CIN2 e CIN3 (quest'ultima categoria comprendente i carcinomi in situ) evidenzia un sensibile e costante aumento tra i 20 e i 60 anni di età, fin dal primo round di avvio del programma, con una netta tendenza all'anticipazione diagnostica. In particolare per le lesioni CIN3, l'aumento di incidenza a partire dal 2003, per entità e durata, non sembra spiegabile da semplici ragioni tecniche (aumento della detection rate, introduzione della citologia in fase liquida) correlate all'evoluzione del programma di screening, ma sembra essere un reale aumento di incidenza delle lesioni pre-invasive, verosimilmente in relazione a un aumento del rischio nelle coorti di età più recenti, che proprio l'efficacia del programma ha consentito di individuare e di trattare, evitando un possibile aumento dei carcinomi infiltranti.

Le tendenze temporali dell'incidenza dei carcinomi invasivi mostrano un andamento costante sia nella classe 20-24 anni (in cui i casi incidenti sono comunque rarissimi), sia nella classe 25-29 anni, con l'unica eccezione in quest'ultima delle Regioni italiane del Sud-Isole. La classe di età 30-34 anni mostra una generale e simile tendenza alla diminuzione (da -2.8%/anno del Sud-Isole al -2.1%/anno del Nord-Est), con l'unica eccezione del Centro Italia, che mantiene un'incidenza costante (+0.4%/anno). La tendenza alla riduzione dell'incidenza del carcinoma cervicale, osservata nel Paese per tutte classi di età sembra dunque confermata (con circoscritte eccezioni) a partire dai 30 anni.

I dati dei Registri AIRTUM consentono di stimare per il 2014 l'insorgenza di 2.135 nuovi carcinomi invasivi della cervice uterina in tutto il territorio nazionale, di cui 35 tra i 25 e i 29 anni e complessivamente 125 nella fascia di età 20-34 anni. A seguito della copertura media del 71% su base nazionale (Giambi 2014) della campagna di vaccinazione anti-HPV16/18 (tipi responsabili di circa il 70% dell'incidenza dei carcinomi cervicali) è possibile fin da ora stimare che circa la metà della popolazione femminile che nei prossimi anni entrerà nell'età a maggior rischio di contagio per l'inizio dell'attività sessuale sarà virtualmente protetta dall'insorgenza del carcinoma cervicale. Infatti questo tumore sarà destinato a divenire una patologia ancor più rara di quanto sia già oggi, con evidenti opportunità di una riprogrammazione della prevenzione attraverso una revisione del programma individuale di screening e una riorganizzazione dei centri di assistenza dei casi invasivi incidenti, per assicurare alle pazienti un adeguato know-how clinico.

L'attuale panorama epidemiologico delle neoplasie cervicali evidenzia sempre più l'incidenza di una lesione invasiva come evento sentinella del fallimento del precedente percorso di prevenzione, primaria e secondaria, offerto a ogni singola donna. Il ruolo dei Registri tumori, necessario alla valutazione generale di impatto del programma di screening, diviene ancora più strategico consentendo, per ogni nuovo caso insorgente e ancor più per ogni decesso, la ricostruzione delle criticità di copertura o adesione del programma di screening.

L'estensione e l'adesione alla vaccinazione si propone attualmente come il fattore determinante del rischio di incidenza nel medio-lungo termine della popolazione femminile, sulla base del quale rimodulare il programma di screening nelle donne vaccinate.

Appendice 4

Razionale ed evidenze per la formulazione della Domanda 4

- 4) Quali azioni da programmare da qui al 2021 per rendere operativamente possibile una reale integrazione tra prevenzione primaria e prevenzione secondaria?

Cambiamenti del protocollo necessitano di una raccolta di informazioni preliminari, sia di letteratura internazionale sia di dati locali raccolti dai programmi di screening e vaccinali Italiani.

Approfondimenti

Attività di ricerca da implementare

Gli oggetti rilevanti per la ricerca riguardano essenzialmente l'incidenza di CIN nelle donne vaccinate. Questi studi possono basarsi:

- a) sulla previsione di quanto accadrebbe, eseguita sulla base della distribuzione attuale dei genotipi, facendo assunzioni riguardo all'effetto genotipo-specifico del vaccino, oppure
- b) sull'osservazione diretta in donne vaccinate

Un rilevante oggetto di studio è, inoltre, costituito da protocolli di screening basati sul test HPV per le donne di età inferiore a 30 anni non vaccinate. Questi sarebbero rilevanti per evitare di mantenere uno screening basato sulla citologia solo per queste donne, cosa di difficile gestione. Soprattutto, tali protocolli fornirebbero lo strumento per confrontare donne giovani, vaccinate e non, all'interno di studi di tipo b). Un progetto per la valutazione di un protocollo di questo tipo è stato presentato nell'ambito della Ricerca Finalizzata nazionale 2014 dalle regioni Piemonte e Toscana. Il braccio sperimentale prevede che le donne di 25 anni siano testate per HPV ad alto rischio. Se il test è negativo le donne vengono inviate direttamente a nuovo round di screening a 30 anni. Per le positive al test HPV viene letta la citologia. Se essa è positiva viene consigliata colposcopia. Se è negativa viene consigliata ripetizione della citologia a 28 anni. Se tale citologia è nuovamente negativa la donna viene inviata a screening con HPV a 30 anni, mentre se è positiva viene inviata a colposcopia. Si attende che tale approccio sia almeno altrettanto protettivo di quello attuale basato sulla citologia ma implichi un minore invio in colposcopia e possibilmente una minore sovradiagnosi di lesioni regressive.

