



Rapporti

ISTISAN

10/25



Workshop
La prevenzione dell'infezione
da papilloma virus umano in Italia



Roma, 28 settembre 2009



ISSN 1123-3117

ATTI
A cura di
C. Giambi e S. De Santis

www.iss.it

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

Workshop
La prevenzione dell'infezione
da papilloma virus umano in Italia

Roma, 28 settembre 2009

ATTI

A cura di
Cristina Giambi e Simona De Santis

*Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute,
Istituto Superiore di Sanità, Roma*

ISSN 1123-3117

Rapporti ISTISAN

10/25

Istituto Superiore di Sanità

Workshop. La prevenzione dell'infezione da papilloma virus umano in Italia. Roma, 28 settembre 2009. Atti.

A cura di Cristina Giambi e Simona De Santis

2010, ii, 88 p. Rapporti ISTISAN 10/25

Per la prevenzione primaria e secondaria del tumore del collo dell'utero sono disponibili due nuovi presidi: la vaccinazione anti-HPV e il test per rilevare il DNA virale in campioni citologici della cervice uterina. Molte sono le attività di ricerca condotte a livello nazionale e internazionale su questa tematica. Al fine di fare il punto della ricerca italiana sulla prevenzione del cervicocarcinoma, il Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute dell'Istituto Superiore di Sanità ha organizzato un workshop dedicato alla "Prevenzione dell'infezione da papilloma virus umano in Italia". Questo rapporto contiene i principali contributi presentati al workshop, che si è svolto il 28 settembre 2009 a Roma. Obiettivo primario della giornata era informare i professionisti sanitari del settore sui progetti di ricerca su HPV e cervicocarcinoma finanziati dal Ministero della Salute e, ove disponibili, presentarne i risultati, nonché raccogliere i contributi delle principali istituzioni e gruppi di lavoro che si occupano di papilloma virus umano in Italia.

Parole chiave: Papilloma virus umano, Carcinoma della cervice uterina, Vaccinazione anti-HPV, Test HPV

Istituto Superiore di Sanità

Workshop. Prevention of human papilloma virus infection in Italy. Rome, September 28, 2009. Proceedings.

Edited by Cristina Giambi and Simona De Santis

2010, ii, 88 p. Rapporti ISTISAN 10/25 (in Italian)

Two new tools for primary and secondary prevention of the cervical cancer are available: the HPV vaccination and the test for viral DNA detection in cytological cervical samples. Many research activities are being carried out at national and international level in this field. In order to describe the state of the art of the Italian research on cervical cancer prevention, the National Centre of Epidemiology, Surveillance and Health Promotion of the Istituto Superiore di Sanità organized a specific workshop "Prevention of human papilloma virus infection in Italy". The report includes the main contributions of the speakers of the workshop, which occurred on 28 September 2009 in Rome. Primary objective of the event was to inform the health care operators working on human papilloma virus about the projects on cervical cancer prevention funded by the Italian Ministry of Health, show the results, when available, and collect the contributions of the main institutions and groups working on human papilloma virus in Italy.

Key words: Human papilloma virus, Cervical cancer, HPV vaccination, HPV test

Ringraziamo il Ministero della Salute che ha dato spazio e attenzione alla prevenzione del cervicocarcinoma, finanziando molte attività di ricerca applicata. Molti di questi progetti hanno coinvolto Aziende Sanitarie Locali distribuite sul territorio nazionale; pertanto un particolare riconoscimento va a tutto il personale che ha partecipato senza la cui collaborazione tali progetti non sarebbero stati condotti e importanti risultati non sarebbero stati raggiunti.

Per informazioni su questo documento scrivere a: cristina.giambi@iss.it.

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it.

Citare questo documento come segue:

Giambi C, De Santis S. (Ed.). *Workshop. La prevenzione dell'infezione da papilloma virus umano in Italia. Roma, 28 settembre 2009. Atti.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2010. (Rapporti ISTISAN 10/25).

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: *Enrico Garaci*
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Redazione: *Paola De Castro, Sara Modigliani e Sandra Salinetti*
La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.

© Istituto Superiore di Sanità 2010

INDICE

Introduzione	1
Stime di incidenza e mortalità per cervico-carcinoma in Italia	4
Introduzione	4
Materiali e Metodi.....	4
Dati di popolazione e mortalità	4
Dati di sopravvivenza relativa	5
Metodi	5
Correzione della mortalità ufficiale.....	5
Stime di sopravvivenza relativa.....	6
Stime di incidenza con la metodologia MIAMOD.....	6
Risultati.....	6
Discussione	9
Bibliografia.....	10
PREGIO: obiettivi e metodi del progetto	12
Introduzione.....	12
Metodi.....	13
Partecipazione al progetto.....	15
Bibliografia.....	16
PREGIO: indagine CAP sulle opportunità di prevenzione primaria e secondaria del carcinoma della cervice uterina	17
Introduzione.....	17
Metodi.....	18
Risultati.....	19
Le caratteristiche del campione.....	19
Le conoscenze circa la prevenzione del carcinoma della cervice.....	20
Aspettative e attitudini riguardo le malattie a trasmissione sessuale e l'infezione da HPV	22
Discussione	23
Bibliografia.....	25
PREGIO: prevalenza e tipizzazioni delle infezioni da tipi oncogeni di HPV in donne di età 18-26 anni	26
Introduzione.....	26
Metodi.....	27
Test molecolari.....	28
Risultati.....	28
Prevalenza Infezioni HPV-HR	28
Distribuzione dei tipi virali.....	30
Controllo di qualità dei test molecolari	31
Discussione	31
Bibliografia.....	32
PREGIO: adesione all'offerta del vaccino contro l'HPV in donne di 18-26 anni (risultati preliminari)	34
Introduzione.....	34
Metodi.....	35
Risultati preliminari	36
Discussione	39
Bibliografia.....	40

Studio multicentrico sulla prevalenza di infezioni da HPV in Italia	42
Introduzione.....	42
Studio prospettico.....	42
Materiali e Metodi.....	43
Risultati.....	44
Discussione.....	46
Studio retrospettivo.....	46
Materiali e metodi.....	47
Risultati.....	47
Discussione.....	49
Bibliografia.....	50
Nuove strategie per la prevenzione del tumore della cervice uterina: un'analisi costo-efficacia	53
Introduzione.....	53
Materiali e metodi.....	53
Scenari.....	54
Risultati.....	55
Discussione.....	58
Valutazione delle strategie preventive per le donne non vaccinate.....	58
Valutazione delle strategie preventive per le donne vaccinate.....	58
Bibliografia.....	59
Strategie e coperture vaccinali per HPV nelle regioni	62
Premessa.....	62
Ricognizione delle decisioni regionali sulla campagna vaccinale HPV 16-18.....	62
Avanzamento della campagna vaccinale HPV nelle Regioni italiane.....	63
Coperture vaccinali HPV nella Regione Emilia-Romagna.....	66
Considerazioni e conclusioni.....	68
Bibliografia.....	68
Attività di farmacovigilanza sulla vaccinazione anti-HPV	70
Segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccini HPV in Italia.....	70
Segnalazioni di sospette reazioni avverse al vaccino Gardasil.....	72
Segnalazioni di sospette reazioni avverse al vaccino Cervarix.....	73
Esempio di valutazione di reazioni avverse: Gardasil e reazioni demielinizzanti.....	75
Altre attività per il monitoraggio della sicurezza.....	75
Bibliografia.....	76
Piano Nazionale Screening: coordinamento dei programmi di prevenzione oncologica e delle attività di ricerca applicata	77
Contesto.....	77
Razionale: la genesi della conoscenza come elemento di sistema.....	80
Metodo.....	80
Risultati.....	82
Aree tematiche.....	82
Studi finanziati dal Ministero.....	83
Considerazioni conclusive.....	86
Bibliografia.....	87

INTRODUZIONE

Il carcinoma della cervice uterina è il primo cancro ad essere riconosciuto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come totalmente riconducibile a un'infezione. L'ipotesi di una correlazione tra infezione genitale da Papillomavirus umano (HPV) e neoplasia cervicale è stata formulata per la prima volta agli inizi degli anni '80 dal virologo tedesco Harold zur Hausen e confermata da numerose evidenze molecolari ed epidemiologiche nel corso degli anni successivi. Grazie all'introduzione di tecniche di biologia molecolare si è dimostrata la presenza del DNA dell'HPV nella quasi totalità dei carcinomi della cervice uterina, permettendo di definire il ruolo causale e necessario di alcuni tipi di HPV nella carcinogenesi del cervicocarcinoma.

Ad oggi sono stati identificati oltre 100 genotipi di HPV che infettano l'uomo e, tra questi, circa 40 sono risultati associati a patologie del tratto ano-genitale, sia benigne che maligne. La prevalenza dell'HPV è elevata in soggetti sessualmente attivi e i tipi di HPV sono stati classificati in tipi a basso e alto rischio oncogeno sulla base del rischio dell'infezione virale di evolvere in cervicocarcinoma. Studi condotti su campioni provenienti da tutto il mondo concordano nel ritenere i tipi oncogeni di HPV 16 e 18 responsabili del 70% dei casi di tumore del collo dell'utero.

Il riconoscimento dell'associazione causale tra HPV e cervicocarcinoma ha aperto nuovi fronti per il miglioramento delle metodologie di screening per il tumore del collo dell'utero e la prevenzione della neoplasia mediante vaccini contro l'HPV.

Dagli anni '80 ad oggi, infatti, la ricerca in tema di HPV e cervicocarcinoma si è intensificata. Il numero di studi epidemiologici su infezione da HPV e progressione verso la carcinogenesi è aumentato. Numerosi sforzi sono stati fatti per migliorare le metodiche diagnostiche utilizzate per l'identificazione del DNA virale dell'HPV nei campioni citologici (test HPV) e la genotipizzazione. A questo si aggiungono le intense attività per la messa a punto di vaccini preventivi contro i tipi di HPV più frequentemente riscontrati nelle lesioni invasive e pre-invasive della cervice uterina.

Al momento in Italia sono disponibili due vaccini preventivi contro l'HPV: un vaccino quadrivalente e un vaccino bivalente, autorizzati nell'Unione Europea a settembre 2006 e settembre 2007 rispettivamente.

I due vaccini sono indicati per la prevenzione delle infezioni e delle forme pre-invasive e invasive del carcinoma della cervice uterina correlate a HPV 16 e 18; inoltre, il vaccino quadrivalente è attivo anche verso HPV 6 e 11, responsabili di circa il 90% dei condilomi genitali. I dati disponibili riportano un'efficacia clinica nei confronti di HPV 16 e 18 estremamente elevata nelle donne che non sono state ancora infettate da questi due tipi.

Per tale motivo e secondo le indicazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, in Italia la vaccinazione è raccomandata, come target primario, alle ragazze nel dodicesimo anno di vita dal 2007. In alcune Regioni l'offerta attiva è stata estesa ad altre coorti di nascita.

L'investimento nella prevenzione primaria produrrà i suoi effetti sul lungo periodo e al momento non dovrà interferire con i correnti programmi di screening citologico; a lungo termine dovranno invece essere valutate le migliori strategie di integrazione della prevenzione primaria e secondaria.

Sono ancora molti gli aspetti su cui è necessario raccogliere ulteriori informazioni quali l'efficacia, l'immunogenicità e la sicurezza a lungo termine del vaccino, l'efficacia del vaccino in fasce di età diverse dal target primario, la vaccinazione della popolazione maschile, nonché la

cross-protezione e il possibile rimpiazzo dei tipi, cioè la possibilità che la nicchia ecologica lasciata vuota dai tipi contenuti nel vaccino sia acquisita da altri tipi oncogeni emergenti.

Non va dimenticata l'importanza di valutazioni di tipo economico alla luce dei due nuovi presidi disponibili, considerando le diverse strategie vaccinali e l'introduzione del test HPV candidato a sostituire il Pap test nella prevenzione secondaria della neoplasia del collo dell'utero. Inoltre la diffusione dei laboratori che eseguono il test HPV, al momento ancora confinato in ambiti ristretti e controllati, rende necessario un programma di assicurazione di qualità per uniformare le procedure tra laboratori e per monitorare e confermare l'accuratezza dei risultati.

Alla luce di queste considerazioni, è evidente che la ricerca in tema di prevenzione del cervicocarcinoma ha bisogno della collaborazione di professionisti e istituzioni con competenze ed esperienze molto varie, che tengano conto delle conoscenze in continua evoluzione su molteplici aspetti fortemente connessi tra loro, quali la storia naturale dell'infezione, le pratiche di screening, i test diagnostici e la produzione di nuovi vaccini.

Oltretutto eventuali cambiamenti delle pratiche preventive devono essere condivisi sia con i professionisti sanitari che con la popolazione generale, non soltanto femminile, ancora di più per una tematica così sensibile. Pertanto attività educazionali mirate dovrebbero essere programmate ad ogni livello, per identificare le migliori condizioni in cui proporre tali cambiamenti e favorirne l'accettazione da parte di operatori e utenti.

Nell'ultimo triennio l'Istituto Superiore di Sanità ha coordinato un progetto finanziato dal Ministero della Salute, che ha indagato aspetti diversi della prevenzione del cervicocarcinoma e ha visto la collaborazione di tre diversi reparti del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS): il Reparto di Epidemiologia delle Malattie Infettive, il Reparto della Salute della Donna e dell'Età Evolutiva e il Reparto di Epidemiologia dei Tumori.

Il Reparto di Epidemiologia delle Malattie Infettive e il Reparto della Salute della Donna e dell'Età Evolutiva hanno collaborato nella programmazione e conduzione di uno studio che ha coinvolto dieci ASL in sei regioni italiane con il triplice obiettivo di stimare la prevalenza dell'infezione da papilloma virus, valutare l'adesione all'offerta vaccinale e descrivere, attraverso un'indagine conoscitiva, le conoscenze, l'atteggiamento e i comportamenti nei confronti della prevenzione primaria e secondaria del tumore del collo dell'utero in donne di 18-26 anni.

Il Reparto di Epidemiologia dei Tumori, parallelamente, ha condotto uno studio volto ad identificare i metodi e le procedure per correggere la sottostima di mortalità per cervicocarcinoma dovuta alla mis-classificazione nella codifica della causa di morte e a costruire la linea di base di mortalità e incidenza per questa neoplasia in Italia e per area geografica. Infatti la conoscenza degli andamenti temporali e geografici di incidenza e mortalità è un pre-requisito fondamentale sia per valutare l'impatto dei programmi di screening che per pianificare le campagne vaccinali di prevenzione del papilloma virus.

A conclusione del progetto, il CNESPS ha organizzato un workshop "Prevenzione HPV in Italia" per descrivere lo stato dell'arte della ricerca italiana in materia di prevenzione primaria e secondaria del cervicocarcinoma. Lo scopo principale della giornata era informare i professionisti sanitari del settore sui progetti di ricerca su HPV e cervicocarcinoma finanziati dal Ministero della Salute e, ove disponibili, presentarne i risultati preliminari. È stato, inoltre, ritenuto fondamentale e utile raccogliere anche i contributi delle principali istituzioni e gruppi che si occupano di HPV, quali il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, l'Agenzia Italiana del Farmaco e il Gruppo Regionale di Sanità Pubblica.

Il presente rapporto contiene gli atti del workshop che si è svolto a Roma il 28 settembre 2009. Il volume è suddiviso in due sezioni rispecchiando l'agenda della giornata. Nella prima

sezione “Progetti di ricerca applicata finanziati dal Ministero della Salute” sono incluse le relazioni sui progetti di ricerca finanziati dal Ministero; in particolare, oltre al progetto coordinato dal CNESPS, sono state presentate le seguenti attività: studio di prevalenza dell’infezione da HPV in donne di 25-64 anni, confronto tra uso del test HPV e del Pap test nella prevenzione secondaria del cervicocarcinoma, modelli matematici per valutare l’impatto della vaccinazione. La seconda sezione del volume “Prevenzione HPV in sanità pubblica” contiene: la descrizione delle strategie vaccinali nelle diverse regioni italiane e le coperture vaccinali raggiunte nelle varie fasce di età coinvolte, il rapporto delle attività di farmacovigilanza dell’AIFA sulla vaccinazione contro l’HPV e il contributo del Ministero della Salute sui programmi di screening.

Stefania Salmaso

Direttore

*Centro Nazionale Epidemiologia,
Sorveglianza e Promozione della Salute
Istituto Superiore di Sanità*

STIME DI INCIDENZA E MORTALITÀ PER CERVICO-CARCINOMA IN ITALIA

Roberta De Angelis, (a), Silvia Rossi (a), Lucia Martina (a), Claudia Meduri (a), Fabio Galati (b), Riccardo Capocaccia (a), Gruppo di lavoro AIRTUM*

(a) Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS), Istituto Superiore di Sanità, Roma

(b) Servizio Informatico (SIDBAE), Istituto superiore di Sanità, Roma

Introduzione

La letteratura internazionale ben documenta l'efficacia dei programmi di screening cervicale nel ridurre l'incidenza e la mortalità per cervico-carcinoma (CC) (1). Lo screening del collo dell'utero, infatti, consente di identificare, tramite esame citologico cervico-vaginale (Pap test) non solo le lesioni tumorali molto precoci, in cui il trattamento può essere più efficace, ma anche quelle pre-neoplastiche. In Italia purtroppo non è possibile basare la valutazione di efficacia dello screening cervicale sui certificati di morte, perché nelle statistiche ufficiali i decessi per tumore dell'utero sono classificati con sottosede non altrimenti specificata (NAS) in oltre il 60% dei casi. Di conseguenza la mortalità ufficiale per cervice e corpo dell'utero è fortemente sottodimensionata e di fatto molto poco informativa sul reale andamento di queste patologie oncologiche.

La conoscenza degli andamenti temporali e geografici di incidenza e mortalità per CC è però un pre-requisito essenziale sia per valutare l'impatto dei programmi di screening, sia per pianificare le campagne vaccinali di prevenzione del papilloma virus (HPV), il principale fattore di rischio per il tumore cervicale (2). Per queste ragioni tra gli obiettivi del progetto PREGIO sono stati inseriti i seguenti obiettivi specifici:

1. identificare metodi e procedure per correggere la sottostima di mortalità per CC dovuta alla mis-classificazione nella codifica della causa di morte;
2. costruire la linea di base di mortalità e incidenza per CC in Italia e per area geografica.

Questo contributo presenta l'attività di ricerca finalizzata al raggiungimento di entrambi gli obiettivi.

Materiali e Metodi

Dati di popolazione e mortalità

I dati di popolazione e mortalità per causa al variare di età (0-99) e anno (1980-2002) sono stati ottenuti da fonte ISTAT. I decessi per tumore dell'utero, codificati secondo la IX Revisione

* AIRTUM (Associazione Italiana Registri Tumori), Gruppo di lavoro dello studio ITACARE-4: Crocetti E, Buzzoni C. (*Banca Dati AIRTUM*); Crosignani P. (*RT Varese*); Bellù G. (*RT Alto Adige*); Giacomini A. (*RT Biella*); Ferretti S. (*RT Ferrara*); Serraino D. (*RT Friuli Venezia Giulia*); Vercelli M. (*RT Liguria, IST/Università Genova*); Cirilli C, Federico M. (*RT Modena*); Fusco M. (*RT Napoli*); De Lisi V. (*RT Parma*); Tumino R. (*RT Ragusa*); Mangone L. (*RT Reggio Emilia*); Vitarelli S. (*RT Macerata*); Falcini F. (*RT Romagna*); Donato A. (*RT Salerno*); Budroni M. (*RT Sassari*); Zanetti R. (*RT Torino*); Piffer S. (*RT Trento*); Paci E. (*RT Toscana*); La Rosa F. (*RT Umbria*); Zambon P. (*RT Veneto*)

della Classificazione Internazionale delle Malattie (ICD-IX), sono stati estratti separatamente per: utero NAS (179), cervice (181) e corpo (182). Ai dati di mortalità del periodo 1980-1994 è stato applicato il coefficiente di correzione specifico, fornito dall'ISTAT per raccordare le serie storiche a codifica manuale con quelle a codifica automatizzata adottata dal 1995.

Per il calcolo della mortalità attesa per tutte le cause sono state utilizzate tavole di mortalità con dettaglio provinciale specifiche per età, anno e sesso.

Dati di sopravvivenza relativa

La fonte dei dati di sopravvivenza è lo studio EUROCARE (3), cui partecipano più di 90 registri tumore Europei con l'obiettivo di confrontare la sopravvivenza relativa dei pazienti oncologici su base di popolazione. Il più recente aggiornamento dello studio analizza il periodo di diagnosi 1978-2002 con accertamento dello stato in vita al 2003.

Per le stime si sono utilizzati dati di sopravvivenza per CC relativi a 20 registri Italiani con una copertura variabile delle 4 ripartizioni: Nord-Ovest (Biella, Torino, Genova, Varese), Nord-Est (Alto-Adige, Trentino, Friuli V.G., Veneto, Ferrara, Modena, Parma, Reggio Emilia, Romagna), Centro (Firenze-Prato, Macerata, Umbria), Sud (Napoli, Salerno, Ragusa, Sassari). I periodi di osservazione dei registri Italiani hanno una lunghezza variabile tra un minimo di 7 anni e un massimo di 17 anni.

Metodi

La stima di incidenza e mortalità per CC in Italia è stata effettuata attraverso tre differenti passaggi in sequenza:

1. correzione della mortalità per cervico-carcinoma dovuta a mis-classificazione con utero NAS;
2. stima della sopravvivenza relativa per CC in Italia e nelle 4 ripartizioni;
3. applicazione della metodologia MIAMOD (*Mortality-Incidence Analysis MODel*), per stimare l'incidenza del CC in Italia e per ripartizione, a partire dall'informazione su mortalità e sopravvivenza stimate nei 2 passi precedenti.

Correzione della mortalità ufficiale

Il problema della scarsa qualità dei dati di mortalità nelle statistiche ufficiali non sussiste per i dati di incidenza raccolti dai registri tumori che, basandosi su referti patologici e clinici, risultano molto più affidabili nella classificazione di sede e sottosede di insorgenza del tumore (la quota utero NAS è minima).

Nel corso del progetto è stato sviluppato un metodo che permette di ricostruire la mortalità per uno specifico tumore a partire dalla mortalità in eccesso, rispetto a quella attesa nella popolazione generale, riscontrata nei pazienti affetti dallo specifico tumore rilevati dai registri. Il metodo è stato applicato al caso del CC e in una macro-area composta da 8 registri Italiani operanti almeno dal 1987. Per una descrizione più approfondita della metodologia si rimanda alla referenza (4).

La mortalità in eccesso è stata ricostruita per età annuale e anno di decesso (1987-1999) separatamente per ciascuna sottosede tumorale (endometrio, cervice, utero NAS).

Le proporzioni di decessi per tumore della cervice rispetto al totale (corpo e cervice) stimate nella macro-area italiana forniscono dei coefficienti di ri-proporzionamento specifici per età (0-44, 45-54, 55-64, 65-74, 75-99) e anno di decesso per riallocare tra collo e corpo la quota dei

decessi utero NAS riscontrata nella mortalità ufficiale. I coefficienti di correzione sono stati applicati ai dati di mortalità 1980-2002 per ricostruire la mortalità per CC a livello nazionale e per ripartizione. La metodologia (4) è applicabile a qualunque neoplasia con problemi di classificazione nella causa di morte.

Stime di sopravvivenza relativa

La sopravvivenza relativa è il rapporto tra sopravvivenza osservata in un gruppo di pazienti e sopravvivenza attesa in un gruppo comparabile della popolazione generale e viene utilizzata per stimare il rischio di morte dovuto alla specifica malattia, al netto della mortalità competitiva per altre cause. La stima della sopravvivenza per CC in Italia è propedeutica alla stima di incidenza con il metodo MIAMOD. I dati di sopravvivenza empirici sono stati modellizzati con modelli parametrici misti con ipotesi di guarigione (5) (*mixed cure-models*). Si ipotizza che i pazienti siano distinti in due sottogruppi a differente prognosi: quelli che guariscono dal tumore, che sperimentano lo stesso rischio di morire della popolazione generale, e quelli destinati a morire, con un tempo alla morte distribuito secondo una opportuna statistica (Weibull, esponenziale). Tali modelli tengono conto, sotto forma di covariate esplicative, anche dei principali determinanti della sopravvivenza, come l'età alla diagnosi e il periodo di diagnosi.

I parametri del modello di sopravvivenza utilizzato sono specifici per classe di età. Sono stati inoltre stimati un rischio relativo di periodo di diagnosi e un rischio relativo per ripartizione, per tenere conto sia degli incrementi temporali che delle differenze geografiche nei livelli di sopravvivenza. Le stime nazionali (6) sono state ottenute come media geometrica pesata delle stime di sopravvivenza area-specifiche, con pesi proporzionali al numero di casi incidenti attesi in ogni ripartizione. Per le proiezioni di sopravvivenza al 2012 si è ipotizzato un andamento dinamico con pendenza uguale a quella stimata nella finestra dei dati disponibili.

Stime di incidenza con la metodologia MIAMOD

L'incidenza per CC è stata stimata con il metodo MIAMOD a partire da mortalità corretta e sopravvivenza relativa ricavate nei due passaggi precedenti. Il metodo MIAMOD (7, 8) si basa sulle equazioni matematiche che legano insieme incidenza, sopravvivenza, prevalenza e mortalità, ovvero le probabilità di transizione tra i diversi stadi di progressione della malattia, dalla diagnosi fino alla guarigione o alla morte del paziente.

L'incidenza è espressa come una funzione logistica polinomiale di età alla diagnosi, periodo di diagnosi e coorte di nascita (*Age-Period-Cohort models*, APC), i cui parametri sono stimati attraverso una regressione poissoniana dei dati osservati di mortalità per lo specifico tumore. Gli stessi parametri sono utilizzati per effettuare proiezioni temporali dell'incidenza. Le stime di incidenza e mortalità fino al 2012 sono riferite all'età 0-94. I tassi standardizzati sono calcolati con metodo diretto basato sulla popolazione standard Europea.

Risultati

La Figura 1 riporta l'andamento temporale e per età della proporzione dei decessi per tumore della cervice sul totale cervice e corpo stimati nella macro-area Italiana con il metodo della mortalità in eccesso. Nelle età più giovani la sottosede cervice è più frequente (valori tra 60% e 100%), mentre oltre i 55 anni di età le proporzioni si invertono, predominano i tumori del corpo dell'utero e la proporzione di decessi per CC si riduce nel tempo.

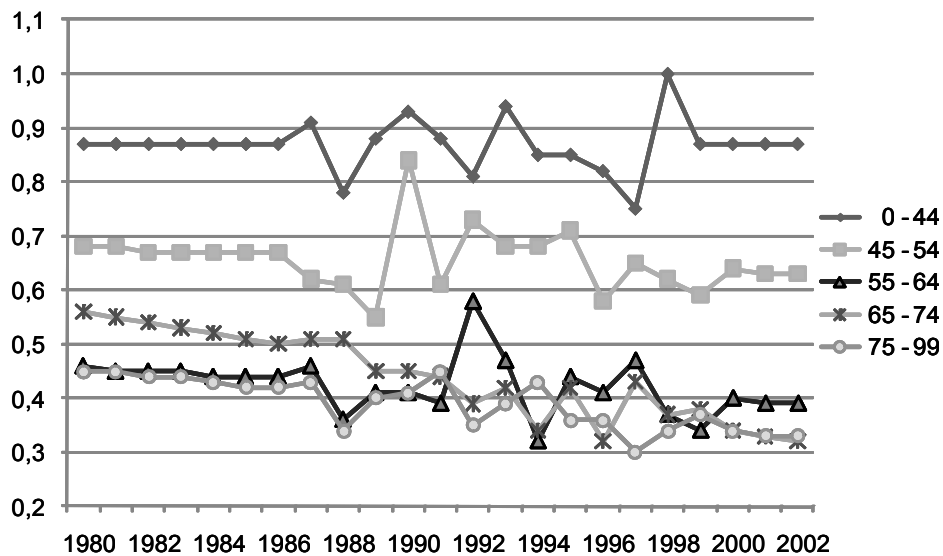


Figura 1. Proporzioe di decessi per tumore della cervice uterina sul totale cervice e corpo dell'utero per età e anno di calendario. Stima su una macro-area coperta da 8 registri tumore Italiani ottenuta con il metodo della mortalità in eccesso

La sopravvivenza relativa stimata in Italia per tumore della cervice è fortemente variabile con l'età alla diagnosi e presenta una certa variabilità geografica (Figura 2). Si passa da livelli oltre l'80% nella classe 15-44 anni a valori inferiori al 40% per le ultra 75-enni. Per le aree del Centro-Nord si stimano livelli omogenei, mentre per il Sud emergono valori di sopravvivenza inferiori di 5-10 punti percentuali in tutte le classi di età. L'andamento temporale stimato è in leggero miglioramento, non molto sostenuto ma costante (risultati non mostrati).

I tassi di incidenza e mortalità per CC in Italia sono stimati in forte riduzione sia nel periodo di osservazione della mortalità (fino al 2002), sia nella proiezione al 2012 (Figura 3).

Il tasso standardizzato di incidenza passa dal 13,7 per 100.000 del 1980 al 6,2 per 100.000 nel 2002 e al 4,2 per 100.000 nel 2012; mentre il tasso standardizzato di mortalità scende dal 7 per 100.000 del 1980 all'1,6 per 100.000 nel 2012. Il rapporto tra incidenza e mortalità è stimato pari a 2 nel 1980 e circa 2,7 nel 2012, come effetto dell'incremento complessivo della sopravvivenza.

La riduzione di incidenza nel periodo 1980-2012 si concentra nel primo ventennio ed è più marcata per le coorti più anziane (età 55+), con tassi che si riducono al 25%-30% del valore iniziale (Figura 4).

Nelle più giovani (età 15-54 anni) i valori scendono al 40% del livello stimato nel 1980. L'enorme divario iniziale tra le diverse fasce d'età (circa 30 punti per 100.000 nel 1980), si è ridotto fortemente e negli anni correnti si stima un rischio di incidenza tra 3 e 10 per 100.000. La diversa velocità di riduzione del rischio produce gradualmente una modificazione del profilo per età, tanto che dal 2005 in poi le 45-54enni hanno un rischio confrontabile se non superiore alle ultra 65enni.

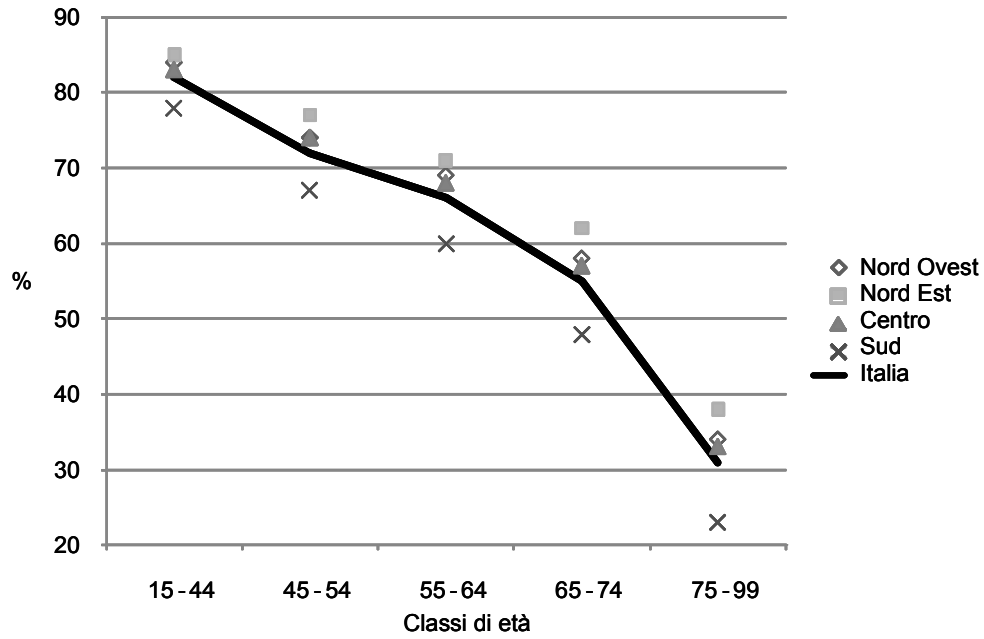


Figura 2. Stima della sopravvivenza relativa a 5 anni dalla diagnosi per cervico-carcinoma (%) per età e ripartizione geografica. Periodo di diagnosi 1995-1999

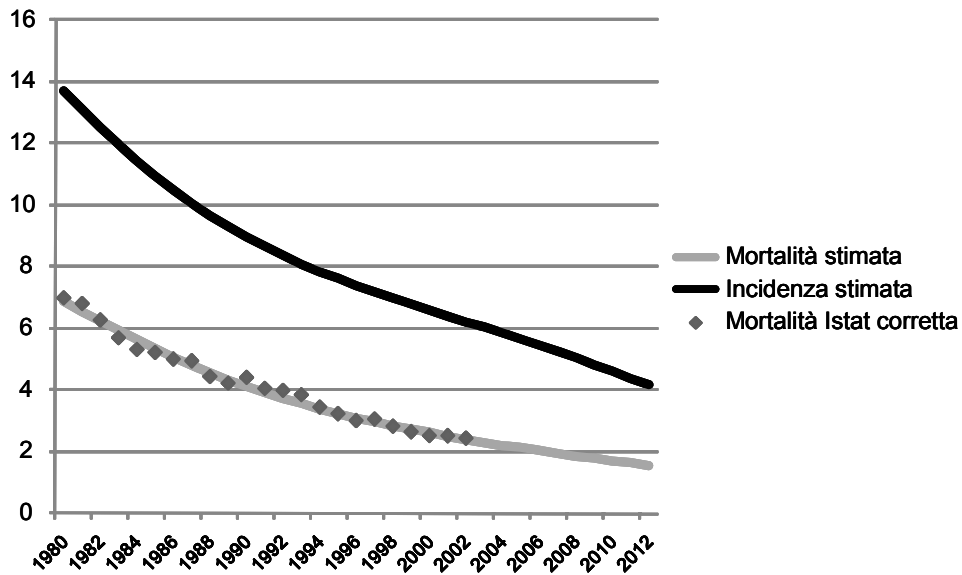


Figura 3. Incidenza e mortalità per cervico-carcinoma in Italia dal 1980 al 2012. Tassi standardizzati per 100.000 (popolazione standard Europea), età 0-94 anni

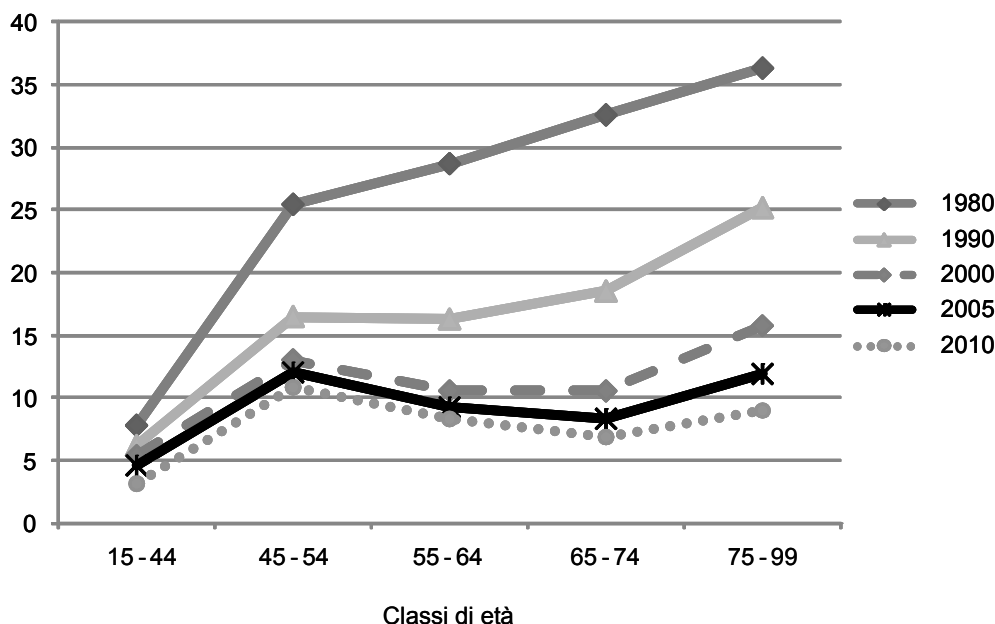


Figura 4. Profilo per età dell'incidenza in Italia per cervico-carcinoma. Tassi specifici per età per 100.000. Età 0-9 anni

L'incidenza di CC per ripartizione geografica (Tabella 1) è piuttosto omogenea sia nei livelli (tassi standardizzati al 2012 pari a 4,5 nel Nord-Ovest, 4,4 nel Nord-Est, 4,1 al Centro e 3,6 per 100.000 nel Sud) che nel tasso di riduzione, con l'eccezione delle regioni del Sud che presentano una riduzione più accentuata. I tassi standardizzati di mortalità sono meno omogenei perché, a parità o quasi di incidenza, riflettono livelli differenti di sopravvivenza tra Centro-Nord e Sud. Al Sud infatti si stimano livelli di mortalità superiori al resto d'Italia, con un differenziale che tende a ridursi nel tempo e ad annullarsi gli anni correnti (Tabella 1).

