

CALL TO ACTION FOR  
HPV RELATED CANCERS  
ELIMINATION:  
RACCOMANDAZIONI  
E STRATEGIE  
DA IMPLEMENTARE A  
LIVELLO NAZIONALE

AUTORI

**Giovanna Elisa Calabrò**

Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario di Scienze della Vita e Sanità Pubblica,  
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.  
VIHTALI - Value In Health Technology and Academy for Leadership & Innovation Spin-Off  
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.

**Maria Teresa Riccardi, Floriana D'Ambrosio, Carolina Castagna, Martina Sapienza**

Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario di Scienze della Vita e Sanità Pubblica,  
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.

**Rossella Millevolte, Andrea Pellacchia**

Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Perugia.

**Rosa Pasqualina de Vincenzo**

Unità Operativa Complessa di Ginecologia Oncologica, Dipartimento Scienze della Salute della Donna, del Bambino  
e di Sanità Pubblica, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS, Roma.  
Dipartimento di Scienze della vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.

**Chiara de Waure**

Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Perugia.

EXPERT PANEL

**Elisabetta Altì**

Referente Federazione Italiana Medici di Medicina Generale (FIMMG).

**Paolo Biasci**

Past President della Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP).

**Stefania Boccia**

Professore Ordinario di Igiene, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.

**Paolo Bonanni**

Professore Ordinario di Igiene, Università degli Studi di Firenze; Membro board ristretto del Gruppo di Lavoro "Vaccini e politiche vaccinali" della Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SIIt).

**Elena Bozzola**

Dirigente medico Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma;  
Segretario Nazionale della Società Italiana di Pediatria (SIP).

**Gabriella Cadoni**

Professore Aggregato di Otorinolaringoiatria, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma;  
Dirigente medico presso l'Unità Operativa Complessa di Otorinolaringoiatria,  
Fondazione Policlinico Gemelli, IRCCS, Roma.

**Francesca Carozzi**

Docente a contratto, Università degli Studi di Firenze.

**Michele Conversano**

Direttore del Dipartimento di Prevenzione ASL di Taranto; Membro board ristretto del Gruppo di Lavoro "Vaccini" della Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SIIt).

**Carlo Foresta**

Professore Ordinario di Endocrinologia, Università degli Studi di Padova; Direttore del Centro di Crioconservazione dei Gameti Maschili e della Unità Operativa Complessa di Andrologia e Medicina della riproduzione, Azienda Ospedaliera di Padova.

**Giovanni Gabutti**

Professore Ordinario di Igiene; Coordinatore del Gruppo di Lavoro "Vaccini e politiche vaccinali" della Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SIIt).

**Maria Antonietta Gambacorta**

Professore Associato di Radioterapia Oncologica; Direttore dell'Unità Operativa Semplice Visite Ambulatoriali di Radioterapia Oncologica, Fondazione Policlinico A. Gemelli IRCCS, Roma;  
Consigliere del Consiglio Direttivo dell'Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica (AIRO).

**Paola Garutti**

Docente a contratto, Università degli Studi di Ferrara.

**Alessandro Ghelardi**

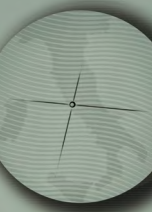
Responsabile Ginecologo del Gruppo Oncologico Multidisciplinare presso l'Azienda USL Toscana nord ovest, Massa-Carrara.

**Ankica Lukic**

Professore aggregato in Ginecologia, Dipartimento di Scienze Medico-Chirurgiche e Medicina Traslazionale, Sapienza Università di Roma; Dirigente medico di I livello presso l'Unità Operativa Complessa di Ginecologia dell'Azienda Ospedaliera Sant'Andrea di Roma; Consigliere della Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico Vaginale (SICPCV).

**Nicola Silvestris**

Professore Ordinario di Oncologia Medica, Università degli Studi di Messina;  
Consigliere Nazionale dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM).



EXPERT PANEL

---

**Fabrizio Stracci**

Professore Associato di Igiene, Università degli Studi di Perugia;  
Presidente dell'Associazione Italiana Registro Tumori (AIRTum).

**Alberto Villani**

Professore Associato di Pediatria, Università di Roma Tor Vergata;  
Direttore Dipartimento Emergenza Accettazione Pediatria, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma.

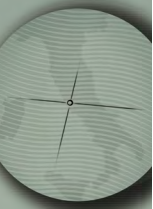
PUBBLICAZIONE REALIZZATA CON IL SUPPORTO INCONDIZIONATO DI MSD **ITALIA S.R.L**

I RISULTATI RAPPRESENTANO IL PUNTO DI VISTA DEGLI AUTORI E NON SONO CONDIZIONATI DALL'APPROVAZIONE  
DELLO SPONSOR.

---

IT-NON-06879-TR-04-2024



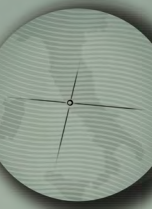


QIIPH - 2022, VOLUME 11, NUMBER 1

# ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

# Indice

	EXECUTIVE SUMMARY .....	1
	IL PROGETTO “CALL TO ACTION FOR HPV RELATED CANCERS ELIMINATION: RACCOMANDAZIONI E STRATEGIE DA IMPLEMENTARE A LIVELLO NAZIONALE”: RAZIONALE ED OBIETTIVI DEL PROGETTO .....	7
1	<b>CAPITOLO 1</b> <b>HPV: STRATEGIE DI PREVENZIONE E CONTROLLO</b>	
	<b>1. INTRODUZIONE .....</b>	<b>15</b>
	<b>2. PANORAMA INTERNAZIONALE:</b>	
	a. BURDEN OF DISEASE .....	21
	b. WHO CALL FOR ACTION .....	23
	c. POLICIES INTERNAZIONALI .....	26
	<b>3. PANORAMA EUROPEO:</b>	
	a. BURDEN OF DISEASE .....	33
	b. POLICIES EUROPEE .....	34
	<b>4. PANORAMA ITALIANO:</b>	
	a. BURDEN OF DISEASE .....	41
	b. POLICIES NAZIONALI .....	41
2	<b>CAPITOLO 2</b> <b>FOCUS SULLE REGIONI ITALIANE</b>	
	<b>a. INTRODUZIONE .....</b>	<b>45</b>
	<b>b. MATERIALI E METODI .....</b>	<b>45</b>
	<b>c. RISULTATI</b>	
	- VACCINAZIONE ANTI-HPV .....	46
	- SCREENING CERVICALE .....	48
	<b>d. FASE DI ASSESSMENT E SURVEY CON GLI ESPERTI .....</b>	<b>48</b>
	<b>CONCLUSIONI .....</b>	<b>57</b>
	<b>APPENDICE 1. SCHEDE REGIONALI .....</b>	<b>63</b>