- a) Studi di tipo a

Età di inizio

Studi che valutano la distribuzione dei genotipi nelle biopsie di Ca invasivo sotto i 30 anni (v. approfondimento 2, Appendice 2.1).

Intervallo di screening nelle donne vaccinate

Un possibile approccio è la genotipizzazione dei tumori invasivi verificatisi dopo test HPV negativo. Sono da considerare accettabili intervalli che implicano un'incidenza cumulativa di Ca \leq a quella osservata in donne non vaccinate sottoposte a screening citologico ogni 3 anni (procedura raccomandata fino a tempi recentissimi). Al riguardo la base di studio migliore è rappresentata dall'analisi pooled dei trials randomizzati europei (Ronco et al. 2014). Tale analisi aveva permesso di definire che in donne non vaccinate l'incidenza cumulativa di Ca invasivo entro 5.5 anni dopo un test HPV negativo è circa la metà dell'incidenza cumulativa di Ca invasivi entro 3.5 anni dopo una citologia negativa, indicando che nelle non vaccinate con il test HPV è sicuro prolungare l'intervallo da 3 a 5 anni. Sulla base della genotipizzazione è possibile definire l'incidenza cumulativa attesa a diversi intervalli dopo test HPV negativo nelle donne vaccinate e quindi gli intervalli da considerarsi sicuri nelle donne vaccinate. Dato il numero limitato di Ca invasivi dopo test HPV negativo questo implica comunque un certo

marginale di incertezza nelle stime.

Similmente, può essere calcolata l'incidenza cumulativa di CIN di alto grado (hgCIN) attesa dopo un test HPV negativo in donne vaccinate. L'incidenza cumulativa di CIN di alto grado è un indicatore indiretto del rischio di Ca invasivo, tuttavia, dato il maggior numero di casi, sono possibili stime più precise. Soprattutto, eseguire lo screening in popolazioni con una prevalenza molto bassa di hgCIN è inefficiente in termini di procedure non solo primarie ma anche secondarie. Plausibilmente gli intervalli dovrebbero corrispondere a incidenze cumulative di hgCIN inferiori a quelle osservate nelle vaccinate 3.5 anni dopo citologia negativa ma non largamente inferiori a quelle osservate nelle vaccinate entro 5.5 anni dopo un test HPV negativo. A tale scopo è possibile definire una coorte di donne non vaccinate e negative al round precedente di screening con test HPV, identificare le hgCIN trovate allo screening, genotipizzarle e calcolare quale sarebbe stata l'identificazione (DR) di hgCIN escludendo i casi da HPV16/18.

Due punti sono rilevanti:

- (i) è importante includere donne di un range di età ampio, in quanto la DR di hgCIN varia in modo rilevante per età;
- (ii) devono essere definite regole di assegnazione della lesione in caso di presenza di infezioni da tipi diversi.

b) Studi di tipo b

La coorte delle donne vaccinate a 16 anni e che giungerà prossimamente all'età di screening può essere considerata come base per prendere decisioni relative alle coorti vaccinate a 11 anni.

Le donne vaccinate a 16 anni verranno invitate per lo screening a 25 anni. I risultati di tale screening possono essere paragonati con quelli di donne della stessa età, appartenenti a coorti di nascita non invitate alla vaccinazione e sottoposte a screening negli anni precedenti. Questo permette di valutare l'effettiva riduzione della prevalenza di hgCIN a distanza di parecchi anni dopo la vaccinazione, il che è rilevante data la scarsità di studi con follow up di lungo periodo. Deve essere tenuto presente che la riduzione di hgCIN nelle donne vaccinate a 16 anni potrebbe essere inferiore a quella che si verifica tra le donne vaccinate a 11, in quanto nelle prime una proporzione decisamente maggiore di donne potrebbe avere avuto infezioni da HPV16/18 già presenti al momento della vaccinazione e che possono essere progredite nel frattempo ad hgCIN.

Sarebbe certamente molto utile se in alcune aree le donne delle coorti vaccinate a 16 anni, all'età di 25 anni venissero sottoposte a screening con test HPV, utilizzando i protocolli per le giovani discussi in precedenza, e paragonate con coorti di nascita precedenti sottoposte a screening alla stessa età e nello stesso modo.

Ciò permetterebbe anche di:

- 1) valutare l'impatto della vaccinazione sulla prevalenza di infezione;
- 2) valutare il VPP della presenza di HPV16/18 in queste donne per hgCIN (che dovrebbe essere molto alto perché si tratterebbe quasi solo di infezioni presenti da almeno 9 anni) e plausibilmente ottenere stime di riduzione delle hgCIN per le donne vaccinate a 11 anni;
- 3) selezionare un gruppo di donne vaccinate per HPV16/18 e negative per HPV ad alto rischio a 25 anni. Queste ultime costituirebbero la base per valutare la possibilità di prolungamento degli intervalli di screening.