Tabella 1. Incidenza e mortalità per cervico-carcinoma per ripartizione geografica; anni 1980, 2002, 2012; tassi standardizzati per 100.000 (popolazione standard Europea), età 0-94 anni

Ripartizione geografica	Incidenza					Mortalità				
	1980	1990	2002	2012	var%*	1980	1990	2002	2012	var%*
Nord Ovest	14,0	9,3	6,7	4,5	-68,1	6,8	4,0	2,4	1,6	-76,4
Nord Est	13,1	8,9	6,6	4,4	-66,5	5,9	3,5	2,2	1,5	-75,3
Centro	13,3	8,5	6,0	4,1	-69,2	6,6	3,7	2,2	1,5	-78,1
Sud	13,7	9,1	5,8	3,6	-73,7	7,8	4,8	2,8	1,7	-78,0
Italia	13,7	9,0	6,2	4,2	-69,3	6,9	4,1	2,4	1,6	-76,8

* variazione percentuale 2012 vs 1980

Discussione

Le stime presentate sono state ottenute applicando in sequenza varie procedure (correzione della mortalità ufficiale, modellizzazione della sopravvivenza e dell'incidenza) ognuna delle quali ha richiesto una specifica validazione con i dati di riferimento disponibili.

I coefficienti di ri-proporzionamento tra cervice e corpo dei decessi utero NAS sono stati derivati dalle corrispondenti proporzioni nei decessi stimati tra i casi rilevati dai registri Italiani. Le assunzioni sottostanti sono molteplici e per verificarne la validità si sono confrontate le stime di mortalità corretta con quelle ottenute con una metodologia alternativa (9), che deriva i coefficienti di riallocazione da statistiche ufficiali in paesi con buona qualità e completezza della mortalità per causa per CC. Le discrepanze sono risultate minime (mediamente pari all'1% circa).

Le stime MIAMOD dell'incidenza nazionale e per ripartizione sono compatibili, sia per livello che per andamento, con i dati più recenti pubblicati dai registri Italiani (10). Sia pur limitata dalla non omogenea copertura del territorio Italiano (superiore nel Centro-Nord), la comparabilità con le osservazioni dei registri supporta la validità complessiva delle procedure di stima adottate.

Le stime indicano che nel Paese c'è stata una diffusa riduzione della mortalità e dell'incidenza per cervico-carcinoma, particolarmente marcata nel periodo 1980-2000, che si protrae fino al 2012.

Questi andamenti, in linea con altri paesi Europei, riflettono l'incremento nel ricorso al Pap test a partire dal 1994 da attribuire, almeno in parte, all'effetto delle campagne di screening che si sono andate consolidando sul territorio nazionale (11).

La riduzione del rischio di ammalarsi e di morire per CC è più accentuata nelle donne oltre i 65 anni di età, ovvero nelle coorti nate prima del 1945, e via via meno importante nelle più giovani, tanto che dagli anni 2000 il differenziale di rischio per età si è azzerato o addirittura invertito. Questo andamento è compatibile con un effetto di coorte, legato ad un probabile aumento della prevalenza di infezione da HPV nelle donne nate dopo il 1945. Per queste ultime quindi la riduzione di incidenza e mortalità prodotte dalla estensione dello screening cervicale, potrebbe essere limitata dall'aumento di infezioni HPV.

L'analisi per ripartizione consente di discriminare tra le diverse aree geografiche e mette in luce delle differenze tra Centro-Nord e Sud Italia. La mortalità nel Sud, più elevata a causa di una sopravvivenza inferiore, negli anni recenti tende ad uniformarsi al resto d'Italia. Sempre per il Sud si stimano livelli di incidenza inferiori al Centro-Nord a partire dal 1995.

Questo quadro è compatibile con il documentato ritardo nell'attivazione dei programmi di screening nel meridione e con un contemporaneo graduale processo di miglioramento dell'accesso alla diagnosi precoce. Nel meridione infatti tra il 1999 e il 2005 poco più della metà delle donne in età di screening si è sottoposta a Pap test, a differenza dell'80% di quelle del Centro Nord (11). Inoltre, nel Sud e Isole, la quota di donne che effettua un Pap test nell'ambito di un programma di screening non raggiunge il 10% e l'accesso a questo strumento di prevenzione è prevalentemente basato sull'iniziativa personale. Tuttavia dal 1999 al 2007 si osserva un'estensione crescente dei programmi di screening in tutte le aree italiane con una velocità di crescita maggiore nel Sud, anche se i livelli di copertura restano i più bassi (12). Una prevalenza di infezione da HPV minore rispetto al Centro-Nord, in particolare nelle età più anziane, (vedi relazione "Studio Multicentrico sulla Prevalenza di Infezioni da HPV in Italia" del presente rapporto) potrebbe contribuire a spiegare la minore incidenza stimata al Sud negli anni recenti.

Bibliografia

1. IARC Working Group on the Evaluation of Cancer Preventive Strategies. *IARC Handbooks of Cancer Prevention: Cervix Cancer Screening*. Vol. 10. Lyon, France: IARC Press; 2005.
2. IARC Working Group. *Human Papillomaviruses. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Vol. 64. Lyon, France: IARC; 1995.

3. De Angelis R, Francisci S, Baili P, *et al.* The EURO CARE-4 database on cancer survival in Europe: data standardisation, quality control and methods of statistical analysis. *Eur J Cancer* 2009;45(6):909-30.
4. Capocaccia R, Martina L, Inghelmann R, *et al.* A method to estimate mortality trends when death certificates are imprecisely coded: an application to cervical cancer in Italy. *Int J Cancer* 2009;124(5):1200-5.
5. De Angelis R, Capocaccia R, Hakulinen T, Soderman B, Verdecchia A. Mixture models for cancer survival analysis: application to population-based data with covariates. *Stat Med* 1999;18(4):441-54.
6. Inghelmann R, Grande E, Francisci S, *et al.* National estimates of cancer patients survival in Italy: a model-based method. *Tumori* 2005;91(2):109-15.
7. Verdecchia A, Capocaccia R, Egidi V, Golini A. A method for the estimation of chronic disease morbidity and trends from mortality data. *Stat Med* 1989;8(2):201-16.
8. De Angelis G, De Angelis R, Frova L, Verdecchia A. MIAMOD: a computer package to estimate chronic disease morbidity using mortality and survival data. *Comput Programs Biomed* 1994;44(2):99-107.
9. Loos AH, Bray F, McCarron P, *et al.* Sheep and goats: separating cervix and corpus uteri from imprecisely coded uterine cancer deaths, for studies of geographical and temporal variations in mortality. *Eur J Cancer* 2004;40:2794-803.
10. AIRT Working Group. I tumori in Italia – Rapporto 2006: incidenza, mortalità e stime. *Epidemiol Prev* 2006;30(1 Suppl 2):8-10, 12-28, 30-101.
11. Istituto Nazionale di Statistica. *La prevenzione dei tumori femminili in Italia: il ricorso a Pap test e mammografia. Anni 2004-2005. Indagine multiscopo “Condizioni di salute e ricorso ai servizi sanitari”*. Roma: ISTAT; 2006.
12. Ronco G, Giubilato P, Naldoni C, *et al.* *Livello di attivazione e indicatori di processo dei programmi di screening dei tumori del collo dell'utero in Italia. 7° Rapporto Osservatorio nazionale Screening; 2008.* Disponibile all'indirizzo: http://win.osservatorionazionale screening.it/7rapporto/pag056-73_ONS_2008.pdf; ultima consultazione: 05/08/2010.

PREGIO: OBIETTIVI E METODI DEL PROGETTO

Antonino Bella (a), Serena Donati (a), Silvia Declich (a), Stefania Salmaso (a), Francesca Meduri (a), Cristina Giambi (a), Gruppo di lavoro PreGio*

(a) Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS), Istituto Superiore di Sanità, Roma

Introduzione

In Italia si registrano annualmente circa 3500 nuovi casi e 1000 morti per carcinoma invasivo della cervice uterina (1), la prima neoplasia ad essere riconosciuta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come totalmente riconducibile all'infezione da tipi oncogeni di Papilloma virus umano (HPV), che si trasmette per via sessuale (2, 3).

Si stima che oltre il 50% delle donne sessualmente attive si infetti durante la vita con HPV ad alto rischio oncogeno. La maggior parte di queste infezioni (70-90%) regredisce spontaneamente, mentre una minoranza può persistere e progredire in lesioni precancerose, che richiedono decenni per trasformarsi in carcinoma invasivo (4).

Attualmente, la prevenzione del tumore del collo dell'utero si basa su programmi di screening mediante Pap test, che, effettuato ogni 3-5 anni, permette di identificare e trattare le lesioni pre-tumorali fornendo una protezione pari a circa l'80%.

La disponibilità dei vaccini contro l'HPV ha aperto la strada ad una possibile prevenzione primaria di questo tumore.

Nel settembre 2006 e nel settembre 2007 nell'Unione Europea sono stati autorizzati al commercio due vaccini preventivi contro il papilloma virus umano: il quadrivalente Gardasil e il bivalente Cervarix. Entrambi i vaccini sono indicati per la prevenzione delle infezioni e delle forme preinvasive e invasive della cervice uterina correlate a HPV 16 e 18, ritenuti responsabili di circa il 70% dei carcinomi cervicali (5). Il vaccino quadrivalente protegge anche verso HPV 6 e 11, responsabili del 90% dei condilomi genitali.

I dati disponibili per i due vaccini riportano un'efficacia clinica per la prevenzione delle lesioni CIN2+ da HPV 16 e 18 molto elevata nelle donne che non sono ancora state infettate da questi tipi di HPV (5). Per tale motivo la strategia più idonea secondo l'OMS è rappresentata dalla vaccinazione delle ragazze tra 9 e 13 anni.

Da gennaio 2008, in Italia il vaccino viene offerto gratuitamente e in maniera attiva alle dodicenni (6, 7). La sanità pubblica e le altre istituzioni scientifiche coinvolte dovranno

* **Gruppo di lavoro PreGio:** Bella A, Ciofi degli Atti ML, Declich S, De Mei B, De Santis S, Donati S, Filia A, Giambi C, Giannitelli S, Lana S, Meduri F, Nacca G, Ranghiasi A, Salmaso S. (CNESPS ISS, Roma); Toschi M. (Assessorato ai Servizi Sociali, Regione Umbria); Franchi D, Caroselli L, Gallese M, Gallina C, Nardella R. (ASL Avezzano/Sulmona); Angeloni C, Lattanzi A, Acciavatti S, Angelozzi A, Di Febo M, Mucciarelli R. (ASL Teramo); Minna MC, Patrizii M, Taglione I, Tini E. (ASL Pescara); Pini MT, Esposito C, Faredo M, Gallicchio G, Granata R, Improta A, Lorigo E, Musella A, Petriccioli MA, Scherillo I. (ASL Napoli 2 Nord); Nannini R, Becca M, Cavalli P, Quercia P, Raspanti R, Turrini O. (AUSL Imola); Collina N, Belletti G, Calzolari A, Fava B, Montrone A, Nanetti G, Onofri D, Salerno S. (AUSL Bologna); Brezzi S, Bonelli L, Brachini A, Cappelli T, Casciani AM, Esposito G, Mosconi M, Polesi P. (AUSL Viterbo); Alibrandi MP, Avalle L, Baracco P, Lucchini E. (ASL 9 Ivrea); Meda M, Anselmo E, Caruana M, Cavani G. (ASL 1 Torino); Ronco G. (CPO Piemonte, Torino); Santini MG, Peroni S, Pini S, Trotto D. (AS Firenze); Carozzi F, Brandigi L, Di Pierro C. (CSPO Firenze).

garantire la capacità di monitoraggio dell'offerta vaccinale e dei suoi effetti e lo studio degli aspetti su cui è necessario raccogliere ulteriori evidenze. L'investimento nella prevenzione primaria produrrà i suoi effetti sul lungo periodo e non dovrà interferire negativamente sui correnti programmi di screening.

Al fine di migliorare le opportunità di prevenzione primaria e secondaria del carcinoma della cervice uterina in Italia e di valutare la strategia vaccinale adottata e la sua integrazione con i programmi di screening organizzati, il Ministero della Salute Italiano ha finanziato diverse attività di ricerca. Tra queste è stato finanziato il progetto nazionale PreGio (Prevenzione Giovani) indirizzato a donne italiane di 18-26 anni. Il progetto si prefiggeva il triplice obiettivo di:

1. descrivere la prevalenza delle infezioni da tipi oncogeni di HPV in questa fascia di età;
2. realizzare un'indagine su conoscenza, attitudine e pratica (CAP) delle donne di 18-26 anni verso il papilloma virus e la prevenzione del carcinoma della cervice uterina;
3. valutare la fattibilità dell'offerta vaccinale ad una fascia di età diversa da quella per cui esiste una raccomandazione.

Metodi

Il progetto è stato condotto dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) in collaborazione con 10 ASL (Avezzano-Sulmona, Bologna, Firenze, Imola, Ivrea, Napoli, Pescara, Teramo, Torino, Viterbo) di 6 Regioni distribuite sull'intero territorio nazionale: Abruzzo, Campania, Emilia Romagna, Lazio, Piemonte e Toscana.

Il protocollo prevedeva l'arruolamento di 2000 donne che rispettassero i seguenti criteri di inclusione: età compresa tra 18 e 26 anni, residenza o domicilio nel territorio considerato, padronanza della lingua italiana e non in stato di gravidanza. Ipotizzando un tasso di adesione pari all'80%, dalle liste anagrafiche di popolazione delle ASL aderenti al progetto sono state campionate, con metodo casuale semplice, 2500 donne di età compresa tra 18 e 26 anni, stratificate per fascia d'età (18-24 anni e 25-26 anni).

Per raggiungere il triplice obiettivo sono state condotte le seguenti attività nell'ambito del progetto:

1. colloquio informativo sul cervicocarcinoma e le opportunità di prevenzione primaria e secondaria;
2. prelievo citologico per Pap test e test HPV per rilevare il DNA virale dei tipi di HPV ad alto rischio oncogeno (e tipizzazione virale in caso di positività al test HPV);
3. somministrazione del questionario per l'indagine CAP;
4. offerta della vaccinazione contro l'HPV.

Il protocollo prevedeva che a tutte le donne venisse offerta l'opportunità del colloquio informativo e di un prelievo cervicale per Pap test e test HPV; che ad un campione di 1000 donne venisse proposta la vaccinazione e che ad un altro campione di 1000 donne venisse somministrato il questionario per l'indagine CAP. A tal fine, per ogni ASL, le donne campionate sono state randomizzate 1:1 in quattro gruppi destinati ad attività diverse nell'ambito del progetto (Figura 1):

1. Gruppo 1: colloquio informativo, Pap test/test HPV
2. Gruppo 2: colloquio informativo, Pap test/test HPV e indagine CAP
3. Gruppo 3: colloquio informativo, Pap test/test HPV e vaccinazione contro l'HPV
4. Gruppo 4: colloquio informativo, Pap test/test HPV, vaccinazione contro l'HPV e indagine CAP

Il campionamento è stato effettuato dalle ASL; la randomizzazione è stata effettuata in ISS.

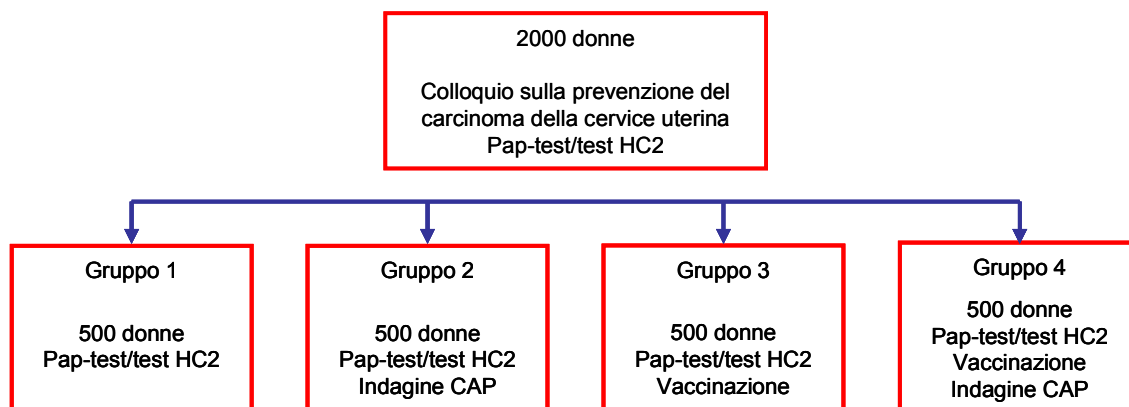


Figura 1. Disegno del progetto PreGio

Tutte le donne sono state invitate, mediante una lettera personale inviata a domicilio, a recarsi al centro screening di zona per un colloquio informativo sulla prevenzione del cervicocarcinoma, la discussione del progetto e l'effettuazione del Pap test. La lettera indirizzata alle donne dei gruppi 3 e 4 menzionava anche l'offerta della vaccinazione. L'indagine CAP non veniva, invece, menzionata nelle lettere di invito per non influenzare le risposte delle partecipanti alle domande del questionario utilizzato per l'indagine conoscitiva.

Una lettera informativa è stata inviata anche ai medici di medicina generale.

Per favorire la partecipazione a PreGio, dopo l'invio della lettera ogni donna è stata contattata telefonicamente per verificare l'adesione all'iniziativa; se non reperibile alla prima telefonata, è stata nuovamente contattata mediante altre 2 telefonate e, se necessario, 2 visite domiciliari, in giorni e orari diversi.

In ogni ASL è stato arruolato personale dedicato al progetto (ostetriche e assistenti sanitarie), che ha partecipato, insieme ai referenti regionali, ad un corso di addestramento organizzato *ad hoc* in ottobre 2007 presso l'ISS. Il corso di formazione è durato due giornate e prevedeva una parte comune a tutte le figure professionali e una parte specifica per ogni figura professionale. La sessione comune riguardava sia gli aspetti clinici ed epidemiologici del tumore del collo dell'utero e le misure di prevenzione primaria e secondaria, sia la presentazione del progetto e la descrizione dettagliata delle procedure e degli strumenti di lavoro. La seconda sessione, più tecnica, riguardava la vaccinazione per le assistenti sanitarie e la somministrazione del questionario per l'indagine CAP e il prelievo citologico per le ostetriche.

È stata messa a punto una modulistica condivisa per raccogliere i dati anagrafici, le informazioni di tipo anamnestico (moduli per la raccolta dell'anamnesi prima dell'esecuzione del prelievo citologico e della vaccinazione) e per registrare l'avanzamento delle attività del progetto (modulo di arruolamento, modulo per la raccolta del consenso informato, scheda per la vaccinazione).

Agli operatori sanitari è stato fornito, inoltre, un manuale che descriveva nel dettaglio il progetto e le specifiche procedure e un diario per annotare, per ogni donna arruolata, le attività condotte e la relativa tempistica (diario per l'ostetrica e diario per l'assistente sanitaria).

I colloqui informativi sono stati effettuati in collaborazione tra le due figure professionali coinvolte, ostetriche e assistenti sanitarie, che hanno anche raccolto i consensi informati.

La responsabilità dei prelievi citologici e dell'indagine CAP è stata affidata alle ostetriche.

Il questionario è stato somministrato presso i centri screening prima del colloquio informativo al fine di evitare possibili interferenze sulle risposte delle partecipanti. Il

questionario utilizzato per l'indagine, redatto da un team multidisciplinare di esperti, comprendeva 56 domande chiuse e pre-codificate raggruppate in cinque sezioni (Pap test, Papillomavirus, vaccino contro l'HPV, tumore del collo dell'utero e storia personale della donna) e richiedeva circa venti minuti di tempo per la somministrazione.

La vaccinazione è stata eseguita presso i centri vaccinali della ASL dalle assistenti sanitarie, supervisionate dai medici vaccinatori. È stato offerto il Gardasil, l'unico vaccino disponibile in Italia al momento della stesura del protocollo dello studio, somministrato per via intramuscolare secondo la schedula 0-2-6 mesi. Per monitorare le reazioni avverse al vaccino, dopo ogni dose è stato consegnato alle donne un diario in cui annotare segni e sintomi insorti nei 14 giorni successivi alla vaccinazione.

Per la raccolta dei dati è stato predisposto un software dedicato e disponibile su web. I dati relativi al Pap test e alla vaccinazione sono stati inseriti a livello locale dal personale del progetto. Per evitare un sovraccarico del personale delle ASL, l'inserimento dei dati dell'indagine CAP è invece avvenuto a livello centrale in un database dedicato.

L'analisi descrittiva e multivariata dei dati è stata effettuata presso l'ISS utilizzando il Package statistico STATA versione 9.2.

Il protocollo dello studio è stato approvato dal comitato etico nazionale dell'ISS e da alcuni comitati etici locali laddove richiesto.

Partecipazione al progetto

La fase di arruolamento delle donne (colloquio informativo, indagine CAP, Pap test/test HC2 e prima dose di vaccino) ha avuto inizio nel febbraio 2008 ed è stata completata in aprile 2009 in tutte le ASL partecipanti.

Complessivamente sono state invitate 2533 donne, di cui 238 sono risultate non arruolabili per mancato rispetto dei criteri di inclusione. Delle 2295 arruolabili, 290 (13%) sono risultate irreperibili (cioè non sono state rintracciate dopo i tre contatti telefonici e le due visite domiciliari) e 655 (29%) hanno rifiutato di partecipare allo studio. In totale, quindi, hanno partecipato 1350 (59%) donne (Tabella 1).

La Tabella 1 riporta, per ogni ASL, il numero di donne invitate, arruolabili, irreperibili, donne che hanno rifiutato e donne che hanno partecipato al progetto. Il tasso di partecipazione al progetto è stato calcolato utilizzando come denominatore il numero delle donne arruolabili.

Tabella 1. Partecipazione al progetto, per ASL

ASL	Numero di donne				
	invitate	arruolabili	irreperibili	che hanno rifiutato	partecipanti (%)
Avezzano Sulmona	250	223	21	43	159 (71,3)
Bologna	234	205	23	49	133 (64,9)
Firenze	201	196	19	61	116 (59,2)
Imola	246	212	22	27	163 (76,9)
Ivrea	247	219	0	98	121 (55,3)
Napoli	415	391	103	157	131 (33,5)
Pescara	215	195	87	0	108 (55,4)
Teramo	242	213	4	53	156 (73,2)
Torino	261	249	95	50	104 (41,8)
Viterbo	222	192	3	30	159 (82,8)
Totale	2533	2295	290	655	1350 (58,8)

Le donne avevano la possibilità di rifiutare di partecipare all'intero studio (rifiuto totale) oppure di rifiutare soltanto alcune attività e partecipare ad altre (rifiuto parziale). Relativamente alle singole attività, sono stati effettuati complessivamente 1099 prelievi cervicali per Pap test/test HC2, 667 donne sono state intervistate per l'indagine CAP e 580 donne hanno ricevuto la prima dose di vaccino (Tabella 2).

Tabella 2. Attività effettuate per ASL

ASL	Numero di questionari CAP (%)	Numero di prelievi cervicali (%)	Numero di prime dosi di vaccino (%)
Avezzano Sulmona	72 (63)	97 (50)	64 (57,1)
Bologna	69 (66)	120 (62)	69 (67,0)
Firenze	56 (57)	97 (53)	42 (43,3)
Imola	76 (72)	143 (73)	81 (72,3)
Ivrea	62 (56)	97 (46)	57 (52,8)
Napoli	69 (34)	87 (24)	45 (22,8)
Pescara	56 (55)	94 (51)	51 (49,5)
Teramo	75 (74)	140 (69)	63 (60,0)
Torino	53 (42)	86 (36)	45 (36,9)
Viterbo	79 (84)	138 (78)	63 (63,0)
Totale	667 (58)	1099 (51)	580 (50,0)

Nei tre capitoli seguenti sono descritti nel dettaglio e discussi i risultati ottenuti in relazione ai tre obiettivi del progetto: la descrizione della prevalenza dei tipi oncogeni di HPV, i risultati dell'indagine CAP e l'esito dell'offerta della vaccinazione contro il papilloma virus.

Bibliografia

1. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM *et al.* Human Papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-9.
2. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55:244-65.
3. AIRT Working Group. I tumori in Italia – Rapporto 2006: incidenza, mortalità e stime. *Epidemiol Prev* 2006;30(1 Suppl 2):64-65.
4. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol* 2005;32(Suppl 1):S16-S24.
5. WHO position paper. Human papillomavirus vaccines. *Wkly epidemiol rec* 2009;15(84):117-32. Disponibile all'indirizzo: <http://www.who.int/wer/2009/wer8415.pdf>; ultima consultazione 05/08/2010.
6. Italia. Presidenza del Consiglio dei Ministri. Intesa tra il Governo, le Regioni e le Province autonome concernente “Strategie per l’offerta attiva del vaccino contro l’infezione da HPV in Italia” del 20 dicembre 2007. Disponibile all'indirizzo: http://www.statoregioni.it/Documenti/DOC_016696_264%20csr.pdf; ultima consultazione 05/08/2010.
7. Istituto Superiore di Sanità. Reparto di Epidemiologia di Malattie Infettive del CNESPS e Gruppo Sanità Pubblica del Coordinamento Interregionale della Prevenzione. *Ricognizione delle decisioni regionali in merito alla vaccinazione anti-HPV e stato di avanzamento dei programmi vaccinali nelle regioni italiane a fine anno 2008*. Disponibile all'indirizzo: <http://www.epicentro.iss.it/focus/hpv/pdf/campagna-Hpv08.pdf>; ultima consultazione 05/08/2010.

PREGIO: INDAGINE CAP SULLE OPPORTUNITÀ DI PREVENZIONE PRIMARIA E SECONDARIA DEL CARCINOMA DELLA CERVICE UTERINA

Serena Donati (a), Antonino Bella (a), Silvia Declich (a), Stefania Salmaso (a), Antonietta Filia (a), Alessia Ranghiasi (a), Cristina Giambi (a), Gruppo di lavoro PreGio*
(a) *Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS), Istituto Superiore di Sanità, Roma*

Introduzione

Nell'ambito del progetto PreGio (Prevenzione Giovani) finanziato dal Ministero della Salute, i cui obiettivi e metodi sono descritti nel dettaglio nella relazione "PreGio: obiettivi e metodi del progetto" pubblicata in questo stesso rapporto, è stata realizzata anche un'indagine campionaria. La finalità dell'indagine campionaria consiste nel rilevare le conoscenze, le attitudini, le aspettative e i comportamenti di donne di età compresa tra 18 e 26 anni circa le opportunità di prevenzione primaria e secondaria del tumore della cervice uterina. L'estrema variabilità nei disegni e nella metodologia degli studi impone cautela nel comparare i risultati delle indagini conoscitive disponibili in letteratura. Inoltre le indagini rivolte alle giovani donne sono poche rispetto a quelle che hanno coinvolto i genitori delle bambine cui viene offerta la vaccinazione. Nel 2008 Klug e coll. hanno pubblicato una revisione sistematica che conclude affermando che la conoscenza sul papilloma virus umano (HPV) tra le giovani donne è risultata complessivamente bassa anche se crescente al passare degli anni (1). Sono state rintracciate anche due pubblicazioni relative ad indagini effettuate in Italia. La prima su un campione di 1348 studentesse di 14-24 anni residenti in Campania (2) e la seconda su un campione di 212 donne afferenti ai servizi screening di Pordenone (3). Entrambe hanno rilevato bassi livelli di conoscenza su HPV e vaccini e unanime richiesta di informazioni da parte dei professionisti sanitari il cui parere è ritenuto cruciale nel processo decisionale (2, 3).

Le informazioni raccolte attraverso l'indagine campionaria dello studio PreGio, anche alla luce delle richieste del Consiglio Superiore di Sanità che ha raccomandato di raccogliere maggiori evidenze prima di procedere con un'eventuale offerta attiva della vaccinazione ad altre fasce di età, saranno utili alla definizione delle strategie vaccinali e al miglioramento dei

* **Gruppo di lavoro PreGio:** Bella A, Ciofi degli Atti ML, Declich S, De Mei B, De Santis S, Donati S, Filia A, Giambi C, Giannitelli S, Lana S, Meduri F, Nacca G, Ranghiasi A, Salmaso S. (CNESPS ISS, Roma); Toschi M. (Assessorato ai Servizi Sociali, Regione Umbria); Franchi D, Caroselli L, Gallese M, Gallina C, Nardella R. (ASL Avezzano/Sulmona); Angeloni C, Lattanzi A, Acciavatti S, Angelozzi A, Di Febo M, Mucciarelli R. (ASL Teramo); Minna MC, Patrizii M, Taglione I, Tini E. (ASL Pescara); Pini MT, Esposito C, Faredo M, Gallicchio G, Granata R, Improta A, Lorigo E, Musella A, Petriccioli MA, Scherillo I. (ASL Napoli 2 Nord); Nannini R, Becca M, Cavalli P, Quercia P, Raspanti R, Turrini O. (AUSL Imola); Collina N, Belletti G, Calzolari A, Fava B, Montrone A, Nanetti G, Onofri D, Salerno S. (AUSL Bologna); Brezzi S, Bonelli L, Brachini A, Cappelli T, Casciani AM, Esposito G, Mosconi M, Polesi P. (AUSL Viterbo); Alibrandi MP, Avalle L, Baracco P, Lucchini E. (ASL 9 Ivrea); Meda M, Anselmo E, Caruana M, Cavani G. (ASL 1 Torino); Ronco G. (CPO Piemonte, Torino); Santini MG, Peroni S, Pini S, Trotto D. (AS Firenze); Carozzi F, Brandigi L, Di Pierro C. (CSPO Firenze).

contenuti della comunicazione che i professionisti sanitari sono chiamati ad affrontare a seguito dell'introduzione nel mercato dei vaccini contro alcuni tipi di papillomavirus umano.

Metodi

L'indagine campionaria è stata organizzata dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) in collaborazione con 10 ASL (Avezzano-Sulmona, Bologna, Firenze, Imola, Ivrea, Napoli, Pescara, Teramo, Torino, Viterbo) di 6 Regioni distribuite sull'intero territorio nazionale: Abruzzo, Campania, Emilia Romagna, Lazio, Piemonte e Toscana.

Delle 2500 donne campionate dalle liste anagrafiche di popolazione e invitate a partecipare al progetto PreGio, la metà sono state randomizzate all'indagine campionaria. Il questionario è stato somministrato a campioni rappresentativi di donne di età 18-26 anni residenti nelle 10 ASL partecipanti invitate presso i centri screening per un colloquio informativo sulla prevenzione del carcinoma della cervice uterina e un Pap test gratuito.

L'invito, l'accoglienza presso i centri screening e il colloquio informativo, in cui veniva richiesto il consenso informato alla partecipazione allo studio, sono stati gestiti da ostetriche e assistenti sanitarie dei consultori familiari, dei servizi screening e dei centri vaccinali delle ASL appositamente arruolate per il progetto. Le interviste sono state realizzate prima del colloquio informativo al fine di evitare possibili interferenze sulle risposte delle partecipanti.

Tutte le professioniste sanitarie coinvolte nello studio sono state assegnate a un supervisore e hanno partecipato ad un corso di formazione *ad hoc* presso l'ISS della durata di 2 giorni durante il quale è stato distribuito anche un manuale scritto per la somministrazione dei questionari e la facilitazione della conduzione dell'intervista.

Nove ASL hanno realizzato l'indagine tra febbraio e maggio 2008, 2 ASL tra ottobre 2008 e febbraio 2009. I criteri di esclusione dallo studio Pregio e quindi anche dall'indagine sono: lo stato di gravidanza e la mancata padronanza della lingua italiana.

Il questionario utilizzato per l'indagine è stato redatto da un team multidisciplinare di esperti ed è stato testato sul campo prima dell'inizio dello studio. Il tempo di somministrazione è di circa 20 minuti e tutte le donne sono state informate della confidenzialità dell'indagine e hanno sottoscritto un consenso informato.

Il questionario strutturato con 56 domande chiuse e pre-codificate è organizzato in 5 sezioni:

1. Pap test
2. Papillomavirus umano
3. vaccino contro l'HPV
4. tumore del collo dell'utero
5. storia personale della donna

Il questionario veniva introdotto, da parte dell'ostetrica, da una breve descrizione del progetto, degli obiettivi e della metodologia dell'indagine. Le prime tre sezioni rilevano la quantità e la qualità delle informazioni su Pap test, infezioni da HPV e vaccino contro l'HPV che le donne riferiscono di aver ricevuto, con particolare attenzione alle fonti di informazione, alla qualità percepita e alla soddisfazione espressa dalle intervistate. Ad ogni donna è stata chiesto di riferire circa la sua storia familiare e personale di infezioni da HPV e di carcinoma della cervice uterina. Ogni sezione del questionario comprende anche domande inerenti le aspettative, le attitudini e i comportamenti delle donne circa gli argomenti di interesse. L'ultima sezione del questionario raccoglie informazioni relative alle abitudini personali, allo stile di vita e alle caratteristiche socio-demografiche delle intervistate.

Dodici domande del questionario, volte a rilevare le conoscenze delle intervistate, sono state utilizzate per costruire uno *score di conoscenza* con un range compreso tra 0 e 14 punti; tre

quesiti inerenti le abitudini personali (utilizzo delle cinture di sicurezza in auto, uso del casco in moto/motorino e abitudine al fumo di sigaretta) sono stati usati per costruire uno *score di prevenzione*.

Presso l'ISS è stata realizzata l'analisi uni e multivariata dei dati utilizzando il Package statistico STATA versione 9.2. Sono stati calcolati gli *odds ratio* e i loro limiti di confidenza al 95% e le variabili che hanno mostrato associazioni di potenziale interesse sono state incluse in 2 modelli di regressione logistica al fine di controllare l'effetto di possibili confondenti. Per la costruzione dei modelli sono state prese in considerazione 2 variabili dipendenti: il livello di conoscenza delle donne espresso sinteticamente attraverso lo *score di conoscenza* (definita "alta" per valori dello $score \geq 7$ e "bassa" per valori < 7) e il desiderio delle intervistate di vaccinarsi contro l'HPV ("sì" vs "non so/ho bisogno di ulteriori informazioni per decidere"). Il primo modello ha utilizzato le seguenti variabili indipendenti: l'età della donna, la residenza, l'istruzione, lo score di prevenzione, la parità, il desiderio di vaccinarsi contro l'HPV, l'età al primo rapporto sessuale, il numero di partner, l'utilizzo di anticoncezionali, l'uso del profilattico, l'aver fatto precedenti Pap test e la nazionalità. Le variabili indipendenti inserite nel secondo modello sono: l'età della donna, l'istruzione, lo score di prevenzione, la parità, l'età al primo rapporto sessuale, il numero di partner, l'uso del profilattico, l'aver fatto precedenti Pap test, la residenza e la nazionalità.