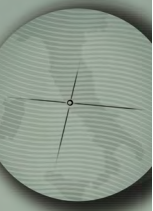
QIIPH - 2022, VOLUME 11, NUMBER 1

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH



## Executive summary

- Il Papilloma Virus umano (HPV) è ritenuto l'agente eziologico del 100% dei tumori della cervice uterina ma anche del 4,5% di tutti gli altri tumori nelle donne e negli uomini [1].
- A livello globale, circa 570.000 casi all'anno di tumore della cervice uterina nelle donne e 60.000 casi di tumore HPV correlati negli uomini sono attribuibili ad infezioni da HPV, rispettivamente l'8,6% e lo 0,8% di tutti i tumori nel mondo [2].
- Già a partire dal 1995, l'*International Agency for Research on Cancer* (IARC) ha inserito l'HPV tra gli agenti cancerogeni per l'uomo, potendo determinare tumori a livello di più distretti: principalmente a livello della cervice uterina ma anche pene, vulva, vagina, ano e distretto testa-collo (in modo particolare orofaringe) [3]. Si stima, infatti, che l'HPV sia responsabile di quasi il 100% dei tumori della cervice uterina, dell'88% dei tumori anali, del 70% dei tumori vaginali, del 50% dei tumori del pene, del 43% dei tumori vulvari e di circa il 26-30% dei tumori del distretto testa-collo [4, 5]. I genotipi che sono correlati ad un aumento del rischio di trasformazione canceromatoso sono definiti ad "alto rischio" (*high-risk* HPV- HR-HPV) ed includono i tipi 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59 [3].
- **Il cancro della cervice uterina è una malattia prevenibile e anche curabile se precocemente diagnosticato e adeguatamente trattato.** Tuttavia, esso rappresenta a livello mondiale il quarto tumore più frequentemente diagnosticato e la quarta causa di morte per cancro nelle donne, contribuendo, nel 2020, al *burden* mondiale dei tumori con oltre 600.000 nuovi casi e 342.000 decessi. Dalle stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), si prevede che il numero annuo di nuovi casi di cancro della cervice uterina aumenterà da 570.000 a 700.000 tra il 2018 e il 2030, mentre il numero annuo di decessi da 311.000 a 400.000 [6].
- In Italia, nel 2020, il carcinoma della cervice uterina ha rappresentato il quinto tumore per frequenza nelle donne sotto i 50 anni di età (2.400 nuovi casi stimati nel 2020, pari all'1,3% di tutti i tumori incidenti nelle donne). Il tasso medio di incidenza annuale è del 7,4 per 100.000 abitanti a livello nazionale, variando dal 6,9 del Sud e Isole all'8 per 100.000 del Centro [7].
- L'eliminazione del tumore della cervice uterina è oggi un obiettivo di sanità pubblica mondiale lanciato dall'OMS nel 2018 [8] e un impegno dell'Unione Europea (UE) che lo ha incluso nel *Europe's Beating Cancer Plan* [9]. Questo obiettivo, secondo la strategia proposta dall'OMS, è raggiungibile entro il 2030 con coperture vaccinali del 90% negli adolescenti, con il 70% di adesione allo screening cervicale utilizzando i test di ultima generazione e con la garanzia di un accesso tempestivo a diagnosi e cura per il 90% delle donne con tumore della cervice uterina.
- **Le tre strategie a disposizione per combattere il tumore cervicale sono quindi:**
  - **la vaccinazione** (vaccinazione delle ragazze dai 9 ai 14 anni di età + vaccinazione di altri target. Nel complesso, circa il 90% dei nuovi casi di tumore da HPV è attribuibile ai tipi di HPV inclusi nel vaccino 9-valente);
  - **lo screening** (test di Papanicolau (Pap-test) e test-HPV (HPV-DNA), almeno a partire dai 30 anni);
  - **il trattamento precoce delle lesioni** (escissione, crioterapia, ablazione termica; chirurgia, radioterapia e chemioterapia).
- Esistono già esempi di strategie di successo per l'eliminazione del cancro cervicale a livello globale come quello



australiano che si basano, appunto, su interventi di prevenzione primaria e secondaria (Tabella 1) [10].

- A febbraio 2021 la Commissione Europea ha pubblicato lo *Europe's Beating Cancer Plan* [9] con lo scopo di promuovere una lotta comune contro il cancro in tutti gli stati membri dell'UE. Una delle iniziative faro proposte

riguarda proprio l'eliminazione dei tumori HPV-correlati. La tabella 2 riporta le strategie di prevenzione anti-HPV messe in atto a livello europeo (Tabella 2) [11-13].

- La prevenzione del cancro cervicale in Italia ha previsto l'implementazione della vaccinazione e dello screening così come rappresentato in Tabella 3.

TABELLA 1

L'ESPERIENZA AUSTRALIANA PER L'ELIMINAZIONE DEL TUMORE DELLA CERVICE UTERINA [10]	
VACCINAZIONE ANTI-HPV	SCREENING
<b>Dal 2007</b> vaccinazione delle ragazze di 12-13 anni	Pap-test ogni 2 anni per le donne nella fascia d'età 18-69 anni, rimpiazzato a partire dal 2017 da HPV-DNA ogni 5 anni per le donne dai 25 ai 69 anni.
<b>Dal 2013</b> vaccinazione degli adolescenti di genere maschile	
A partire <b>dal 2018</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vaccinazione gratuita per 12-13enni, uomini che fanno sesso con uomini (<i>Men who have Sex with Men – MSM</i>), e persone con compromissione del sistema immunitario di età &gt;9 anni.</li> <li>- Vaccino in regime gratuito fino ai 20 anni.</li> <li>- Per la popolazione non compresa nel programma nazionale, vaccinazione con schedula a tre dosi con solo l'ultima a pagamento.</li> </ul>	
<b>Nel 2020:</b> incidenza annuale del cancro cervicale pari a 6,3 casi per 100.000 donne.	

TABELLA 2

GLI ATTUALI INTERVENTI DI PREVENZIONE DEL CANCRO CERVICALE IN EUROPA [11-13]	
VACCINAZIONE ANTI-HPV	SCREENING
<p>Circa il 50% dei Paesi ha introdotto il vaccino anti-HPV già negli anni 2006-2007, con il successivo coinvolgimento, nel 2018, di tutti i Paesi dell'UE:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• la maggior parte dei programmi vaccinali si rivolge alle ragazze preadolescenti, di età compresa tra 9-14 anni;</li> <li>• attualmente, 11 paesi prevedono la vaccinazione dei ragazzi: Austria, Croazia, Repubblica Ceca, Danimarca, Germania, Irlanda, Italia, Liechtenstein, i Paesi Bassi, Svezia e Regno Unito;</li> <li>• alcuni paesi, come Austria, Danimarca, Paesi Bassi, Francia, Liechtenstein e Regno Unito offrono piani di catch-up.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• I tassi di adesione riportati nel 2018 variano da oltre il 70% in alcuni Stati Membri a circa il 30% in altri.</li> <li>• I Paesi Bassi sono attualmente il Paese in fase più avanzata nell'implementazione del programma di screening e nel passaggio all'impiego dell'HPV-DNA test. Da gennaio 2017, infatti, tutte le donne di età compresa tra 30-60 anni (fino a 65 anni per le donne risultate positive all'ultimo screening) effettuano l'HPV-DNA test ogni 5 anni fino al raggiungimento dei 40 anni e successivamente ogni 10 anni.</li> </ul>
<p><b>Al 2018</b> hanno completato il ciclo vaccinale</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• circa i due terzi delle donne eleggibili in Nord Europa;</li> <li>• circa un terzo delle donne eleggibili in Europa occidentale e meridionale;</li> <li>• circa un quinto delle donne eleggibili nell'Europa orientale.</li> </ul>	