Intervalli di screening

A 30 anni, le donne vaccinate a 16 anni e risultate HPV negative a 25 anni possono essere paragonate alle donne delle coorti non invitate alla vaccinazione risultate HPV negative a 25 anni. Se la DR di hgCIN nelle prime risulta inferiore a quella nelle seconde, l'intervallo di screening può essere prolungato. La coorte di vaccinate a 16 anni può essere ulteriormente seguita dopo questo prolungamento e l'intervallo può essere ulteriormente prolungato paragonando la DR età-specifica preferibilmente con quella della coorte di riferimento non vaccinata e screenata con test HPV a partire dai 25 anni.

Infine nei prossimi anni andrà valutato se i nuovi vaccini che si stanno affacciando (vaccino nonavalente) imporranno di ripensare gli scenari decisionali che sono definiti in questo documento. Il monitoraggio impostato dei tipi di HPV che si presenteranno nelle donne che vengono allo screening aiuterà a valutare il possibile impatto dei nuovi vaccini.

Bibliografia

- Agarossi A, Ferrazzi E, Parazzini F, Perno CF, Ghisoni L. «Prevalence and Type Distribution of High-Risk Human Papillomavirus Infection in Women Undergoing Voluntary Cervical Cancer Screening in Italy». *J Med Virol*. 2009 Mar;81(3):529-35. doi:10.1002/jmv.21347.
- Australian Institute of Health and Welfare. 2013. «Cervical screening in Australia 2010-2011. National Cervical Screening Program». *AIHW Cancer series no. 76*. <http://www.aihw.gov.au/WorkArea/DownloadAsset.aspx?id=60129543399>.
- Baldur-Felskov B, Dehlendorff C, Junge J, Munk C, Kjaer SK. «Incidence of Cervical Lesions in Danish Women before and after Implementation of a National HPV Vaccination Program». *Cancer Causes Control*. 2014 Jul;25(7):915-22. doi:10.1007/s10552-014-0392-4.
- Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. «A review of human carcinogens – Part B: biological agents». *Lancet Oncol*. 2009 Apr;10(4):321-2.
- Brotherton JM¹, Saville AM, May CL, Chappell G, Gertig DM. «Human Papillomavirus Vaccination Is Changing the Epidemiology of High-Grade Cervical Lesions in Australia». *Cancer Causes Control*. 2015 Jun;26(6):953-4. doi:10.1007/s10552-015-0568-6.
- Brown P¹, Brunnhuber K, Chalkidou K, Chalmers I, Clarke M, Fenton M, et al. «How to Formulate Research Recommendations». *BMJ*. 2006 Oct 14;333(7572):804-6. doi:10.1136/bmj.38987.492014.94.
- Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Aldea M, Serrano B, Valencia S, et al. «Human Papillomavirus and Related Diseases in Europe. Summary Report 2015-04-08». *ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre)*. <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/XEX.pdf>.
- Capra G, Giovannelli L, Bellavia C, Migliore MC, Caleca MP, Perino A, et al. «HPV Genotype Prevalence in Cytologically Abnormal Cervical Samples from Women Living in South Italy». *Virus Res*. 2008 May;133(2):195-200. doi:10.1016/j.virusres.2007.12.020.
- Carozzi FM, Tornesello ML, Burroni E, Loquercio G, Carillo G, Angeloni C, et al. «Prevalence of Human Papillomavirus Types in High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia and Cancer in Italy». *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010 Sep;19(9):2389-400. doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-0131.
- Castle PE, Rodríguez AC, Burk RD, Herrero R, Wacholder S, Alfaro M, et al. «Short Term Persistence of Human Papillomavirus and Risk of Cervical Precancer and Cancer: Population Based Cohort Study». *BMJ*. 2009 Jul 28;339:b2569. doi:10.1136/bmj.b2569.
- Castle PE¹, Stoler MH, Wright TC Jr, Sharma A, Wright TL, Behrens CM. «Performance of Carcinogenic Human Papillomavirus (HPV) Testing and HPV16 or HPV18 Genotyping for Cervical Cancer Screening of Women Aged 25 Years and Older: A Subanalysis of the ATHENA Study». *Lancet Oncol*. 2011 Sep;12(9):880-90. doi:10.1016/S1470-2045(11)70188-7.
- Chow EP, Read TR, Wigan R, Donovan B, Chen MY, Bradshaw CS, et al. «Ongoing Decline in Genital Warts among Young Heterosexuals 7 Years after the Australian Human Papillomavirus (HPV) Vaccination Programme». *Sex Transm Infect*. 2015 May;91(3):214-9. doi:10.1136/sextrans-2014-051813.
- Ciotti M, Paba P, Bonifacio D, Di Bonito L, Benedetto A, Favalli C. «Single or Multiple HPV Types in Cervical Cancer and Associated Metastases». *Oncol Rep*. 2006 Jan;15(1):143-8.
- Clifford GM, Smith JS, Aguado T, Franceschi S. «Comparison of HPV Type Distribution in High-Grade Cervical Lesions and Cervical Cancer: A Meta-Analysis». *Br J Cancer*. 2003 Jul 7;89(1):101-5. doi:10.1038/sj.bjc.6601024.
- Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Muñoz N, Franceschi S. «Human Papillomavirus Types in Invasive Cervical Cancer Worldwide: A Meta-Analysis». *Br J Cancer*. 2003 Jan 13;88(1):63-73. doi:10.1038/sj.bjc.6600688.
- Commissione Oncologica Nazionale. 1996. «Proposte operative in tema di prevenzione secondaria del cervicocarcinoma uterino. In: Linee guida elaborate dalla Commissione Oncologica Nazionale, in applicazione di quanto previsto dal Piano Sanitario Nazionale per il triennio 1994-96, relativo all'azione programmata "Prevenzione e cura delle malattie oncologiche, concernenti l'organizzazione della prevenzione e dell'assistenza in oncologia"». *Supplemento Ordinario. n. 127. Gazzetta Ufficiale*.
- De Carvalho N, Teixeira J, Roteli-Martins CM, Naud P, De Borja P, Zahaf T, et al. «Sustained Efficacy and Immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine up to 7.3 Years in Young Adult Women». *Vaccine*. 2010 Aug 31;28(38):6247-55. doi:10.1016/j.vaccine.2010.07.007.