Risultati

Delle 1277 donne invitate a partecipare all'indagine, 119 (9%) sono risultate non arruolabili per mancato rispetto dei criteri di inclusione. Delle 1158 arruolabili, 149 (13%) non sono risultate rintracciabili neppure dopo le due visite domiciliari previste dal protocollo e 333 (29%) hanno rifiutato di partecipare allo studio. In totale, quindi, 676 (58%) donne hanno partecipato al progetto.

Di queste, sono state intervistate un totale di 667 donne. Non sono state rilevate differenze nella distribuzione per età tra le donne che hanno partecipato e quelle che hanno rifiutato l'intervista.

Le caratteristiche del campione

La Tabella 1 mostra le principali caratteristiche socio-demografiche del campione. Circa il 90% delle intervistate sono nubili e circa il 75% vive in famiglia con i genitori e ha un livello di istruzione alto (licenza media superiore o laurea). Per quanto attiene alla storia sessuale e riproduttiva delle intervistate: l'89% non ha ancora avuto figli; l'86% riferisce di essere sessualmente attivo e l'89% di queste riferisce di aver avuto un solo partner negli ultimi 6 mesi. Per quanto riguarda l'uso dei metodi contraccettivi negli ultimi 6 mesi: il 14% riferisce di non aver usato alcun metodo, il 13% anticoncezionali a bassa efficacia (coito interrotto e/o metodi naturali), il 48% il profilattico e il 31% i contraccettivi orali o l'anello vaginale. Nello specifico il 32% delle intervistate riferisce di non aver mai utilizzato il profilattico, il 22% raramente, il 16% frequentemente e il 30% riporta di utilizzarlo in occasione di ogni rapporto sessuale. L'età media e mediana al primo rapporto sessuale completo è risultata rispettivamente pari a 17 e 18 anni.

Per quanto riguarda le attitudini delle intervistate alle misure di prevenzione, la quasi totalità ha riferito di utilizzare sempre sia le cinture di sicurezza in auto, sia il caso in moto/motorino.

Circa la metà del campione riferisce di non aver mai fumato sigarette e tra le fumatrici il 66% fuma meno di 10 sigarette al giorno.

Tabella 1. Caratteristiche socio-demografiche e storia sessuale e riproduttiva del campione (n. 667)

Caratteristiche del campione	n.	%
<i>Caratteristiche socio-demografiche</i>		
18-20 anni	130	19
21-24 anni	251	38
25-26 anni	286	43
licenza elementare/diploma media inferiore	145	22
diploma media superiore	390	59
laurea	129	19
studentesse	288	44
occupate	279	42
in cerca di occupazione	63	9
casalinghe	34	5
nubili	591	89
coniugate	72	11
separate/divorziate	1	0,1
vivono con i genitori	499	75
vivono con il partner	104	16
vivono sola	31	5
vivono con amici/colleghi	26	4
<i>Storia sessuale e riproduttiva</i>		
hanno avuto rapporti sessuali completi	573	86
attualmente hanno una relazione affettiva stabile	471	74
nella vita hanno avuto 1 partner	205	36
nella vita hanno avuto 2 - 4 partner	284	50
nella vita hanno avuto ≥ 5 partner	84	15
negli ultimi 6 mesi hanno avuto 0 partner	38	7
negli ultimi 6 mesi hanno avuto 1 partner	507	89
negli ultimi 6 mesi hanno avuto 2 - 4 partner	26	5
negli ultimi 6 mesi hanno avuto ≥ 5 partner	1	0,2
non hanno figli	508	89
hanno 1 figlio	43	7
hanno ≥ 2 figli	22	4
non hanno mai praticato IVG	253	84
hanno praticato 1 IVG	44	15
hanno praticato ≥ 2 IVG	4	1

Le conoscenze circa la prevenzione del carcinoma della cervice

Prima di essere intervistato, il 92% delle donne aveva sentito parlare di Pap test, l'83% di tumore del collo dell'utero, il 59% di HPV e il 52% di vaccino contro l'HPV. La Tabella 2 descrive le fonti di informazione su questi argomenti riportate dalle intervistate. Gli amici e i media rappresentano quelle citate più frequentemente anche se, rispetto alle informazioni relative al vaccino, la quasi totalità delle donne riferisce che desidererebbero ricevere informazioni dai professionisti sanitari citando nel 55% dei casi il ginecologo e nel 49% il medico di medicina generale.

Tabella 2. Fonti d'informazione su Pap test, HPV e vaccino (%)

Fonti	Pap test	HPV	Vissuto	Atteso
Amici/parenti	60	27	20	4
Riviste/quotidiani/TV	11	23	28	5
Ginecologo	31	13	8	55
Medico di famiglia	12	8	8	49
Consultorio familiare	3	3	3	16
Servizio vaccinale ASL	-	-	-	12
Farmacista	-	-	-	1
Internet	2	5	4	5
Non so, non ricordo	1	2	2	-

Le Tabelle 3 e 4 riportano la percentuale di risposte corrette alle domande di conoscenza relative all'HPV, Pap test e vaccino contro l'HPV utilizzate per costruire lo score di conoscenza descritto nel paragrafo relativo ai metodi. Circa due terzi del campione sa che l'HPV può causare il carcinoma della cervice uterina e che l'infezione da HPV è prevenibile; solo il 21% è consapevole che la maggior parte delle infezioni da HPV può regredire spontaneamente. La possibilità di prevenire il tumore del collo dell'utero grazie al Pap test è nota al 63% del campione ma, solo il 28% ritiene che esso debba essere effettuato ogni 3 anni come raccomandato dalle linee guida nazionali, mentre la grande maggioranza ritiene che la periodicità ottimale sia quella annuale. La percentuale di intervistate consapevoli che il vaccino contro l'HPV è in grado di prevenire circa il 70% dei tumori è pari al 39%.

Tabella 3. Conoscenze delle intervistate sull'HPV

Domande su HPV	%
L'HPV può provocare il carcinoma della cervice	74
Le infezioni da HPV sono prevenibili	76
L'HPV si trasmette attraverso i rapporti sessuali	65
Le infezioni da HPV sono frequenti	63
Talvolta l'infezione da HPV può durare anche anni	58
L'HPV può infettare sia l'uomo sia la donna	41
La maggior parte delle infezioni da HPV regredisce	21
L'HPV può provocare i condilomi ano-genitali	9

Tabella 4. Conoscenze delle intervistate su Pap test e vaccino HPV

Domande su Pap test	%
Il Pap test serve a prevenire il ca. della cervice	63
La protezione offerta dal Pap test è:	
- molto efficace	42
- abbastanza efficace	47
Il Pap test va eseguito ogni 3 anni	28
Il vaccino previene circa il 70% dei ca. cervice	39

"score di conoscenza" costruito attraverso i precedenti 12 quesiti conoscenza bassa in caso di punteggio < 7, conoscenza alta in caso di punteggio ≥ 7.

La Tabella 5 mostra i risultati di un modello di regressione logistica in cui la variabile dipendente è lo score di conoscenza (alta per valori dello score ≥7 e bassa per valori <7). Avere

un livello di istruzione alto (OR=1,53 95%CI 0,98-2,41) e non essersi sottoposte ad un Pap test preventivo (OR=1,40 95%CI 0,97-2,02) sono le variabili che risultano associate ad una maggiore probabilità di avere un livello di conoscenza alto circa la prevenzione primaria e secondaria del tumore della cervice uterina. Avere già avuto figli (OR=0,40 95%CI 0,22-0,74) e richiedere maggiori informazioni per decidere se vaccinarsi contro l'HPV (OR=0,38 95%CI 0,24-0,59) sono invece variabili associate a livelli di conoscenza bassa.

Tabella 5. Probabilità di avere uno score di conoscenza alto nella prevenzione primaria e secondaria del cervico-carcinoma; modello di regressione logistica

Variabili	OR adg	IC 95%
Istruzione bassa	1	
Istruzione alta	1,53	0,98 – 2,41
0 figli	1	
≥ 1 figli	0,40	0,22 – 0,74
Si vaccinerebbe contro l'HPV	1	
Non si vaccinerebbe	1,16	0,75 – 2,45
Non sa, vorrebbe maggiori informazioni	0,38	0,24 – 0,59
Ha fatto un Pap test a scopo preventivo	1	
Non lo ha mai fatto	1,40	0,97 – 2,02

Altre variabili selezionate per la costruzione del modello: età, rapporti sessuali completi (OR=1,46 IC 95% 0,94-2,27), numero partner, area geografica di residenza, uso del profilattico, abitudine al fumo, età al primo rapporto sessuale, metodi contraccettivi utilizzati, score di prevenzione, nazionalità (OR=1,84 IC 95% 1,01-3,37)

Aspettative e attitudini riguardo le malattie a trasmissione sessuale e l'infezione da HPV

Circa il 60% del campione è molto o abbastanza preoccupato di poter contrarre un'infezione da HPV o una malattia sessualmente trasmessa (MST).

Al quesito che richiedeva di esprimere la propria percezione di rischio, il 60% delle intervistate risponde di considerarsi a basso rischio o di non considerarsi affatto a rischio di infezione da HPV.

La percentuale di donne che accetterebbe di vaccinarsi contro l'HPV è pari al 73% dell'intero campione, il 21% vorrebbe ricevere maggiori informazioni per decidere e il 6% rifiuterebbe l'offerta vaccinale.

Tra le variabili considerate maggiormente importanti nel processo decisionale relativo all'accettazione o meno del vaccino contro l'HPV, le intervistate citano: la possibilità di prevenire una patologia importante, il consiglio del medico (specificando che influirebbe molto/abbastanza su questa decisione nell'81% dei casi) e il costo del vaccino.

Il 91% del campione riferisce che, qualora si vaccinasse contro l'HPV, continuerebbe a sottoporsi regolarmente al Pap test e l'82% afferma che continuerebbe ad utilizzare il profilattico in occasione dei rapporti sessuali.

La Tabella 6 descrive un modello di regressione logistica in cui la variabile dipendente è rappresentata dall'intenzione di vaccinarsi contro l'HPV ("sì" vs "non so"). Le donne con uno score di conoscenza alto (OR=2,95 95% CI 1,86-4,71) e quelle con 5 o più partners (OR=2,41 95% CI 1,17-4,95) hanno una maggiore probabilità di accettare l'offerta vaccinale, mentre le donne di 25-26 anni (OR=0,491 95% CI 0,32-0,76) rispetto alle più giovani e quelle che riferiscono di usare sempre o spesso il profilattico (OR=0,66 95% CI 0,43-1,01) hanno una probabilità maggiore di non accettare l'offerta vaccinale.

Tabella 6. Intenzione di vaccinarsi contro l'HPV - modello di regressione logistica

Variabili	OR adg	IC 95%
Score di conoscenza basso	1	
Score di conoscenza alto	2,95	1,86 - 4,71
18-24 anni	1	
25-26 anni	0,49	0,32 - 0,76
1 partner	1	
2 - 4 partner	1,97	0,75 - 3,13
≥ 5 partner	2,41	1,17 - 4,95
Usa mai/raramente il profilattico	1	
Usa sempre/spesso il profilattico	0,66	0,43 - 1,01

Altre variabili selezionate per la costruzione del modello: istruzione, rapporti sessuali completi, area geografica di residenza, abitudine al fumo, Pap test di prevenzione, età al primo rapporto sessuale, parità, score di prevenzione, nazionalità

Discussione

Le caratteristiche socio-demografiche del campione descrivono una popolazione che, grazie alla giovane età, presenta un elevato livello di istruzione, per oltre il 40% ancora in formazione, nella quasi totalità ancora nubile e per due terzi ancora residente nella famiglia di origine. La gran parte riferisce di essere sessualmente attiva, nel 74% dei casi con una relazione affettiva stabile e pochissime (5%) sono quelle che hanno avuto più di un partner negli ultimi 6 mesi. L'età media e mediana di inizio dei rapporti sessuali (rispettivamente 17 e 18 anni) è tardiva rispetto ai paesi nord europei e nord americani e il ricorso ai contraccettivi ad alta efficacia non riguarda ancora la totalità delle donne sessualmente attive (14% riferisce di non usare alcun metodo e 13% usa metodi a bassa efficacia contraccettiva).

La quasi totalità delle intervistate lamenta una carenza di informazioni di qualità sulla prevenzione del cervicocarcinoma e richiede che le informazioni vengano veicolate da professionisti sanitari e non da amici, parenti e media che rappresentano la principale fonte informativa su Pap test, HPV e vaccino riferita dalle intervistate. L'informazione e la qualità della comunicazione con le donne, finalizzata a permettere loro di effettuare scelte consapevoli rispetto alle modalità di prevenzione del cervicocarcinoma, emergono come aree bisognose di attenzione e di intervento da parte dei professionisti sanitari. Le donne riferiscono di aver ricevuto informazioni sul Pap test, che rappresenta la misura di prevenzione secondaria adottata da decenni, in percentuali ancora molto basse, pari al 31% e 12% da parte rispettivamente del ginecologo e del medico di famiglia. Il 63% sa che il Pap test serve a prevenire il cervicocarcinoma, ma solo il 28% ritiene che vada ripetuto ogni tre anni nonostante l'esecuzione triennale sia raccomandata anche dalle linee guida nazionali in accordo con le prove di efficacia della letteratura.

Poco più della metà delle intervistate riferiscono di aver ricevuto informazioni su HPV e vaccino come registrato anche in altre indagini condotte a livello internazionale (1, 4-6). Anche le indagini rivolte alle giovani donne in Italia evidenziano bassi livelli di conoscenza e consapevolezza sull'HPV e sulla sua relazione con il carcinoma della cervice uterina (2,3). In un'indagine su un campione di 1348 studentesse di 14-24 anni residenti in Campania il 30% ha riferito di aver sentito parlare di HPV, l'82% si dice favorevole alla vaccinazione e il parere dei professionisti sanitari è riferito come il più importante nel processo decisionale (2). Un'indagine

su un campione di 212 donne afferenti ai servizi screening di Pordenone ha rilevato bassi livelli di conoscenza sull'argomento e richiesta di informazioni da parte dei professionisti sanitari (3).

In considerazione della scarsa e carente qualità dell'informazione ricevuta dalle donne non stupisce il basso livello di conoscenza evidenziato tra le intervistate: meno della metà del campione sa che l'HPV può infettare sia l'uomo sia la donna, il 63% sa che le infezioni da HPV sono frequenti, ma solo il 21% sa che gran parte di esse regredisce spontaneamente e solo il 39% è a conoscenza del fatto che il vaccino protegge dal 70% dei tumori della cervice. L'analisi multivariata ha evidenziato migliori conoscenze tra le donne più istruite, tra le italiane rispetto alle straniere e tra quelle che non avevano già fatto uno o più Pap test a scopo preventivo. Quest'ultima associazione sembrerebbe confermare il dato relativo alla scarsa comunicazione da parte dei professionisti sanitari sull'argomento.

Benché la conoscenza non rappresenti un predittore certo della modificazione dei comportamenti in ambito sanitario tuttavia ne rappresenta un prerequisito essenziale e, anche in considerazione della persistenza di disuguaglianze nell'accesso allo screening del cervicocarcinoma in Italia, è cruciale poter identificare le donne maggiormente bisognose di informazioni.

Nonostante le informazioni, ricevute principalmente tramite conoscenti e media, non siano accurate, una proporzione consistente di donne (73%) risulta favorevole alla vaccinazione, soprattutto se supportata dal consiglio di un medico. Si vaccinerebbero contro l'HPV specie le più giovani, quelle con score di conoscenza alta, con partner multipli, che riferiscono di non usare mai o quasi mai il profilattico. Paradossalmente risultano essere interessate alla vaccinazione proprio le donne che, alla luce delle prove di efficacia disponibili sul vaccino contro l'HPV, ne trarrebbero il minor beneficio: quelle con maggior numero di partner e con comportamenti maggiormente a rischio di MST cioè quelle a maggior rischio di essere già entrate in contatto con l'HPV 16 e 18 contenuti nel vaccino.

La necessità di continuare ad usare il profilattico e a sottoporsi al Pap test anche in caso di vaccinazione contro l'HPV sembra essere un messaggio che ha raggiunto la gran parte delle intervistate. L'aggiornamento dei professionisti sanitari emerge come un bisogno, in particolar modo per gli aspetti relativi al counselling.

I limiti di questo lavoro comprendono il disegno *cross-sectional* dello studio e la rappresentatività del campione in termini di validità esterna dello studio. Le donne arruolate, attraverso un campionamento dalle liste anagrafiche, non possono essere considerate un campione rappresentativo di tutte le donne italiane in età 18-26 anni, ma sono tuttavia rappresentative della base di campionamento nelle singole ASL partecipanti al progetto. Nonostante la rispondenza complessiva dello studio sia pari al 60%, alcune ASL hanno registrato tassi di adesione più alti (84% a Viterbo, 75% a Teramo e 72% a Imola) tuttavia non è possibile escludere un *bias* di selezione dovuto alla diversità delle caratteristiche socio-demografiche delle rispondenti rispetto alle non rispondenti. A tal proposito è stato possibile validare ed escludere solo eventuali differenze di età.

In conclusione, se l'HPV test e il vaccino contro l'HPV dovessero confermarsi come il futuro della prevenzione del cervicocarcinoma, una comunicazione efficace e il monitoraggio della diffusione delle conoscenze, specie tra le donne identificate come maggiormente bisognose di informazioni, rappresentano elementi cruciali per favorire scelte consapevoli. I risultati di questa indagine e delle altre realizzate nel nostro Paese, confermano l'urgente bisogno di accesso ad una comunicazione *evidence-based*, chiara e completa rivolta all'intera popolazione target e in particolare alle giovani donne da parte di professionisti sanitari opportunamente aggiornati. Le informazioni raccolte attraverso questa indagine potranno aiutare a definire i contenuti della comunicazione che tanti operatori sanitari (ginecologi, pediatri,

medici di medicina generale, ostetriche ecc.) si trovano ad affrontare a seguito dell'introduzione sul mercato del vaccino contro l'HPV.

Bibliografia

1. Klug SJ, Hukelmann M, Blettner M. Knowledge about infection with human papillomavirus: A systematic review. *Prev Med* 2008;87-98.
2. Di Giuseppe G, Abbate R, Liguori G, Albano L and Angelillo IF. Human Papillomavirus and vaccination: knowledge, attitudes and behavioural intention in adolescents and young women in Italy. *Br J Cancer* 2008;99:225-229.
3. Sopracordevole F, Cigolot F, Lucia E, Marchesoni D. Conoscenze delle patologie genitali HPV-correlate e sul vaccino anti HPV in una popolazione femminile del nord-est italiano. *Minerva Ginecol* 2009;61:81-7.
4. Mc Clelland A and Liamputtong P. Knowledge and acceptance of human papillomavirus vaccination: perspectives of young Australians living in Melbourne, Australia. *Sex Health* 2006;3:95-101.
5. Lenselink CH, Schmeink CE, Melchers WJG, *et al.* Young adults and acceptance of the human papillomavirus vaccine. *Public Health* 2008;122:1295-301.
6. Allen JD, Mohllajee AP, Shelton RC, *et al.* Stage of adoption of the human papillomavirus vaccine among college women. *Prev Med* 2009;48:420-25.

PREGIO: PREVALENZA E TIPIZZAZIONI DELLE INFEZIONI DA TIPI ONCOGENI DI HPV IN DONNE DI ETÀ 18-26 ANNI

Francesca Carozzi (a), Gruppo di lavoro PreGio^{*}, Gruppo di Lavoro PreGio Test Molecolari^{**}
(a) Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica ISPO, UO Citologia Analitica e Molecolare, Firenze

Introduzione

L'individuazione dell'HPV come causa del carcinoma cervicale e di altre malattie implica che con un vaccino efficace è possibile prevenire l'infezione e quindi la malattia causata dai tipi di HPV presenti nel vaccino. L'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) ha confermato l'evidenza oncogena per 13 tipi di HPV (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 58, 59 e 66), mentre studi casi-controllo indicano un possibile coinvolgimento di altri cinque tipi (HPV 26, 53, 68, 73 e 82).

Sarebbe desiderabile per un vaccino HPV avere la capacità di prevenire tutti i casi di carcinoma cervicale ma sebbene i 13 tipi di HPV oncogeni siano dal punto di vista filogenetico strettamente correlati gli uni agli altri, gli epitopi immuno-dominanti nelle L1-VLP inducono anticorpi neutralizzanti che sono prevalentemente tipo-specifici. Quindi i due tipi di vaccini profilattici (bivalente e quadrivalente) attualmente disponibili hanno l'obiettivo di prevenire i carcinomi cervicali attribuibili ad HPV 16 e HPV 18, inoltre il vaccino quadrivalente protegge anche da lesioni benigne mucosali indotte dagli HPV 6 e 11. Recentemente però sono stati pubblicati dati che dimostrano, per entrambi in vaccini, la capacità di un certo grado di cross protezione verso diversi sierotipi di papillomavirus; il vaccino quadrivalente (1) riduce il rischio di CIN (Neoplasia Cervicale Intraepiteliale) 2+ causate dai 10 sierotipi oncogenici di papillomavirus umano (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59) del 32,5% mentre per il bivalente sono stati pubblicati dati di efficacia per lesioni CIN 2+ associate ad altri 12 HPV oncogenici del 54% (2).

* **Gruppo di lavoro PreGio:** Bella A, Ciofi degli Atti ML, Declich S, De Mei B, De Santis S, Donati S, Filia A, Giambi C, Giannitelli S, Lana S, Meduri F, Nacca G, Ranghiasi A, Salmaso S. (CNESPS ISS, Roma); Toschi M. (Assessorato ai Servizi Sociali, Regione Umbria); Franchi D, Caroselli L, Gallese M, Gallina C, Nardella R. (ASL Avezzano/Sulmona); Angeloni C, Lattanzi A, Acciavatti S, Angelozzi A, Di Febo M, Mucciarelli R. (ASL Teramo); Minna MC, Patrizii M, Taglione I, Tini E. (ASL Pescara); Pini MT, Esposito C, Faredo M, Gallicchio G, Granata R, Improta A, Lorigo E, Musella A, Petriccioli MA, Scherillo I. (ASL Napoli 2 Nord); Nannini R, Becca M, Cavalli P, Quercia P, Raspanti R, Turrini O. (AUSL Imola); Collina N, Belletti G, Calzolari A, Fava B, Montrone A, Nanetti G, Onofri D, Salerno S. (AUSL Bologna); Brezzi S, Bonelli L, Brachini A, Cappelli T, Casciani AM, Esposito G, Mosconi M, Polesi P. (AUSL Viterbo); Alibrandi MP, Avalle L, Baracco P, Lucchini E. (ASL 9 Ivrea); Meda M, Anselmo E, Caruana M, Cavani G. (ASL 1 Torino); Ronco G. (CPO Piemonte, Torino); Santini MG, Peroni S, Pini S, Trotto D. (ASL Firenze); Carozzi F, Brandigi L, Di Piero C. (CSPO Firenze).

** **Gruppo di Lavoro PreGio Test Molecolari:** Bisanzi S, Burrone E, Puliti D, Pontenani G. (Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica - ISPO - Firenze); Gillio-Tos A, De Marco L. (UO Epidemiologia del Cancro - CERMS - Università di Torino); Pierotti P. (Ospedale Maggiore - AUSL di Bologna); Macallini V. (UO Anatomia Patologica Ospedale di Sulmona).

Analogamente a quanto accade per qualunque programma di vaccinazione o di prevenzione in generale, per decidere una strategia e per monitorarne gli effetti è necessario disporre di dati epidemiologici nazionali, dati di frequenza, gravità e costi della malattia prevenibile, che consentano di stimare il possibile impatto della vaccinazione nei diversi gruppi di popolazione e di valutarne il profilo costo-beneficio. Esistono poi importanti punti ancora aperti che devono essere monitorati attentamente come appunto la cross protezione e il possibile rimpiazzo dei tipi, cioè la possibilità che la nicchia ecologica lasciata vuota dai tipi contenuti nel vaccino sia acquisita da altri tipi oncogeni emergenti. Da qui l'importanza di attivare studi per poter avere dati solidi sulla distribuzione dei tipi di HPV oncogeni nella popolazione prima dell'introduzione della vaccinazione (dati al *baseline*) al fine di poter valutare il possibile impatto di un programma di vaccinazione sull'incidenza e prevalenza delle infezioni e della malattia nonché consentire di monitorarne l'efficacia in tutti i suoi aspetti. Esistono dati molti solidi a livello internazionale (3) sulla distribuzione delle infezioni da HPV; in Italia abbiamo dati importanti sulla prevalenza in donne in età di screening nel nord e centro Italia (4,5) mentre esistono pochi dati sulla prevalenza età-specifica e per area geografica nelle adolescenti e nelle giovani. Lo studio Pregio ha quindi arruolato donne in età giovanile 18-26 anni per valutare i dati di prevalenza età specifica per genotipi virali in 6 diverse regioni italiane rappresentative di zone del nord, centro e sud Italia.

Metodi

I dati riportati nel presente contributo si riferiscono ad un campione di circa 2000 donne di età tra 18 e 26 anni estratto dalle liste anagrafiche di popolazione di 10 ASL (Avezzano-Sulmona, Bologna, Firenze, Imola, Ivrea, Napoli, Pescara, Teramo, Torino, Viterbo) distribuite sul territorio nazionale (vedi sezione specifica nel rapporto per le modalità arruolamento).

Le modalità di raccolta dei campioni consistevano in alcuni centri (Abruzzo) in un unico prelievo di cellule cervicale in fase liquida (*Thin-prep*) che veniva poi utilizzato sia per l'allestimento di un Pap test in strato sottile che per il test HPV, mentre in altri centri (Toscana, Piemonte, Emilia Romagna, Lazio, Campania) veniva effettuato un doppio prelievo: il primo per un Pap test convenzionale e un secondo prelievo specifico per il test HPV in *Standard Transport Medium* (STM).

In base al risultato della citologia le donne in età di screening (25-26 anni) sono state inviate in colposcopia secondo quanto previsto dal protocollo dello screening, mentre per le ragazze di età sotto ai 25 anni lo studio ha previsto uno specifico protocollo, approvato dal comitato etico, che prevedeva un approccio più conservativo. In particolare sono state inviate direttamente in colposcopia solo le donne con citologia HSIL (lesione intraepiteliale di alto grado) e ASC-H (cellule squamose atipiche di significato indeterminato, non possibile escludere HSIL). Le altre vengono invitate a ripetere la citologia dopo 2 anni (comunque entro i 25 anni) e inviate in colposcopia solo se la citologia alla ripetizione sarà LSIL (lesione intraepiteliale di basso grado) o più grave. Le donne con risultato alla biopsia di CIN3 sono state trattate immediatamente, mentre per le CIN di grado inferiore, incluse le CIN2, era previsto un follow-up colposcopico (di regola ogni 12 mesi) e un trattamento in caso di persistenza superiore a 2 anni (o al raggiungimento dei 25 anni di età) o se progredite a CIN3.

Test molecolari

La ricerca dell'HPV è stata effettuata tramite il test HC2 (*Hybrid Capture 2*) (Qiagen, Digene) con sonde specifiche per i tipi di HPV a medio e ad alto rischio oncogeno (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) (HC2 HR); è stato utilizzato il cut off di positività standard di 1 pg/ml. Per i prelievi in Thin-prep il test molecolare è stato effettuato su 4 ml del materiale restante del prelievo in fase liquida dopo aver allestito il vetrino per l'analisi citologica.

Il test HC2 HR è stato eseguito nei centri di Firenze (97), che ha eseguito il test anche sui campioni provenienti da Napoli (85) e Viterbo (138), e nei centri di Torino-Ivrea (97 Torino, 86 Ivrea), Bologna-Imola (119 Bologna, 143 Imola) e Pescara-Sulmona (94 Pescara, 97 Sulmona, Teramo 138).

Il laboratorio di Biologia Molecolare dell'ISPO (Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica, Firenze) ha coordinato le attività molecolari svolte all'interno del progetto, ottimizzando e uniformando le procedure, la metodologia utilizzata nonché lo stoccaggio dei campioni per l'eventuale genotipizzazione; ha inoltre messo in atto un programma di controllo di qualità delle analisi molecolari basato sulla circolazione di campioni fra i vari laboratori, secondo le procedure già sperimentate nel trial NTCC (*New Technologies for Cervical Cancer Screening*) (6).

La genotipizzazione è stata eseguita mediante amplificazione della regione L1 con *primers consensus* GP5+/6+ seguita da *Reverse Line Blot Hybridization (Consensus High Risk HPV Genotyping kit, Qiagen, Digene)* che permette la tipizzazione di 13 tipi di HPV ad alto rischio oncogeno (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66) e 5 tipi ad intermedio rischio (26, 53, 68, 73, 82). Il laboratorio dell'ISPO di Firenze ha eseguito le tipizzazioni dei campioni provenienti dai centri di Firenze, Napoli, Viterbo, Sulmona, Pescara, Bologna, Imola e Teramo, mentre il centro di Torino ha eseguito le tipizzazioni sui campioni provenienti dal centro di Torino e Ivrea.

Risultati

Tra le donne appartenenti al primo gruppo invitate a partecipare allo studio PreGio, 1099 donne hanno acconsentito ad effettuare il prelievo per il test HPV. Il 21,4% (235 donne) delle donne arruolate erano residenti nel Centro Italia, il 40,6% (446 donne) nel Nord Italia mentre il 38% (418 donne) erano residenti nel Sud Italia. In base alla fascia di età le donne arruolate sono risultate appartenenti nel 16,7% (184 donne) alla fascia 18-20 anni, nel 37,7% (414) alla fascia 21-24 e il restante 45,6% (501) alla fascia 25-26 anni.

Prevalenza infezioni da HPV ad alto e medio rischio oncogeno

Il test HC2 è stato eseguito su 1094 campioni, in quanto 5 campioni non sono risultati idonei per l'esame per insufficienza di materiale.

Il test HC2 ha mostrato la presenza di infezioni da HPV ad alto e medio rischio oncogeno nel 18,7% dei campioni analizzati. La percentuale di positività all'HC2 per area geografica (Figura 1) è stata il 19,3% nel Nord Italia, il 18,7% nel Centro Italia e il 18,2% nel Sud e le differenze di prevalenza di infezioni da HPV ad alto rischio tra le diverse aree non sono statisticamente significative (Pearson $\chi^2(2) = 4,05$; $p = 0,398$).

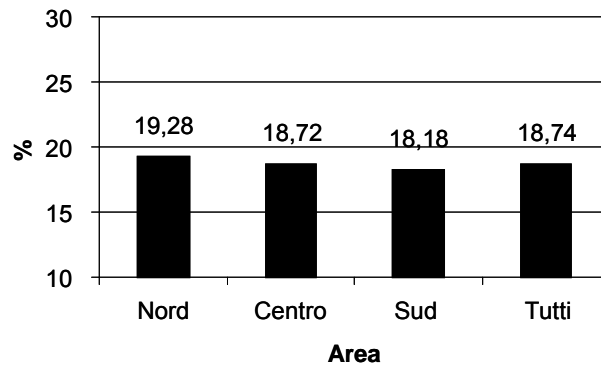


Figura 1. Prevalenza di infezioni da HPV ad alto e medio rischio oncogeno per area geografica e nel totale dei campioni

Anche osservando la positività al test HC2 rispetto a ciascuna ASL di appartenenza non si notano differenze statisticamente significative (Pearson $\chi^2(2) = 3,7687$; $pr=0,926$), anche se le prevalenze variano dal valore di 15,94% di Teramo al 24,42% di Ivrea (Figura 2).

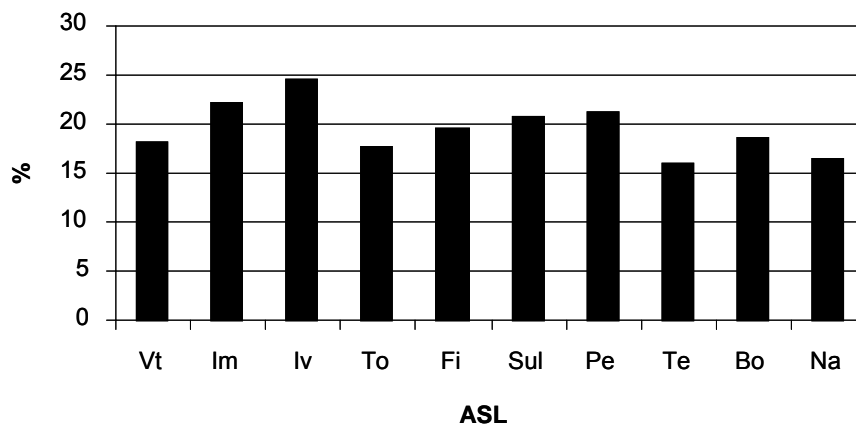


Figura 2. Prevalenza di infezioni da HPV ad alto e medio rischio oncogeno per ASL

La Tabella 1 presenta la proporzione di donne positive a *Hybrid Capture 2* per età. La proporzione di donne HPV positive è risultata lievemente più elevata tra le donne di 21-24 anni rispetto alle età precedenti e successive. Queste differenze non risultano comunque statisticamente significative (Pearson $\chi^2(2) = 1,81$ $pr=0,404$). Inoltre mediante regressione logistica non si è rilevato trend lineare o quadratico significativo per singolo anno di età.

Tabella 1. Proporzioni di donne positive a Hybrid Capture 2 per età

Fascia di età (anni)	Donne positive al test HC2	
	n/N	%
18-20	32/184	17,4
21-24	87/414	20,8
25-26	87/501	17,5
Totale	206/1094	18,5

La Figura 3 riporta la prevalenza di donne di età 25-60 anni positive a *Hybrid Capture* nello studio NTCC combinata con la prevalenza riscontrata nelle donne 18-26 dello studio PreGio. Ne risulta una curva di prevalenza dell'infezione HPV in Italia nella fascia 18-60 anni in cui, come nella maggior parte dei paesi industrializzati, la frequenza di infezione nelle ragazze giovani (18-24) risulta essere lievemente maggiore che nella fascia immediatamente successiva.

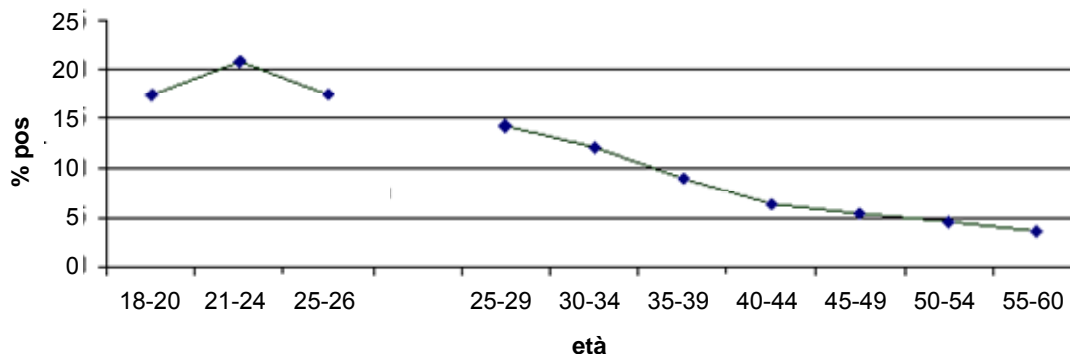


Figura 3. Prevalenza di infezioni da HPV ad alto e medio rischio oncogeno per età: risultati Studio PreGio (età 18-26) e NTCC (età 25-60)

Distribuzione dei tipi virali

La genotipizzazione è stata eseguita su 204 dei 206 campioni positivi all'HC2, in quanto per 2 campioni il materiale non era sufficiente. L'ISPO di Firenze ha eseguito 140 tipizzazioni, il centro di Torino ne ha eseguite 50 e 14 sono state eseguite localmente per problematiche organizzative nell'invio dei campioni al laboratorio di riferimento.

I tipi più frequenti (Figura 4) di HPV sono risultati: HPV 16 (29,1%) e HPV 31 (18,4%), HPV 66 (12,1%) e 51 (10,7%), mentre la prevalenza di HPV 18 è di poco superiore all'8%.