TABELLA 3

STORIA DELLA PREVENZIONE DEL CANCRO CERVICALE IN ITALIA	
VACCINAZIONE ANTI-HPV	SCREENING
<b>Intesa Stato-Regioni del 20/12/2007:</b> avvio dell'offerta attiva e gratuita della vaccinazione anti-HPV alle ragazze nel 12° anno di età.	<b>PNP 2014-2018</b> prevedeva che tutte le regioni entro il 2018 passassero dal Pap-test all'HPV-DNA come test primario per le donne dai 30-35 anni.  Secondo i dati dell'Osservatorio Nazionale Screening le regioni ottemperanti sono state solo Emilia-Romagna, Piemonte, Veneto, Toscana, Umbria e Basilicata (38% delle donne raggiunte a livello nazionale con un rilevante gradiente decrescente Nord-Sud)
<b>PNPV 2012-2014:</b> il vaccino entra ufficialmente nel piano nazionale.	<b>Nel 2019,</b> 73 programmi di screening hanno utilizzato l'HPV-DNA come test primario di screening (proporzione di inviti ad HPV-DNA sul totale degli inviti pari al 42%).
<b>Dal 2015,</b> 5 regioni (Sicilia, Puglia, Veneto, Liguria e Friuli Venezia Giulia) estendono l'offerta ai maschi nel 12° anno, e due (Friuli Venezia Giulia ed Emilia-Romagna) a soggetti positivi all'HIV e agli MSM.	<b>Nel PNP 2020-2025</b> si prevede di proseguire nel completamento di tale transizione in tutte le regioni.
<b>PNPV 2017-2019:</b> estensione della vaccinazione al target maschile; fortemente raccomandata anche la vaccinazione agli MSM e alle 25enni.	
<b>Attuale obiettivo di copertura vaccinale per ciclo completo ≥95% in entrambi i sessi.</b>	

- In Italia, secondo gli ultimi dati disponibili sulle coperture vaccinali pubblicati dal Ministero della Salute [14], risulta quanto segue: le coperture vaccinali (ciclo completo) 2020, sia per le femmine che per i maschi, mostrano un significativo calo rispetto a quelle riferite al 2019. Il decremento delle coperture può essere dovuto principalmente alle difficoltà organizzative dovute alla gestione della pandemia; la copertura per ciclo completo per le ragazze undicenni (coorte 2008 nel 2020) mostra una diminuzione rispetto alle coperture per il ciclo completo delle undicenni dell'anno precedente, di circa dieci punti percentuali; la copertura per ciclo completo per le ragazze quindicenni (utilizzata dall'OMS come riferimento nelle sue statistiche) è del 63,84% anche questa in diminuzione rispetto all'anno precedente (70,35%); la copertura vaccinale media per HPV nelle ragazze è quindi al di sotto della soglia ottimale prevista dal Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) (95% nel dodicesimo anno di vita). Anche a livello regionale, nessuna Regione/PP.AA. raggiunge il 95% in nessuna delle coorti prese in esame; per i ragazzi la copertura vaccinale media per HPV è lontana dagli obiettivi previsti dal PNPV 2017-2019 (95% nel 2019) e anche in questo caso risulta in diminuzione rispetto all'anno precedente per quanto riguarda il ciclo completo per la coorte degli undicenni.
- Dai dati PASSI 2017-2020 risulta che in Italia il 79% delle donne fra i 25 e i 64 anni di età si sottopone allo screening cervicale (Pap-test o HPV test) a scopo preventivo, all'interno di programmi organizzati o per iniziativa personale, secondo quanto raccomandato dalle linee guida nazionali (ossia ogni tre anni) [15].
- **Le patologie HPV-correlate si associano anche ad un importante burden economico** in quanto sono gravate da considerevoli costi diretti – rappresentati dalla diagnostica di approfondimento (colposcopia, biopsie), dalle visite di controllo, dai trattamenti e dalle eventuali ospedalizzazioni – e da costi indiretti – che si riferiscono alle giornate di lavoro perse dai pazienti e dai loro familiari e dall'impatto sulla qualità di vita dei pazienti [16]. Secondo quanto riportato in uno studio italiano [17] i costi

diretti totali correlati alle infezioni da HPV in Italia ammontavano, nel 2018, a € 542,7 milioni di euro all'anno. Di questi € 329,5 milioni erano attribuibili a patologie prevenibili con il vaccino 9-valente e includevano: 118 Mln € (36% del totale) legati alle lesioni precancerose e al cancro cervicale, 77 Mln € (23% del totale) per il trattamento dei condilomi anogenitali ed i restanti 135 Mln € (41% dei costi) erano invece assorbiti dai tumori e dalle patologie non cervicali. Questi costi sarebbero evitabili col raggiungimento di elevate coperture vaccinali in grado di garantire una *herd immunity*. In Italia, sono state condotte diverse valutazioni economiche che hanno dimostrato come la vaccinazione anti-HPV sia stata costo-efficace sin dalla sua introduzione nelle sole ragazze [18] e anche nella strategia universale che include la coorte maschile [19]. Inoltre, recentemente, è stata calcolato il risparmio ottenibile in caso di estensione della raccomandazione alla vaccinazione anti-HPV, con vaccino 9-valente, anche alle pazienti trattate per pregressa lesione HPV-correlata [20]. Tale estensione comporterebbe una minore spesa per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) pari a €155.596,38 in 5 anni, dovuta alla ridotta insorgenza di lesioni HPV-correlate a seguito della vaccinazione nonché alla minore frequenza di parti pretermine dovuti a lesioni da HPV. Tale risultato è da ritenersi, comunque, conservativo in quanto basato sul tasso di recidiva post-vaccinazione dello

studio di Ghelardi et al. (2018) [21], e relativo al vaccino quadrivalente. Alla luce di tali risultati è possibile affermare come sia auspicabile un incremento dell'utilizzo della vaccinazione anti-HPV, con vaccino 9-valente, anche nelle donne trattate per lesioni HPV-correlate, nonché un incremento nel tasso di utilizzo di tale strategia vaccinale nel contesto di prevenzione italiano.

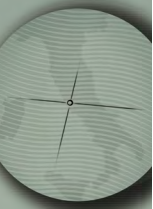
- **Alla luce delle evidenze oggi disponibili e delle indicazioni globali ed europee, sono necessarie azioni urgenti per implementare e sostenere l'attuazione di interventi basati sull'evidenza (vaccinazione anti-HPV, screening del cancro cervicale, gestione della malattia precocemente diagnosticata) al fine di eliminare il cancro cervicale come problema di salute pubblica ma anche di avviare un piano di azione per il controllo delle altre forme tumorali associate all'infezione da HPV.** Dovranno essere identificati anche modelli organizzativi innovativi orientati alla implementazione dei sistemi informatici e delle banche dati, unitamente a nuovi metodi di formazione e informazione per professionisti sanitari e cittadini. Per eliminare il cancro cervicale e gli altri tumori HPV-correlati il nostro SSN dovrà utilizzare tutti i mezzi a disposizione puntando, anche e soprattutto, sull'innovazione tecnologica a favore di interventi efficaci e *best practices* finalizzate ad un'ulteriore riduzione, nel corso degli anni, dell'incidenza di questi tumori [22].