- Deleré Y, Wichmann O, Klug SJ, van der Sande M, Terhardt M, Zepp F, Harder T. «The Efficacy and Duration of Vaccine Protection against Human Papillomavirus: A Systematic Review and Meta-Analysis». *Dtsch Arztebl Int.* 2014 Sep 1;111(35-36):584-91. doi:10.3238/arztebl.2014.0584.
- Del Mistro A, Salamanca HF, Trevisan R, Bertorelle R, Parenti A, Bonoldi E, et al. «Human Papillomavirus Typing of Invasive Cervical Cancers in Italy». *Infect Agent Cancer.* 2006 Dec 27;1:9. doi:10.1186/1750-9378-1-9.
- de Sanjose S, Alemany L, Tous S, Bosch FX; HPV RIS TT Study Group. «HPV types in early-onset cervical cancer – Authors' reply». *Lancet Oncol.* 2011 Feb; 12(2):117-18.
- de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. «Human Papillomavirus Genotype Attribution in Invasive Cervical Cancer: A Retrospective Cross-Sectional Worldwide Study». *Lancet Oncol.* 2010 Nov;11(11):1048-56. doi:10.1016/S1470-2045(10)70230-8.
- Dobson SR, McNeil S, Dionne M, Dawar M, Ogilvie G, Krajden M, et al. «Immunogenicity of 2 Doses of HPV Vaccine in Younger Adolescents vs 3 Doses in Young Women: A Randomized Clinical Trial». *JAMA.* 2013 May 1;309(17):1793-802. doi:10.1001/jama.2013.1625.
- Donati S, Giambi C, Declich S, Salmaso S, Filia A, Ciofi degli Atti ML. «Knowledge, Attitude and Practice in Primary and Secondary Cervical Cancer Prevention among Young Adult Italian Women». *Vaccine.* 2012 Mar 9;30(12):2075-82. doi:10.1016/j.vaccine.2012.01.057.
- Drolet M, Bénard É, Boily MC, Ali H, Baandrup L, Bauer H, et al. «Population-Level Impact and Herd Effects Following Human Papillomavirus Vaccination Programmes: A Systematic Review and Meta-Analysis». *Lancet Infect Dis.* 2015 May;15(5):565-80. doi:10.1016/S1473-3099(14)71073-4.
- Einstein MH, Takacs P, Chatterjee A, Sperling RS, Chakhtoura N, Blatter MM, et al. «Comparison of Long-Term Immunogenicity and Safety of Human Papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine and HPV-6/11/16/18 Vaccine in Healthy Women Aged 18-45 Years: End-of-Study Analysis of a Phase III Randomized Trial». *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(12):3435-45. doi:10.4161/hv.36121.
- European Commission. 2015a. «Commission implementing decision amending the marketing authorisation granted by Decision C(2006)4281 for “Gardasil - Human Papillomavirus Vaccine [Types 6, 11, 16, 18] (Recombinant, adsorbed)”, a medicinal product for human use. - Annex 1». http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_Product_Information/human/000703/WC500021142.pdf.
- European Commission. 2015b. «Commission implementing decision amending the marketing authorisation granted by Decision C(2007)4440 for “Cervarix - Human PapillomaVirus-16 and Human Papilloma Virus 18 L1 proteins”, a medicinal product for human use - Annex I». http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20151210133701/anx_133701_en.pdf.
- Ferris D, Samakoses R, Block SL, Lazcano-Ponce E, Restrepo JA, Reisinger KS, et al. 2014. «Long-term Study of a Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine». *Pediatrics.* 2014 Sep;134(3):e657-65. doi:10.1542/peds.2013-4144.
- Franco EL, Mahmud SM, Tota J, Ferenczy A, Coutlée F. «The Expected Impact of HPV Vaccination on the Accuracy of Cervical Cancer Screening: The Need for a Paradigm Change». *Arch Med Res.* 2009 Aug;40(6):478-85. doi:10.1016/j.arcmed.2009.06.003.
- Gargiulo F, De Francesco MA, Schreiber C, Ciravolo G, Salinaro F, Valloncini B, et al. «Prevalence and Distribution of Single and Multiple HPV Infections in Cytologically Abnormal Cervical Samples from Italian Women». *Virus Res.* 2007 May;125(2):176-82. doi:10.1016/j.virusres.2006.12.017.
- Garzetti GG, Ciavattini A, Lucarini G, Goteri G, Menso S, De Nictolis M, et al. «The Role of Human Papillomavirus DNAs in Cervical Carcinoma and Risk of Lymph Node Metastasis: Association with 72-Kilodalton Metalloproteinase Immunostaining». *Cancer.* 1998 Mar 1;82(5):886-92.
- Giambi C. 2014. «Stato di avanzamento della campagna vaccinale per l'HPV: dati di copertura vaccinale al 31/12/2014 – Rapporto semestrale (dati aggiornati di tutte le Regioni)». *Reparto di Epidemiologia di Malattie Infettive, Istituto Superiore di Sanità.* http://www.epicentro.iss.it/problemi/hpv/pdf/Aggiornamento_HP_V_31122014Completo.pdf.
- Giambi C, Del Manso M, De Mei B, D'Ancona F, Giovanelli I, Cattaneo C; Gruppo di lavoro VALORE. 2013. «Progetto VALORE (VALutazione LOcale e REgionale delle campagne di vaccinazione contro l'HPV): favorire l'adesione consapevole alla vaccinazione.». *Istituto Superiore di Sanità. Rapporti ISTISAN 13/47.* http://www.iss.it/binary/publ/cont/13_47_web.pdf.