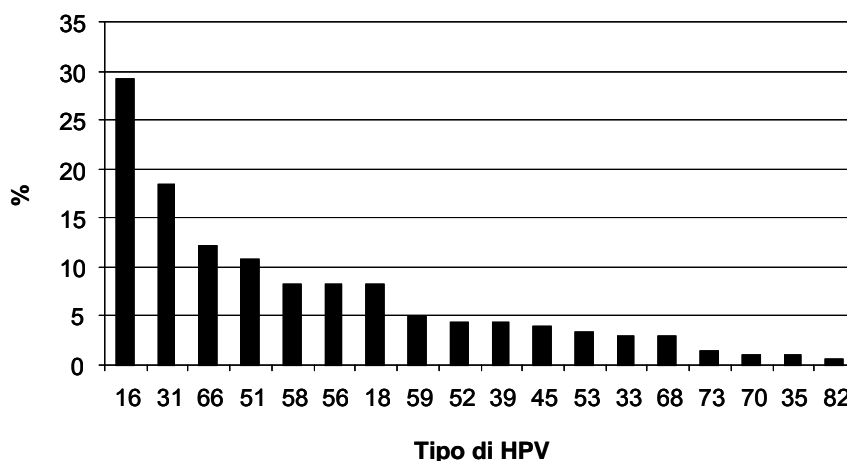


Figura 4. Distribuzione delle infezioni per tipo di HPV

La Tabella 2 riporta la percentuale di infezioni da HPV 16/HPV 18 e dai itipi di HPV verso cui i vaccini hanno dimostrato una possibile cross-protezione.

Tabella 2. Prevalenza di infezioni da HPV 16 e 18 e da altri tipi di HPV verso cui i vaccini hanno mostrato una possibile cross-protezione

Tipi HPV *	% di infezioni sul totale delle donne arruolate	% di infezioni sulle donne HPV positive
HPV16, 18	6,9	36,8
HPV 31	3,5	18,6
HPV 45	0,7	3,9
HPV 33, 52, 58	2,8	15,2

* almeno uno di questi tipi

Controllo di qualità dei test molecolari

All'interno degli studi finanziati dal Ministero per la valutazione della prevalenza delle infezioni da HPV in Italia sono stati ottimizzate e uniformate, trasversalmente a tutti gli studi, le procedure e le metodologie utilizzate e il laboratorio dell'ISPO di Firenze, che partecipa attivamente dal 2007 ai lavori nel gruppo HPV LABNet del WHO, ha promosso e coordinato questo programma.

Il programma è stato articolato in modo da effettuare il monitoraggio dell'intero processo preanalitico e analitico e sono stati utilizzati sia campioni clinici che campioni sintetici. È stato quindi valutato il grado di concordanza (k di Cohen) sia del risultato qualitativo (positivo vs negativo) che del risultato semiquantitativo (Tabella 3).

Tabella 3. Riproducibilità test HC2 HR

Risultato HC 2 HR RLU/CO	Kappa di Cohen
Negativi HC2 HR (< 1,00 rlu/co)	0,89
Bassa positività HC2 HR ($\geq 1,0 \leq 11$ rlu/co)	0,75
Elevata positività HR HC2 ($\geq 11,0$ rlu/co)	0,91

I risultati evidenziano una concordanza elevata tra i laboratori. Per quanto riguarda il controllo di qualità per la genotipizzazione il laboratorio dell'ISPO ha partecipato nel 2008 al programma *WHO HPV DNA proficiency panel* organizzato dal gruppo HPV LABNet in cui i criteri di valutazione sono ben definiti: capacità di individuare HPV 16 e 18 alla concentrazione di 50IU in 5 l in infezione singola e multipla e 500 GE per gli altri tipi con una specificità del 97%.

Discussione

L'obiettivo principale degli studi di prevalenza dell'infezione HPV prima dell'introduzione dei vaccini è quello di avere una fotografia della prevalenza e distribuzione dei tipi di HPV nelle varie aree per valutare le possibili strategie vaccinali ma anche per poter monitorare e valutare negli anni a venire l'efficacia vaccini: l'effetto della protezione verso le infezioni da tipi HPV contenuti nei vaccini, la valutazione di cross-protezione e il possibile fenomeno del rimpiazzo dei tipi.

A livello italiano i dati più rappresentativi sulla prevalenza delle infezioni da HPV in Italia derivano principalmente dal trial randomizzato NTCC. Tale studio ha arruolato oltre 45.000

donne di 25-60 anni, aderenti a 9 programmi di screening organizzato (Torino, Trento, Padova, Verona Soave, Bologna, Imola, Ravenna, Firenze e Viterbo), che sono state testate con *Hybrid Capture 2*. In questa fascia di età la proporzione di donne positive per HPV ad alto e medio rischio oncogeno è stata complessivamente del 9,0% e diminuiva con l'età in modo praticamente lineare dal 15% circa nella fascia 25-29 al 4,5% nella fascia 55-60. Lo studio PreGio ha arruolato ragazze di una fascia di età più giovane (18-26 anni) permettendo così di avere un quadro complessivo della prevalenza da HPV in Italia. Come atteso, la prevalenza osservata in questa fascia di età è risultata leggermente più alta (18,7%) che nella fascia immediatamente successiva (15%) e questo trend corrisponde ad un andamento tipico dei paesi industrializzati, in particolare Europa e Nord America. Analizzando i dati per area geografica, i dati del PreGio evidenziano come per la classe 18-26 anni non sia evidenziabile, sia per il dato di prevalenza che quello di tipizzazione tipo specifica, un trend Nord-Sud.

Gli studi per la valutazione della prevalenza delle infezioni da HPV finanziati dal Ministero della Salute hanno coinvolto oltre 10 Regioni: Toscana, Lazio, Campania, Sicilia, Sardegna, Valle D'Aosta, Piemonte, Veneto, Emilia Romagna, Abruzzo, Trentino Alto Adige e hanno consentito di creare un network di laboratori che hanno condiviso le procedure e partecipato ad un programma di controlli di qualità, con il laboratorio dell'ISPO che ha svolto le funzioni di coordinamento e supporto per i centri meno esperti. L'HPV test rappresenta una nuova tecnologia, per adesso confinato in ambiti ristretti e controllati, ma la diffusione dei laboratori che eseguono il test rende necessario un programma di assicurazione di qualità per monitorare e confermare l'accuratezza dei risultati. In particolare per quanto riguarda la ricerca e tipizzazione di HPV i risultati non solo hanno una ricaduta sul management della donna ma sono fondamentali per valutazioni sull'utilizzo ed efficacia dei vaccini. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) a seguito della disponibilità dei vaccini ha costituito un gruppo denominato *HPV LABNet* per l'analisi e la valutazione degli aspetti laboratoristici legati all'introduzione, follow-up e sorveglianza dei vaccini profilattici per HPV. Gli obiettivi principali di questo gruppo sono quello di promuovere procedure condivise a livello internazionale, contribuire a trasferire le tecnologie laboratoristiche, le metodologie e i protocolli ad altri laboratori all'interno del proprio paese, fornire informazioni sull'uso di standard internazionali per HPV DNA e sierologia, partecipare a controlli di qualità, nonché il coordinamento con le autorità nazionali di tutti gli aspetti laboratoristici connessi con le malattie da HPV. Il Laboratorio dell'ISPO di Firenze, unico laboratorio italiano invitato a partecipare attivamente dal 2007 ai lavori nel gruppo *HPV LABNet* dell'OMS, ha applicato nel presente studio le procedure e metodologie condivise a livello del gruppo.

Bibliografia

1. Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, *et al.* The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naïve women aged 16-26 years. *J Inf Dis* 2009;199(7):926-35
2. Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, *et al.* Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009;374(9686):301-14. *Epub* 2009 Jul 6.
3. Franceschi S, Herrero R, Clifford G, Snijders PJF, Arslan A, Anh PTH *et al.* Variations in the age-specific curves of human papillomavirus prevalence in women worldwide. *Int J Canc* 2006;119:2677-84.

4. Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P, Zappa M, Casadei GP, Carozzi F, *et al.* Human Papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary cervical screening: results at recruitment from the New Technologies for Cervical Cancer randomized controlled trial. *J Natl Canc Inst* 2006;98:765-74.
5. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Dalla Palma P, Del Mistro A, De Marco L, *et al.* Human papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment for a randomised controlled trial *Lanc Onc* 2006;7:547-55.
6. Carozzi F, Del Mistro A, Confortini M, Sani C, Puliti D, Trevisan R, *et al.* Reproducibility of HPV DNA testing by Hybrid Capture 2 in a screening setting: Intralaboratory and Interlaboratory quality control in seven laboratories participating in the same Clinical Trial. *Am.J Clin Pathol* 2005;124:1-6.

PREGIO: ADESIONE ALL'OFFERTA DEL VACCINO CONTRO L'HPV IN DONNE DI 18-26 ANNI (RISULTATI PRELIMINARI)

Cristina Giambi (a), Antonino Bella (a), Silvia Declich (a), Stefania Salmaso (a), Stefania Giannitelli (a), Serena Donati (a), Gruppo di lavoro PreGio*

(a) *Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS), Istituto Superiore di Sanità, Roma*

Introduzione

La disponibilità di vaccini contro il papilloma virus umano ha aperto la strada ad una possibile prevenzione primaria del tumore della cervice uterina.

In Italia sono disponibili due vaccini preventivi contro l'HPV: il vaccino quadrivalente Gardasil e il vaccino bivalente Cervarix, autorizzati nell'Unione Europea a settembre 2006 e settembre 2007 rispettivamente. I due vaccini sono indicati per la prevenzione delle infezioni e delle forme pre-invasive e invasive del carcinoma della cervice uterina correlate a HPV 16 e 18, ritenuti responsabili di circa il 70% dei cervicocarcinomi (1, 2). Inoltre, il vaccino quadrivalente è attivo anche nei confronti dell'HPV 6 e 11, responsabili di circa il 90% dei condilomi genitali.

I dati di efficacia vaccinale disponibili per i due vaccini riportano un'efficacia clinica stimata per la prevenzione delle lesioni CIN2+ prodotte dai tipi oncogeni di HPV contenuti nel vaccino pari al 99-100% nelle donne che non sono state ancora infettate da HPV 16 e 18 (3-5).

Per tale motivo, la strategia più idonea secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) indica come target prioritario della vaccinazione contro l'HPV le ragazze tra i 9 e i 13 anni di età (6): la vaccinazione delle pre-adolescenti consente, infatti, l'immunizzazione di ragazze che non hanno iniziato l'attività sessuale, garantendo la massima efficacia del vaccino.

In Italia, in accordo con le raccomandazioni dell'OMS, il target primario della campagna di vaccinazione contro l'HPV è rappresentato dalle ragazze nel dodicesimo anno di vita. La scelta delle ragazze dodicenni, oltre a garantire la massima efficacia vaccinale per l'assenza pressoché totale di pregressi contagi, permette di rivolgersi a ragazze che frequentano la scuola dell'obbligo facilitando l'offerta attiva anche a gruppi a rischio di deprivazione sociale, di sfruttare le occasioni di contatto con le strutture vaccinali degli adolescenti, già target di altri

* **Gruppo di lavoro PreGio:** Bella A, Ciofi degli Atti ML, Declich S, De Mei B, De Santis S, Donati S, Filia A, Giambi C, Giannitelli S, Lana S, Meduri F, Nacca G, Ranghiasi A, Salmaso S. (*CNESPS ISS, Roma*); Toschi M. (*Assessorato ai Servizi Sociali, Regione Umbria*); Franchi D, Caroselli L, Gallese M, Gallina C, Nardella R. (*ASL Avezzano/Sulmona*); Angeloni C, Lattanzi A, Acciavatti S, Angelozzi A, Di Febo M, Mucciarelli R. (*ASL Teramo*); Minna MC, Patrizii M, Taglione I, Tini E. (*ASL Pescara*); Pini MT, Esposito C, Faredo M, Gallicchio G, Granata R, Improta A, Lorigo E, Musella A, Petriccioli MA, Scherillo I. (*ASL Napoli 2 Nord*); Nannini R, Becca M, Cavalli P, Quercia P, Raspanti R, Turrini O. (*AUSL Imola*); Collina N, Belletti G, Calzolari A, Fava B, Montrone A, Nanetti G, Onofri D, Salerno S. (*AUSL Bologna*); Brezzi S, Bonelli L, Brachini A, Cappelli T, Casciani AM, Esposito G, Mosconi M, Polesi P. (*AUSL Viterbo*); Alibrandi MP, Avalle L, Baracco P, Lucchini E. (*ASL 9 Ivrea*); Meda M, Anselmo E, Caruana M, Cavani G. (*ASL 1 Torino*); Ronco G. (*CPO Piemonte, Torino*); Santini MG, Peroni S, Pini S, Trotto D. (*AS Firenze*); Carozzi F, Brandigi L, Di Piero C. (*CSPO Firenze*).

interventi vaccinali, di facilitare la comunicazione con le famiglie e approfittare dell'influenza genitoriale importante per programmi relativi a tematiche sensibili quali le malattie a trasmissione sessuale (7, 8).

Tra luglio 2007 e novembre 2008, tutte le Regioni italiane hanno avviato la chiamata attiva delle dodicenni per l'offerta della vaccinazione contro il papilloma virus umano.

Secondo le indicazioni ministeriali (8), alcune Regioni hanno esteso l'offerta attiva della vaccinazione ad altre fasce di età. In particolare, quattro regioni offrono la vaccinazione ad una seconda coorte di età compresa tra il 15° e il 16° anno e la Basilicata alle coorti delle 12enni, 15enni, 18enni e 25enni. Quasi tutte le Regioni, inoltre, prevedono il pagamento agevolato per le fasce di età a cui il vaccino non viene offerto gratuitamente (9).

Il progetto PreGio si pone, tra i suoi obiettivi, la valutazione della fattibilità dell'offerta vaccinale ad un campione di donne residenti/domiciliate in sei regioni italiane, rappresentative del Nord, Centro e Sud Italia, di età tra 18 e 26 anni, al di fuori quindi del target primario di vaccinazione.

Metodi

La vaccinazione è stata offerta ad un campione di circa 1000 donne ("braccio Vaccino" del progetto PreGio) di età tra 18 e 26 anni estratto con campionamento casuale semplice dalle liste anagrafiche di popolazione di 10 ASL distribuite sul territorio nazionale (Avezzano-Sulmona, Bologna, Firenze, Imola, Ivrea, Napoli, Pescara, Teramo, Torino, Viterbo).

Il progetto prevedeva, oltre all'offerta della vaccinazione anti-HPV, altre attività (vedi capitolo "PreGio: obiettivi e metodi del progetto" del presente rapporto); pertanto le donne del gruppo "Vaccino" sono distribuite in due gruppi con percorsi diversi nell'ambito del progetto: ad un gruppo di 500 donne è stato offerto, oltre al vaccino contro il papilloma virus, il prelievo citologico per effettuare Pap test e test HPV; ad un gruppo di 500 donne, oltre all'offerta di Pap test, test HPV e vaccino, è stato somministrato il questionario per l'indagine CAP (conoscenza, attitudine e pratica) sulla prevenzione primaria e secondaria del cervicocarcinoma.

Le donne del gruppo Vaccino sono state invitate a presentarsi presso il centro Screening della propria ASL per il colloquio informativo, l'esecuzione del prelievo citologico e l'offerta della vaccinazione attraverso una lettera nominativa inviata dalla ASL.

Criteri di inclusione allo studio erano i seguenti: età 18-26 anni, residenza/domicilio nella ASL, padronanza della lingua italiana, non in gravidanza.

I colloqui informativi sono stati effettuati in collaborazione tra le due figure professionali coinvolte, ostetriche e assistenti sanitarie. Durante il colloquio sono state fornite informazioni relative al carcinoma della cervice e alle modalità di prevenzione primaria e secondaria di tale neoplasia. In tale occasione sono state fornite anche informazioni relative al vaccino, è stato raccolto il consenso informato e, ove possibile, è stato fissato l'appuntamento per la prima dose di vaccino.

La vaccinazione è stata eseguita presso i centri vaccinali della ASL dalle assistenti sanitarie, supervisionate dai medici vaccinatori. Prima della somministrazione del vaccino sono state raccolte le informazioni per l'anamnesi pre-vaccinale; per monitorare le reazioni avverse al vaccino, dopo ogni dose è stato consegnato alle donne un diario in cui annotare segni e sintomi insorti nei 14 giorni successivi alla vaccinazione.

Come vaccino è stato offerto il Gardasil, l'unico prodotto disponibile in Italia al momento della stesura del protocollo, somministrato per via intramuscolare secondo la schedula 0-2-6 mesi prevista dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. I vaccini sono stati forniti dalla Croce Rossa Italiana.

Tutte le informazioni relative all'arruolamento, alla vaccinazione e agli eventi avversi sono stati inseriti via web nel database del progetto dagli operatori sanitari delle ASL.

L'analisi descrittiva univariata è stata effettuata presso l'ISS utilizzando il Package statistico STATA versione 9.2. I dati sono stati presentati come frequenze assolute e percentuali. Per il confronto tra percentuali è stato utilizzato il test del chi-quadrato o, ove necessario, il test del chi-quadrato per il trend.

Risultati preliminari

Complessivamente per il braccio "Vaccino" sono state invitate 1273 donne, di cui 114 sono risultate non arruolabili per mancato rispetto dei criteri di inclusione. Delle 1159 donne arruolabili, 127 sono risultate irreperibili e 314 hanno rifiutato di partecipare allo studio. In totale, quindi, 718 donne del gruppo vaccino (62%) hanno accettato di partecipare al progetto (Tabella 1).

Tabella 1. Gruppo Vaccino: partecipazione al progetto per ASL

ASL	Numero di donne				
	invitate	arruolabili	irreperibili	che hanno rifiutato	partecipanti (%)
Avezzano Sulmona	122	112	7	25	80 (71)
Bologna	121	103	10	16	77 (75)
Firenze	100	97	4	31	62 (64)
Imola	125	112	10	16	86 (77)
Ivrea	119	108	0	41	67 (62)
Napoli	210	197	49	94	54 (27)
Pescara	113	103	0	39	64 (62)
Teramo	120	105	2	20	83 (79)
Torino	128	122	43	20	59 (48)
Viterbo	115	100	2	12	86 (86)
Totale	1273	1159	127	314	718 (62)

Delle 314 donne che hanno rifiutato di partecipare al progetto: il 62% ha rifiutato perché non interessata allo studio, il 24% per problemi organizzativi e il 14% per altri motivi (problemi di salute, positività per HPV, paura/disagio, parere contrario della famiglia, impegni lavorativi, parere contrario del ginecologo, controindicazione al vaccino).

La Tabella 1 riporta, per ogni ASL, il numero di donne invitate, arruolabili, irreperibili, donne che hanno rifiutato e donne che hanno partecipato al progetto. Il tasso di partecipazione è stato calcolato utilizzando il numero delle donne arruolabili come denominatore.

Non tutte le 718 donne che hanno partecipato allo studio hanno aderito alla vaccinazione: 138 donne infatti, pur partecipando alle altre attività previste dal progetto, non sono state vaccinate. Di queste il 46% ha rifiutato la vaccinazione per disinteresse, l'8% per motivi organizzativi, il 7% per controindicazioni al vaccino e il 39% per altri motivi (parere contrario del medico di fiducia o altro personale sanitario, problemi di salute, parere contrario della famiglia, positività per HPV, timore di eventi avversi).

Complessivamente, quindi, sono state vaccinate 580 donne, cioè il 56% delle donne a cui è stato offerto il vaccino, con un'ampia variabilità tra le ASL (30-79%).

Il numero di donne vaccinate per ogni ASL è riportato in Tabella 2. Il tasso di adesione alla vaccinazione HPV è stato calcolato utilizzando il numero di prime dosi somministrate come numeratore e il numero delle donne arruolabili a cui la vaccinazione è stata effettivamente proposta come denominatore (al totale delle donne arruolabili è stato sottratto il numero di donne irreperibili).

Tabella 2. Adesione alla vaccinazione per ASL

ASL	Numero di donne vaccinate (%)
Avezzano Sulmona	64 (51)
Bologna	69 (74)
Firenze	42 (45)
Imola	81 (79)
Ivrea	57 (53)
Napoli	45 (30)
Pescara	51 (50)
Teramo	63 (61)
Torino	45 (57)
Viterbo	63 (64)
Totale	580 (56)

Complessivamente il 93% dei cicli vaccinali è stato completato (542/580) (Tabella 3). Delle donne che hanno interrotto il ciclo vaccinale, soltanto tre donne non hanno completato la serie vaccinale per una reazione avversa al vaccino.

Tabella 3. Completamento del ciclo vaccinale per ASL

ASL	Numero di donne che hanno completato il ciclo vaccinale (%)
Avezzano Sulmona	59 (92)
Bologna	68 (99)
Firenze	38 (90)
Imola	78 (96)
Ivrea	51 (89)
Napoli	36 (80)
Pescara	49 (96)
Teramo	59 (94)
Torino	43 (96)
Viterbo	61 (97)
Totale	542 (93)

Il gruppo di donne vaccinate è stato confrontato con il gruppo di donne non vaccinate e sono state valutate le seguenti variabili socio-demografiche: fascia di età, area geografica di residenza/domicilio, titolo di studio, occupazione e stato civile.

È emersa una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi per fascia di età, area geografica e titolo di studio. La proporzione di donne vaccinate è risultata maggiore nelle donne residenti/domiciliate al Nord e al Centro rispetto al Sud (66,0 vs 55,0 vs 48,6 %, $p < 0,001$), nelle ragazze più giovani (18-24 anni) rispetto a quelle di 25-26 anni (58,8 vs

52,8, $p=0,056$) e nelle ragazze con titolo di studio più elevato (diploma di scuola media superiore o laurea) rispetto a quelle con licenza elementare o media (63,0 vs 53,4; $p=0,010$).

Questi risultati dovranno essere eventualmente confermati da un'analisi multivariata che tenga conto contemporaneamente di tutte le variabili socio-demografiche sopra descritte.

Il diario bisettimanale per la segnalazione delle reazioni avverse è stato riconsegnato dal 98% delle donne dopo la somministrazione della prima dose di vaccino, dal 97% dopo la seconda dose, dal 93% dopo la terza dose.

Delle 570 donne che hanno riconsegnato il diario dopo la prima dose, il 39% ha riportato almeno un sintomo nei 14 giorni successivi alla somministrazione della prima dose di vaccino. Nella maggior parte dei casi si trattava di reazioni avverse localizzate nel sito di iniezione del vaccino; infatti il 36% delle donne ha riportato almeno una reazione locale, il 6% ha riportato un rialzo della temperatura corporea e il 2% è stato visitato dal medico nei 14 giorni dopo la prima dose. Come riportato in Figura 1, il quadro è sovrapponibile anche per la seconda e terza dose.

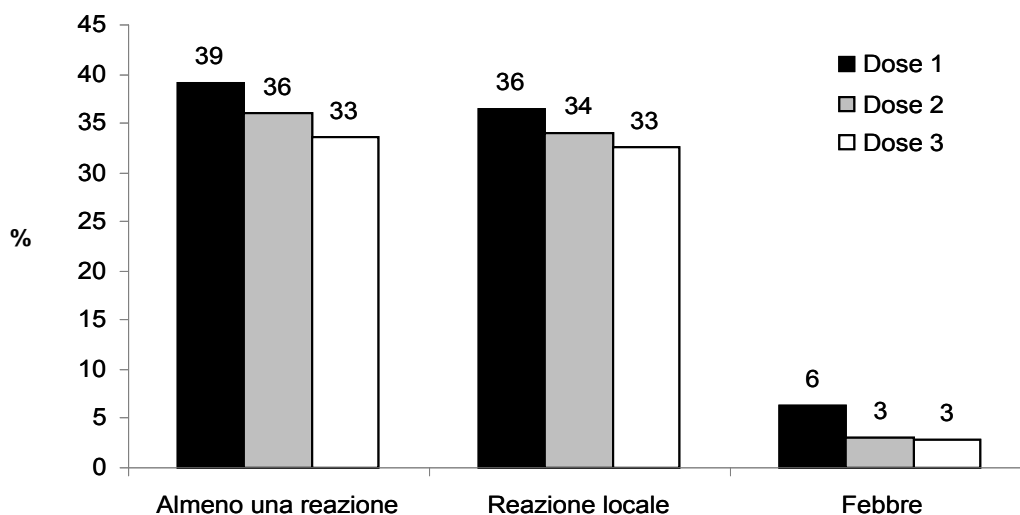


Figura 1. Proporzioni di donne che hanno riferito reazioni avverse al vaccino, per dose

La maggior parte delle donne che hanno riferito un rialzo della temperatura corporea, ha riportato una temperatura corporea esterna inferiore a 39°C (il 73, 88 e 80 % dopo la prima, seconda e terza dose rispettivamente).

La reazione locale più frequentemente segnalata è stata il dolore. Infatti il 33% delle donne ha riportato dolore nel sito di iniezione entro i 14 giorni successivi alla somministrazione della prima dose di vaccino (il dolore è stato descritto "lieve" in oltre il 90% delle segnalazioni), il 7% ha segnalato prurito, il 7% gonfiore e il 5% rossore locale. I dettagli per la seconda e terza dose sono riportati in Figura 2.

Nessun evento avverso grave è stato registrato.

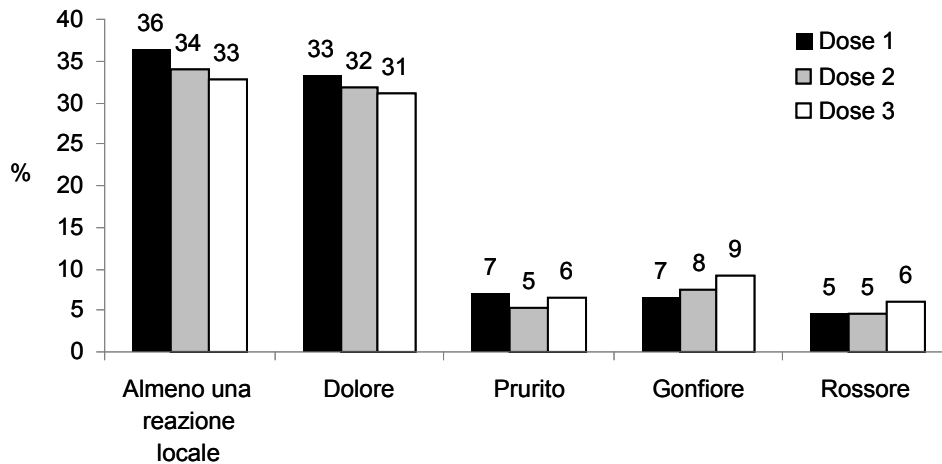


Figura 2. Proporzioni di donne che hanno riferito reazioni avverse locali, per dose

Discussione

Dal progetto PreGio è emersa una bassa adesione all'offerta del vaccino contro il papilloma virus umano in donne di 18-26 anni, infatti circa metà del campione arruolato è stato vaccinato.

È presumibile, inoltre, che l'adesione all'offerta vaccinale sia sovrastimata in conseguenza del setting protetto in cui è stato condotto lo studio che si è avvalso di personale dedicato e appositamente addestrato per il progetto e che ha previsto diverse strategie di recupero della popolazione target, che prevedevano tre contatti telefonici e due visite domiciliari, in caso di mancata presenza all'appuntamento presso la ASL.

La proporzione di donne vaccinate è risultata inferiore nelle regioni meridionali (49%) rispetto a quelle centro-settentrionali (55% e 66% rispettivamente). Questo dato potrebbe essere in parte legato alla più recente attivazione dei programmi di prevenzione del carcinoma della cervice uterina al Sud rispetto al Centro-Nord e quindi alla minore confidenza e fidelizzazione della popolazione ai programmi di salute pubblica che prevedono l'offerta attiva di misure di prevenzione secondaria della patologia oncologica femminile. A conferma di questa ipotesi l'adesione ai programmi di screening organizzato per la prevenzione del cervicocarcinoma, mediante offerta attiva del Pap test alle donne a rischio, nell'anno 2007 è risultata pari al 27% al Sud e rispettivamente al 50% e 40% al Nord e al Centro (10). Analoghe differenze di adesione per area geografica sono state rilevate anche nell'ambito dei programmi di screening mammografico e del colon-retto (11,12).

Un'ampia variabilità è stata evidenziata tra le ASL, sia in termini di partecipazione della popolazione target al progetto (27-79%) sia in termini di adesione all'offerta della vaccinazione (30-79%), probabile espressione del diverso livello di accreditamento dei servizi territoriali agli occhi della popolazione residente. La più bassa adesione sia al progetto che alla vaccinazione è stata registrata dalla ASL di Napoli, che ha una storia recente di programmi di screening organizzato con tassi di adesione bassi ed analoghi a quelli raggiunti nello studio PreGio.

Le ragazze di 18-26 anni rappresentano un target difficile da raggiungere per vari motivi. Innanzitutto non sono abitualmente oggetto di offerta attiva di interventi di prevenzione primaria, né hanno contatti con i servizi vaccinali della ASL, infatti, in caso di piena aderenza al calendario

vaccinale, l'ultimo accesso ai servizi vaccinali è previsto all'età di 11-15 anni per il richiamo della vaccinazione contro difterite-tetano-pertosse.

Anche l'alta mobilità delle ragazze in questa fascia di età, spesso domiciliate altrove per motivi di studio, probabilmente contribuisce al basso tasso di adesione.

Va infine considerato che la vaccinazione contro l'HPV ha alcune peculiarità che la rendono diversa rispetto alle altre vaccinazioni incluse nel calendario italiano. Innanzitutto si tratta di una vaccinazione contro una malattia sessualmente trasmessa e, in generale, i programmi relativi a tematiche sensibili quali le malattie a trasmissione sessuale risultano più difficili da proporre rispetto ad altre iniziative di sanità pubblica. Inoltre, questo vaccino ha come target soltanto la popolazione femminile e ha l'obiettivo finale di prevenire una neoplasia.

Inoltre, il messaggio da trasferire alle donne è complesso a causa delle molteplici informazioni che è necessario trasmettere contestualmente all'offerta della vaccinazione per favorire una corretta comunicazione e una scelta consapevole. Alle ragazze va infatti spiegato che i vaccini contro l'HPV ad oggi disponibili conferiscono protezione solo verso alcuni tipi oncogeni di HPV, che hanno un'efficacia molto elevata solo se somministrati prima del contatto con i tipi di HPV contenuti nel vaccino e quindi prima dell'avvio dei rapporti sessuali e che la vaccinazione non deve interferire in alcun modo con le correnti misure di prevenzione secondaria, cioè i programmi di screening citologico.

Nell'ambito della fascia 18-26 anni, è emerso un tasso di adesione all'offerta vaccinale lievemente inferiore nelle ragazze di 25-26 anni rispetto alle più giovani (53% vs 59%, $p=0,036$). Questa differenza potrebbe essere dovuta alla maggiore mobilità e forse a una minore influenza genitoriale nelle scelte delle ragazze più grandi, ma anche alla maggiore consapevolezza di una ridotta efficacia del vaccino in caso di pregresso contatto con i tipi di HPV in esso contenuti.

L'indagine dei motivi di mancata vaccinazione si è rivelato un limite di questo studio, per un duplice motivo: 1) nel caso di non partecipazione all'intero progetto, che prevedeva diverse attività oltre all'offerta del vaccino (colloquio informativo, Pap test/test HPV, indagine CAP), è difficile rilevare il motivo della mancata vaccinazione; 2) le categorie proposte per classificare i motivi di rifiuto alla vaccinazione sono risultate troppo ampie per indagare dettagliatamente le motivazioni del rifiuto. Conoscere esaustivamente le ragioni della mancata vaccinazione sarebbe, invece, stato molto utile per ottimizzare eventuali interventi futuri.

Concludendo, l'offerta della vaccinazione contro l'HPV a donne di 18-26 anni nell'ambito dello studio PreGio ha registrato un tasso di adesione basso, pari al 56%. In un'ottica di salute pubblica l'organizzazione di una campagna vaccinale attiva deve tener conto, oltre alle caratteristiche epidemiologiche della malattia da prevenire, anche di altri fattori quali le priorità a livello locale, le risorse umane e finanziarie disponibili e richieste e i livelli di copertura vaccinale da raggiungere perché la campagna sia costo/efficace. Riteniamo pertanto che le informazioni raccolte attraverso lo studio PreGio e gli approfondimenti che emergeranno dall'analisi multivariata ancora in corso, potranno essere utili per favorire scelte appropriate nella programmazione di eventuali programmi di catch up della fascia d'età 18-26 anni nell'ambito dell'offerta attiva e gratuita del vaccino HPV attualmente raccomandata per la sola coorte delle dodicenni.

Bibliografia

1. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S *et al.* Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-27.
2. Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Munoz N, Villa LL. Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine* 2006;24(Suppl.3):S26-S34.

3. WHO position paper. Human papillomavirus vaccines. *Wkly epidemiol rec* 2009;15(84):117-32. Disponibile all'indirizzo: <http://www.who.int/wer/2009/wer8415.pdf>; ultima consultazione 05/08/2010.
4. The FUTURE II Study Group. Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent High-Grade Cervical Lesions. *N Engl J Med* 2007;356:1915-27.
5. Pavoonen J, Jenkins D, Bosch FX *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;369(9580):2161-70.
6. WHO 2006. *Preparing for the introduction of HPV vaccines: policy and programme guidance for countries*. Disponibile all'indirizzo: http://www.rho.org/files/WHO_HP_Vac_intro_2006.pdf; ultima consultazione 05/08/2010.
7. Ministero della Salute. Consiglio Superiore di Sanità. Sessione XLVI Sezioni Congiunte II e III. Seduta dell'11 gennaio 2007. *Strategie per l'offerta attiva del vaccino contro l'infezione da HPV in Italia*. Disponibile all'indirizzo: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_600_allegato.pdf; ultima consultazione il 05/08/2010.
8. Presidenza del Consiglio dei Ministri. Intesa tra il Governo, le Regioni e le Provincie autonome concernente "Strategie per l'offerta attiva del vaccino contro l'infezione da HPV in Italia" del 20 dicembre 2007. Disponibile all'indirizzo: http://www.statoregioni.it/Documenti/DOC_016696_264%20csr.pdf; ultima consultazione 05/08/2010.
9. Istituto Superiore di Sanità. Reparto di Epidemiologia di Malattie Infettive del CNESPS e Gruppo Sanità Pubblica del Coordinamento Interregionale della Prevenzione. *Ricognizione delle decisioni regionali in merito alla vaccinazione anti-HPV e stato di avanzamento dei programmi vaccinali nelle regioni italiane a fine anno 2008*. Disponibile all'indirizzo: <http://www.epicentro.iss.it/focus/hpv/pdf/campagna-Hpv08.pdf>; ultima consultazione 05/08/2010.
10. Ronco G, Giubilato P, Naldoni C, *et al.* Extension of organised cervical cancer screening programmes in Italy and their process indicators: 2007 activity. *Epidemiol Prev* 2009;33(3)Suppl2:41-56.
11. Giorgi D, Giordano L, Ventura L, *et al.* Mammography screening in Italy: 2007 survey. *Epidemiol Prev* 2009;33(3)Suppl2:13-28.
12. Zorzi M, Fedato C, Naldoni C, *et al.* Screening for colorectal cancer in Italy: 2007 survey. *Epidemiol Prev* 2009;33(3)Suppl2:57-73.

STUDIO MULTICENTRICO SULLA PREVALENZA DI INFEZIONI DA HPV IN ITALIA

Gruppo di Lavoro sulla Prevalenza di Infezioni da HPV in Italia *

Introduzione

Il cancro della cervice uterina è una conseguenza rara di un'infezione comune: l'infezione da HPV. Solo infezioni persistenti e dei tipi ad alto rischio possono provocare lesioni invasive della cervice e queste infezioni sono causa necessaria e iniziale (1). I 13 tipi di virus ad alto rischio più comuni sono responsabili di più del 98% dei cancri invasivi in tutto il mondo (2, 3). La distribuzione della prevalenza dei tipi è specifica per ogni popolazione. Per avere una solida stima dell'impatto che il vaccino anti-HPV tipi 16 e 18 può avere in termini di riduzione dell'incidenza della patologia, ma anche sull'incidenza di Pap test anomali, colposcopia e lesioni pre-invasive trattate, è necessario conoscere quali tipi di virus circolino fra le donne sane, nelle donne con lesioni precancerose di alto grado (CIN2+) e nelle donne con carcinomi invasivi.