## Bibliografia

- [1] de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *International journal of cancer* vol. 141,4 (2017): 664-670.
- [2] NIH. National Cancer Institute. HPV and Cancer.
- [3] Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Collado JJ, Gómez D et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 11, March 2022. Disponibile online: <https://hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>.
- [4] Giuliano AR, Nyitray AG, Kreimer AR, Campbell CMP, Goodman MT, Sudenga SL et al. Eurogin 2014 roadmap: differences in human papillomavirus infection natural history, transmission and human papillomavirus related cancer incidence by gender

- and anatomic site of infection. *Int J Cancer* 2015.
- [5] Sastre-Garau X and Harle A. Pathology of HPV-Associated Head and Neck Carcinomas: Recent Data and Perspectives for the Development of Specific Tumor Markers. *Front. Oncol.* 2020; 10:528957.
- [6] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021.
- [7] Aiom-Airtum. I Numeri del Cancro in Italia. Edizione 2020. Disponibile online: [https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/10/2020\\_Numeri\\_Cancro-operatori\\_web.pdf](https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/10/2020_Numeri_Cancro-operatori_web.pdf).
- [8] World Health Organization (WHO). Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem, 2020. Disponibile online: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>.
- [9] European Commission. Communication from the Commission to the European Parliament and the Council. Europe's Beating Cancer Plan. Feb 2021. Disponibile online: [https://ec.europa.eu/health/system/files/2022-02/eu\\_cancer-plan\\_en\\_0.pdf](https://ec.europa.eu/health/system/files/2022-02/eu_cancer-plan_en_0.pdf).
- [10] NHMRC Centre of Research Excellence in Cervical Cancer Control. Cervical Cancer Elimination Progress Report: Australia's progress towards the elimination of cervical cancer as a public health problem. 2021. Disponibile online: <https://www.cervicalcancercontrol.org.au/wp-content/uploads/2021/03/2021-C4-CRE-Elim-Report.pdf>.
- [11] ECCO. Eliminating HPV-Caused Cancers & Diseases in Europe. 2019. Disponibile online: <https://www.europeancancer.org/resources/51:eliminating-hpv-caused-cancers-and-diseases-in-europe-case-for-action.html>.
- [12] Chrysostomou AC, Stylianou DC, Constantinidou A, Kostrikis LG. Cervical Cancer Screening Programs in Europe: The Transition Towards HPV Vaccination and Population-Based HPV Testing. *Viruses.* 2018;10(12):729.
- [13] Maver PJ, Poljak M. Primary HPV-based cervical cancer screening in Europe: implementation status, challenges, and future plans. *Clin Microbiol Infect.* 2020 May;26(5):579-583.
- [14] Ministero della Salute. HPV, i dati nazionali al 2020 sulle coperture vaccinali. Disponibile online: [https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_tavole\\_27\\_1\\_5\\_file.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_tavole_27_1_5_file.pdf).
- [15] Sorveglianza PASSI. I dati per l'Italia dello screening cervicale. Anni 2017-2020. Disponibile online: <https://www.epicentro.iss.it/passi/dati/ScreeningCervicale> (Ultimo accesso 18 marzo 2022).
- [16] Calabrò GE, Basile M, Bonanni P, Carini E, Conversano M, De Vincenzo R et al. Report di approfondimento e valutazione, con metodologia HTA (Health Technology Assessment), della vaccinazione anti-HPV nelle donne trattate per lesioni HPV-correlate. *QIJPH - 2019, Volume 8, Number 7.* Disponibile online: <https://www.ijph.it/hta-vaccinazione-antiHPV>.
- [17] Mennini FS, Fabiano G, Favato G, Sciattella P, Bonanni P, Pinto C, Marcellusi A. Economic burden of HPV9-related diseases: a real-world cost analysis from Italy. *Eur J Health Econ.* 2019 Aug;20(6):829-840.
- [18] La Torre G, de Waure C, Chiaradia G, Manocci A, Capri S, Ricciardi W. The health technology assessment of bivalent HPV vaccine cervarix® in Italy. *Vaccine.* 2010;28(19):3379-3384.
- [19] Mennini FS, Bonanni P, Bianic F, Waure C, Baio G, Plazzotta G, et al. Cost-effectiveness analysis of the nine-valent HPV vaccine in Italy. *Cost Eff Resour Alloc.* 2017;15: 1-14.
- [20] Basile M, Calabrò GE, Ghelardi A, Ricciardi R, De Vincenzo R, Cicchetti A. HPV Vaccination in Women Treated for Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Budget Impact Analysis. *Vaccines (Basel).* 2021 Jul 22;9(8):816.
- [21] Ghelardi A, Parazzini F, Martella F, Pieralli A, Bay P, Tonetti A et al. SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2+. *Gynecologic Oncology* 151 (2018) 229-234.
- [22] Aranda S, Berkley S, Cowal S, Dybul M, Evans T, Iversen K et al. Ending cervical cancer: A call to action. *Int J Gynecol Obstet* 2017; 138 (Suppl. 1): 4-6.





QIIPH - 2022, VOLUME 11, NUMBER 1

# ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

EXECUTIVE SUMMARY

# Il progetto "Call to action for HPV related cancers elimination: raccomandazioni e strategie da implementare a livello nazionale": rationale ed obiettivi del progetto

## BACKGROUND

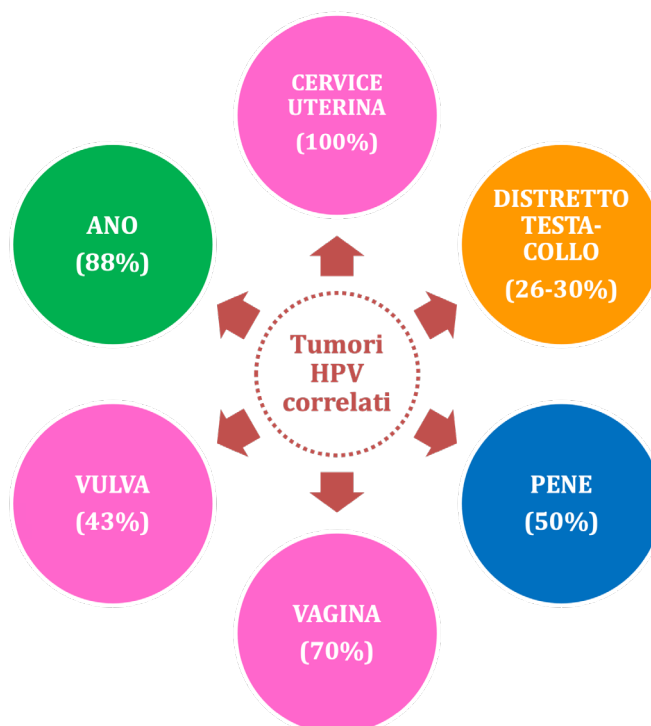
### L'infezione da Papillomavirus e l'eliminazione dei tumori HPV-correlati: un importante obiettivo di Sanità Pubblica mondiale

L'infezione da Papilloma Virus Umano (Human Papilloma Virus, HPV) è causa ben nota di cancro della cervice uterina e di altri tumori anogenitali (ano, vulva, vagina e pene) e della

regione testa-collo [1]. Si stima, infatti, che l'HPV sia responsabile di quasi il 100% dei tumori della cervice uterina, dell'88% dei tumori anali, del 70% dei tumori vaginali, del 50% dei tumori del pene, del 43% dei tumori vulvari e di circa il 26-30% dei tumori del distretto testa-collo (Figura 1) [2, 3]. I genotipi che sono correlati ad un aumento del rischio di trasformazione canceromatosa sono definiti ad "alto rischio" (*high-risk HPV- HR-HPV*) ed includono i tipi 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59 [1].