- Giorgi Rossi P, Bisanzio S, Paganini I, Di Iasi A, Angeloni C, Scalisi A, et al. «Prevalence of HPV High and Low Risk Types in Cervical Samples from the Italian General Population: A Population Based Study». *BMC Infect Dis*. 2010 Jul 20;10:214. doi:10.1186/1471-2334-10-214.
- Giorgi Rossi P, Chini F, Borgia P, Guasticchi G, Carozzi FM, Confortini M, et al; Gruppo di lavoro HPV Prevalenza. «[Human Papilloma Virus (HPV), cervical cancer incidence and screening uptake: differences among Northern, Central and Southern Italy]». *Epidemiol Prev*. 2012 Mar-Apr;36(2):108-19.
- Giorgi Rossi P, Ronco G. «HPV Types in Early-Onset Cervical Cancer». *Lancet Oncol*. 2011 Feb;12(2):117; author reply 117-8. doi:10.1016/S1470-2045(11)70015-8.
- Giorgi Rossi P, Sideri M, Carozzi FM, Vocaturo A, Buonaguro FM, Tornesello ML, et al. «HPV Type Distribution in Invasive Cervical Cancers in Italy: Pooled Analysis of Three Large Studies». *Infect Agent Cancer*. 2012 Oct 12;7(1):26. doi:10.1186/1750-9378-7-26.
- GlaxoSmithKline Vaccine HPV-007 Study Group, Romanowski B, de Borja PC, Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, et al. «Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years». *Lancet*. 2009 Dec 12;374(9706):1975-85. doi:10.1016/S0140-6736(09)61567-1.
- Guan P, Clifford GM, Franceschi S. «Human Papillomavirus Types in Glandular Lesions of the Cervix: A Meta-Analysis of Published Studies». *Int J Cancer*. 2013 Jan 1;132(1):248-50. doi:10.1002/ijc.27663.
- Guan P, Howell-Jones R, Li N, Bruni L, de Sanjosé S, Franceschi S, et al. «Human Papillomavirus Types in 115,789 HPV-Positive Women: A Meta-Analysis from Cervical Infection to Cancer». *Int J Cancer*. 2012 Nov 15;131(10):2349-59. doi:10.1002/ijc.27485.
- Harper DM. «Impact of Vaccination with Cervarix (trade Mark) on Subsequent HPV-16/18 Infection and Cervical Disease in Women 15-25 Years of Age». *Gynecol Oncol*. 2008 Sep;110(3 Suppl 1):S11-7. doi:10.1016/j.ygyno.2008.06.029.
- Intesa tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano. 2015. «Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2012-2014. Intesa ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n°131». http://www.statoregioni.it/Documenti/DOC_035260_54%20csr%20punto%204.pdf.
- Intesa tra il Governo, le Regioni e le Province autonome. 2007. «Strategie per l'offerta attiva del vaccino contro l'infezione da HPV in Italia». http://www.statoregioni.it/Documenti/DOC_016696_264%20csr.pdf.
- Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, et al. «A 9-Valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women». *N Engl J Med*. 2015 Feb 19;372(8):711-23. doi:10.1056/NEJMoa1405044.
- Kavanagh K, Pollock KG, Potts A, Love J, Cuschieri K, Cubie H, et al. «Introduction and Sustained High Coverage of the HPV Bivalent Vaccine Leads to a Reduction in Prevalence of HPV 16/18 and Closely Related HPV Types». *Br J Cancer*. 2014 May 27;110(11):2804-11. doi:10.1038/bjc.2014.198.
- Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, et al. «The Elevated 10-Year Risk of Cervical Precancer and Cancer in Women with Human Papillomavirus (HPV) Type 16 or 18 and the Possible Utility of Type-Specific HPV Testing in Clinical Practice». *J Natl Cancer Inst*. 2005 Jul 20;97(14):1072-9. doi:10.1093/jnci/dji187.
- Kjær SK, Frederiksen K, Munk C, Iftner T. «Long-Term Absolute Risk of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 3 or Worse Following Human Papillomavirus Infection: Role of Persistence». *J Natl Cancer Inst*. 2010 Oct 6;102(19):1478-88. doi:10.1093/jnci/djq356.
- Kreimer AR, Struyf F, Del Rosario-Raymundo MR, Hildesheim A, Skinner SR, Wacholder S, et al; Costa Rica Vaccine Trial and PATRICIA study groups. «Efficacy of Fewer than Three Doses of an HPV-16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine: Combined Analysis of Data from the Costa Rica Vaccine and PATRICIA Trials». *Lancet Oncol*. 2015 Jul;16(7):775-86. doi:10.1016/S1470-2045(15)00047-9.
- Laconi S, Greco M, Milia G, Pellegrini-Bettoli P, Pani P, Laconi E, et al. «[Simultaneous detection and typing of human papillomavirus in cervical biopsies using PCR-reverse hybridization]». *Pathologica*. 2000 Dec;92(6):524-9.
- Lehtinen M, Dillner J. «Clinical Trials of Human Papillomavirus Vaccines and beyond». *Nat Rev Clin Oncol*. 2013 Jul;10(7):400-10. doi:10.1038/nrclinonc.2013.84.
- Lillo F, Galli L, Lodini S, Taccagni G, Ferrari A, Origoni M. «Extrasional Detection and Load of Human Papillomavirus DNA: A Possible Marker of Preclinical Tumor Spread in Cervical Cancer». *J Low Genit Tract Dis*. 2008 Jul;12(3):204-9. doi:10.1097/LGT.0b013e318161429e.

- Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJ, Clifford GM. «Human Papillomavirus Type Distribution in 30,848 Invasive Cervical Cancers Worldwide: Variation by Geographical Region, Histological Type and Year of Publication». *Int J Cancer*. 2011 Feb 15;128(4):927-35. doi:10.1002/ijc.25396.
- Lipsitch M. «Bacterial Vaccines and Serotype Replacement: Lessons from Haemophilus Influenzae and Prospects for Streptococcus Pneumoniae». *Emerg Infect Dis*. 1999 May-Jun;5(3):336-45. doi:10.3201/eid0503.990304.
- Lu B, Kumar A, Castellsagué X, Giuliano AR. «Efficacy and Safety of Prophylactic Vaccines against Cervical HPV Infection and Diseases among Women: A Systematic Review & Meta-Analysis». *BMC Infect Dis*. 2011 Jan 12;11:13. doi:10.1186/1471-2334-11-13.
- Luna J, Plata M, Gonzalez M, Correa A, Maldonado I, Nossa C, et al. «Long-Term Follow-up Observation of the Safety, Immunogenicity, and Effectiveness of Gardasil™ in Adult Women». *PLoS One*. 2013 Dec 31;8(12):e83431. doi:10.1371/journal.pone.0083431.
- Mariani L, Monfulleda N, Alemany L, Vizza E, Marandino F, Vocaturo A, et al. «Human Papillomavirus Prevalence and Type-Specific Relative Contribution in Invasive Cervical Cancer Specimens from Italy». *BMC Cancer*. 2010 Jun 4;10:259. doi:10.1186/1471-2407-10-259.
- Ministero della Salute. Direzione Generale della prevenzione. Screening Oncologici. 2006. «Raccomandazioni per la pianificazione e l'esecuzione degli screening di popolazione per la prevenzione del cancro della mammella, del cancro, della cervice uterina e del cancro del colon retto.» Roma.
- Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, Teixeira JC, de Borba PC, Sanchez N, et al. «Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine». *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(8):2147-62. doi:10.4161/hv.29532.
- Olsson SE, Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Malm C, et al. «Induction of Immune Memory Following Administration of a Prophylactic Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) Types 6/11/16/18 L1 Virus-like Particle (VLP) Vaccine». *Vaccine*. 2007 Jun 21;25(26):4931-9. doi:10.1016/j.vaccine.2007.03.049.
- Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, et al. «Efficacy of a Prophylactic Adjuvanted Bivalent L1 Virus-like-Particle Vaccine against Infection with Human Papillomavirus Types 16 and 18 in Young Women: An Interim Analysis of a Phase III Double-Blind, Randomised Controlled Trial». *Lancet*. 2007 Jun 30;369(9580):2161-70. doi:10.1016/S0140-6736(07)60946-5.
- Palmroth J, Merikukka M, Paavonen J, Apter D, Eriksson T, Natunen K, et al. «Occurrence of Vaccine and Non-Vaccine Human Papillomavirus Types in Adolescent Finnish Females 4 Years Post-Vaccination». *Int J Cancer*. 2012 Dec 15;131(12):2832-8. doi:10.1002/ijc.27586.
- Pollock KG, Kavanagh K, Potts A, Love J, Cuschieri K, Cubie H, et al. «Reduction of Low- and High-Grade Cervical Abnormalities Associated with High Uptake of the HPV Bivalent Vaccine in Scotland». *Br J Cancer*. 2014 Oct 28;111(9):1824-30. doi:10.1038/bjc.2014.479.
- Rolla M, Berretta R, Patrelli TS, Merisio C, Gramellini D, Fadda GM, et al. «A Perspective Study on Correlation between HPV DNA and Lymph Nodes in Surgically Treated Cervical Carcinoma Patients. Preliminary Data». *Eur J Gynaecol Oncol*. 2009;30(5):557-61.
- Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson L, Peters K, Dionne M, Behre U, et al. «Sustained immunogenicity of the HPV-16/28 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose schedule in adolescent girls: 5-year clinical data and modelling predictions». *In Abstract 177, OS11*. Dublin. <http://cmoffice.kenes.com/cddemo/data/HtmlApp/main.html>
- Romanowski B. «Long Term Protection against Cervical Infection with the Human Papillomavirus: Review of Currently Available Vaccines». *Hum Vaccin*. 2011 Feb;7(2):161-9.
- Ronco G, Biggeri A, Confortini M, Naldoni C, Segnan N, Sideri M, et al. «[Health technology assessment report: HPV DNA based primary screening for cervical cancer precursors]». *Epidemiol Prev*. 2012 May-Aug;36(3-4 Suppl 1):e1-72.
- Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, et al. «Efficacy of HPV-Based Screening for Prevention of Invasive Cervical Cancer: Follow-up of Four European Randomised Controlled Trials». *Lancet*. 2014 Feb 8;383(9916):524-32. doi:10.1016/S0140-6736(13)62218-7.
- Roteli-Martins CM, Naud P, De Borba P, Teixeira JC, De Carvalho NS, Zahaf T, et al. «Sustained Immunogenicity and Efficacy of the HPV-16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine: Up to 8.4 Years of Follow-Up». *Hum Vaccin Immunother*. 2012 Mar;8(3):390-7. doi:10.4161/hv.18865.
- Sandø N, Kofoed K, Zachariae C, Fouchard J. «A Reduced National Incidence of Anogenital Warts in Young Danish Men and Women after Introduction of a National Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccination

- Programme for Young Women--an Ecological Study». *Acta Derm Venereol.* 2014 May;94(3):288-92. doi:10.2340/00015555-1721.
- Sandri MT, Riggio D, Salvatici M, Passerini R, Zorzino L, Boveri S, et al. «Typing of Human Papillomavirus in Women with Cervical Lesions: Prevalence and Distribution of Different Genotypes». *J Med Virol.* 2009 Feb;81(2):271-7. doi:10.1002/jmv.21382.
- Schiffman M, Glass AG, Wentzensen N, Rush BB, Castle PE, Scott DR, et al. «A Long-Term Prospective Study of Type-Specific Human Papillomavirus Infection and Risk of Cervical Neoplasia among 20,000 Women in the Portland Kaiser Cohort Study». *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011 Jul;20(7):1398-409. doi:10.1158/1055-9965.EPI-11-0206.
- Schwarz T, Spaczynski M, Kaufmann A, Wysocki J, Gałaj A, Schulze K, et al. «Persistence of Immune Responses to the HPV-16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine in Women Aged 15-55 Years and First-Time Modelling of Antibody Responses in Mature Women: Results from an Open-Label 6-Year Follow-up Study». *BJOG.* 2015 Jan;122(1):107-18. doi:10.1111/1471-0528.13070.
- Serraino D, Gini A, Taborelli M, Ronco G, Giorgi-Rossi P, Zappa M, et al. «Changes in Cervical Cancer Incidence Following the Introduction of Organized Screening in Italy». *Prev Med.* 2015 Jun;75:56-63. doi:10.1016/j.ypmed.2015.01.034.
- Sideri M, Cristoforoni P, Casadio C, Boveri S, Igdbashian S, Schmitt M, et al. «Distribution of Human Papillomavirus Genotypes in Invasive Cervical Cancer in Italy: A Representative, Single Institution Case Series». *Vaccine.* 2009 May 29;27 Suppl 1:A30-3. doi:10.1016/j.vaccine.2008.12.028.
- Skinner SR, Szarewski A, Romanowski B, Garland SM, Lazcano-Ponce E, Salmerón J, et al. «Efficacy, Safety, and Immunogenicity of the Human Papillomavirus 16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine in Women Older than 25 Years: 4-Year Interim Follow-up of the Phase 3, Double-Blind, Randomised Controlled VIVIANE Study». *Lancet.* 2014 Dec 20;384(9961):2213-27. doi:10.1016/S0140-6736(14)60920-X.
- Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, et al. «Human Papillomavirus Type Distribution in Invasive Cervical Cancer and High-Grade Cervical Lesions: A Meta-Analysis Update». *International Journal of Cancer* 121 (3): 621-32. doi:10.1002/ijc.22527.
- Spinillo Arsenio, Barbara Gardella, Marianna Roccio, Paola Alberizzi, Enrico Maria Silini, e Barbara Dal Bello. 2014. «Untypable Human Papillomavirus Infection and Risk of Cervical Intraepithelial Neoplasia among Women with Abnormal Cervical Cytology». *Int J Cancer.* 2007 Aug 1;121(3):621-32. doi:10.1002/jmv.23938.
- Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM, Skinner SR, Cummins E, Liu B, et al. «Fall in Human Papillomavirus Prevalence Following a National Vaccination Program». *J Infect Dis.* 2012 Dec 1;206(11):1645-51. doi:10.1093/infdis/jis590.
- Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM, Skinner SR, Liu B, Bateson D, et al. «Assessment of Herd Immunity and Cross-Protection after a Human Papillomavirus Vaccination Programme in Australia: A Repeat Cross-Sectional Study». *Lancet Infect Dis.* 2014 Oct;14(10):958-66. doi:10.1016/S1473-3099(14)70841-2.
- The FUTURE II Study Group. «Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent High-Grade Cervical Lesions». *N Engl J Med.* 2007 May 10;356(19):1915-27. doi:10.1056/NEJMoa061741.
- Thomsen LT, Frederiksen K, Munk C, Junge J, Iftner T, Kjaer SK, et al. «Long-Term Risk of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 3 or Worse according to High-Risk Human Papillomavirus Genotype and Semi-Quantitative Viral Load among 33,288 Women with Normal Cervical Cytology». *Int J Cancer.* 2015 Jul 1;137(1):193-203. doi:10.1002/ijc.29374.
- Tornesello ML, Duraturo ML, Botti G, Greggi S, Piccoli R, De Palo G; Italian HPV Working Group. «Prevalence of Alpha-Papillomavirus Genotypes in Cervical Squamous Intraepithelial Lesions and Invasive Cervical Carcinoma in the Italian Population». *J Med Virol.* 2006 Dec;78(12):1663-72. doi:10.1002/jmv.20752.
- Tornesello ML, Losito S, Benincasa G, Fulciniti F, Botti G, Greggi S, et al. «Human Papillomavirus (HPV) Genotypes and HPV16 Variants and Risk of Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma of the Cervix». *Gynecol Oncol.* 2011 Apr;121(1):32-42. doi:10.1016/j.ygyno.2010.12.005.
- Tota J, Mahmud SM, Ferenczy A, Coutlée F, Franco EL. «Promising Strategies for Cervical Cancer Screening in the Post-Human Papillomavirus Vaccination Era». *Sex Health.* 2010 Sep;7(3):376-82 doi:10.1071/SH10022.
- Venturoli S, Ambretti S, Cricca M, Leo E, Costa S, Musiani M, et al. «Correlation of High-Risk Human Papillomavirus Genotypes Persistence and Risk of Residual or Recurrent Cervical Disease after Surgical Treatment». *J Med Virol.* 2008 Aug;80(8):1434-40. doi:10.1002/jmv.21198.

- Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen OE, et al. «High Sustained Efficacy of a Prophylactic Quadrivalent Human Papillomavirus Types 6/11/16/18 L1 Virus-like Particle Vaccine through 5 Years of Follow-Up.» *Br J Cancer*. 2006 Dec 4;95(11):1459-66.doi:10.1038/sj.bjc.6603469.
- Voglino G, Poso F, Privitera S, Parisio F, Ghiringhello B, Gordini G, et al. «[The role of human papillomavirus in cyto-histological practice: distribution and prevalence of high-risk strains (16, 18, 31, 33, and 35) in intraepithelial lesions and neoplasia of the uterine cervix]». *Pathologica*. 2000 Dec;92(6):516-23.
- von Karsa L, Arbyn M, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, et al. «European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination». *Papillomavirus Research* 2015 Dec;1:22-31. doi:10.1016/j.pvr.2015.06.006.
- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. «Human Papillomavirus Is a Necessary Cause of Invasive Cervical Cancer Worldwide». *J Pathol*. 1999 Sep;189(1):12-9. doi:10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1<12:AID-PATH431>3.0.CO;2-F.
- WHO/RHR. 2006. «Preparing for the introduction of HPV vaccines: policy and programme guidance for countries» http://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/RHR_06.11/en/.
- Zerbini M, Venturoli S, Cricca M, Gallinella G, De Simone P, Costa S, et al. «Distribution and Viral Load of Type Specific HPVs in Different Cervical Lesions as Detected by PCR-ELISA». *J Clin Pathol*. 2001 May;54(5):377-80.