A tale scopo, sono stati proposti e finanziati dal Ministero della Salute due studi: uno studio retrospettivo di tipizzazione dei casi di cancri e lesioni pre-invasive d'archivio, e uno studio prospettico per misurare la prevalenza d'infezione dei diversi ceppi nella popolazione sana.

Studio prospettico

Nell'Italia centro-meridionale sono attivi diversi programmi di screening del carcinoma della cervice uterina, basati sul Pap test. I programmi di screening invitano ogni tre anni tutte le donne residenti di età compresa fra i 25 e i 64 anni. Lo screening organizzato rappresenta dunque una struttura di fondamentale utilità per svolgere studi sulla popolazione sana. Inoltre la modalità di accesso allo screening, cioè su invito da parte del servizio sanitario diretto all'intera popolazione femminile in età target, è identica alla modalità di reclutamento utilizzata nella gran parte degli studi di prevalenza effettuati nel mondo e coordinati dalla IARC (*International Agency for Research on Cancer*) e in particolare è identica alla modalità di reclutamento

* **Gruppo di Lavoro sulla Prevalenza di Infezioni da HPV in Italia:** Giorgi Rossi P, Chini F, Volpe E. (*Laziosanità, Agenzia di Sanità Pubblica, Roma*); Carozzi F, Confortini M, Bisanti S, Sani C, Venturini G, Burroni E, Tinacci G. (*Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica, Firenze*); Bonaguro FM, Tornesello ML, Loquercio G. (*Istituto Nazionale Tumori, Fondazione Pascale, Napoli*); Angeloni C, Lattanzi A, Fortunato C, Reggi T, Risorto T, Di Gabriele G. (*ASL Teramo*); Maccallini V, Venditti MA, Andreano T, Di Pietro G. (*ASL Avezzano Sulmona*); Caraceni D, Calabrese D, Ciccocioppo L, Di Campi M.C, Ottavianantonio M, Pilla D. (*ASL Lanciano Vasto*); Mosca S, Minna MC. (*ASL Pescara*); Saltarelli S. (*ASL L'Aquila*); Macis R, Pilia M, Caredda V. (*ASL Cagliari*); Rosini S. (*Università di Chieti*); Carillo G, Di Iasi A, Santarsiere A, Casto L, Manno M, Santangelo C. (*ASL Caserta 2*); Pini MT, Gallicchio G, Scherillo I, Barretta E, De Santis V, Ercole F. (*ASL Napoli 2*); Scalisi A, Spampinato G, Cantarella MA, Miano MG. (*ASL Catania*); Capparucci P, Marsili L. (*ASL Roma C*); Tufi MC. (*ASL Roma G*); Gomez V, Verrico G. (*ASL Viterbo*); Schiboni ML, Pellegrini A. (*AO S. Giovanni, Roma*).

utilizzata nel trial NTCC (4), che ha dato i risultati complementari a quelli di questo studio per il centro nord Italia.

Al contrario della distribuzione dei tipi che causano cancro invasivo e, sebbene in minor misura, anche di quelli che causano lesioni di alto grado, che sono piuttosto costanti nelle diverse aree del mondo, la distribuzione dei tipi circolanti nella popolazione sana varia molto da regione a regione. La necessità di studiare la distribuzione dei tipi nella popolazione sana dunque non riguarda tanto la possibilità di modellizzare l'impatto della vaccinazione in termini di riduzione della patologia, ma soprattutto la possibilità di predire l'impatto sulle procedure di screening (tasso di positività al test di primo livello e invio in colposcopia).

Un secondo motivo per definire con precisione i ceppi circolanti nella popolazione sana prima dell'introduzione del vaccino è la necessità di monitorare nel tempo come cambi l'epidemiologia di questi virus una volta immunizzata la popolazione per i soli due ceppi. Si osserverà un rimpiazzo dei due ceppi? Questo rimpiazzo avverrà solo nelle infezioni o anche nelle forme progressive?

Materiali e Metodi

Erano eleggibili tutte le donne di età compresa fra 25 e 64 anni invitate per un nuovo round di screening nel periodo di arruolamento fino ad esaurimento del campione prefissato. Erano criteri di esclusione: trattamento per CIN nei 5 anni precedenti, non aver iniziato l'attività sessuale, donne invitate a ripetere dopo Pap test inadeguato o in follow-up post colposcopico.

L'arruolamento è avvenuto nei luoghi di prelievo dei programmi di screening:

- *Regione Lazio:*
 - 402 donne nella ASL Roma C, zona sud e sud ovest della Città di Roma.
 - 399 donne nella ASL Roma G, nella città di Guidonia.
- *Regione Abruzzo 800 donne:*
 - nella ASL di Teramo
 - nella ASL dell'Aquila
 - nella ASL di Avezzano Sulmona
 - nella ASL di Chieti
 - nella ASL di Lanciano Vasto
 - nella ASL di Pescara.
- *Regione Campania 722 donne:*
 - nella ASL Napoli 2, che comprende i comuni dell'area metropolitana a nord ovest di Napoli
 - nella ASL Caserta 2, che comprende i comuni della zona ovest della provincia di Caserta
- *Regione Sicilia: Catania, 776 donne nell'area urbana della città*
- *Regione Sardegna: Cagliari, 718 donne nell'area urbana della città*

Dopo aver chiesto la firma del consenso informato alla partecipazione allo studio, le ostetriche effettuavano alle donne consenzienti un unico prelievo o in fase liquida con *cytobrush* (*Thin-prep Cytych*) per la citologia e il test HPV (Abruzzo, Cagliari, Catania), o un doppio prelievo prima per un Pap test convenzionale e poi un prelievo per il test HPV in *Standard Transport Medium* (Lazio, Campania). Sul prelievo in Thin-prep può essere effettuato l'esame molecolare per la presenza di virus dell'HPV (*Hybrid Capture 2*, Digene). Questa metodologia è già stata applicata a un contesto di screening di massa in Italia nel trial NTCC (5).

Le donne sono state inviate in colposcopia in base al risultato della citologia, alle donne positive all'HPV ad alto rischio ma negative alla citologia è stato offerto un counselling in cui il

ginecologo e la donna hanno valutato l'opportunità di effettuare un colposcopia immediata o di ripetere l'esame ad un anno.

Gli accertamenti colposcopici e gli eventuali trattamenti sono stati eseguiti secondo i protocolli di screening locali.

Test molecolari

La ricerca dell'HPV ad alto rischio è stata effettuata tramite il test *Hybrid Capture 2* della Dygene con entrambe le sonde, medio/alto rischio e basso rischio, è stato utilizzato il cut-off di positività standard di 1 pg/ul per intraprendere la tipizzazione del virus. Per i prelievi in Thin-prep il test molecolare è stato effettuato su 4 ml del materiale restante del prelievo in fase liquida dopo aver allestito il vetrino per l'analisi citologica.

Tutti i campioni positivi all'HPV alto o basso rischio sono stati inviati al laboratorio di riferimento per la tipizzazione.

I casi discordanti, positivi all'*Hybrid Capture*, negativi al *typing*, sono stati tipizzati con *primers* specifici per i 13 tipi ad alto rischio sulla regione E6 ed E7 del genoma virale, che rappresenta il *gold-standard* permettendo l'identificazione di HPV anche nei casi di eventuale integrazione del DNA virale con estesa delezione (3).

Un programma di controllo di qualità delle analisi molecolari è stato messo in atto attraverso la circolazione di campioni di controllo fra i vari laboratori e la riesecuzione dei test *border-line* nel laboratorio dell'ISPO (Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica, Firenze).

Risultati

Vengono riportati i risultati definitivi su un campione di 3817 donne arruolate.

La prevalenza di infezioni da virus ad alto rischio osservata è stata del 9,2%, con un massimo nelle donne tra 25 e 34 anni pari al 17,1% e un minimo del 2,9% nelle donne tra 55 e 64 anni.

La prevalenza di infezioni di virus a basso rischio osservata è stata del 4,2%, con un massimo del 8,5% nella classe 25-34 anni e un minimo nella classe 55-64 anni con 2,1% (Figura 1).

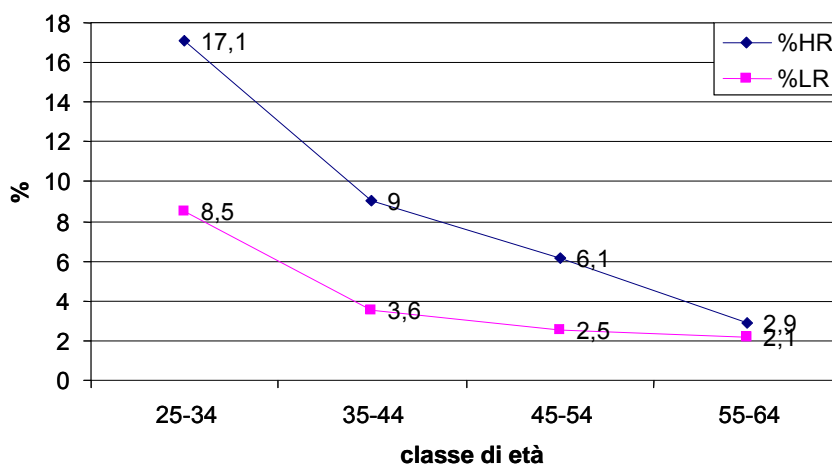


Figura 1. Prevalenza alto e basso rischio per classe di età

Per centro la percentuale di positività all'alto rischio è risultata piuttosto variabile: 12,0% Sardegna, 9,2% Campania, 8,4% Abruzzo, 8,1% Sicilia e 7,5% Lazio (Figura 2).

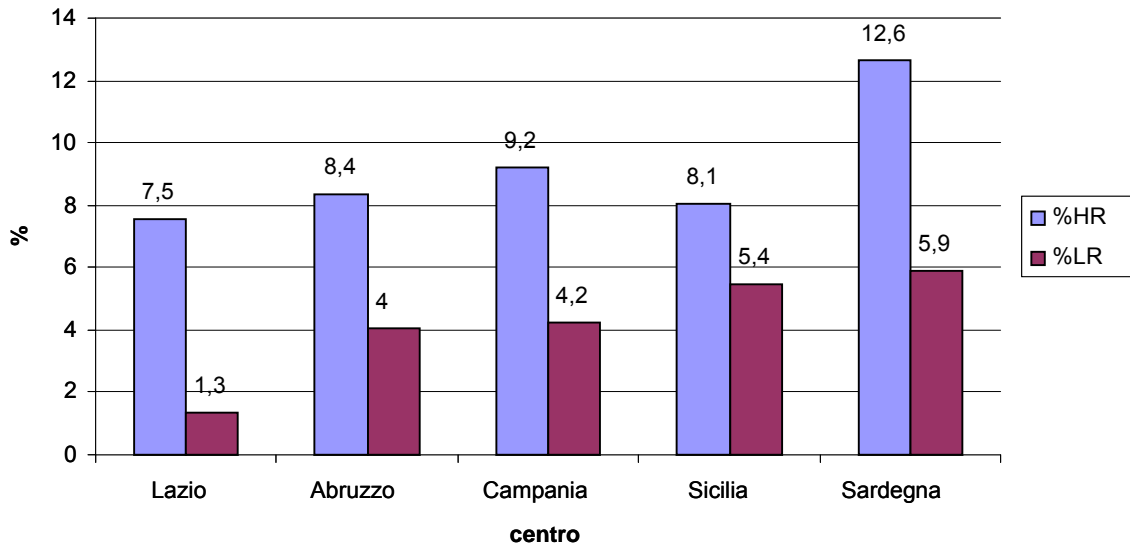


Figura 2. Prevalenza alto e basso rischio per centro, standardizzata per età

Le curve di prevalenza età specifiche non mostrano particolari differenze ad eccezione della Sardegna dove si è riscontrata una maggiore pendenza nella diminuzione della prevalenza con l'età.

Tipizzazione

453 donne sono risultate positive, 293 per il solo alto rischio, 103 per il solo basso rischio e 57 per entrambi. Su 350 campioni appartenenti a donne con infezioni da alto rischio, 23 non avevano DNA virale estraibile e 11 sono risultate non tipizzabili. Su 156 donne con infezioni da basso rischio, 6 sono risultate non tipizzabili.

I risultati della genotipizzazione mostrano 487 ceppi tipizzati. I tipi più frequenti sono il 16 (22%), il 31 (8%), 51 (7%), e il 66 (5%) (Figura 3).

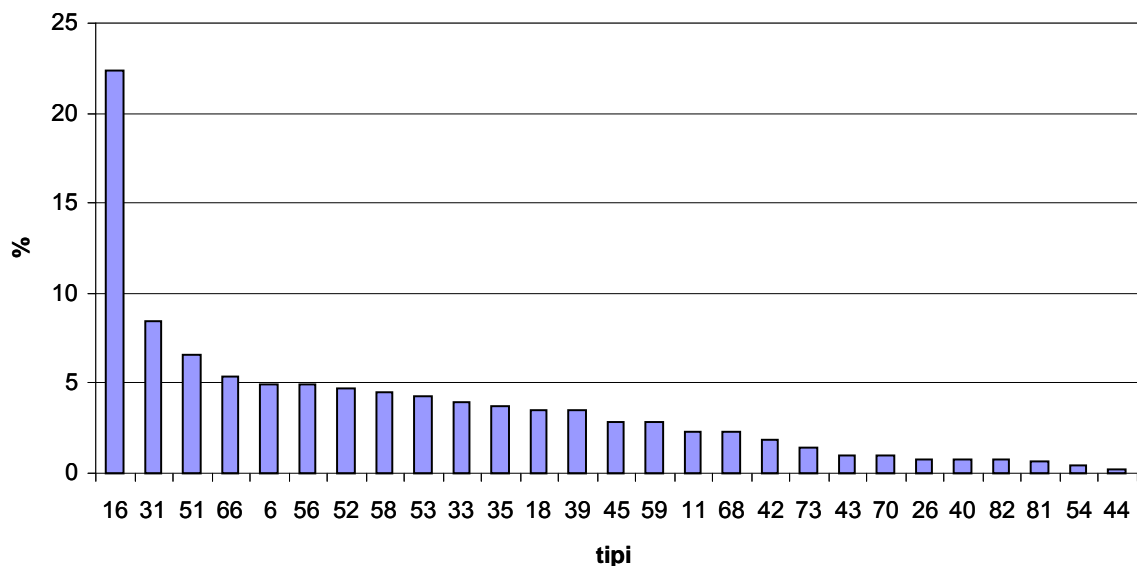


Figura 3. Tipi HPV individuati (percentuali)

La prevalenza di co-infezioni è del 3,0% nella popolazione, del 25,6% nelle infezioni. La percentuale di infezioni dovute a 16+18 nelle donne ad alto rischio è nel complesso del 32%, questa varia con l'età (nelle minori di 35 anni 38,5%, nelle maggiori di 55 anni 20,0% mostrando un trend decrescente significativo $p=0,018$).

Discussione

Gli studi precedenti hanno riportato dati piuttosto disomogenei, dovuti presumibilmente alla selezione della popolazione partecipante, alle differenti aree geografiche in studio, all'età dei partecipanti o alle tecniche molecolari utilizzate (6-16).

I registri tumori italiani mostrano una differente epidemiologia del cancro della cervice uterina fra nord e sud Italia: al nord si è sempre osservata una incidenza più alta (8,5 al nord 7,6 al centro e 6,4/100.000 al sud nel 2000) e una sopravvivenza maggiore che al sud (65% al nord, 68% al centro 59% al sud (Banca dati della Associazione Italiana Registri Tumori, disponibile all'indirizzo www.registri-tumori.it). Si è sempre spiegata la maggiore sopravvivenza con una differente distribuzione dello stadio alla diagnosi: nei registri del nord risultano infatti più rappresentati gli stadi precoci, generalmente individuati tramite esami di prevenzione secondaria, che hanno una prognosi ottima. Per quanto riguarda la più alta incidenza due possibili spiegazioni sono state proposte: un effetto di "round di prevalenza" dello screening, che però è poco plausibile in regioni dove lo screening è molto diffuso già da molti anni, e una maggiore prevalenza di infezioni circolanti nella popolazione, conseguenza probabilmente di differenti abitudini sessuali nelle decadi precedenti fra nord e sud.

Questa seconda spiegazione supponeva che la prevalenza di infezioni al sud fosse più bassa che al nord. Ciò non è stato osservato in questo studio: infatti se confrontiamo la prevalenza osservata con quella riscontrata nel trial NTCC (7-8%) (4), rileviamo circa due punti percentuali in più, in media. In particolare la maggiore prevalenza è a carico delle donne più giovani, mentre nelle più anziane si osserva una minore prevalenza. Essendo le fasce di età più anziane quelle che alimentano l'incidenza di cancro invasivo (in particolar modo quella pubblicata dai registri che si riferisce al quinquennio 1998-2002), l'osservazione si accorda con quanto visto dai registri. Per contro l'alta prevalenza nelle giovani fa pensare ad un effetto di coorte dovuto a una trasformazione dei costumi sessuali che sembra essere avvenuta più tardi al sud che al nord. Ciò comporta una situazione in rapida transizione che potrebbe preludere a una epidemia di cancro delle cervice uterina nel sud Italia nelle prossime decadi se non si implementeranno programmi di screening in grado di controllarla.

Studio retrospettivo

La distribuzione dei tipi che causano cancro invasivo e lesioni di alto grado, è piuttosto costante nelle diverse aree del mondo. Ciononostante per stimare l'impatto sulla salute dell'introduzione del vaccino è necessario conoscere la percentuale di lesioni causate attualmente dai tipi 16 e 18, nonché dai tipi strettamente correlati sui quali potrebbe esserci una protezione crociata da parte del vaccino.

La necessità di studiare la distribuzione dei tipi fra le lesioni riguarda proprio la possibilità di modellizzare l'impatto della vaccinazione in termini di riduzione della patologia.

Inoltre il monitoraggio dell'epidemiologia dei ceppi circolanti nella popolazione prima dopo e durante l'introduzione del vaccino deve basarsi sulle eventuali variazioni nelle proporzioni di ceppi riscontrate ai vari livelli di patologia.

Materiali e metodi

Censimento degli archivi

È stato chiesto ai centri partecipanti (Firenze, ISPO e Ospedale S. Maria Annunziata, AO S. Giovanni Roma, Screening Abruzzo, Teramo e Avezzano-Sulmona, Istituto Nazionale Tumori Pascale di Napoli, ASL di Viterbo, ASL di Catania, ASL di Cagliari) di compilare per ogni archivio consultabile una scheda che raccoglieva informazioni sul numero di casi, le informazioni disponibili per ogni caso, il periodo in cui l'archivio è disponibile in forma informatizzata, il materiale biologico a disposizione, eventuali indagini molecolari svolte.

Reperimento dei campioni e tipizzazione

È stato costituito un database unico sulla base di un flusso informativo un tantum.

Il database finale è stato utilizzato per stabilire i casi da tipizzare in base alle priorità stabilite, è stato necessario estrarre un campione casuale stratificato per: nazionalità, grado di neoplasia e istotipo. In particolare sono stati raccolti tutti i casi con nazionalità diversa da quella italiana, tutti i cancri invasivi e tutte le lesioni ghiandolari, i restanti casi di CIN2 e 3 sono stati campionati. Successivamente l'Agenzia di Sanità Pubblica ha mandato ai centri una lista di casi da tipizzare, questi hanno tentato di reperire il materiale. Quattro sezioni da 10 micron tessuto sono state inviate all'ISPO di Firenze per gli esami molecolari, eccetto l'Istituto Pascale che ha effettuato la tipizzazione in proprio.

La possibilità di amplificare il DNA virale tramite PCR da vetrini sia di striscio che di materiale fissato e incluso, è stata ampiamente sfruttata in studi precedenti (17-19), sul prodotto di tali amplificati è poi risultato possibile effettuare tutte le metodiche di tipizzazione che partono da un amplificato di DNA virale. I protocolli di laboratorio sono stati messi a punto dall'ISPO di Firenze e standardizzati in collaborazione con tutti i laboratori dei centri partecipanti.

Risultati

Sono stati campionati 1162 casi dagli archivi delle anatomie patologiche di 9 centri in 6 Regioni (Tabella 1).

Tabella 1. Distribuzione casi campionati, esclusi, non recuperabili e analizzati per regione

Regione (centro)	Campionati	Esclusi	Non recup.	Totale analiz.	CIN2	CIN3	Ca Squamoso	Adeno-carcinoma
Abruzzo*	314	120	67	127	4	67	45	11
Lazio+	261	6	32	223	43	111	47	22
Sardegna (CA)	46	0	0	46	1	40	2	3
Sicilia (CT)	28	5	0	23	9	9	5	0
Toscana (FI SMA-ISPO)	308	0	129	179	46	121	12	0
Campania (Pascale)	205	31	50	124	41	37	46	0
Totale	1162	162	278	722	144	385	157	36

* Avezzano Sulmona-Teramo; + Belcolle-S.Giovanni

Per 278 casi non è stato possibile trovare alcun campione biologico (errato posizionamento dei blocchetti negli archivi, assenza di materiale biologico residuo nell'inclusione), altri 162 sono stati invece esclusi perché la diagnosi istologica è stata riclassificata in adenocarcinoma dell'endometrio o perché il campione biologico era negativo alla PCR dell'esone 7 di TP53.

Sono risultati disponibili per la tipizzazione 722 campioni, di questi 50 non avevano DNA HPV e 8 non erano tipizzabili. I campioni appartenenti a donne di età compresa tra 25-64 anni e successivamente analizzati sono stati 631.

La Tabella 2 riporta la distribuzione dell'età, della positività per HPV, dei tipi isolati e la presenza di infezioni multiple per tipo di lesione (CIN2, CIN3, carcinoma squamoso, adenocarcinoma).

Tabella 2. Distribuzione di età, positività all'HPV, tipi isolati e presenza di infezioni multiple, per tipo di lesione

Variabili	CIN2		CIN3		Carcinoma squamoso		Adeno-carcinoma		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
<i>Età (anni)</i>										
<35	61	42,4	140	36,4	10	6,4	3	8,3	214	29,6
35-44	58	40,3	154	40,0	34	21,7	7	19,4	253	35,0
45-54	23	16,0	55	14,3	37	23,6	5	13,9	120	16,6
>=55	2	1,4	33	8,6	74	47,1	20	55,6	129	17,9
Non nota			3		2		1		6	
Totale	144		385		157		36		722	
<i>Positività per HPV</i>										
HPV negativo	19	13,2	18	4,7	13	8,3	0	0,0	50	6,9
HPV positivo	125	86,8	367	95,3	144	91,7	36	100,0	672	93,1
<i>HPV tipo</i>										
16	66	45,8	284	73,8	106	67,5	24	66,7	480	66,5
18	14	9,7	38	9,9	14	8,9	5	13,9	71	9,8
31	16	11,1	68	17,7	6	3,8	3	8,3	93	12,9
33	6	4,2	52	13,5	1	0,6	0	0,0	59	8,2
35	3	2,1	41	10,6	2	1,3	2	5,6	48	6,6
39	3	2,1	47	12,2	2	1,3	0	0,0	52	7,2
45	4	2,8	62	16,1	10	6,4	7	19,4	83	11,5
51	2	1,4	56	14,5	0	0,0	0	0,0	58	8,0
52	6	4,2	65	16,9	1	0,6	0	0,0	72	10,0
53	1	0,7	56	14,5	0	0,0	0	0,0	57	7,9
56	4	2,8	62	16,1	1	0,6	0	0,0	67	9,3
58	12	8,3	78	20,3	5	3,2	2	5,6	97	13,4
59	1	0,7	1	0,3	1	0,6	1	2,8	4	0,6
66	1	0,7	73	19,0	1	0,6	0	0,0	75	10,4
70	0	0,0	71	18,4	1	0,6	0	0,0	72	10,0
73	1	0,7	75	19,5	1	0,6	0	0,0	77	10,7
82	0	0,0	3	0,8	0	0,0	0	0,0	3	0,4
6	3		0		1		0	0,0	4	
67	0		0		1		0	0,0	1	
Non tipizzabile	5	3,5	1	0,3	2	1,3	0	0,0	8	1,1
16 o 18	76	60,8	281	76,6	117	81,3	25	69,4	499	74,3
<i>Infezioni multiple</i>	21	16,8	57	15,5	11	7,6	7	19,4	96	14,3

I tre tipi più frequenti nelle lesioni pre-invasive (CIN2/3) sono risultati HPV 16, HPV 31 e HPV 18.

La distribuzione dei tipi di HPV nei CIN2/3 è risultata significativamente differente ($p=0,001$) tra i diversi centri, mentre differenze non statisticamente significative sono state riscontrate nelle lesioni invasive (carcinomi squamosi e adenocarcinomi).

Nell'8% dei casi dei cancro invasivi è stata osservata una co-infezione, mentre nelle lesioni pre-invasive è stato osservato il 16,6% di co-infezioni di cui il 75% con il contributo dell'HPV 16). La percentuale di infezioni nei diversi gradi registra un trend decrescente significativo ($p=0,039$).

La percentuale di lesioni invasive con HPV16 o 18 è del 78% (IC95% 71,5-86,9), mentre nelle lesioni pre-invasive è del 61,9% nei CIN2 e del 77,3% nei CIN3. Si evidenzia un trend significativo ($p=0,003$) per la percentuale di HPV 16-18 nei diversi gradi di progressione neoplastica.

Nelle donne al di sotto dei 35 anni con lesioni di alto grado (CIN2/3) l'HPV 16 o 18 è presente in 139 su 183 (76%), mentre nelle lesioni invasive la percentuale di HPV 16 o 18 è del 92%.

Nelle lesioni invasive si rileva un trend significativo decrescente ($p=0,007$) all'aumentare dell'età per la percentuale di HPV 16-18 (Figura 4).

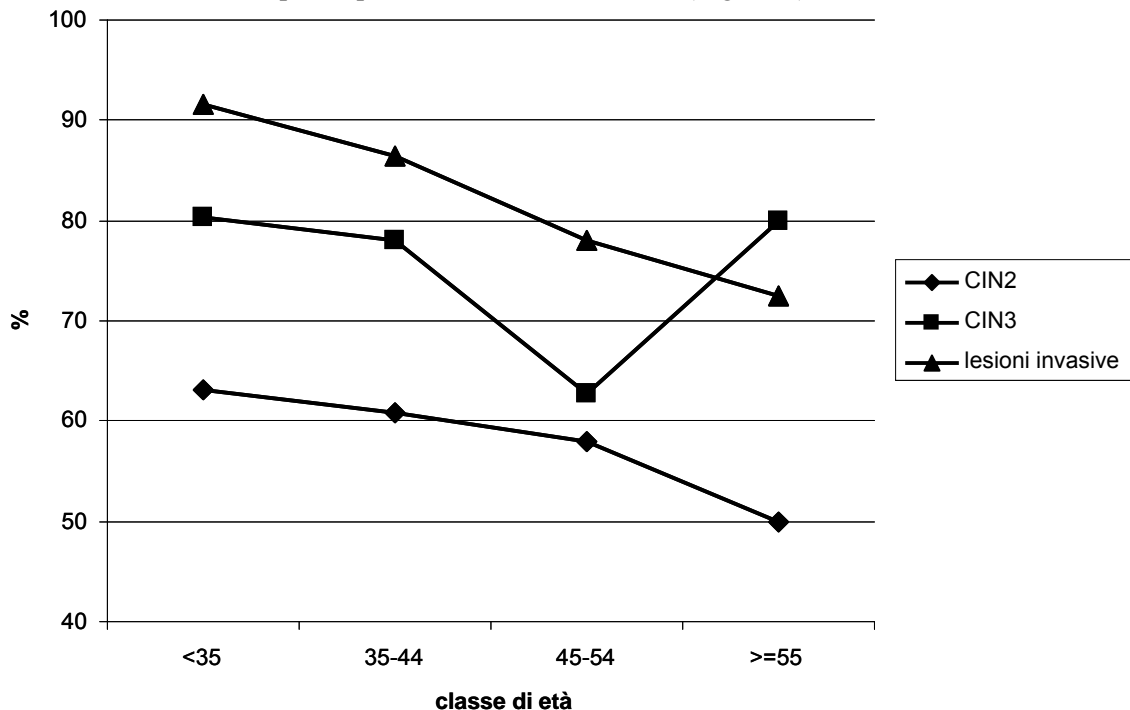


Figura 4. Distribuzione HPV 16-18 per progressione neoplastica e classe di età

Discussione

HPV 16 si è confermato come il tipo largamente più frequente nelle lesioni invasive e preinvasive (14, 17, 20-28).

La percentuale di 16-18 in lesioni invasive è una delle più alte riscontrate in uno studio italiano fino ad ora (78%). L'intervallo di confidenza della nostra stima comprende molti dei valori precedentemente osservati, dunque è probabile che non siano popolazioni differenti, ma

potrebbe anche esservi un effetto di calendario: le lesioni invasive trovate più di recente potrebbero avere una proporzione di 16-18 maggiore, ciò per effetto dei programmi di screening che sarebbero molto efficaci verso i tipi con trasformazione neoplastica più lenta e leggermente meno efficaci nei confronti di tipi virali a più alta probabilità di trasformazione e dunque anche maggiore velocità.

Interessante notare che le confezioni sono più alte nelle lesioni preinvasive rispetto a quelle invasive, riscontrando un'alta presenza di HPV 16. Questo dato è stato osservato in altri studi che hanno utilizzato metodiche molecolari simili (29). Ciò potrebbe essere spiegato da tre fattori: limiti della metodica molecolare nel rilevare confezioni nelle lesioni invasive, selezione clonale nelle lesioni a maggior progressione, effetto protettivo delle confezioni nei confronti della progressione neoplastica. Questo punto merita una ricerca apposita con un disegno prospettico.

La quota di lesioni prevenibile da vaccino in generale sarebbe del 78% per le lesioni invasive e del 62% per le CIN2 e del 77% per le CIN3.

La percentuale di 16-18 nelle lesioni invasive varia con l'età: più alta nelle giovani, più bassa nelle donne anziane. Questo conferma l'ipotesi che l'HPV 16 e 18 (in particolare il 16) siano non solo quelli con maggiore probabilità di trasformazione neoplastica, ma anche quelli che possono evolvere più rapidamente. Infatti li troviamo più frequentemente in quei cancri in cui il tempo trascorso fra l'inizio dell'attività sessuale e l'insorgenza della malattia è più breve. Questa è un'informazione particolarmente rilevante, infatti ci fornisce un'indicazione di quanto sia prudente alzare l'età di ingresso nello screening per le donne vaccinate. In questa casistica la percentuale di cancri non 16-18 nelle donne giovani è l'8% (1/12 casi tipizzati). L'incidenza cumulativa di tumore della cervice uterina fra 25 e 35 anni attualmente è di circa 5 su 10.000, nelle donne vaccinate *naïve* sarà ridotta del 92%, cioè circa 4 su 100.000.

Bibliografia

1. IARC Working Group on the Evaluation of Cancer Preventive Strategies. *Cervix Cancer Screening*. IARC Handbooks of Cancer Prevention No10. Lyon: IARC; 2005.
2. Bosch FX, Manos MM, Munoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, *et al*. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Canc Inst* 1995;87(11):796-802.
3. 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;189(1):12-9.
4. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, *et al*. Results at Recruitment from a Randomized Controlled Trial Comparing Human Papillomavirus Testing Alone to Conventional Cytology as the Primary Cervical Cancer Screening Test. *J Natl Cancer Inst*, 2008;100:492-501.
5. Carozzi FM, Confortini M, Cecchini S, Bisanzì S, Cariaggi MP, Pontenani G, *et al*. Triage with human papillomavirus testing of women with cytologic abnormalities prompting referral for colposcopy assessment. *Cancer* 2005;105(1):2-7.
6. 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;81(3):529-35.
7. Ammatuna P, Giovannelli L, Matranga D, Ciriminna S, Perino A. Prevalence of genital human papilloma virus infection and genotypes among young women in Sicily, South Italy. *Canc Epidemiol Biomark Prev* 2008;17(8):2002-6.

8. Centurioni MG, Puppo A, Merlo DF, Pasciuccio G, Cusimano ER, Sirito R, Gustavino CA. Prevalence of human papillomavirus cervical infection in an Italian asymptomatic population. *BMC Infect Dis* 2005;5:77.
9. De Francesco MA, Gargiulo F, Schreiber C, Ciravolo G, Salinaro F, Manca N. Detection and genotyping of human papillomavirus in cervical samples from Italian patients. *J Med Virol* 2005;75(4):588-92.
10. Del Prete R, Di Taranto AM, Lipsi MR, Nirchio V, Antonetti R, Miragliotta G. Prevalence and genotypes identification of human papillomavirus infection in a population of South Italy. *J Clin Virol* 2008;42(2):211-4.
11. Giovannelli L, Vassallo R, Matranga D, Affronti M, Caleca MP, Bellavia C, *et al.* Prevalence of cervical human papillomavirus infection and types among women immigrated to Sicily, Italy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88(6):737-42.
12. Masia G, Mazzoleni AP, Contu G, Laconi S, Minerba L, Montixi S, *et al.* Epidemiology and genotype distribution of human papillomavirus (HPV) in women of Sardinia (Italy). *Vaccine* 2009;27(Suppl 1):A11-A16.
13. Ronco G, Ghisetti V, Segnan N, Snijders PJ, Gillio-Tos A, Meijer CJ, *et al.* Prevalence of human papillomavirus infection in women in Turin, Italy. *Eur J Cancer* 2005;41(2):297-305.
14. Tornesello ML, Duraturo ML, Botti G, Greggi S, Piccoli R, De Palo G, *et al.* Prevalence of alpha-papillomavirus genotypes in cervical squamous intraepithelial lesions and invasive cervical carcinoma in the Italian population. *J Med Virol* 2006;78(12):1663-72.
15. Tornesello ML, Duraturo ML, Buonaguro L, Vallefucio G, Piccoli R, Palmieri S, Buonaguro FM. Prevalence of human papillomavirus genotypes and their variants in high risk West Africa women immigrants in South Italy. *Infect Agent Cancer*. 2007;2:1.
16. Tornesello ML, Duraturo ML, Giorgi-Rossi P, Sansone M, Piccoli R, Buonaguro L, Buonaguro FM. Human papillomavirus (HPV) genotypes and HPV16 variants in human immunodeficiency virus-positive Italian women. *J Gen Virol* 2008;89(Pt 6):1380-9.
17. Carozzi FM, Confortini M, Cecchini S, Bisanzzi S, Cariaggi MP, Pontenani G, *et al.* Triage with human papillomavirus testing of women with cytologic abnormalities prompting referral for colposcopy assessment. *Cancer* 2005;105(1):2-7.
18. Carozzi F, Ronco G, Confortini M, Noferini D, Maddau C, Ciatto S, Segnan N. Prediction of high-grade cervical intraepithelial neoplasia in cytologically normal women by human papillomavirus testing. *Br J Cancer* 2000;83(11):1462-7.
19. Branca M, Costa S, Mariani L, Sesti F, Agarossi A, di Carlo A, *et al.* Assessment of risk factors and human papillomavirus (HPV) related pathogenetic mechanisms of CIN in HIV-positive and HIV-negative women. Study design and baseline data of the HPV-PathogenISS study. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004;25(6):689-98.
20. Agodi A, Barchitta M, La Rosa N, Cipresso R, Guarnaccia M, Caruso M, *et al.* Human papillomavirus infection: low-risk and high-risk genotypes in women in Catania, Sicily. *Int J Gynec Canc* 2009;19(6):1094-8.
21. Broccolo F, Chiari S, Piana A, Castiglia P, Dell'Anna T, Garcia-Parra R, *et al.* Prevalence and viral load of oncogenic human papillomavirus types associated with cervical carcinoma in a population of North Italy. *J Med Virol* 2009;81(2):278-87.
22. Capra G, Giovannelli L, Bellavia C, Migliore MC, Caleca MP, Perino A, Ammatuna P. HPV genotype prevalence in cytologically abnormal cervical samples from women living in south Italy. *Virus Res* 2008;133(2):195-200.
23. Dal Bello B, Spinillo A, Alberizzi P, Cesari S, Gardella B, Silini EM. Time trends of human papillomavirus type distribution in Italian women with cervical intraepithelial neoplasia (CIN). *Gynecol Oncol* 2009;115(2):262-6.