FIGURA 1

TUMORI HPV-CORRELATI



De Martel et al. hanno recentemente stimato l'incidenza dei tumori HPV-correlati a livello globale evidenziandone l'importante impatto sia nel genere femminile che nel genere maschile (Tabella 1) [4].

Nel corso degli anni, proprio grazie ai progressi terapeutici e all'utilizzo diffuso della vaccinazione e dello screening cervicale, è stato registrato un trend in diminuzione dell'incidenza e della mortalità del cancro della cervice uterina, ma il *burden* rimane ancora importante per questo tumore [4-8] ed in aumento per quanto riguarda gli altri tumori HPV-correlati per i quali mancano programmi di screening organizzati e protocolli standardizzati e condivisi [4-7].

Esistono, quindi, misure comprovate ed economicamente sostenibili per eliminare il cancro cervicale, e per il controllo degli altri tumori HPV-correlati, che tuttavia, ad oggi, non sono state ancora ampiamente implementate. Tali misure, per essere efficaci, devono essere promosse a livello di singola Nazione seguendo una strategia promossa a livello globale. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha intrapreso una lotta globale contro il tumore della cervice uterina, riconoscendolo come problema rilevante di Sanità Pubblica ed identificandolo come priorità per i programmi di immunizzazione [9].

Il 19 maggio 2018 il Direttore Generale dell'OMS, il dott. Tedros Adhanom Ghebreyesus, ha lanciato un appello globale per l'eliminazione del cancro cervicale sottolineando quando

segue *“Through cost-effective, evidence-based interventions, including human papillomavirus vaccination of girls, screening and treatment of precancerous lesions, and improving access to diagnosis and treatment of invasive cancers, we can eliminate cervical cancer as a public health problem and make it a disease of the past”*. Questo appello è stato formalizzato e recepito nel corso della Assemblea mondiale della Salute del 3 agosto 2020 [10] e l'OMS ha ufficialmente lanciato una strategia globale per accelerare l'eliminazione del cancro cervicale, definendone gli obiettivi per il periodo 2020-2030 [11]. La strategia globale per eliminare il cancro cervicale, proposta dall'OMS, prevede che tutti i Paesi lavorino per raggiungere un'incidenza del tumore inferiore a 4 su 100.000 donne. Questo attraverso il raggiungimento, entro il 2030, e il mantenimento dei seguenti obiettivi (Figura 2): 90% di copertura per la vaccinazione anti-HPV, 70% di copertura dello screening per il cancro cervicale e 90% di corretto trattamento e follow-up delle donne con tumore della cervice uterina [11].

È importante sottolineare come esistano già esempi di strategie di successo per l'eliminazione del cancro della cervice come quello del modello australiano.

Nel 2007 l'Australia è stato uno dei primi paesi a introdurre un programma nazionale di vaccinazione contro l'HPV finanziato con fondi pubblici e da allora ha raggiunto un'elevata copertura vaccinale per entrambi i sessi [12-

TABELLA 1

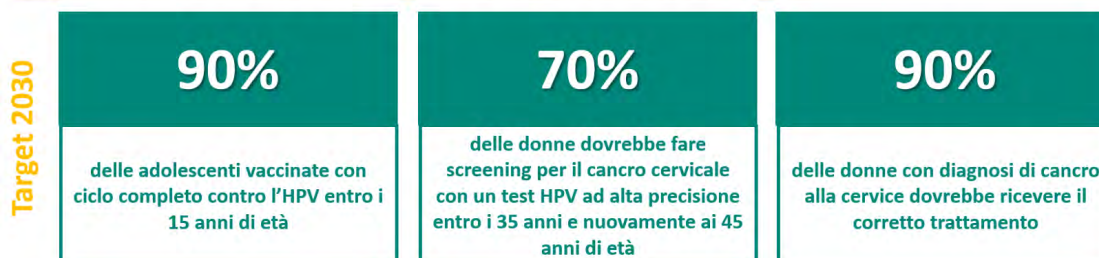
NUMERO DI NUOVI CASI DI TUMORI HPV-CORRELATI NEL 2018, A LIVELLO GLOBALE, PER SITO TUMORALE E GENERE [4]

HUMAN PAPILLOMAVIRUS	UOMINI		DONNE		TOTALE	
	NUOVI CASI	NUOVI CASI ATTRIBUIBILI A HPV	NUOVI CASI	NUOVI CASI ATTRIBUIBILI A HPV	NUOVI CASI	NUOVI CASI ATTRIBUIBILI A HPV
Carcinoma cervice uterina	-	-	570.000	570.000	570.000	570.000
Carcinoma orofaringeo	110.000	34.000	26.000	8.100	140.000	42.000
Cancro cavità orale	190.000	3.900	91.000	2.000	280.000	5.900
Cancro laringeo	150.000	3.600	22.000	≤1.000	180.000	4.100
Carcinoma squamocellulare anale	9.900	9.900	19.000	19.000	29.000	29.000
Carcinoma pene	34.000	18.000	-	-	34.000	18.000
Carcinoma vagina	-	-	18.000	14.000	18.000	14.000
Carcinoma vulva	-	-	44.000	11.000	44.000	11.000



FIGURA 2

VISION OMS PER "UN MONDO LIBERO DAL CANCRO CERVICALE ENTRO IL 2030"

**Goal:** Meno di 4 casi di cancro alla cervice su 100.000 donne

15]. Nel 2018, il vaccino quadrivalente è stato sostituito da un ciclo di due dosi del vaccino nonavalente [16] in quanto in grado di proteggere dai tipi di HPV implicati in circa il 90% dei casi di cancro cervicale [17, 18]. In Australia si prevede che questo vaccino, somministrato nel contesto della prevenzione primaria di HPV, riduca del 10%, rispetto al vaccino quadrivalente, il rischio di carcinoma cervicale nelle coorti vaccinate e del 52% rispetto alle coorti non vaccinate [19]. Con questa strategia, si potrebbe, in futuro, raccomandare uno screening meno frequente per le donne a cui è stato offerto il vaccino nonavalente da adolescenti; potenzialmente, questa frequenza potrebbe essere di uno o due screening nell'arco della vita [20, 21].

Inoltre, il 1° dicembre 2017, lo screening cervicale organizzato in Australia è passato dallo screening basato sull'esame citologico ogni 2 anni per le donne di età compresa tra 18-20 anni e 69 anni, ad un programma che prevede lo screening con HPV-DNA test ogni 5 anni per le donne di età compresa tra 25 e 69 anni e "test di uscita" per le donne di età compresa tra 70 e 74 anni, con genotipizzazione parziale per l'HPV 16 e 18 e triage citologico a base liquida per gli altri tipi di HPV [22].

Nel 2020 l'incidenza annuale del cancro cervicale era pari a 6,3 casi per 100.000 donne [23] e, con questo nuovo piano di prevenzione, potrebbe diminuire al di sotto di soglie annuali potenzialmente riconducibili ad una eliminazione del tumore e nello specifico: al di sotto di 6 nuovi casi per 100.000 donne (soglia per tumore raro) oppure al di sotto di 4 nuovi casi per 100.000 donne.

Secondo uno studio pubblicato recentemente sul Lancet [24], se la vaccinazione e lo screening saranno mantenuti secondo gli attuali programmi di prevenzione offerti in Australia, riuscendo a garantire una soglia di 4 nuovi casi per 100.000 donne all'anno, il cancro cervicale potrebbe essere considerato eliminato come un problema di salute pubblica in Australia entro i prossimi 20 anni.

Inoltre, il *Cancer Council Australia* ha calcolato che le vaccinazioni hanno permesso di ridurre del 77% la diffusione dei ceppi di HPV più pericolosi, responsabili del cancro della cervice uterina, e hanno prevenuto circa 2.000 nascite pretermine. I risultati ottenuti in pochi anni sono stati così positivi da avere reso l'Australia uno dei pochi paesi al mondo con la più bassa incidenza di questo tipo di tumore tra la popolazione [23].

Anche la Commissione Europea ha recepito tempestivamente gli obiettivi dell'OMS e a febbraio 2021 ha pubblicato lo *Europe's Beating Cancer Plan* [25] con lo scopo di promuovere una lotta comune contro il cancro in tutti gli stati membri dell'Unione Europea (UE), proponendo l'adozione di azioni relative a ogni stadio della malattia: la prevenzione, la diagnosi, il trattamento e la qualità della vita di pazienti e sopravvissuti. Una delle iniziative faro riguarda proprio l'eliminazione dei tumori HPV-correlati. Secondo quanto riportato nel Piano europeo, per raggiungere questo obiettivo entro il 2030 così come proposto dall'OMS, saranno necessarie le seguenti azioni:

- vaccinare almeno il 90% della popolazione femminile target dell'UE e aumentare significativamente la vaccinazione dei ragazzi entro il 2030;

- garantire lo screening per cancro cervicale al 90% delle donne eleggibili dell'UE;
- garantire al 90% delle donne europee con forme invasive di tumore, trattamenti e follow-up tempestivi presso centri di alta specializzazione.

Nel nostro Paese le politiche di prevenzione creano le condizioni favorevoli perché l'Italia sia uno dei primi Paesi in Europa a poter raggiungere gli obiettivi fissati dall'OMS e dalla Commissione Europea nello *Europe's Beating Cancer Plan*.

Ricordiamo che in Italia la vaccinazione anti-HPV è offerta gratuitamente e attivamente alle ragazze nel corso del 12° anno di vita in tutte le Regioni e Province Autonome italiane dal 2007/2008. Alcune Regioni hanno esteso l'offerta anche ad altre fasce di età. Il PNPV 2017-2019 [26] raccomanda, ad oggi, in attesa del nuovo PNPV 2022-2025, la vaccinazione anti-HPV:

- nel 12° di vita per tutta la popolazione (femmine e maschi),
- nelle donne in età fertile, in particolar modo al 25° anno di età anche utilizzando l'occasione della chiamata al primo screening per il tumore della cervice uterina,
- in tutti i soggetti a rischio per determinati comportamenti o condizioni (*Men who have Sex with Men – MSM*).

Recentemente, sono stati pubblicati i risultati di uno studio, condotto in Italia [27, 28], che ha permesso di sviluppare un consenso tra i principali esperti nel campo della prevenzione e del controllo delle malattie legate all'HPV in relazione a:

- a) promozione della vaccinazione in coorti aggiuntive e
- b) strategie per aumentare la copertura vaccinali anti-HPV tra gli adolescenti di 12 anni.

Per quanto riguarda gli ulteriori target per la vaccinazione anti-HPV, è emersa una chiara indicazione sull'inclusione delle donne trattate per pregresse lesioni HPV-correlate e delle donne di 25 anni e in età fertile precedentemente non vaccinate. Inoltre, è stata sottolineata la necessità di iniziative di catch up per raggiungere ragazzi e ragazze che hanno “perso” l'opportunità vaccinale in età ammissibile. In particolare, ragazze e ragazzi di 18 anni sono stati identificati come la coorte più adatta e l'offerta gratuita è stata

considerata un requisito importante. L'offerta della vaccinazione anti-HPV a coorti aggiuntive rappresenta un'altra rilevante opportunità per aumentare il livello di immunizzazione contro l'HPV e, quindi, per ridurre il *burden* clinico-epidemiologico ed economico delle malattie HPV-correlate.

Oltre ai dati derivanti dagli studi di sviluppo clinico e dalle analisi post-hoc, le evidenze di *real world* hanno portato alla luce recentemente nuovi aspetti e potenzialità della vaccinazione, da considerare in donne adulte sessualmente attive, come il ruolo adiuvante nel prevenire le ricorrenze in donne trattate per lesione precancerosa di alto grado e per condilomatosi anogenitale e la diminuzione della probabilità di trasmissione virale da donne con un'infezione produttiva al loro partner [29-31].

Inoltre, in Italia, è stata condotta una valutazione HTA sulla vaccinazione anti-HPV nelle donne già trattate per lesioni HPV-correlate [32]. Dall'analisi economica effettuata nell'ambito del report di HTA citato, e successivamente aggiornata [33], è stato possibile calcolare il risparmio ottenibile in caso di estensione della raccomandazione alla vaccinazione anti-HPV, con vaccino 9-valente, anche alle pazienti trattate per pregressa lesione HPV-correlata. Tale estensione comporterebbe una minore spesa per il SSN pari a €155.596,38 nell'intervallo temporale considerato (5 anni), dovuta alla ridotta insorgenza di lesioni HPV-correlate a seguito della vaccinazione nonché alla minore insorgenza di parti pretermine dovuti a lesioni da HPV. Tale risultato è da ritenersi, comunque, conservativo in quanto basato sul tasso di recidiva post-vaccinazione dello studio di Ghelardi et al. (2018) [34], e relativo al vaccino anti-HPV quadrivalente, dal momento che non è ad oggi disponibile un dato di efficacia sul tasso di recidiva associabile al vaccino 9-valente. Alla luce di tali risultati è possibile affermare come sia auspicabile un incremento dell'utilizzo della vaccinazione anti-HPV, con vaccino 9-valente, anche nelle donne trattate per lesioni HPV-correlate, nonché un incremento nel tasso di utilizzo di tale strategia vaccinale nel contesto di prevenzione italiano.

Sulla scorta delle evidenze emerse circa il ruolo adiuvante della vaccinazione, in Italia, nel 2020, il GISCI e l'Istituto Superiore di Sanità, in collaborazione con diverse Società scientifiche, hanno pubblicato le “Linee guida condivise per la prevenzione del carcinoma della cervice



uterina. Follow-up post trattamento CIN2 e CIN3” [35] che riportano una raccomandazione forte per la vaccinazione anti-HPV nelle donne con CIN 2 e CN3, in quanto migliora gli esiti al follow-up e riduce gli esiti avversi degli interventi chirurgici ripetuti.

A distanza di 15 anni dall'introduzione dei vaccini anti-HPV, oltre alla conferma dell'efficacia profilattica a lungo termine della vaccinazione di soggetti non ancora esposti alle infezioni (adolescenti prima dell'esordio sessuale), ma anche di soggetti precedentemente esposti, i dati di *real world evidence* mostrano, con la vaccinazione, riduzioni significative delle infezioni da tipi di HPV vaccinali, dei condilomi genitali, delle lesioni precancerose di alto grado cervicali e vulvo-vaginali fino ad arrivare all'evidenza di riduzione del tumore della cervice e al dato sorprendente della Svezia di riduzione del 88% dei casi di tumori della cervice nelle vaccinate prima del debutto sessuale, ma comunque con un rischio di tumore cervicale invasivo dimezzato anche nelle donne adulte vaccinate dopo il debutto sessuale [36].