24. 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;1:9.
25. Gargiulo F, De Francesco MA, Schreiber C, Ciravolo G, Salinaro F, Valloncini B, Manca N. Prevalence and distribution of single and multiple HPV infections in cytologically abnormal cervical samples from Italian women. *Virus Res* 2007;125(2):176-82.
26. Rassa M, Bertoloni G, Mengoli C, Peron A, Benedetti P, Palù G. HPV genotype prevalence in cervical specimens with abnormal cytology: a report from north-east Italy. *Scand J Infect Dis* 2005;37(6-7):476-81.
27. 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;81(2):271-7.
28. A Sideri M, Cristoforoni P, Casadio C, Boveri S, Igidbashian S, Schmitt M, *et al.* Distribution of human papillomavirus genotypes in invasive cervical cancer in Italy: a representative, single institution case series. *Vaccine* 2009;27 Suppl 1:A30-A33.

NUOVE STRATEGIE PER LA PREVENZIONE DEL TUMORE DELLA CERVICE UTERINA: UN'ANALISI COSTO-EFFICACIA

Annibale Biggeri (a, b), Gabriele Accetta (a), Massimo Confortini (a), Giulia Carreras (a), Giuseppe Lippi (c), Francesca Carozzi (a), Eugenio Paci (a), Marco Zappa (a)
(a) ISPO Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica, Firenze
(b) Dipartimento di Statistica "G. Parenti", Università di Firenze
(c) Azienda Sanitaria di Firenze

Introduzione

Il tumore della cervice uterina è, nelle donne, la seconda causa di morte per neoplasia a livello mondiale. L'Organizzazione Mondiale della Sanità stima circa 493.000 nuovi casi e 274.000 morti annui (1). In Italia sono stati stimati 3400 casi incidenti e circa 1200 morti annui (2). L'infezione da HPV è stato provato essere la causa necessaria per lo sviluppo del cancro cervicale (3,4). Vi sono molti tipi di HPV che possiamo classificare in due gruppi, ad alto (hrHPV) e a basso rischio (lrHPV) oncogeno: i tipi ad alto rischio 16 e 18 (hrHPV 16/18) causano circa il 70% dei casi di cancro cervicale nel mondo (1).

La disponibilità di un test per la diagnosi di infezione da HPV e successivamente la messa in commercio di vaccini contro i tipi di HPV ad alto rischio oncogeno ha cambiato le frontiere della prevenzione del cancro cervicale e rende necessaria la ridefinizione delle strategie di screening di popolazione (5,6). In particolare ci chiediamo se sia ancora costo-efficace lo screening citologico attuale e quale sia la migliore strategia di screening per le nuove coorti di donne vaccinate.

In Italia la vaccinazione HPV è incoraggiata anche se non obbligatoria ed è disponibile gratuitamente per le ragazze al dodicesimo anno di età. Ciascuna regione ha un suo programma di vaccinazione in aggiunta a quello nazionale (7).

Al momento sono disponibili due vaccini in Italia: uno quadrivalente per i tipi hrHPV 16/18 e lrHPV 6/11 (Gardasil) e uno bivalente per i tipi hrHPV 16/18 (Cervarix).

Analisi costo-efficacia per il nostro paese sono state pubblicate da Kim *et al.* (8) per quanto riguarda il test HPV DNA rispetto al programma di screening citologico; da Capri *et al.* (9) e Mennini *et al.* (10) per quanto riguarda la vaccinazione. Infine, Zappa (11) ha discusso l'impatto della vaccinazione in Italia e le sue implicazioni rispetto ai programmi di screening di popolazione.

In questo lavoro presentiamo una valutazione costo-efficacia di nuove strategie di prevenzione del cancro cervicale in Italia.

Materiali e metodi

Per effettuare la valutazione costo-efficacia è necessario disporre di una stima dell'aspettativa di vita in buona salute (*quality-adjusted life expectancy*, QALE) e di una stima dei costi delle diverse strategie preventive che vengono valutate (12).

Per calcolare l'aspettativa di vita (QALE) abbiamo utilizzato dei metodi di microsimulazione. In particolare abbiamo simulato 10 milioni di storie di vita a seconda degli scenari preventivi che venivano considerati.

Le microsimulazioni si basano su un modello di Markov che descrive la storia naturale

dell'infezione HPV e del tumore del collo dell'utero. In particolare la storia naturale è definita da una sequenza di transizioni fra un insieme di stati di salute mutuamente esclusivi: salute, infezione da HPV, lesioni precancerose (due gradi di gravità: bassa e alta) e neoplasia (locale, regionale e in fase metastatica). È stata introdotta una stratificazione in base a tre categorie di infezione HPV: lrHPV, hrHPV 16/18, e hrHPV non 16/18 (8, 13, 14). Nella microsimulazione le singole storie di vita iniziano dalla nascita. Le donne si muovono fra gli stati di salute in cicli annuali. Ogni anno una donna sana è a rischio di contrarre l'infezione da lrHPV, hrHPV 16/18 o hrHPV non 16/18. Una volta infette possono sviluppare l'immunità naturale di tipo specifico per tutta la vita. Infezioni da HPV a basso e ad alto rischio possono portare a lesioni precancerose che possono a loro volta progredire a cancro locale o regredire. Le lesioni di basso grado possono regredire allo stato sano (90%) o allo stato HPV infetto (10%). Le lesioni di alto grado possono regredire allo stato sano (50%), allo stato di infezione da HPV (25%) o a lesioni di basso grado (25%). Solo le donne con infezione da hrHPV possono sviluppare il cancro. I tumori possono essere sintomatici o no, in funzione ovviamente dello stadio di diffusione del tumore (13, 14). Il trattamento è specifico per stadio. La morte per causa diversa dal cancro si può verificare in qualsiasi momento e in qualsiasi stato di salute, in accordo con le tavole attuariali ISTAT (15). Una donna che ha sviluppato il tumore ha un rischio di morte per cancro che è funzione dello stadio di diffusione della malattia (16).

Le transizioni tra gli stati di salute si verificano con probabilità che sono specifiche per età e per tipo di infezione da HPV (17-20). Il modello adottato (in corso di pubblicazione) è stato calibrato in modo tale da riprodurre la prevalenza di hrHPV osservata dallo studio NTCC (Nuove Tecnologie per il cancro cervicale) (21), e, in secondo luogo, la curva di incidenza età-specifica italiana (2).

Per valutare i costi abbiamo usato il metodo *Activity-Based Costing* (ABC) (22). Le informazioni economiche utilizzate per l'analisi ABC provengono principalmente dal programma di screening cervicale della Regione Toscana e da alcuni ospedali locali. Abbiamo determinato i costi indiretti usando il tempo del personale assegnato fra le attività derivato da colloqui con il personale sanitario. I costi in euro sono stati indicizzati al 2006.

Strategie alternative sono state misurate con il rapporto incrementale di costo-efficacia (ICER), che è definito come il costo aggiuntivo di una strategia diviso per il beneficio aggiuntivo in termini di salute (QALE). È stato assunto il tasso di sconto annuo usuale del 3%.

Strategie più costose e meno efficaci (fortemente dominate) o meno costose ma meno costo-efficaci (debolmente dominate) di una strategia alternativa sono state escluse dai calcoli dell'ICER.

Le microsimulazioni sono state implementate utilizzando il software R 2.8.0 (*R Development Core Team*).

Scenari

L'obiettivo principale di questo studio è la valutazione dell'impatto delle strategie di screening, con o senza vaccinazione. Abbiamo definito 10 strategie di prevenzione: screening con Pap test triennale; screening con Pap test seguito da test HPV DNA per le donne risultate positive (ad intervalli di tre o cinque anni); test HPV DNA seguito dal Pap test per le donne risultate positive (ad intervalli di tre o cinque anni); vaccinazione e le combinazioni tra vaccinazione e le due strategie combinate (ad intervalli di tre o cinque anni). Nel modello tutte le donne risultate positive al test di triage effettuano la colposcopia. Abbiamo fatto le seguenti ipotesi:

1. il programma di screening segue le linee guida italiane (23);
2. l'adesione media allo screening è del 70,9% (24). Abbiamo definito tre gruppi: le donne che non hanno mai aderito allo screening (20%), le donne che hanno effettuato tutte le

- analisi di screening da sempre (44%), e le donne per le quali l'adesione allo screening aumenta con l'età (36%);
3. tutte le donne con una diagnosi istologica di CIN2-3 sono trattate secondo le linee guida (24);
 4. la vaccinazione si effettua all'età di 11 anni (copertura del 100%);
 5. il vaccino ha una efficacia del 75,9% nel prevenire un'infezione di hrHPV 16/18 persistente da un anno (25);
 6. le ragazze vaccinate possono essere infettate con HPV non 16/18 in base alle stesse probabilità di infezione in mancanza di vaccinazione;
 7. la durata dell'immunità indotta dal vaccino è per tutta la vita (25).
- Tutti i valori dei parametri utilizzati nell'analisi costo-efficacia sono riportati in Tabella 1 (14, 20, 26, 27).

Tabella 1. Parametri del modello, valori di base e riferimenti bibliografici

Parametri	Valori di base	Riferimenti
<i>Costi medici (Euro 2006)</i>		<i>Stime ABC</i>
Invito	5.11	
Test citologico (Pap test)	27.51	
HPV DNA test (<i>Hybrid Capture 2</i>)	30.87	
Colposcopia	112.57	
Trattamento di CIN2,3	954.19	
Trattamento di cancro localizzato o regionale	12287.42	
Trattamento di cancro a distanza (annuo)	12465.34	
Malattia terminale	12465.34	
Vaccino HPV per donna (3 dosi)	309.23	
<i>Caratteristiche del test citologico (Pap test)</i>		<i>Goldhaber-Fiebert et al., 2000; Kim et al., 2007</i>
Sensibilità per lesioni di basso grado	70%	
Sensibilità per lesioni di alto grado	80%	
Sensibilità per cancro	100% *	
Specificità	95%	
<i>Caratteristiche del test HPV DNA</i>		<i>Ronco et al., 2006, 2008</i>
Sensibilità per hrHPV	96%	
Specificità	94%	
<i>Colposcopia</i>		<i>Ronco et al., 2006, 2008</i>
Sensibilità per lesioni di alto grado	90%	
Sensibilità per cancro	100% *	
Specificità per donne sane	100% *	
Specificità per lesioni di basso grado	92%	
<i>Pesi di qualità della vita specifici per età</i>		<i>Goldhaber-Fiebert et al., 2008</i>
<20 anni	1	
20-29 anni	0.913	
30-49 anni	0.893	
50-59 anni	0.837	
60-69 anni	0.811	
70-79 anni	0.771	
>79 anni	0.724	
<i>Pesi di qualità della vita per cancro</i>		<i>Goldhaber-Fiebert et al., 2008</i>
Cancro localizzato	0.680	
Cancro regionale	0.560	
Cancro a distanza	0.480	

* Assunzione del modello

Risultati

In assenza di screening e vaccinazione, il rischio di sviluppare un cancro cervicale nell'arco della vita stimato dal modello è 1,38% (Tabella 2). Tale rischio si riduce a 0,65% quando viene effettuato il Pap test ogni 3 anni, vale a dire l'attuale politica di screening. Il test HPV DNA con triage citologico (Pap test) porta il rischio a 0,61%. In assenza di vaccinazione, i programmi di screening ogni 3 anni (compresa l'attuale politica) sono dominati.

Tabella 2. Rischio di cancro cervicale nella vita (%), riduzione nel rischio di cancro (%), mortalità per cancro cervicale (per 100000 donne), aspettativa di vita quality-adjusted (QALE) totale scontata, costi totali scontati nella vita per donna (EURO) e grado di dominanza

ID	Strategia preventiva	Vaccino	Frequenza dello screening (anni)	Rischio nella vita di cancro cervicale (%)	Riduzione del rischio rispetto alla storia naturale (%)	Morti per cancro cervicale (per 100,000)	Aspettativa di vita totale scontata (anni)	Costi totali medi nella vita (€)
-	No screening, no vaccino (storia naturale)	no	-	1,38	-	122	29,41227	51
1	Pap test	no	3	0,65	52,9	62	29,42822	160
2	Pap test con triage con HPV DNA	no	3	0,70	49,5	62	29,42803	149
3	Pap test con triage con HPV DNA	no	5	0,79	43,1	70	29,42594	113
4	HPV DNA test con triage con Pap test	no	3	0,61	56,0	53	29,43048	175
5	HPV DNA test con triage con Pap test	no	5	0,62	55,0	54	29,42991	136
6	Vaccino all'età di 11 anni	sì	-	0,63	54,0	55	29,43035	238
7	Pap test con triage con HPV DNA	sì	3	0,33	76,2	29	29,43689	338
8	Pap test con triage con HPV DNA	sì	5	0,37	73,4	32	29,43587	302
9	HPV DNA test con triage con Pap test	sì	3	0,28	79,4	24	29,43777	355
10	HPV DNA test con triage con Pap test	sì	5	0,30	78,6	25	29,43743	316

Le strategie di screening con un intervallo di 5 anni hanno ICER atteso di € 4.495/QALE (Pap test e triage con test HPV DNA) e di € 5.753/QALE (test HPV DNA e triage con Pap test) (Tabella 3).

Tabella 3. Risultati di costo-efficacia (ICER in € per QALE guadagnati) per il caso base e per le assunzioni alternative

Strategia preventiva	Strategie			Costo del vaccino per dose			Richiamo dopo			Efficacia del vaccino	
	Vaccino	Frequenza dello screening (anni)	Caso base	€70	€50	€30	10 anni	20 anni	10 e 20 anni	85%	95%
No screening no vaccino	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pap test + HPV DNA triage	No	5	4.495	4.495	4.495	dom*	4.495	4.495	4.495	4.495	4.495
HPV DNA test + Pap test triage	No	5	5.753	5.753	5.753	dom*	5.753	5.753	5.753	5.753	5.753
Vaccino all'età di 11 anni	Sì	-	dom*	dom*	dom*	2.537	dom*	dom*	dom*	dom*	dom*
HPV DNA test + Pap test triage	Sì	5	23.951	16.361	107.65	10.927	31.012	29.184	36.245	19.534	16.517
HPV DNA test + Pap test triage	Sì	3	114.256	114.256	114.256	114.256	114.256	114.256	114.256	dom*	dom*

*dom=dominata

Il modello prevede che la vaccinazione delle ragazze riduca il rischio nella vita di cancro cervicale allo 0,63% un valore simile a quello ottenuto con la strategia attuale di screening, Pap test ogni 3 anni (0,65%). Il rischio vita di cancro della cervice in caso di vaccinazione seguita da un protocollo di screening varia dallo 0,28% allo 0,38%. La vaccinazione seguita dal test HPV DNA ogni 5 anni con triage citologico è costo-efficace con un ICER atteso di € 23.951/QALE. Possiamo considerare la soglia di € 50.000 per QALE un valore comunemente accettato al di sotto del quale le strategie preventive sono considerate costo-efficaci. Riducendo l'intervallo tra gli esami a 3 anni quest'ultima strategia ha un ICER di € 114.256/QALE fornendo una riduzione del rischio di cancro cervicale nella vita dal 0,30% al 0,28%.

La necessità di un richiamo vaccinale (solo una dose) dopo 10 e/o 20 anni ha un effetto limitato sui risultati. La vaccinazione seguita da test HPV DNA ogni 5 anni con Pap test di triage rimane costo-efficace con un ICER di € 36.245/QALE per due richiami dopo 10 e 20 anni. Aumentare l'efficacia del vaccino implica che il test HPV DNA ogni 3 anni con Pap test come triage sia dominato. La stessa strategia ogni 5 anni rimane costo-efficace con un ICER di

€ 16.517/QALE per un'efficacia del vaccino del 95%. Il costo del vaccino ha un effetto notevole sui risultati di costo-efficacia, anche se la strategia più costo-efficace rimane la stessa. Ipotizzando un costo di € 30 per dose l'ICER per la strategia con test HPV DNA ogni 5 anni con Pap test come triage è di € 10.927/QALE.

Discussione

Le prospettive di prevenzione del cancro del collo dell'utero stanno cambiando grazie alle nuove opportunità e innovazioni tecnologiche. L'impatto della vaccinazione contro l'HPV è stata oggetto di diverse analisi di costo-efficacia pubblicate negli ultimi anni, ma poco si sa circa i costi e i benefici derivanti dall'introduzione della vaccinazione HPV e del test HPV DNA in Italia. Kim *et al.* (8), applicando un modello generale ai dati italiani, hanno esplorato protocolli alternativi di screening e hanno concluso che le strategie con test HPV DNA sono più efficaci rispetto alla politica di screening attuale. Capri *et al.* (9) e Mennini *et al.* (10) hanno dimostrato che la vaccinazione HPV all'interno del programma di screening potrebbe evitare circa il 61-63% dei casi di cancro della cervice uterina ed è costo-efficace.

Valutazione delle strategie preventive per le donne non vaccinate

Abbiamo stimato che l'attuale strategia di screening comporta un rischio vita di tumore della cervice uterina dello 0,65%, un costo vita medio di 160 € ed è fortemente dominata dall'alternativa di test HPV DNA ogni 5 anni seguito da Pap test come triage. Data la minore sensibilità e i problemi di riproducibilità della diagnosi citologica (7), questo risultato non è sorprendente. Il test HPV DNA ogni 3 anni con Pap test come triage ha un rischio vita di 0,61% per le donne non vaccinate, e un costo vita medio di € 175 mentre la strategia a 5 anni ha un rischio vita dello 0,62% e un costo medio di € 136. Ciò significa che bilanciando i costi e i benefici sarebbe preferibile un intervallo di 5 anni. Vogliamo sottolineare che questi risultati depongono a favore dell'abbandono del programma di screening attuale con Pap test a favore del test HPV DNA come test primario e Pap test come triage, possibilmente con intervalli meno frequenti. Altri due argomenti sono, a nostro avviso, a favore dell'abbandono del protocollo di screening attuale. Il primo è un aspetto organizzativo: rispetto a 3 anni, un intervallo di 5 anni permette di concentrare più risorse nel tentativo di espandere la copertura della popolazione bersaglio. Il secondo aspetto riguarda quelli che sarebbero i costi del programma per il futuro. Il test HPV DNA implica meno risorse rispetto al Pap test ed è probabile che nel prossimo futuro questa procedura diventi ancor meno costosa rispetto al Pap test.

Valutazione delle strategie preventive per le donne vaccinate

I nostri risultati dimostrano che, in termini di rischio nella vita, l'impatto del vaccino da solo è paragonabile a quello del Pap test ogni 3 anni. Nei nostri risultati per le donne vaccinate il test HPV DNA ogni 5 anni con il triage con Pap test è costo-efficace. Il valore predittivo positivo dello screening, con la vaccinazione, diminuirà al diminuire della prevalenza delle lesioni cervicali. Questo potrebbe portare a un aumento di inutili colposcopie e a un sovratrattamento (28); senza un allungamento degli intervalli di screening, ne conseguirà un aumento di risultati falsi positivi. Ciò avrà un impatto negativo sia sui risultati in termini di salute e sia sui costi del programma di screening, poiché le donne positive richiederanno interventi costosi. Un altro

motivo per allungare l'intervallo di screening è che la durata delle infezioni di hrHPV non 16/18 è riportata essere più lunga (29,30).

Ci sono una serie di limitazioni in questa analisi costo-efficacia: 1) la calibrazione con i dati osservati può essere migliorata; 2) il modello adottato in questo studio non ha tenuto conto di un'eventuale cross-protezione con le infezioni hrHPV non 16/18. È ormai dimostrato che entrambi i vaccini forniscono anche un certo livello di cross-protezione (31,32). Se durevole aggiungerebbe un ulteriore 6% di protezione contro il cancro al collo dell'utero (29, 30, 33) non abbiamo modellato le infezioni multiple da hrHPV. Le donne vaccinate sono in realtà a rischio di acquisire altri tipi di hrHPV e l'incidenza di hrHPV non 16/18 potrebbe aumentare; 4) infine, nell'analisi dei costi abbiamo utilizzato i dati attualmente disponibili. I costi possono variare in un prossimo futuro e peculiarità organizzative tra e all'interno delle regioni possono contribuire al costo finale di ogni strategia.

La copertura della vaccinazione e dello screening svolge un ruolo importante nel determinare l'impatto complessivo delle strategie preventive. Nel nostro modello abbiamo assunto una copertura del 100% per il vaccino e circa del 70% per lo screening. Se fossero raggiunti elevati livelli di copertura vaccinale in tutte le preadolescenti, il comportamento nei riguardi dello screening potrebbe essere diverso: ad esempio, un falso senso di sicurezza a causa di vaccinazione potrebbe diminuire l'adesione allo screening per le donne vaccinate. Negli anni a venire programmi di screening continueranno la loro offerta alle donne non vaccinate. I nostri risultati forniscono elementi a sostegno della proposta di cambiamento di strategia attuale a favore del test HPV DNA come test primario con Pap test come triage sia per le donne vaccinate e non. La cadenza delle chiamate al test di screening potrebbe attestarsi sui cinque anni per le non vaccinate mentre per le vaccinate potrebbero essere interessanti anche strategie su intervalli ancora maggiori. Resta aperta la possibile ottimizzazione di un programma integrato con strategie differenti a seconda dell'età della donna.

Bibliografia

1. Parkin DM, Bray F. The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006;24(Suppl 3):S11-S25.
2. AIRTUM Working Group. Italian cancer figures – Report 2006: incidence, mortality and estimates. *Epidemiol Prev* 2006;30(Suppl 2):1-147.
3. Muñoz N. Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. *J Clin Virol* 2000;19:1-523.
4. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, Snijders PJ *et al.* Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-27.
5. Cuzick J, Mayrand MH, Ronco G, Snijders P, Wardle J. New dimensions in cervical cancer screening. *Vaccine* 2006;31(Suppl 3):90-7.
6. Franco EL, Cuzick J. Cervical cancer screening following prophylactic human papillomavirus vaccination. *Vaccine* 2008;14(Suppl 1):A16-A23.
7. King LA, Lévy-Bruhl D, O'Flanagan D, Bacci S, Lopalco PL, Kudjawa Y, Salmaso S *et al.* Introduction of human papillomavirus (HPV) vaccination into National immunisation schedules in Europe: Results of the VENICE 2007 survey. *Euro Surveill* 2008;13(33):1-6. Disponibile all'indirizzo: <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V13N33/art18954.pdf>; ultima consultazione 05/08/2010.
8. Kim JJ, Wright TC, Goldie SJ. Cost-effectiveness of HPV DNA testing in the UK, the Netherlands, France, Italy. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:888-95.

9. Capri S, Bamfi F, Marocco A. Impatto clinico ed economico della vaccinazione anti-HPV. *Ital J Public Health* 2007;4(Suppl 1):59-85.
10. Mennini FS, Giorgi Rossi P, Palazzo F, Langeron N. Health and economic impact associated with a quadrivalent HPV vaccine in Italy. *Gynecol Oncol* 2009;112:370-6.
11. Zappa M. Evaluation of the impact of HPV vaccination. *Epidemiol Prev* 2007;31:81-5.
12. Marra F, Cloutier K, Oteng B, Marra C, Ogilvie G. Effectiveness and cost effectiveness of human papillomavirus vaccine: a systematic review. *Pharmacoeconomics* 2009;27:127-47.
13. Goldhaber-Fiebert JD, Stout NK, Ortendahl J, Kuntz KM, Goldie SJ, Salomon JA. Modeling human papillomavirus and cervical cancer in the United States for analyses of screening and vaccination. *Popul Health Metr* 2007;5:11.
14. Goldhaber-Fiebert JD, Stout NK, Salomon JA, Kuntz KM, Goldie SJ. Cost-effectiveness of cervical cancer screening with human papilloma virus DNA testing and HPV-16,18 vaccination. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:308-20.
15. Istituto Nazionale di Statistica. *Tavole di mortalità e tavole attuariali della popolazione italiana al 2002. Informazioni n.9*. Roma: ISTAT; 2006.
16. AIRT Working Group. I tumori in Italia - Rapporto 2007: sopravvivenza. *Epidemiol Prev* 2007;31(1)(Suppl 1):58.
17. Myers ER, McCrory DC, Nanda K, Bastian L, Matchar DB. Mathematical Model for the Natural History of Human Papillomavirus Infection and Cervical Carcinogenesis. *Am J Epidemiol* 2000;151:1158-71.
18. Laconi S, Greco M, Pellegrini-Bettoli P, Pani P, Laconi E, Rais M. Detection and genetic typing of human papillomaviruses in cervical biopsies in Cagliari Province. *Pathologica* 2000;92:236-40.
19. Zerbini M, Venturoli S, Cricca M, Gallinella G, De Simone P, Costa S, Santini *et al*. Distribution and viral load of type specific HPVs in different cervical lesions as detected by PCR-ELISA. *J Clin Pathol* 2001;54:377-80.
20. Kim JJ, Kuntz KM, Stout NK, Mahmud S, Villa LL, Franco EL, Goldie SJ. Multiparameter Calibration of a Natural History Model of Cervical Cancer. *Am J Epidemiol* 2007;166:137-50.
21. Ronco G. Epidemiology of HPV genital infection and of its complications and use of HPV testing for cervical cancer screening. *Epidemiol Prev* 2007;31:86-91.
22. Kaplan RS, Bruns W. *Accounting and Management: A Field Study Perspective*. Harvard: Harvard Business School Press; 1987.
23. Ministero della Salute. Direzione Generale della Prevenzione. *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*. A cura dei Gruppi di lavoro nominati dai Decreti del Ministro della Salute del 3 novembre 2004 e del 18 ottobre 2005, in applicazione della Legge 138 del 2004 (art. 2 bis). Disponibile all'indirizzo: http://www.ccm-network.it/screening/files/documenti/raccomandazioni_linee_guida.pdf; ultima consultazione 05/08/2010.
24. Istituto Nazionale di Statistica. *La prevenzione dei tumori femminili in Italia: il ricorso a Pap test e mammografia - Anni 2004-2005*. Roma: ISTAT; 2006.
25. 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 control trial. *Lancet* 2007;369:2161-70.

26. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Dalla Palma P, Del Mistro A, De Marco L, *et al.* Human papillomavirus testing and liquidbased cytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment for a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2005;7:547-55.
27. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, *et al.* Results at recruitment from a randomized controlled trial comparing human papillomavirus testing alone with conventional cytology as the primary cervical cancer screening test. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:492-501.
28. Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, Hesselink AT, Franco EL, Ronco G, *et al.* Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer* 2009;124:516-20.
29. Wheeler CM, Hunt WC, Joste NE, Key CR, Quint WG, Castle PE. Human Papillomavirus Genotype Distributions: Implications for Vaccination and Cancer Screening in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:475-87.
30. Wheeler CM, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Perez G, *et al.* The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in sexually active women aged 16-26 years. *J Infect Dis* 2009;199:936-44.
31. Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, *et al.* Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009;374:301-14.
32. Herrero R. Human papillomavirus (HPV) vaccines: limited crossprotection against additional HPV types. *J Infect Dis* 2009;199:919-22.
33. Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, *al.* The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV naive women aged 16-26 years. *J Infect Dis* 2009;199:926-35.

STRATEGIE E COPERTURE VACCINALI PER HPV NELLE REGIONI

Alba Carola Finarelli (a), Maria Grazia Pascucci (a), Flavia Baldacchini (a)
(a) Servizio Sanità Pubblica, Assessorato Politiche per la salute, Regione Emilia-Romagna

Premessa

Con Intesa del 20 dicembre 2007 tra il Ministero della Salute, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano, è stato approvato il documento “Strategia per l’offerta attiva del vaccino contro l’infezione da HPV in Italia”(1). In tale documento si fornivano le indicazioni per l’offerta attiva e gratuita, su scala nazionale, della vaccinazione anti-HPV alle dodicenni, a partire da gennaio 2008 e si considerava la possibilità di estendere, da parte delle diverse Regioni, l’offerta della vaccinazione anche ad altre fasce di età (tra i 13 e i 18 anni di vita).

La scelta del target delle ragazze dodicenni (per il 2008, le appartenenti alla coorte di nascita del 1997, che hanno compiuto 11 anni di età dal 1° gennaio al 31 dicembre 2008) - come tratto dal documento approvato che qui si richiama - “è stata unanimemente indicata come prioritaria:

1. per indurre la migliore risposta immunitaria al vaccino e precedere l’inizio dell’attività sessuale, garantendo così la massima efficacia della vaccinazione;
2. in quanto il programma vaccinale si rivolge a ragazze che frequentano la scuola dell’obbligo, il che può facilitare l’offerta attiva anche a gruppi a rischio di deprivazione sociale;
3. per favorire la comunicazione con e attraverso le famiglie;
4. per mantenere la vaccinazione nell’ambito del patrimonio professionale e delle prestazioni delle Strutture del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) deputate all’erogazione delle vaccinazioni del SSN: una rete esistente, consolidata ed esperta di vaccinazioni, che può garantire un’equità di offerta di tale prestazione, in tutto il Paese.”

Ricognizione delle decisioni regionali sulla campagna vaccinale HPV 16-18

Il Coordinamento interregionale della Prevenzione ha valutato opportuno effettuare una ricognizione sulle decisioni prese dalle Regioni in merito all’avvio, alle coorti interessate, alle diverse modalità di offerta, monitorando anche semestralmente, almeno per il primo anno, l’avanzamento dei programmi locali (2). Due Regioni, la Basilicata e la Val D’Aosta, hanno anticipato le decisioni prese con l’Intesa del 20 dicembre 2007, avviando l’offerta gratuita e su chiamata della vaccinazione anti HPV nel corso del 2007. Comunque tutte le Regioni hanno iniziato la campagna per la vaccinazione anti-HPV entro la fine del 2008. La Tabella 1 riporta il periodo di avvio della campagna per ogni Regione, le coorti con offerta attiva e gratuita, se si effettua il recupero delle nate nel 1996, con offerta gratuita e non attiva, e le fasce di età per le quali è previsto il pagamento agevolato. A proposito di quest’ultimo aspetto, si evidenzia che quasi tutte le Istituzioni regionali hanno definito per alcune coorti la possibilità di assicurare l’esecuzione, da parte dei Servizi pubblici, della vaccinazione su richiesta e dietro pagamento di una tariffa, che ha considerato il costo del vaccino per il Servizio Sanitario (assai minore rispetto a quello di vendita presso le farmacie aperte al pubblico) e quanto stabilito dai diversi tariffari regionali per la prestazione legata alla vaccinazione.

Tabella 1. Ricognizione delle decisioni regionali sulla campagna vaccinale HPV 16-18

Regione	Data inizio campagna (vaccinazioni)	Coorti con offerta attiva e gratuita (anno in corso)	Recupero delle nate nel 1996 (offerta gratuita non attiva)	Fasce d'età con pagamento agevolato (in anni compiuti)
Valle d'Aosta	ottobre 2007	12° e 16°	sì	sì
Piemonte	novembre 2008	12° e 16°	no	no
Liguria	marzo 2008	12°	sì	sì, 13 - 25
Lombardia	settembre 2008	12°	no	in valutazione
PA Trento	marzo 2008	12°	no	sì, 13 - 25
PA Bolzano	settembre 2008	12°	sì	sì, da 13
Veneto	marzo 2008	12°	sì, attiva	sì, 14 - 25
Friuli VG	settembre 2008	12° e 15°	no	sì, 16-17
Emilia-Romagna	marzo 2008	12°	sì	sì, 13 - 17
Toscana	gennaio 2008	12° dal 2008 12° e 16° dal 2009	sì (13°-14°-15° nel 2009 e 2010)	no
Marche	ottobre 2008	12°	sì	sì, 13 - 17
Umbria	settembre 2008	12°	sì	sì, 13 - 17
Lazio	aprile 2008	12°	sì (nate dal 3-3-96 al 31-12-96)	sì, 13 - 25
Abruzzo	settembre 2008	12°	no	sì, 12 - 25
Molise	marzo 2008	12°	sì, con informativa	sì, 13 - 25
Campania	giugno 2008	12°	no	no
Basilicata	luglio 2007 (recupero dei 6 mesi precedenti)	12°/15°/18°/25°	sì, attiva	classi di età intermedie
Puglia	sett-ottobre 2008	12°	sì	sì, 13-25
Calabria	marzo 2008	12°	sì (nate dal 3-3-95 al 31-12-96)	sì, 14-25 nell'ASP di Reggio Calabria
Sicilia	marzo 2008	12°	sì, attiva	sì, 13 - 25
Sardegna	ottobre 2008	12°	no	sì, 13 - 17

Tutte le Regioni hanno attivato l'offerta gratuita del vaccino, con invito a tutte le adolescenti nel dodicesimo anno di vita. Nel 2008 le Regioni Valle d'Aosta e Piemonte hanno attivato l'offerta gratuita del vaccino, con invito anche alle adolescenti nel sedicesimo anno di vita, la Toscana nel 2009. La Regione Friuli-Venezia Giulia ha attivato l'offerta gratuita del vaccino con invito alle ragazze nel quindicesimo anno di vita.

Nel 2008 la Basilicata ha esteso l'offerta anche alle adolescenti nel quindicesimo, diciottesimo e venticinquesimo anno di vita. Il recupero delle tredicenni (coorte di nascita del 1996 nel 2008) con offerta vaccinale gratuita è stato previsto in 14 Regioni, tra queste le Regioni Basilicata, Veneto e Sicilia con offerta gratuita attiva.

Quasi tutte le Regioni prevedono il pagamento "agevolato" per altre fasce d'età, fuori dal target dell'offerta attiva e gratuita.

Avanzamento della campagna vaccinale HPV nelle Regioni italiane

Trattandosi di una vaccinazione nuova, non ancora ben compresa da molti genitori e inoltre legata ad un aspetto (l'attività sessuale) che non tutti i genitori affrontano con serenità – in

particolare in ragazzine di 11-12 anni – era prevedibile che nel primo anno di offerta non si sarebbero potute assicurare subito coperture così elevate come è successo per altre vaccinazioni introdotte di recente. È bene ricordare che l’obiettivo definito nell’Intesa è di raggiungere il 95% in 5 anni.

La Regione Emilia-Romagna ha raccolto i dati circa l’avanzamento del programma vaccinale HPV per regione e per coorte di nascita sia al 31 dicembre 2008, sia al 30 giugno 2009, data più opportuna dal momento che le Regioni hanno iniziato la campagna vaccinale in mesi diversi del 2008. La maggioranza delle Regioni ha inviato i dati; solo le Regioni Campania, Basilicata, Sardegna e Sicilia non hanno trasmesso le coperture vaccinali. Le Regioni Valle d’Aosta, Abruzzo e Puglia hanno inviato i dati al 31 dicembre 2008.

Di seguito vengono riportati i dati per Regione relativi alle coperture vaccinali (3 dosi) e all’avanzamento della campagna vaccinale (1 dose) nelle coorti di nascita 1997, offerta attiva e gratuita, e 1996, offerta gratuita e non attiva (Figure 1-4).

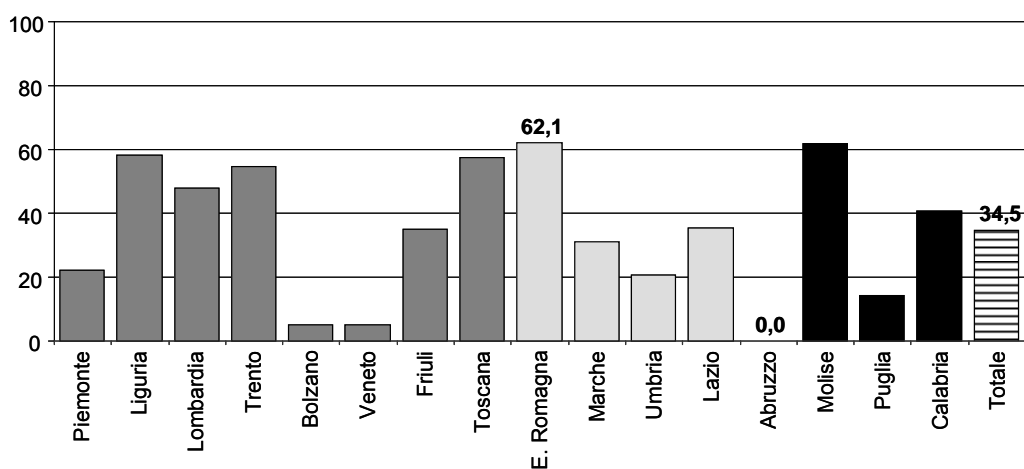


Figura 1. Coperture vaccinali HPV (3 dosi) nella coorte di nascita 1997, distinte per Regione (dati al 30 giugno 2009)

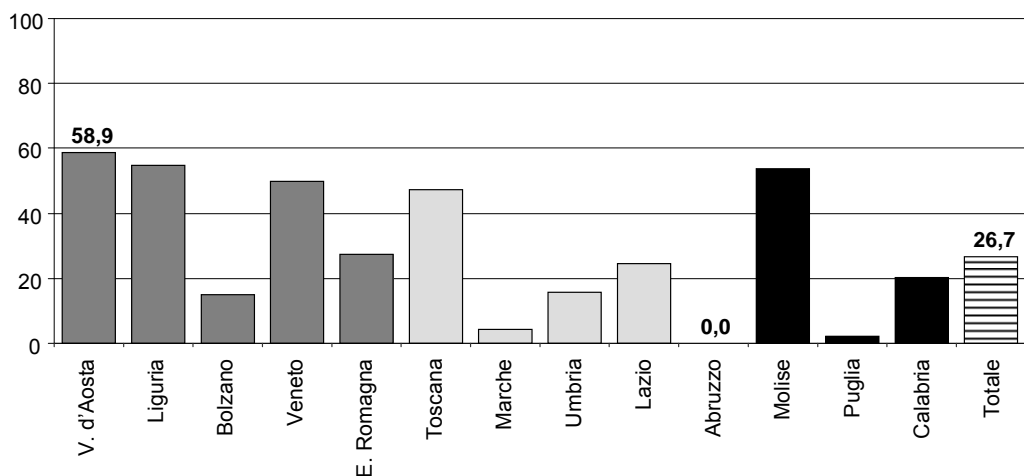


Figura 2. Coperture vaccinali HPV (3 dosi) nella coorte di nascita 1996, distinte per Regione (dati al 30 giugno 2009)

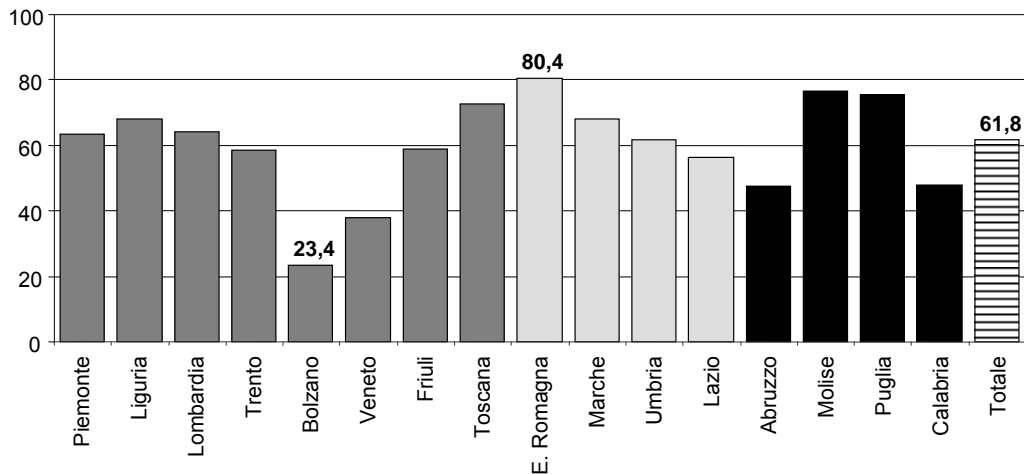


Figura 3. Coperture vaccinali HPV (prima dose) nella coorte di nascita 1997, distinte per Regione (dati al 30 giugno 2009)

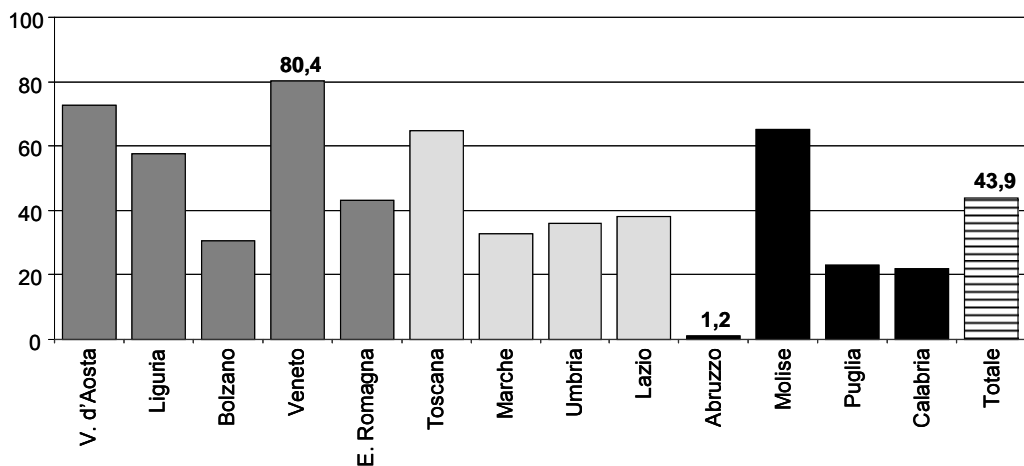


Figura 4. Coperture vaccinali HPV (prima dose) nella coorte di nascita 1996, distinte per Regione (dati al 30 giugno 2009)

Innanzitutto occorre evidenziare che alcune Regioni non compaiono nella Figura 1 ma sono presenti nella Figura 2, evidentemente perché, è stata data priorità all'invito della coorte 1996 nonostante l'Intesa stabilisse l'avvio dalla coorte 1997. Le coperture delle diverse Regioni vengono presentate con colori differenti a seconda dell'appartenenza all'area nord, centro o sud. I grafici presentano i dati medi nazionali, quelli della Regione che ha raggiunto il livello più elevato e di quella con il valore più basso.

Dall'analisi dei dati emerge una marcata eterogeneità per le coperture vaccinali con 3 dosi nelle Regioni italiane. Nella coorte di nascita 1997 si passa dallo 0 % dell'Abruzzo (ricordiamo che i dati per questa Regione sono relativi al 2008 e non al 30 giugno 2009), al 62,1% della Toscana, con un valore medio del 34,5% (Figura 1).

Per quanto riguarda la coorte delle nate nel 1996 (Figura 2), per la quale nella maggioranza delle Regioni è prevista l'offerta gratuita, ma non attiva del vaccino, la Regione che mostra una

copertura più elevata è la Valle d'Aosta con un valore pari al 58,9%, mentre l'Abruzzo si conferma la Regione con una copertura più bassa (0%). Il valore medio è pari al 26,7%.

Esaminando l'adesione con almeno una dose di vaccino (Figure 3 e 4) le Regioni che mostrano un valore più elevato sono la Toscana (80,4%) per quanto riguarda le nate nel 1997 e il Veneto per la coorte di nascita 1996 (80,4%). I valori medi, calcolati considerando tutte le Regioni, sono rispettivamente pari al 61,8% e al 43,9%.

Coperture vaccinali HPV nella Regione Emilia-Romagna

Con Deliberazione di Giunta regionale del 25 febbraio 2008 n. 236 (3), la Regione Emilia-Romagna ha attivato il Programma regionale di vaccinazione anti-HPV.

Esso comprendeva:

- a. l'offerta gratuita del vaccino, con invito da parte dell'Azienda USL del Comune di residenza, a tutte le adolescenti nel dodicesimo anno di vita;
- b. la vaccinazione delle ragazze minorenni a partire dai dodici anni fino al compimento dei 18 anni, su richiesta dei genitori e con partecipazione totale alla spesa, calcolata sulla base del prezzo di acquisto del vaccino da parte della Regione e del costo della prestazione (come da tariffario regionale);
- c. limitatamente all'anno 2008, inoltre, la gratuità della vaccinazione, su presentazione spontanea e richiesta dei genitori, a tutte le adolescenti che hanno compiuto 11 anni nel corso del 2007 (coorte delle nate nel 1996).

È stato inoltre precisato che il diritto alla gratuità della vaccinazione rimane in essere anche se la ragazza aderisce alla vaccinazione negli anni successivi a quello in cui il diritto è maturato, pur rimanendo fermo il limite dei 18 anni di età per l'inizio del ciclo vaccinale. L'inizio della campagna è avvenuto nel marzo 2008 con la spedizione degli inviti alle ragazze della coorte di nascita 1997. È stata svolta, come per tutti gli altri vaccini, la gara per l'approvvigionamento a livello regionale.

La preparazione della campagna vaccinale, nella nostra Regione come in tutte le altre, ha comportato anche un notevole impegno a livello formativo e comunicativo.

La ricognizione effettuata a livello interregionale ha permesso di documentare l'impegno di molte Regioni nella predisposizione di strumenti informativi dedicati, e più in generale di campagne informative specifiche.

Per quanto riguarda la Regione Emilia-Romagna sono stati elaborati e inviati a tutte le Aziende Usl il modello di lettera di convocazione e un depliant informativo con domande e risposte da allegare all'invito. Inoltre sono stati realizzati un opuscolo generale più approfondito e un manifesto per gli ambulatori vaccinali, gli studi dei Medici di Medicina generale, dei Pediatri di libera scelta e per i consultori. Si è cercato di produrre materiale informativo quanto più esauriente e nel contempo il più chiaro possibile per rispondere a tutte le domande che le persone interessate – genitori e figlie – potevano porsi. Inoltre tale materiale è stato tradotto in undici lingue per cercare di ottenere un consenso davvero informato anche da parte delle persone immigrate. Conseguentemente si è adeguato il libretto informativo per i nuovi nati sulle vaccinazioni offerte, con l'inserimento di una scheda dedicata all'HPV, così come si è provveduto alla traduzione in 11 lingue dell'intero libretto.

A livello formativo sono stati svolti incontri di aggiornamento rivolti a tutto il personale sanitario coinvolto in questa campagna vaccinale, non solo dipendenti delle Aziende Usl ma anche pediatri di libera scelta, medici di medicina generale, ginecologi, ostetriche.

Anche tra singole Aziende Usl della Regione Emilia-Romagna si nota una notevole eterogeneità delle coperture vaccinali: per la coorte di nascita 1997 si passa dal 43,2 al 90,1% con una media regionale pari al 57,4%, per la coorte 1996 si va dal 12,6 al 50% con una media del 27,4% (Figure 5 e 6).

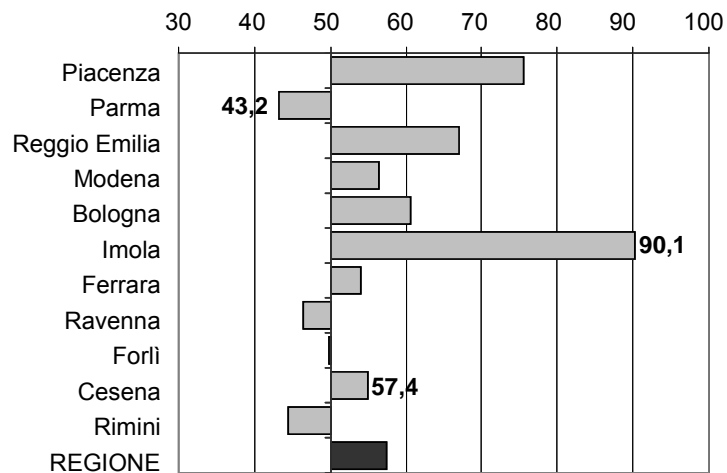


Figura 5. Copertura vaccinale HPV (3 dosi) nella coorte di nascita 1997. Regione Emilia-Romagna

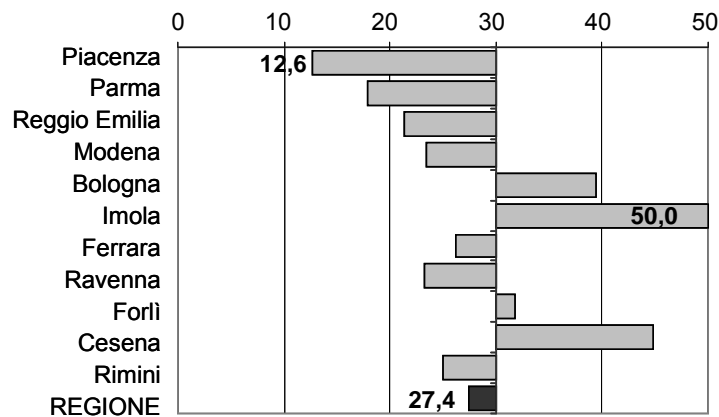


Figura 6. Copertura vaccinale HPV (3 dosi) nella coorte di nascita 1996. Regione Emilia-Romagna

Per documentare alle Aziende sanitarie l'avanzamento del programma si è provveduto anche a valutare l'adesione alla vaccinazione con una dose di vaccino per la coorte 1997 e 1996, nonché la risposta delle ragazze più grandi distinta per coorte di nascita dal 1990 al 1995. Le Tabelle seguenti evidenziano i risultati raggiunti mostrando anche il range tra Aziende.

Tabella 2. Range di adesione vaccinale (prima dose) nelle 11 AUsl, Regione Emilia-Romagna

Coorte di nascita	Media regionale	Range tra le AUsl	N. di AUsl con tasso di adesione	
			>70%	>50% e <70%
1997	72,6%	58,3% - 93,7%	7	4
1996	43,2%	27,9% - 68,9%	0	5

*Dati al 30 giugno 2009

Tabella 3. Coperture vaccinali HPV nelle coorti di nascita 1990-95, Regione Emilia-Romagna

Coorte di nascita	% vaccinate con almeno 1 dose	% vaccinate con almeno 2 dosi	% vaccinate con 3 dosi
1995	7,3	6,6	3,7
1994	6,8	5,9	3,8
1993	6,9	6,1	3,7
1992	5,5	5,0	3,3
1991	3,6	3,3	2,2
1990	2,0	1,8	1,5
1990-95	5,3	4,8	3,0

*Dati al 30 giugno 2009

Considerazioni e conclusioni

Sicuramente questa campagna vaccinale si annunciava difficile sin dall'inizio; si conoscevano le critiche legate principalmente al vaccino, per molti non abbastanza sperimentato e soprattutto del quale non era dimostrata l'efficacia clinica sui tumori ma solo sulle lesioni precancerose (CIN 2 e 3). Ancora altre critiche derivavano dal fatto che la spesa non era giustificata dal momento che esisteva già un ottimo strumento per ridurre l'incidenza dei tumori del collo dell'utero: lo screening mediante Pap test. Si temeva che la vaccinazione potesse indurre false sicurezze e riducesse il numero delle donne che aderiscono al Pap test, come pure che le ragazzine vaccinate potessero pensare di non dover più avere rapporti protetti.

Sono tutti dubbi che troveranno risposte con il passare del tempo, ma sicuramente possiamo già affermare che l'intensa campagna informativa è stata anzi l'occasione per incentivare il messaggio sull'importanza dello screening; si aprono prospettive concrete di poter confrontare l'anagrafe delle ragazze vaccinate con i dati dei centri screening di ogni AUsl relativi alle donne che eseguono il Pap test e all'esito dello stesso.

Ancora! L'offerta attiva e gratuita del vaccino in una età compresa nella scuola dell'obbligo permette di raggiungere anche le fasce socialmente svantaggiate, quelle che più frequentemente non eseguono il Pap test; in particolare lo sforzo che si è fatto per raggiungere le ragazzine immigrate si pone proprio l'obiettivo di proteggere quelle donne che hanno più difficoltà, anche per motivi culturali, ad accedere al Pap test e, più in generale, a usufruire di servizi garantiti dalla sanità pubblica regionale.

L'impressione complessiva è dunque quella di un grande sforzo collettivo, che ha visto insieme le Regioni, che ha coinvolto operatori sanitari non abitualmente impegnati nei processi vaccinali, come i ginecologi e i referenti dei programmi di screening, creando così nuove occasioni di collaborazione.

Bibliografia

1. Presidenza del Consiglio dei Ministri. Intesa tra il Governo, le Regioni e le Province autonome concernente "Strategie per l'offerta attiva del vaccino contro l'infezione da HPV in Italia" del 20 dicembre 2007. Disponibile all'indirizzo: http://www.statoregioni.it/Documenti/DOC_016696_264%20csr.pdf; ultima consultazione 05/08/2010.
2. Istituto Superiore di Sanità, Reparto di Epidemiologia di Malattie Infettive del CNESPS e Gruppo Sanità Pubblica del Coordinamento Interregionale della Prevenzione. *Ricognizione delle decisioni regionali in merito alla vaccinazione anti-HPV e stato di avanzamento dei programmi vaccinali nelle regioni*

italiane a fine anno 2008. Disponibile all'indirizzo: <http://www.epicentro.iss.it/focus/hpv/pdf/campagna-Hpv08.pdf>; ultima consultazione 05/08/2010.

3. Regione Emilia Romagna. Deliberazione di Giunta del 25/02/2008 n. 236. *Recepimento dell'Intesa Stato, Regione e Province autonome del 20 dicembre 2007 e approvazione del programma regionale di vaccinazione anti-HPV*. Disponibile all'indirizzo: http://www.saluter.it/wcm/screening_femminili/sezioni/regionale/documentazione/atti_regionali/delibere_circolari/par_01/programma_regionale_hpv/par_01/DELIBERA-HPV_febb_08.pdf; ultima consultazione 05/08/2010.

ATTIVITÀ DI FARMACOVIGILANZA SULLA VACCINAZIONE ANTI-HPV

Carmela Santuccio (a) Antonio Addis (b)

(a) *Ufficio Farmacovigilanza*

(b) *Ufficio Informazione e comunicazione Agenzia Italiana del Farmaco*

La sorveglianza *post-marketing* dei vaccini HPV comprende una serie di attività di Farmacovigilanza (FV) che includono, in prima istanza la raccolta e la valutazione delle segnalazioni spontanee nazionali, la valutazione dei rapporti periodici forniti dalle aziende, le attività di monitoraggio internazionali e il costante scambio di informazioni tra autorità regolatorie, e altre informazioni di sicurezza provenienti da studi specifici a volte già inclusi nei *Risk Management Plan* e dalla letteratura scientifica.

Ogni segnale viene approfondito e gestito in condivisione con gli Stati Membri dell'Unione Europea e l'EMA (*European Medicines Agency*), ogni rischio evidenziato viene affrontato fino ad arrivare all'adozione e implementazione di misure di minimizzazione del rischio stesso, inclusa l'attività di comunicazione. Spesso le valutazioni e lo scambio di informazioni superano i confini europei coinvolgendo altre autorità regolatorie extraeuropee.

In ambito nazionale le segnalazioni spontanee in Italia sono raccolte e gestite attraverso la rete nazionale di FV, che collega tra loro le strutture sanitarie, le Regioni e i centri di riferimento regionali per la FV, l'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) e le aziende farmaceutiche titolari dei prodotti sospettati di aver causato la reazione avversa.

Le segnalazioni sono inviate dall'operatore sanitario che ha osservato la sospetta reazione avversa al responsabile di FV che, dopo aver controllato la completezza e la congruità dei dati, le inserisce in rete, informando con messaggio automatico la ditta e la regione dell'inserimento effettuato. Dopo pochi giorni le segnalazioni inserite sono automaticamente trasferite nel data base europeo di *Eudravigilance* e trimestralmente vengono inviate al database dell'OMS al centro di Uppsala.

Segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccini HPV in Italia

Prima di presentare i dati nazionali delle reazioni avverse segnalate in associazione ai vaccini HPV, occorre fare delle premesse di carattere più generale. Nell'interpretare i dati vanno infatti tenute in considerazione sia alcune caratteristiche delle segnalazioni spontanee che alcune peculiarità della vaccinazione HPV in Italia. Per quanto riguarda le segnalazioni, in primo luogo va considerato che le reazioni avverse segnalate rappresentano dei sospetti e non la certezza di una relazione causale tra vaccino somministrato e reazione. Dalle segnalazioni spontanee non è possibile calcolare l'incidenza delle reazioni e non è possibile fare confronti conclusivi tra farmaci diversi solo sulla base delle reazioni avverse da farmaci (ADR).

Il numero di reazioni segnalate non è indicativo di un particolare profilo di tossicità in assenza di dati di esposizione, e non sempre è possibile recuperare facilmente dati aggregati relativi ai vaccini somministrati per fasce di età, per numero di dose e per regione. Inoltre nella valutazione delle reazioni bisogna tenere in considerazione patologie o situazioni cliniche con

insorgenza naturale in una delle fasce di età coinvolte dalla vaccinazione che possono rappresentare una causa alternativa al vaccino.

Esiste e non va dimenticato, il fenomeno della sottonotifica che, insieme ad un'attitudine a segnalare differente nelle diverse Regioni, influenza la distribuzione delle reazioni avverse osservate nel territorio.

Inoltre, in merito alla vaccinazione HPV va considerato che il programma di immunizzazione è iniziato nel 2008 in tempi differenti nelle diverse Regioni, con le uniche eccezioni di Valle d'Aosta e Basilicata che hanno cominciato nel 2007. Nella Tabella 1 vengono riassunte le differenze regionali in termini di inizio della campagna vaccinale (1), le coorti di nascita alle quali il vaccino è offerto gratuitamente e quelle alle quali è offerto in compartecipazione di spesa (1), vaccino offerto (dati AIFA).

Tabella 1. Avvio della campagna di vaccinazione HPV, strategia vaccinale e vaccino offerto, per regione

Regioni	Periodo inizio vaccinazione	Coorti di nascita (offerta attiva e gratuita)	Coorti di nascita (offerta in compartecipazione di spesa)	Vaccino (C=Cervarix G=Gardasil)
Piemonte	11/2008	12° e 16°	no	C
Valle d'Aosta	10/2007	12° e 16°	si	C*
Lombardia	09/2008	12°	-	G
Trento	03/2008	12°	13°-25°	G
Bolzano	09/2008	12°	≥13°	G
Veneto	03/2008	12°	14°-25°	G
Friuli VG	09/2008	12° e 15°	16°-17°	C
Liguria	03/2008	12°	13°-25°	C
Emilia R	03/2008	12°	13°-17°	C
Toscana	01/2008	12° (2008) 12° e 16° (2009)	no	C
Umbria	09/2008	12°	13°-17°	C
Marche	10/2008	12°	13°-17°	C
Lazio	04/2008	12°	13°-17°	G
Abruzzo	09/2008	12°	13°-17°	G
Molise	03/2008	12°	13°-17°	G*
Campania	06/2008	12°	no	G
Puglia	09/2008	12°	si	C
Basilicata	07/2007	12°e15°e18°e25°	13°-24°	G
Calabria	03/2008	12°	14°-25°	C
Sicilia	03/2008	12°	13°25°	G*
Sardegna	10/2008	12°	13°-17°	C

*Vaccino maggiormente usato

Come si può notare dalla Tabella 1, alcune Regioni hanno scelto il vaccino Gardasil, altre il Cervarix e altre ancora entrambi i vaccini e inoltre alcune Regioni hanno esteso l'offerta a più coorti di nascita (1). In generale le regioni con maggiore attitudine a segnalare eventi avversi a vaccino sono le stesse che hanno scelto di usare il Cervarix.

Nella Tabella 2 viene presentato limitatamente al 2008 il tasso di segnalazione di reazioni avverse per ciascuno dei due vaccini.

Tabella 2. Tasso di segnalazione di reazioni avverse nel 2008 per Regione e per vaccino

Regione	CERVARIX			GARDASIL		
	N. dosi	N. ADR	Tasso x 100,000	N. dosi	N. ADR	Tasso x 100,000
Abruzzo	47	-	-	9.607	1	10,4
Basilicata	20	-	-	43.288	7	16,2
Campania	886	-	-	57.447	12	20,9
Calabria	28.502	4	14,0	561	-	-
Emilia R	52.570	53	100,8	6.017	-	-
Friuli VG	15.912	3	18,9	479	-	-
Lazio	185	-	-	68.417	9	13,2
Liguria	26.608	9	33,8	1.732	-	-
Lombardia	825	1	121,2	48.176	4	8,3
Marche	15.577	1	6,4	624	-	-
Molise				5.518	-	-
PA Bolzano/Trento	32	-	-	8.712	2	23,0
Piemonte	28.582	2	7,0	6.012	-	-
Puglia	58.693	4	6,8	2.834	-	-
Sardegna	13.717	4	29,2	355	-	-
Sicilia	113	-	-	47.518	10	21,0
Toscana	53.448	14	26,2	5.255	-	-
Umbria	8.139	2	24,6	1.792	-	-
Valle d'Aosta	4.011	-	-	1.136	-	-
Veneto	104	-	-	75.350	28	37,2
ITALIA	307.971	97	31,5	390.830	73	18,7

Segnalazioni di sospette reazioni avverse al vaccino Gardasil

Considerando anche le segnalazioni del 2009 è possibile osservare che dal 1 gennaio 2008 al 15 settembre 2009 sono state inserite nella rete nazionale di farmacovigilanza 176 segnalazioni di sospette reazioni avverse associate alla somministrazione di Gardasil; oltre il 78% delle reazioni segnalate sono state definite non gravi (Tabella 3), mentre nella Tabella 4 viene riportata la distribuzione delle reazioni per gravità e per fascia di età.

Tabella 3. Gardasil: numero di segnalazioni di reazioni avverse per anno e gravità (fonte: Rete Nazionale di Farmacovigilanza)

Anno	gravi	non gravi	non definito	totale
2008	10	60	3	73
2009	21	78	4	103

Tabella 4. Gardasil: numero di segnalazioni di reazioni avverse per gravità e per fascia di età (fonte: Rete Nazionale di Farmacovigilanza)

Eventi	< 12 anni	12-17 anni	> 17 anni
gravi	9	17	5
non gravi	73	51	14
gravità non definita	4	3	0
totali	86	71	19

In relazione alla provenienza, il maggior numero di segnalazioni a Gardasil proviene dal Veneto (44 casi), seguito dalla Lombardia (37) dal Lazio (23), dalla Sicilia (21), dalla Campania (20), dalla Basilicata (15), dalla provincia autonoma di Trento e dalla Toscana con 5 segnalazioni ognuna, infine 3 casi provengono dalla provincia autonoma di Bolzano, 2 dall'Abruzzo ed 1 dal Molise.

Nel 44% dei casi sono state riportate reazioni neurologiche, nel 37% reazioni sistemiche o relative alla via di somministrazione e nel 29% cutanee; nella Tabella 5 viene presentata la distribuzione delle reazioni per classe sistemico organica (SOC); in queste prime tre classi i termini riportati con maggiore frequenza sono stati cefalea e sincope per patologie del Sistema Nervoso Centrale (SNC), la febbre per la classe delle reazioni sistemiche e via di somministrazione, e l'orticaria per le patologie della cute.

La risoluzione della reazione è stata riportata in 54 schede e il miglioramento in 24, in 4 schede la paziente non era ancora guarita e in 14 l'esito non era conosciuto al momento della segnalazione.

Tabella 5. Gardasil: numero di segnalazioni di reazioni avverse per classe sistemico organica (fonte: Rete Nazionale di Farmacovigilanza)

Classe sistemico organica	Numero reazioni avverse
Patologie del sistema nervoso	77
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	65
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	51
Patologie gastrointestinali	20
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	17
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	9
Patologie vascolari	9
Patologie dell'occhio	6
Patologie dell'orecchio e del labirinto	6
Patologie cardiache	5
Infezioni e infestazioni	4
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	4
Patologie del sistema emolinfopoietico	4
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	3
Disturbi psichiatrici	3
Esami diagnostici	2

Segnalazioni di sospette reazioni avverse al vaccino Cervarix

Per quanto riguarda il Cervarix, introdotto sul mercato più tardi rispetto al Gardasil, si è notato un incremento di casi segnalati nel 2009, una bassa percentuale di casi gravi (solo il 4%) con distribuzione di segnalazioni per età e per gravità simile a quella del Gardasil. In Tabella 6 viene riportato il numero di segnalazioni per anno e gravità e nella Tabella 7 la distribuzione delle segnalazioni per fascia di età.

Tabella 6. Cervarix: numero di segnalazioni di reazioni avverse per anno e gravità (fonte: Rete Nazionale di Farmacovigilanza)

Anno	gravi	non gravi	non definito	totale
2008	7	86	4	97
2009	14	387	5	406

Tabella 7. Cervarix: numero di segnalazioni di reazioni avverse per gravità e per fascia di età (fonte: Rete Nazionale di Farmacovigilanza)

Eventi	< 12 anni	12-17 anni	> 17 anni
gravi	10	11	0
non gravi	230	235	8
gravità non definita	5	4	0
totali	245	250	8

Il maggior numero di segnalazioni proviene dall'Emilia Romagna (247), seguito dalla Toscana (116) e poi dal Piemonte (48), seguono con numeri via via più ridotti altre nove regioni.

Nel 60% delle segnalazioni sono riportate reazioni sistemiche o relative alla via di somministrazione, nel 25% reazioni del sistema nervoso e nel 23% reazioni dell'apparato muscolo scheletrico; i termini riportati con maggiore frequenza nelle prime tre classi sistemiche organiche sono cefalea e capogiro per il SNC, la febbre per le reazioni sistemiche e della via di somministrazione e infine i dolori degli arti inferiori tra le reazioni muscolo scheletriche (Tabella 8).

Tabella 8. Cervarix: numero di segnalazioni di reazioni avverse per classe sistemico organica (fonte: Rete Nazionale di Farmacovigilanza)

Classe sistemico organica	Numero reazioni avverse
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	303
Patologie del sistema nervoso	167
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	117
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	73
Patologie gastrointestinali	71
Patologie vascolari	17
Patologie dell'occhio	10
Patologie dell'orecchio e del labirinto	10
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	9
Infezioni e infestazioni	7
Patologie del sistema emolinfopoietico	5
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	4
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	3
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	3
Disturbi psichiatrici	2
Patologie cardiache	2
Patologie renali e urinarie	2

La risoluzione della reazione è stata riportata in 413 schede e il miglioramento in 31, in 11 schede la paziente non era ancora guarita e in 48 l'esito non era conosciuto al momento della segnalazione.

In sintesi i dati nazionali mostrano:

1. Numerosità delle segnalazioni: maggiore per Cervarix (503) vs Gardasil (176)
2. Percentuale dei casi gravi: maggiore per Gardasil (18%) vs Cervarix (4%)
3. Differente distribuzione per classe sistemico organica delle reazioni tra i due vaccini

Tale dati vanno comunque letti tenendo conto dei differenti tempi di entrata in commercio; va considerata l'esposizione in termini di dosi somministrate e non di dosi distribuite e va ribadito che le differenze riscontrate provengono dalle segnalazioni spontanee i cui limiti non consentono di trarre conclusioni definitive di confronto.

Esempio di valutazione di reazioni avverse: Gardasil e reazioni demielinizzanti

Nonostante i limiti sopra menzionati riguardanti le segnalazioni spontanee, queste ultime hanno un'enorme importanza per evidenziare segnali di allerta. Una volta identificato il segnale deve essere approfondito e valutato e se viene poi confermato vanno adottate misure adeguate. Per l'approfondimento occorre effettuare una serie di verifiche preliminari sulla qualità del dato, sulla gravità del caso, va controllato se la reazione riportata è prevista nel riassunto delle caratteristiche del prodotto; deve essere effettuata la valutazione del nesso di causalità per i casi gravi e inattesi. Vengono ricercati casi analoghi in rete e in letteratura, si verifica l'eventuale esistenza di un cluster, si acquisiscono i dati di esposizione e se necessario si estendono le indagini sul paziente (tramite il responsabile di FV locale), sul farmaco/vaccino (tramite il responsabile di FV locale, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, letteratura e Stati Membri quando necessario), sul centro vaccinale e sull'implementazione del programma vaccinale (tramite il responsabile di FV locale). Si analizzano i dati presenti nella rete ed eventualmente si richiede la consulenza di esperti. Viene redatto un rapporto di valutazione che si sottopone ai comitati consultivi nazionali e/o europei.

Per dare un esempio concreto di tale processo presentiamo qui di seguito alcuni casi di patologia demielinizzante che sono stati segnalati dopo somministrazione di Gardasil, nei primi mesi del 2009 in ragazze di età compresa tra i 14 e i 26 anni (Tabella 9).

Tabella 9. Casi di demielinizzazione dopo somministrazione di Gardasil (fonte: Rete Nazionale di Farmacovigilanza)

Codice	Diagnosi	Età	Lotto	Anno	Regione
89029	Sclerosi multipla	23	35170	2008	Lazio
94191	Sclerosi multipla	16	35170	2008	Basilicata
94241	Demielinizzazione acuta	14	35170	2009	Basilicata
97347	Encefalomielite demielinizzante	18	35170	2009	Basilicata

Sulla base di tali segnalazioni sono state avviate indagini cliniche, epidemiologiche e controlli sui lotti utilizzati, è stata valutata la documentazione disponibile sull'argomento la letteratura scientifica, i rapporti di altre autorità e la documentazione fornita dalla ditta. È stato istituito un gruppo di lavoro multidisciplinare, completo di esperti in neurologia ed epidemiologia ed è stato redatto un rapporto per la valutazione in sede europea.

Al momento, sulla base degli approfondimenti effettuati, il segnale rilevato non è stato confermato. Nonostante ciò questo processo mostra come ogni singola segnalazione diventi importante e debba essere tenuta in considerazione per la valutazione nel tempo della sicurezza delle nuove terapie messe in commercio.

Altre attività per il monitoraggio della sicurezza

La sorveglianza *post-marketing* dei vaccini HPV è realizzata anche attraverso altri strumenti; Gardasil e Cervarix sono vaccini a registrazione centralizzata, per entrambi è stato presentato un piano di gestione dei rischi (*Risk Management Plan*) (2, 3) che include tra le attività di

farmacovigilanza diversi studi per indagare gli aspetti relativi alla sicurezza del vaccino e per colmare le aree per cui mancano informazioni; tali studi sono a diverso livello di avanzamento.

Il monitoraggio delle segnalazioni viene effettuato anche a livello europeo sui casi inseriti in *Eudravigilance*. Tutte queste valutazioni e approfondimenti vengono riassunti nei rapporti periodici di sicurezza insieme ad altra documentazione presentata dalle aziende e alla valutazione della letteratura scientifica.

In questo contesto, una procedura che comporta un confronto continuo tra MS/EMEA e altre autorità regolatorie in materia di sicurezza insieme con la comunicazione delle informazioni disponibili agli operatori sanitari, assicura la possibilità di aggiornare in modo coerente i dati di sicurezza sui farmaci.

In sintesi i vaccini HPV non sono esenti da possibili reazioni avverse, peraltro spesso solo coincidenti temporalmente con la somministrazione del vaccino. Ogni reazione avversa viene comunque valutata e approfondita per un aggiornamento continuo del profilo di rischio. Ciò è possibile grazie ad un consolidato sistema di sorveglianza nazionale e internazionale in grado di intervenire tempestivamente su un problema segnalato.

La necessità di un continuo monitoraggio dei vaccini per l'HPV comporta lo sforzo di tutti li operatori sanitari coinvolti a mantenere alto il livello di osservazione (segnalazioni) riguardo alle possibili reazioni avverse associate.

Bibliografia

1. Istituto Superiore di Sanità, Reparto di Epidemiologia di Malattie Infettive del CNESPS e Gruppo Sanità Pubblica del Coordinamento Interregionale della Prevenzione. *Ricognizione delle decisioni regionali in merito alla vaccinazione anti-HPV e stato di avanzamento dei programmi vaccinali nelle regioni italiane a fine anno 2008*. Disponibile all'indirizzo: <http://www.epicentro.iss.it/focus/hpv/pdf/campagna-Hpv08.pdf>; ultima consultazione 05/08/2010.
2. EMEA. *Gardasil®*, *European Product Assessment Report (EPAR), Scientific Discussion*. 2006. Disponibile all'indirizzo: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000703/WC500021140.pdf; ultima consultazione 19/08/2010.
3. EMEA. *Cervarix®*, *European Product Assessment Report (EPAR), Scientific Discussion*. 2007. Disponibile all'indirizzo: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000721/WC500024636.pdf; ultima consultazione 19/08/2010.