Alla luce di quanto descritto e delle indicazioni globali ed europee, sono necessarie azioni urgenti per implementare e sostenere l'attuazione di interventi basati sull'evidenza (vaccinazione anti-HPV, screening del cancro cervicale, gestione della malattia precocemente diagnosticata) al fine di eliminare il cancro cervicale come problema di salute pubblica, e avviare altresì un piano di azione per il controllo delle altre forme tumorali associate all'infezione da HPV.

Dovranno, inoltre, essere identificati modelli organizzativi innovativi orientati all'implementazione dei sistemi informatici e delle banche dati, unitamente a nuovi metodi di formazione e informazione per professionisti sanitari e cittadini. Per eliminare il cancro cervicale e gli altri tumori HPV-correlati i sistemi sanitari di tutto il mondo dovranno utilizzare tutti i mezzi a loro disposizione puntando, anche e soprattutto, sull'innovazione tecnologica a favore di interventi efficaci e *best practices* finalizzate ad una ulteriore riduzione, nel corso degli anni, dell'incidenza di questi tumori [37].

Anche nel Manifesto per l'Eliminazione dei Tumori HPV-correlati [38], realizzato da Federazione Italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia, IncontraDonna, CittadinanzAttiva, Fondazione Umberto

Veronesi, ThinkYoung e Consiglio Nazionale dei Giovani, si fa riferimento alla necessità di attivare interventi specifici di politica sanitaria, quali:

1. potenziare e rendere i servizi di prevenzione vaccinale e gli screening più accessibili;
2. avviare campagne informative e di sensibilizzazione sulla prevenzione dei tumori da HPV rivolte all'intera popolazione;
3. promuovere programmi di prevenzione primaria e secondaria dei tumori da HPV, in modo da garantire a tutti l'accesso in sicurezza alle opportunità offerte dal nostro SSN;
4. monitorare, con cadenza almeno semestrale, i livelli di copertura vaccinale e screening attraverso strumenti digitali e con una più efficace implementazione dell'anagrafe vaccinale digitale.

### La Call to action for HPV related cancers elimination in Italia: raccomandazioni e strategie da implementare a livello nazionale

Alla luce della strategia globale promossa dall'OMS per l'eliminazione del cancro cervicale e delle altre azioni promosse a livello globale ed europeo, si rende indispensabile far convergere i principali attori coinvolti nella prevenzione primaria e secondaria e nel trattamento delle condizioni HPV-correlate al fine di definire un sistema di monitoraggio delle azioni e degli esiti delle politiche sanitarie per il controllo e l'eliminazione delle malattie da HPV sul territorio italiano.

Sulla base delle premesse sopra descritte, il nostro progetto *“Call to action for HPV related cancers elimination: raccomandazioni e strategie da implementare a livello nazionale”* ha avuto come obiettivo principale quello di definire un framework metodologico per la definizione di strategie nazionali per il raggiungimento dell'eliminazione del cancro cervicale e dei tumori HPV-correlati in Italia.

Per raggiungere gli obiettivi prefissati sono state realizzate le seguenti attività:

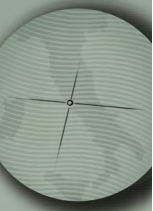
1. ricerca e sintesi delle evidenze scientifiche relative alle strategie di “eliminazione del cancro cervicale e delle altre forme tumorali HPV-correlate” messe in atto a livello

- internazionale;
2. ricerca e sintesi di indicatori di processo e di esito atti a monitorare le strategie di eliminazione del cancro cervicale a livello nazionale/regionale. Partendo dalle policy internazionali elaborate per l'eliminazione del cancro cervicale, è stata effettuata una mappatura delle Regioni e PA italiane riguardo target e modalità organizzative/operative dell'offerta vaccinale contro l'HPV e dello screening del cancro cervicale, la quale ha portato alla realizzazione di schede specifiche di approfondimento (Appendice 1), una per ciascuna realtà regionale, con l'obiettivo di fornire una *overview* della "strategia integrata di controllo ed eliminazione dell'HPV" a livello nazionale e identificare una possibile *roadmap* comune per l'eliminazione dell'HPV in Italia.
  3. due meeting con *Key Opinion Leaders* (KOLs) tecnico-scientifici per la validazione delle evidenze raccolte e la definizione di priorità di azione per l'eliminazione del tumore della cervice uterina ed il controllo dei tumori HPV-correlati a livello nazionale;
  4. identificazione di azioni e strategie per il controllo e l'eliminazione dell'HPV da implementare a livello nazionale, elaborate sulla base delle evidenze scientifiche raccolte e del parere degli esperti.

## Bibliografia

- [1] Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Collado JJ, Gómez D et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 11, March 2022. Disponibile online: <https://hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>.
- [2] Giuliano AR, Nyitray AG, Kreimer AR, Campbell CMP, Goodman MT, Sudenga SL et al. Eurogin 2014 roadmap: differences in human papillomavirus infection natural history, transmission and human papillomavirus related cancer incidence by gender and anatomic site of infection. *Int J Cancer* 2015.
- [3] Sastre-Garau X and Harle´ A. Pathology of HPV-Associated Head and Neck Carcinomas: Recent Data and Perspectives for the Development of Specific Tumor Markers. *Front. Oncol.* 2020; 10:528957.
- [4] de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health.* 2020 Feb;8(2):e180-e190.
- [5] de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *International journal of cancer* vol. 141,4 (2017): 664-670.
- [6] Hartwig S, St Guily JL, Dominiak-Felden G, Alemany L, de Sanjosé S. Estimation of the overall burden of cancers, precancerous lesions, and genital warts attributable to 9-valent HPV vaccine types in women and men in Europe. *Infectious Agents and Cancer* (2017) 12:19.
- [7] AIOM. I Numeri Del Cancro In Italia. Edizione 2021. Disponibile online: [https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2021/10/2021\\_NumeriCancro\\_web.pdf](https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2021/10/2021_NumeriCancro_web.pdf).
- [8] Muñoz N, Méndez F, Posso H, Molano M, van den Brule AJC, Ronderos M et al. Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. *J Infect Dis.* 2004 Dec 15;190(12):2077-87.
- [9] World Health Organization (WHO). Human papillomavirus vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec.* 2017 May; 12;92(19):241-68.
- [10] World Health Organization (WHO). Launch of the Global Strategy to Accelerate the Elimination of Cervical Cancer. 17 November 2020. Disponibile online: <https://www.who.int/news-room/events/detail/2020/11/17/default-calendar/launch-of-the-global-strategy-to-accelerate-the-elimination-of-cervical-cancer>.
- [11] World Health Organization (WHO). Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem, 2020. Disponibile online: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>.
- [12] Department of Health and Ageing. Immunise Australia program: human papillomavirus (HPV). February 14, 2013. Disponibile online: <https://www.health.gov.au/sites/default/files/evaluation-national-hpv-program.pdf>.
- [13] Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM, Skinner R, Cummins E, Liu B et al. Fall in human papillomavirus prevalence following a national vaccination program. *J Infect Dis* 2012; 206: 1645-51.
- [14] Gertig DM, Brotherton JM, Budd AC, Drennan K,