PIANO NAZIONALE SCREENING: COORDINAMENTO DEI PROGRAMMI DI PREVENZIONE ONCOLOGICA E DELLE ATTIVITÀ DI RICERCA APPLICATA

Antonio Federici (a)

(a) *Referente Screening, Direzione Generale Prevenzione, Ministero del Lavoro della Salute e delle Politiche Sociali*

Contesto

Nel Decreto della Presidenza del Consiglio dei Ministri del 29 novembre 2001 (1) i programmi di screening (PS) di popolazione per i tumori della mammella, cervice uterina e colon-retto, attuati secondo le linee guida (2), sono stati considerati un livello essenziale di assistenza (LEA) con l'obiettivo principale della riduzione della mortalità causa specifica (e dell'incidenza per il cervicocarcinoma). La popolazione target di tali interventi è circa il 47% della popolazione italiana (ISTAT 2001, www.demo.istat.it). Nel 2003 il Consiglio dell'Unione Europea (2003/878/CE) ha dato mandato agli Stati membri di organizzare programmi di screening di popolazione per i tumori della mammella (basato sulla mammografia all'età 50-69 anni), della cervice uterina (basato sul Pap test a partire da 20-30 anni), del colon retto (basato sul sangue occulto fecale nell'età 50-74 anni). A tale raccomandazione faceva seguito, in Italia, l'emanazione di un provvedimento legislativo (legge 138/2004) per "il consolidamento dei programmi di screening di popolazione per il cancro del seno, della cervice uterina e la diffusione del programma di screening per il cancro del colon retto" cui seguiva il Piano Nazionale Screening (PNS) (3).

Nel 2005 la Conferenza Stato-Regioni approvava il primo Piano Nazionale della Prevenzione (PNP) (4) fra le cui linee di attività erano compresi i tre PS; il PNP prevedeva l'erogazione alle Regioni di quote del fondo sanitario nazionale a seguito di un processo di certificazione dei risultati raggiunti nell'erogazione degli interventi alle popolazioni di riferimento.

L'intervento del legislatore (legge 138/2004, confermata con erogazione di fondi solo alle regioni meridionali e insulari dalla legge 286/2006) ha definito le scelte strategiche ritenute fondamentali per indurre cambiamenti:

1. Fornire linee-guida per l'attuazione dei PS, che, sulla base delle evidenze scientifiche, definissero le popolazioni target e gli obiettivi di salute, le caratteristiche organizzative e di qualità di tali interventi (Tabella 1) (5);
2. Definire una pianificazione nazionale: Piano Nazionale Screening 2004-6 e successivo PNS 2007-2009.

Il PNS 2004-2006 (3) che ha ottenuto l'intesa nella Conferenza Stato-regioni (quindi la massima condivisione istituzionale del nostro ordinamento sul sistema sanitario) ha, a sua volta, articolato la scelta strategica fondamentale nella direzione di promuovere:

1. un assetto integrato di sistema, mediante una serie di azioni centrali gestite direttamente dal Ministero;
2. la definizione e il rafforzamento delle infrastrutture regionali di programmazione e gestione dei PS.

Tabella 1. Caratteristiche principali dei programmi di screening italiani secondo le raccomandazioni del Ministero della Salute

Caratteristiche del programma	Sede del tumore oggetto del programma di prevenzione secondaria		
	Mammella	Cervice uterina	Colonretto
Obiettivo di salute	Riduzione della mortalità causa specifica	Riduzione della mortalità causa specifica Riduzione dell'incidenza	Riduzione della mortalità causa specifica
Popolazione target per rischio generico per età Numerosità (dati ISTAT)	Donne 50-69 anni 7.277.000	Donne 25-64 anni 16.463.000	Donne/uomini 50-74 anni 16.940.000
Modello organizzativo	Invito attivo, personale, a partecipare al programma	Invito attivo, personale, a partecipare al programma	Invito attivo, personale, a partecipare al programma
Test di primo livello	Mammografia bilaterale in 2 proiezioni	Pap test Triage con HPV-DNA test	Sangue occulto fecale (rettosigmoidoscopia)
Test di secondo livello	Mammografia, ecografia, citologia/istologia	Colposcopia	Colonscopia con polipectomia contestuale

Le azioni centrali hanno riguardato diversi ambiti, fra i quali la ricerca applicata. Il meccanismo di attuazione di tali azioni è consistito nello stipulare accordi con una serie di Enti esterni; in questo senso, la scelta strategica si è ulteriormente specificata nel riconoscere/promuovere il ruolo di una serie di attori, in una logica di *governance*. La descrizione di tali azioni oltrepassa lo scopo di questo intervento.

In definitiva sono state varate due linee di pianificazione, l'una mirata agli assetti di sistema e l'altra alla erogazione dei PS, interconnesse da attività progettuali e sostenute da specifiche linee di finanziamento. Sono stati definiti obiettivi generali e specifici e standard di qualità tecnico-professionale sulla base delle linee-guida europee (6) e organizzativa in un'ottica di *governance* mediante il confronto/coinvolgimento con vari attori (regioni, osservatorio nazionale screening, gestione regionale e aziendale del PS, società scientifiche degli operatori).

Nella Figura 1 è raffigurata la pianificazione nazionale per i programmi di screening. È rappresentata l'interazione tra Piano Nazionale Screening, (destinato alle azioni di sistema e al potenziamento delle infrastrutture regionali) e il Piano Nazionale della Prevenzione (finalizzato alla erogazione dei programmi di screening).

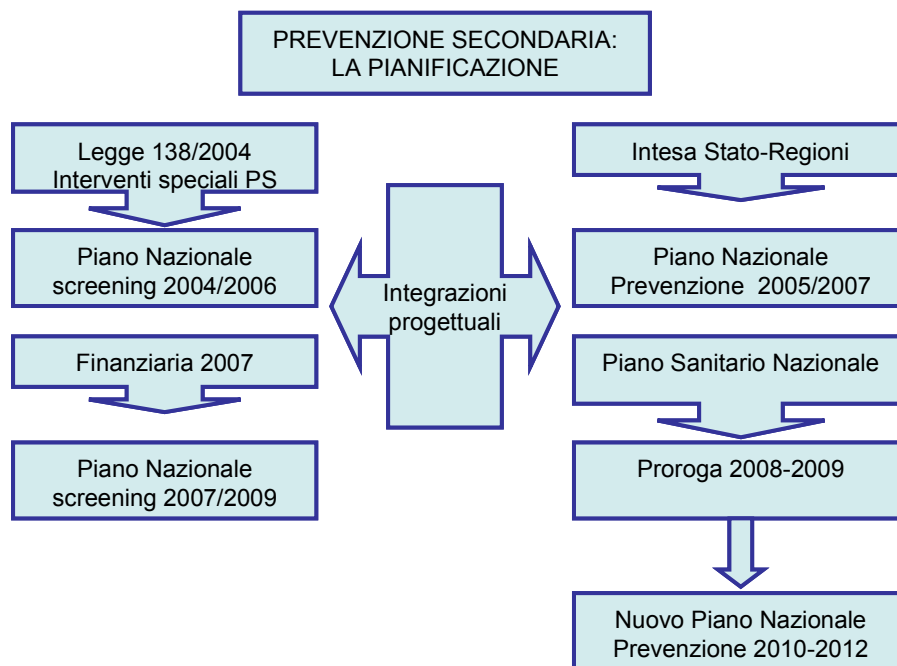


Figura 1. Prevenzione secondaria: la pianificazione

L'importanza dell'attività di pianificazione nel caso dei PS è evidente valutando il periodo 2001-2004 (dalla inclusione dei PS nei LEA fino al primo Piano Nazionale Screening) nel quale l'assenza di una esplicita pianificazione nazionale ha comportato un lento sviluppo dei PS e una rilevante inadempienza rispetto al LEA (Figura 2).

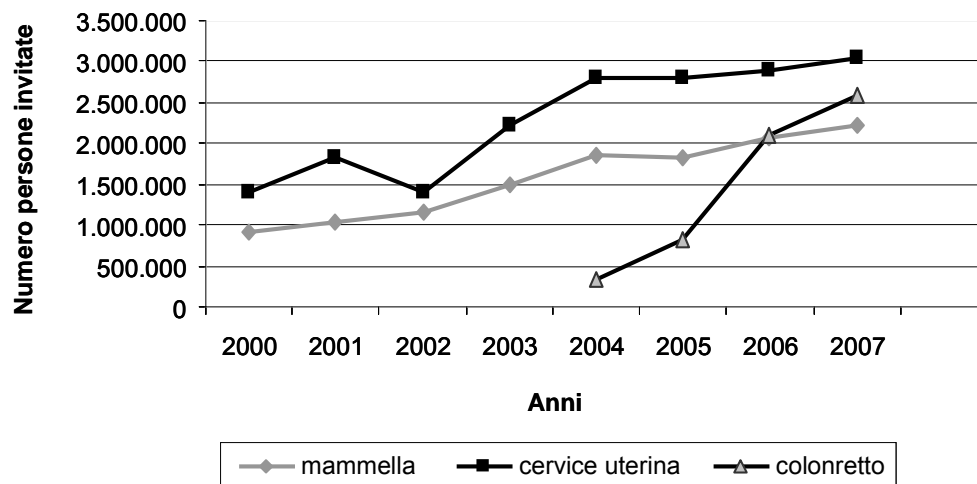


Figura 2. Estensione dei programmi di screening

A seguito di tali atti di pianificazione si è potuto rilevare una forte, ancorché incompleta, diffusione dei PS (7, 8) (Figura 2). Questo “successo” si è verificato in un contesto di progressiva devoluzione istituzionale che l’ha fortemente influenzato, in particolare per il ruolo delle regioni, ed è stato accompagnato dal consolidamento di un assetto di sistema, dalla messa a punto di una serie di strumenti, dalla progressiva individuazione di *stakeholders* e dalla definizione delle relazioni reciproche.

Scopo di questo intervento è quello di presentare un elemento sostanziale della pianificazione nazionale dei PS, rappresentato dall’azione centrale sulla “ricerca applicata”.

Razionale: la genesi della conoscenza come elemento di sistema

La conoscenza contribuisce a prendere decisioni più informate e quindi complessivamente favorisce migliori risultati per il sistema sanitario. Per tale motivo, la genesi della conoscenza è da considerare tra le funzioni principali di governo del sistema (9). La conoscenza (intelligenza) ha un significato più ampio e profondo di “informazione” perché implica la capacità di identificare e interpretare gli elementi essenziali. Le informazioni che costituiscono i *core attributes* di questa funzione riguardano: le tendenze attuali e future in sanità e nella performance del sistema sanitario; i fattori di contesto e gli attori principali; le possibili politiche e strategie alternative, basandosi sulle evidenze e sulle esperienze nazionali e internazionali; il livello di conoscenza e informazione degli interlocutori; il grado di conseguimento degli obiettivi del governo.

Questa conoscenza deve essere disponibile a tutti i livelli del sistema sanitario e a tutti gli attori per svolgere i loro compiti all’interno del sistema.

Nel caso dei PS essa riassume tutte le attività pertinenti alle evidenze epidemiologiche, ai sistemi informativi nonché gli elementi di genesi e sintesi di nuove conoscenze.

I PS sono attuati in ragione dell’impatto del cancro e delle evidenze di efficacia di tali tipi di intervento (4, 10); ne consegue che il principale problema di “intelligenza” riguarda l’*effectiveness* (come *outcome*) e la qualità degli interventi (come processo, *output* e *early outcome*).

A tale riguardo, la strategia di governo centrale ha avuto due linee direttrici:

1. sviluppare un sistema informativo corrente che permetta un accurato processo di monitoraggio e valutazione;
2. programmazione di studi di cosiddetta ricerca applicata.

La ricerca applicata si configura quindi come la programmazione di studi relativi ad interventi sanitari, in questo caso di prevenzione secondaria, per la valutazione dell’*effectiveness* (11) e per lo sviluppo in alcune dimensioni fondamentali: qualità organizzativa ed *empowerment* della popolazione, innovazione tecnologica e costi.

Metodo

Il Piano Nazionale Screening (PNS) individua le azioni centrali di cui è direttamente responsabile il Ministero, che agisce mediante accordi con enti tecnici partner. Tali azioni sono pertinenti al raggiungimento degli obiettivi di:

1. assicurare gli screening alla totalità (100%) della popolazione residente in Italia;
2. garantire gli standard di qualità su tutto il territorio nazionale;

3. promuovere la partecipazione consapevole.

Pertanto le azioni in questione si configurano da un lato come facenti parte di una medesima pianificazione pluriennale, dall'altra per avere un'articolazione annuale. Esse hanno inteso privilegiare un quadro di coesione nazionale che: vuole promuovere l'equità e la qualità; favorire la collaborazione tra le Regioni e la diffusione delle migliori esperienze; promuovere un'alleanza con la "società civile" (associazioni, società scientifiche, ecc).

Per l'annualità 2004-5 i progetti sono stati valutati da una sottocommissione della Commissione oncologica che ha deciso l'assegnazione del finanziamento sulla base della rilevanza degli obiettivi conoscitivi per l'attuazione dei PS.

Per le successive annualità il Ministero ha individuato Enti partner secondo criteri funzionali di competenza ed efficienza e identificandoli per la loro pertinenza agli ambiti delle azioni centrali. Per quanto attiene alla ricerca applicata, l'accordo è stato realizzato con l'ASR Abruzzo affidando a questo Ente di eseguire:

1. il Bando per le aree tematiche ritenute prioritarie, privilegiando le Regioni come referenti della ricerca e promuovendo la coesione nazionale associando le Regioni (criterio prevalente: nord-sud) e coinvolgendo i principali centri di ricerca;
2. la valutazione delle proposte di studi, l'assegnazione dei finanziamenti, la valutazione e analisi critica dei risultati degli studi.

Per l'annualità 2006-7 le aree tematiche sono state identificate dal Ministero sulla base di documenti programmatici del Governo; per l'annualità 2008 dal Comitato Scientifico CCM.

Per la descrizione degli studi approvati, viene utilizzata una schematizzazione (Figura 3) che esprime la pertinenza degli obiettivi conoscitivi ai vari passaggi della gestione del bisogno sanitario, definiti come valutazione:

1. del bisogno sanitario pertinente al rischio di sviluppare uno dei tre tumori oggetto dei PS; nel caso in questione il bisogno sanitario è rappresentato dal "bisogno di prevenzione secondaria" conseguente al fatto di essere a rischio generico per età di insorgenza di cancro (cervice uterina, mammella, colonretto);
2. dell'*efficacy* di interventi per la prevenzione secondaria: si tratta di valutazioni sperimentali dell'efficacia di interventi sanitari per un definito bisogno; ovvero di valutazioni di costo-efficacia; ovvero di modellizzazioni di interventi;
3. di processi sanitari (sequenza degli atti tecnico professionali da implementare per l'efficacia degli interventi): si tratta della definizione mediante sintesi delle migliori prove di efficacia, della sequenza di atti tecnico-professionali necessari al conseguimento degli obiettivi di salute;
4. di differenti modelli organizzativi per il medesimo processo sanitario al fine di programmarne l'implementazione; ovvero mediante comparazione tra differenti modelli esistenti col medesimo obiettivo di salute;
5. di indicatori di processo e di *early outcome*, generalmente sulla base di dati di sistemi informativi correnti;
6. di impatto: sul bisogno sanitario (*effectiveness*) ovvero sull'uso delle risorse (analisi dei costi).



Figura 3. Rappresentazione schematica della genesi di conoscenza applicata alla gestione del bisogno sanitari

Risultati

Aree tematiche

Le aree tematiche selezionate per l'annualità 2006 del primo PNS e 2007 del secondo PSN sono state:

1. Metodologie di coinvolgimento dei cittadini e approntamento di prototipi di rendicontazione sociale
2. Metodologie di valutazione dell'efficacia di campagne di comunicazione pubblica
3. Determinanti delle differenze interregionali nella performance degli screening
4. Valutazione di modelli organizzativi differenziali per lo screening dei soggetti ad alto rischio
5. Valutazione economica degli screening non basati sulle tariffe ma sulla rilevazione di costi reali
6. Valutazione dell'attuale utilizzo e dell'impatto economico degli screening spontanei su Melanoma e Prostata in Italia
7. Valutazione dei modelli organizzativi dei programmi di screening (con particolare attenzione allo screening colo-rettale e dal coinvolgimento dei Medici di Medicina Generale), in termini di impatto di salute e/o di sostenibilità economica
8. Valutazione di modelli organizzativi (come i percorsi integrati sul territorio per la prevenzione e la diagnosi precoce), per integrare e coordinare i programmi di screening e

screening spontaneo, al fine di migliorare il processo complessivo di assistenza in termini di appropriatezza e costo-efficacia;

Le aree tematiche identificate dal Comitato Scientifico CCM per l'annualità 2008 sono state:

1. Analisi dei costi sia dei programmi di screening organizzati che della prevenzione individuale, che descrivano l'assorbimento di risorse delle varie regioni.
2. Valutazione dell'*outcome*, in termini di salute ed eventualmente di impatto economico, di differenti modelli di programmi di screening delle neoplasie colo-rettali.
3. Valutazione dell'*outcome*, in termini di salute ed eventualmente di impatto economico, di differenti modelli di programmi di screening del tumore della cervice uterina.
4. Valutazione dell'*outcome*, in termini di salute ed eventualmente di impatto economico, di differenti modelli di programmi di screening dei tumori della mammella.
5. Valutazione dei modelli innovativi da un punto di vista tecnologico-organizzativo dei programmi di screening delle neoplasie colo-rettali.
6. Valutazione dei modelli innovativi da un punto di vista tecnologico-organizzativo dei programmi di screening del tumore della cervice uterina.
7. Valutazione dei modelli innovativi da un punto di vista tecnologico-organizzativo dei programmi di screening dei tumori.

Sono stati complessivamente approvati e finanziati i progetti riportati in Tabella 2.

Tabella 2. Progetti approvati dal 2004 al 2008

Annualità	Progetti approvati	Finanziamento complessivo
2004-2005	10	3.000.000
2006	10	1.820.000
2007	10	1.820.000
2008	8	1.635.000

Studi finanziati dal Ministero

Di seguito sono riportati gli studi finanziati, utilizzando la titolazione proposta dagli Autori.

– Valutazione del bisogno

1. *Cancro della cervice uterina*. Studio multicentrico sulla prevalenza di infezioni HPV in Italia. L'obiettivo dello studio è quello di determinare la prevalenza di infezione da HPV per tipo virale: nelle donne sane tra i 18 e i 60 anni; nelle donne con CIN 2+; nelle donne con tumore della cervice uterina. La distribuzione dei tipi verrà confrontata per zona geografica, età e luogo di nascita.
2. *Cancro della cervice uterina*. Studio di incidenza e mortalità per il carcinoma cervicale in Italia e di prevalenza di infezione da HPV per tipo. Lo studio prevede la raccolta di dati già esistenti su incidenza e mortalità per carcinoma cervicale e sull'attività di screening e a produrre nuove evidenze soprattutto sulla prevalenza di infezione e sulla distribuzione dei genotipi virali, al fine di completare le conoscenze disponibili sull'argomento.

– Valutazione di efficacia

1. *Cancro della mammella*. Sorveglianza di donne ad alto rischio genetico-familiare di tumore mammario: network nazionale italiano. La sorveglianza delle donne ad alto rischio non può avvalersi dei modelli sperimentali noti per lo screening di popolazione, basato in Europa sulla sola mammografia a cadenza biennale dopo i 50 anni. Nei

- soggetti ad alto rischio vi è necessità di tecniche meno dipendenti dalla densità ghiandolare rispetto alla mammografia e intervalli meno prolungati
2. *Cancro della cervice uterina*. Nuove tecnologie per lo screening del cervicocarcinoma (Studio NTCC). In 6 regioni italiane è in corso un grande trial prospettico che ha la finalità di saggiare il possibile impiego del test per l'HPV come test primario di screening in alternativa al tradizionale Pap test. Lo studio ha allestito una grande banca biologica, costituita da cellule cervicali di alcune decine di migliaia di donne, in età di screening, positive al test per la presenza tipi oncogeni. Di tale studio, si è conclusa la fase di reclutamento ed è in corso il re-screening delle donne reclutate, che peraltro fornirà i dati più rilevanti ai fini della decisione riguardo l'adozione sistematica del test all'interno del Servizio Sanitario Nazionale. Lo studio ha i seguenti obiettivi: a) Studiare la prevalenza tipo-specifica dell'infezione in età di screening e in età prescreening per stimare l'ampiezza della quota di cancro cervicale prevenibile, in Italia, dalla vaccinazione; b) mettere a confronto l'efficacia delle due metodiche (vaccinazione HPV contro screening citologico); c) permettere una stima del rapporto costi-benefici dell'adozione sistematica della vaccinazione; d) consentire una valutazione a lungo termine.
 3. *Cancro della cervice uterina*. Modelli statistici di previsione dell'impatto della vaccinazione dell'infezione per virus HPV nella prevenzione del carcinoma della cervice uterina nell'ambito di un programma di sanità pubblica. Questo progetto si pone l'obiettivo di valutare le conoscenze di scenario attualmente esistenti e di approfondire le conoscenze sulla storia naturale della infezione da HPV e della neoplasia alla cervice uterina ad essa associata con la finalità di procedere ad una modellizzazione statistica della dinamica dell'infezione e dell'evoluzione del tumore nella popolazione. Tale processo sarà di ausilio nella valutazione di possibili scenari decisionali in cui collocare l'introduzione del vaccino anti-HPV.
 4. *Cancro della cervice uterina*. Studio di popolazione sull'interazione della vaccinazione HPV con lo screening. Questo secondo studio è un trial di popolazione orientato a consolidare i dati di sicurezza ed efficacia della vaccinazione e a valutare l'interazione di screening e vaccinazione
 5. *Cancro della mammella*. Progetto RIBES: rischi e benefici dell'ecografia di screening (studio clinico controllato per la identificazione della procedura di screening più idonea per le donne con la mammella densa). Lo studio RIBES cerca di valutare gli effetti prodotti da metodiche diagnostiche aggiuntive (aggiunta dell'esame ecografico al test mammografico di screening), in termini di benefici attesi (maggior anticipazione diagnostica, minor numero di cancri di intervallo), ma anche di rischi connessi (maggior numero di donne inviate ad exeresi per lesioni non maligne). Lo studio in corso è uno studio multicentrico, e vi è attesa anche nel campo clinico per i risultati dello studio.
 6. *Cancro del colon-retto*. Adesione alla colonscopia di approfondimento nei programmi di screening colo rettale. Valutazione di efficacia e analisi dei costi di diverse strategie di invito.
 7. *Cancro del colon-retto*. Valutazione dei costi e dell'efficacia di modalità innovative rivolte alla massimizzazione dell'adesione ai programmi di screening delle neoplasie colo-rettali.
 8. *Cancro della cervice uterina*. Progetto pilota di utilizzo del test per il DNA di papillomavirus umano come test primario di screening per i precursori del cancro cervicale: secondo anno.
 9. *Cancro della cervice uterina*. *Budget impact* e *cost-effectiveness* analisi di 4 strategie di screening della cerviceuterina. Screening con Pap test e invio diretto in colposcopia,

- screening con Paptest e triage con test HPV, screening con HPV DNA test e triage citologico, screening con HPV DNA test e invio diretto in colposcopia.
10. *Cancro della prostata/melanoma*. Valutazione dell'efficacia e dell'efficienza degli screening su melanoma e tumore della prostata mediante l'uso di modelli di Markov.
- **Valutazione di processo sanitario**
 1. *Cancro della mammella*. Sorveglianza di donne ad alto rischio genetico-familiare di tumore mammario: network nazionale italiano.
 2. *Cancro della cervice uterina*. Valutazione dell'impiego dei test per la genotipizzazione di HPV e l'espressione degli oncogeni virali nel follow-up di donne ionizzate per lesioni cervicali di alto grado nello screening del cervico-carcinoma della Regione Emilia-Romagna.
 3. *Cancro della mammella*. Valutazione dell'introduzione della tecnica digitale nello screening mammografico in termini di metodologia organizzativa, performance clinica e sostenibilità economica.
 - **Valutazione di modelli organizzativi**
 1. *Cancro colo-rettale (Progetto SCORE)*. Valutazione d'impatto di diverse strategie di screening dei tumori del colon retto. Esiste il problema di valutare la migliore offerta di screening in funzione del rischio individuale del soggetto. Lo studio in oggetto offre l'opportunità di valutare su un campione ampio e selezionato sulla base di criteri omogenei, l'impatto delle strategie considerate e di valutare la miglior politica di screening, sia per la popolazione generale che per quella a rischio aumentato, anche attraverso l'utilizzo di modelli di simulazione.
 2. *Cancro della mammella*. Progettazione e implementazione e valutazione economica di un programma di screening per il carcinoma mammario in due regioni italiane.
 3. *Programmi di screening*. I modelli organizzativi teorici e gli approcci pratici nelle campagne di screening delle Regioni Italiane: censimento e rilevazione, analisi e confronto alla luce dei dati di efficacia.
 4. *Cancro della cervice uterina*. Valutazione e sperimentazione di modelli organizzativi differenziali per il coinvolgimento al programma di screening cervicale dei soggetti ad alto rischio: immigrate e donne in difficoltà.
 5. *Cancro colon rettale*. Strategie di invito nei programmi regionali di screening dei tumori colo rettale.
 6. *Cancro della cervice uterina*. Progetto pilota di utilizzo del test per il DNA di papillomavirus umano come test primario di screening per i precursori del cancro cervicale.
 7. *Cancro della cervice uterina/Cancro colon rettale*. Sperimentazione di nuovi modelli organizzativi per la raccolta dei campioni biologici per lo screening del colon retto e della cervice uterina: un trial randomizzato dell'invio postale di dispositivi per il *self sampling*.
 8. *Programmi di screening*. Metodologie di coinvolgimento dei cittadini e approntamento di prototipi di rendicontazione sociale.
 9. *Programmi di screening*. Software per la gestione e la valutazione degli screening oncologici nelle aziende ULSS della Regione Veneto.
 - **Valutazione della erogazione (valutazioni di processo, *early outcome* comunicazione e rendicontazione)**
 1. *Programmi di screening*. Definizione e applicazione di un modello di *stakeholder engagement* e di rendicontazione sociale per i programmi di screening.

2. *Cancro coloretale/Cancro della mammella*. I test di suscettibilità genetica al carcinoma mammario e colo-rettale: valutazione dell'appropriatezza dello screening in soggetti ad alto rischio in alcune regioni italiane.
 3. *Cancro della prostata/melanoma*. Valutazione dell'entità, efficienza e costi dello screening opportunistico per la diagnosi precoce del carcinoma prostatico mediante PSA (*Prostate-specific antigen*) e del melanoma in alcune regioni Italiane.
 4. *Cancro della cervice uterina*. Valutazione dell'efficacia delle campagne di comunicazione pubblica relative allo screening del cervicocarcinoma.
- **Valutazione di impatto**
1. *Cancro della mammella* (Progetto IMPATTO). Valutazione dell'impatto dello screening mammografico: mortalità, stadiazione e uso di chirurgia conservativa. Lo studio di popolazione IMPATTO ha come obiettivo la valutazione dell'impatto dello screening mammografico attraverso la raccolta dei casi di tumore della mammella, in aree coperte da registro tumori, in termini di riduzione della mortalità, andamento dell'incidenza e della stadiazione e la valutazione del trattamento con terapia conservativa in rapporto allo screening.
 2. *Cancro della cervice uterina*. Analisi dei costi sostenuti per realizzazione e gestione del programma regionale di screening del cervicocarcinoma a gestione centralizzata in un decennio di attività (annualità 2000-2009). Confronto con i costi sostenuti in un anno (2010) per riorganizzazione e gestione del programma con utilizzo del test HPV come test di I livello. Confronto con i costi sostenuti per un programma di screening in una ASL di Napoli.
 3. *Cancro della mammella*. Analisi dei costi nei programmi di screening organizzato e in setting opportunistici nell'ambito della prevenzione per il tumore della mammella.
 4. *Cancro della mammella*. Valutazione economica basata sul metodo del "costo standard" applicato a ciascun livello (fase di invito, test di primo livello e indagini di secondo livello) dei programmi di screening dei tumori della mammella.
 5. *Cancro del colon-retto*. Valutazione economica dei programmi di screening contro il cancro al colon retto: evidenze indirette di lungo periodo e sostenibilità finanziaria in un'ottica di programmazione regionale.
 6. *Programmi di screening*. Valutazione degli esiti degli screening oncologici in aree italiane coperte da registri tumori.
 7. *Cancro della mammella*. Percorsi di screening, diagnostici e terapeutici, indicatori di qualità delle cure, caratteristiche prognostiche istopatologiche e biologiche dei casi incidenti di carcinoma mammario in quattro aree geografiche italiane a diversa copertura dei programmi di screening mammografico. Ricadute per la programmazione sanitaria e per la formazione permanente specialistica e multidisciplinare degli operatori.
 8. *Cancro del colon-retto*. Screening colon-retto in Emilia-Romagna: analisi dei costi reali per la pianificazione delle risorse.

Considerazioni conclusive

Un primo aspetto generale, pertinente a tutta la ricerca ma in particolare a quella "applicata", che si candida ad avere un legame così stretto con l'erogazione dei servizi, è quello di come la ricerca in effetti sostenga il processo decisionale. Certamente, "legioni di dottori, epidemiologi, economisti sanitari e teorici dell'organizzazione sviluppano soluzioni tecnicamente solide per i problemi di interesse per la sanità pubblica. Sorprendentemente pochi indirizzi sono disponibili

per gli operatori di sanità pubblica per comprendere come le questioni di merito si fanno strada nell'agenda politica e come formularle per farle accettare meglio; come i *policy-makers* trattano le evidenze (e come determinare migliori relazioni con i *decision-makers*) e perché alcune iniziative politiche sono implementate e altre no" (12).

In effetti, tale rapporto rimane questione controversa ma senza dubbio i tecnici devono sviluppare anche una capacità di rendicontazione che accorci la distanza tra ricercatori e decisori.

Nel caso dei PS tale rapporto "problematico" è in parte controbilanciato da una caratteristica specifica: l'attività di ricerca coinvolge direttamente i centri di erogazione dei programmi di screening.

In senso generale, ciò avviene per l'esistenza e la fruizione del sistema informativo e di valutazione cui partecipano tutte le regioni; si tratta esattamente della costruzione di un'organizzazione che impara e che quindi partecipa alla "gestione della conoscenza".

In senso più specifico, la sostanziale totalità degli studi finanziati coinvolge operativamente centri di erogazione degli screening; in tal modo si realizza una sinergia fra attività di ricerca e di erogazione permettendo da una parte di recepire al meglio i risultati degli studi, dall'altro di rendere gli obiettivi conoscitivi di questi ultimi più pertinenti alle esigenze della programmazione ed erogazione regionale.

In secondo luogo, è evidente che una condizione di successo della ricerca è che essa possa essere liberamente svolta secondo l'interesse e le competenze dei ricercatori; contemperare questa condizione di successo con una pianificazione che si pone l'obiettivo di migliorare gli interventi di sanità pubblica è operazione delicata. È evidente che il successo di tale pianificazione sarà misurato dall'entità del contributo di ciascuno studio all'area di conoscenza cui è pertinente; per molti di questi studi la tempistica degli stessi non ha ancora reso disponibili neanche i risultati. Viceversa, alcuni di tali studi hanno prodotto risultati di livello internazionale (es. SCORE) o hanno già contribuito a cambiare il processo sanitario e quindi il modello organizzativo (NTCC).

In terzo luogo, come ricordato, la genesi di nuova conoscenza non dipende solo da studi *ad hoc* ma anche dalla produzione e utilizzo di accurati sistemi informativi e di valutazione. Questo punto di vista è stato esplicitamente adottato dal PNS e in effetti bisogna congiuntamente considerare quanto prodotto da una parte come "azione centrale per la ricerca applicata" e dall'altra come quanto della "azione centrale sistema informativo e di valutazione". Diversi studi hanno utilizzato in maggiore o minore misura i dati del sistema informativo ma è evidente che un maggiore sforzo può essere compiuto in particolare per generare obiettivi conoscitive dall'analisi dei dati correnti.

Bibliografia

1. Italia. DPCM del 29 novembre 2001. Definizione dei livelli essenziali di assistenza. *Gazzetta Ufficiale* n. 33 dell'8 febbraio 2002.
2. Presidenza del Consiglio dei Ministri. Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano. Accordo tra il Ministro della Sanità, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano dell'8 marzo 2001. *Linee guida concernenti la prevenzione, la diagnostica e l'assistenza in oncologia*. Disponibile all'indirizzo: <http://www.governo.it/backoffice/allegati/13419-163.pdf>; ultima consultazione 05/08/2010.
3. Ministero della Salute. Centro Nazionale per la Prevenzione ed il Controllo delle Malattie CCM. *Piano per lo Screening del Cancro del Seno, della Cervice Uterina e del Colon-retto. Legge n. 138 del 26 Maggio 2004 (art. 2 bis)*. Disponibile all'indirizzo: http://www.ccm-network.it/screening/files/documenti/piano_screening.pdf; ultima consultazione 18/8/2010.

4. Presidenza del Consiglio dei Ministri. Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano. *Intesa del 23 marzo 2005*. Disponibile all'indirizzo: http://www.ccm-network.it/screening/files/documenti/Intesa_23-3-2005.pdf; ultima consultazione 05/08/2010.
5. Ministero della Salute. Direzione Generale della Prevenzione. *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*. A cura dei Gruppi di lavoro nominati dai Decreti del Ministro della Salute del 3 novembre 2004 e del 18 ottobre 2005, in applicazione della Legge 138 del 2004 (art. 2 bis). Disponibile all'indirizzo: http://www.ccm-network.it/screening/files/documenti/raccomandazioni_linee_guida.pdf; ultima consultazione 05/08/2010.
6. Europa. European Commission DG V F.2 "Europe against Cancer" programme. *European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening*. Disponibile all'indirizzo: http://www.cancer-network.de/cervical/guidelines/EU_guidelines.doc; ultima consultazione 05/08/2010.
7. Ministero della Salute. Centro Nazionale per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie. Osservatorio nazionale Screening. 7 Rapporto ONS. *Piano per lo Screening del Cancro del Seno, della Cervice Uterina e del Colon-retto. Legge n. 138 del 26 maggio 2004 (art. 2 bis)*. Disponibile all'indirizzo: <http://win.osservatorionazionale.screening.it/pubblicazioni-7.php>; ultima consultazione 05/08/2010.
8. European Commission, Directorate General for Health and Consumers. *Cancer screening in the European Union - Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening. November 2008*. Lyon: IARC; 2007. Disponibile all'indirizzo: http://ec.europa.eu/health/ph_determinants/genetics/documents/cancer_screening.pdf; ultima consultazione 05/08/2010.
9. Travis P, Egger D, Davies P, Mehbali A. *Towards better stewardship: concepts and critical issues*. Geneva: World Health Organization; 2002. WHO/EIP/DP/02.48. Disponibile all'indirizzo: <http://www.who.int/healthinfo/paper48.pdf>; ultima consultazione 05/08/2010.
10. Council of the European Union. *Council Conclusions on reducing the burden of cancer*. 2876th Employment, Social Policy, Health and Consumer Affairs. Council meeting Luxembourg, 10 June 2008. Disponibile all'indirizzo: http://www.eu2008.si/en/News_and_Documents/Council_Conclusions/June/0609_EPSCO-cancer.pdf; ultima consultazione 05/08/2010.
11. Puliti D, Miccinesi G, Collina N, *et al.* Effectiveness of service screening: a case-control study to assess breast cancer mortality reduction. *Br J Cancer* 2008;99:423-7.
12. Buse K, Mays N, Walt G. *Making Health policy*. Maidenhead, Berkshire, UK: Open University Press; 2005.