- Chappell G, Saville AM. Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study. *BMC Med* 2013; 11: 227.
- [15] Brotherton JM, Malloy M, Budd AC, Saville M, Drennan KT, Gertig DM. Effectiveness of less than three doses of quadrivalent human papillomavirus vaccine against cervical intraepithelial neoplasia when administered using a standard dose spacing schedule: observational cohort of young women in Australia. *Papillomavirus Research* 2015; 1: 59-72.
- [16] Office of the Prime Minister of Australia. A new vaccine to strengthen the health of young Australians. Oct 8, 2017. Disponibile online: <http://parlinfo.aph.gov.au/parlInfo/search/display/display.w3p;query=Id%3A%22media%2Fpressrel%2F5562151%22>.
- [17] Brotherton JML, Tabrizi SN, Phillips S, Pyman J, Cornall AM, Lambie N et al. Looking beyond human papillomavirus (HPV) genotype 16 and 18: defining HPV genotype distribution in cervical cancers in Australia prior to vaccination. *Int J Cancer* 2017; 141: 1576-84.
- [18] Kurosawa M, Sekine M, Yamaguchi M, Kudo R, Hanley SJB, Hara M et al. Long-Term Effects of Human Papillomavirus Vaccination in Clinical Trials and Real-World Data: A Systematic Review. *Vaccines* 2022, 10, 256.
- [19] Simms KT, Laprise JF, Smith MA, Lew JB, Caruana M, Brisson M, Canfell K. Cost-effectiveness of the next generation nonavalent human papillomavirus vaccine in the context of primary human papillomavirus screening in Australia: a comparative modelling analysis. *Lancet Public Health* 2016; 1: e66-75.
- [20] Simms KT, Smith MA, Lew JB, Kitchener HC, Castle PE, Canfell K. Will cervical screening remain cost-effective in women offered the next generation nonavalent HPV vaccine? Results for four developed countries. *Int J Cancer* 2016; 139: 2771-80.
- [21] Pedersen K, Burger EA, Nygard M, Kristiansen IS, Kim JJ. Adapting cervical cancer screening for women vaccinated against human papillomavirus infections: the value of stratifying guidelines. *Eur J Cancer* 2018; 91: 68-75.
- [22] Cancer Council Australia Cervical Cancer Screening Guidelines Working Party. National cervical screening program: guidelines for the management of screen-detected abnormalities, screening in specific populations and investigation of abnormal vaginal bleeding. Dec 4, 2017. Disponibile online: [https://www.cancer.org.au/clinical-guidelines/cervical-cancer-screening/?title=Guidelines:Cervical\\_cancer/Screening](https://www.cancer.org.au/clinical-guidelines/cervical-cancer-screening/?title=Guidelines:Cervical_cancer/Screening).
- [23] NHMRC Centre of Research Excellence in Cervical Cancer Control. Cervical Cancer Elimination Progress Report: Australia's progress towards the elimination of cervical cancer as a public health problem. 2021. Disponibile online: <https://www.cervicalcancercontrol.org.au/wp-content/uploads/2021/03/2021-C4-CRE-Elim-Report.pdf>.
- [24] Hall MT, Simms KT, Lew JB, Smith MA, Brotherton JM, Saville M et al. The projected timeframe until cervical cancer elimination in Australia: a modelling study. *Lancet Public Health*. 2019 Jan;4(1):e19-e27.
- [25] European Commission. Communication from the Commission to the European Parliament and the Council. Europe's Beating Cancer Plan. Feb 2021. Disponibile online: [https://ec.europa.eu/health/system/files/2022-02/eu\\_cancer-plan\\_en\\_0.pdf](https://ec.europa.eu/health/system/files/2022-02/eu_cancer-plan_en_0.pdf).
- [26] Ministero della Salute. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019. Disponibile online: [https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2571\\_allegato.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf).
- [27] A. Acampora, A. Grossi, A. Barbara, A. Causio, G.E. Calabrò, A. Cicchetti, C. de Waure. Strategies to achieve HPV-related disease control in Italy: results from an integrative approach. *Epidemiology Biostatistics and Public Health* - 2019, Volume 16, Number 3.
- [28] Acampora A, Grossi A, Barbara A, Colamesta V, Causio FA, Calabrò GE et al. Increasing HPV Vaccination Uptake among Adolescents: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Oct 30;17(21):7997.
- [29] Margaret Stanley & Xavier Bosch. Immunising older cohorts: pros and cons. Seventh meeting of the Human Papillomavirus (HPV) Prevention and Control Board ([www.hpvboard.org](http://www.hpvboard.org)) (HPV-PCB). Antwerp, Belgium (12–13 November 2019). Human papillomavirus vaccination.
- [30] Vorsters A, Van Damme P, Bosch FX. HPV vaccination: Are we overlooking additional opportunities to control HPV infection and transmission? *Int J Infect Dis*. 2019 Nov; 88:110-112.
- [31] Ghelardi A, Marrai R, Bogani G, Sopracordevole F, Bay P, Tonetti A et al. Surgical Treatment of Vulvar HSIL: Adjuvant HPV Vaccine Reduces Recurrent Disease. *Vaccines* 2021, 9(2), 83.
- [32] Calabrò GE, Basile M, Bonanni P, Carini E, Conversano M, De Vincenzo R et al. Report di approfondimento e valutazione, con metodologia HTA (Health Technology Assessment), della vaccinazione anti-HPV nelle donne trattate per lesioni HPV-correlate. *QIIPH* - 2019, Volume 8, Number 7. Disponibile online: <https://www.ijph.it/hta-vaccinazione-antiHPV>.
- [33] Basile M, Calabrò GE, Ghelardi A, Ricciardi R, De Vincenzo R, Cicchetti A. HPV Vaccination in Women Treated for Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Budget Impact Analysis. *Vaccines* (Basel). 2021 Jul



- 22;9(8):816.
- [34] Ghelardi A, Parazzini F, Martella F, Pieralli A, Bay P, Tonetti A, Svelato A, Bertacca G, Lombardi S, Joura EA. SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2+. *Gynecologic Oncology* 151 (2018) 229-234.
- [35] Istituto Superiore di Sanità, Sistema Nazionale Linee Guida. Linee guida condivise per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina. Follow-up post trattamento CIN2 e CIN3: Raccomandazione: Vaccinazione anti-HPV post trattamento. July 2020. Disponibile online: [https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2020/07/LLGG-197-GISCi\\_et\\_al-vaccino-HPV-20luglio\\_Racc1.pdf](https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2020/07/LLGG-197-GISCi_et_al-vaccino-HPV-20luglio_Racc1.pdf).
- [36] Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F, Sundström K, Dillner J, Sparén P. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Oct 1;383(14):1340-1348.
- [37] Aranda S, Berkley S, Cowal S, Dybul M, Evans T, Iversen K et al. Ending cervical cancer: A call to action. *Int J Gynecol Obstet* 2017; 138 (Suppl. 1): 4-6).
- [38] Fondazione Umberto Veronesi, Federazione Italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia, IncontraDonna, CittadinanzAttiva, ThinkYoung e Consiglio Nazionale dei Giovani. Manifesto per l'eliminazione dei tumori correlati al papillomavirus. 4 marzo 2021. Disponibile online: <https://www.fondazioneveronesi.it/uploads/2021/03/04/manifesto-per-leliminazione-dei-tumori-correlati-al-papillomavirus.pdf>.



## Capitolo 1.

# HPV: strategie di prevenzione e controllo

### INTRODUZIONE

L'acronimo HPV (*Human Papillomavirus*) si riferisce ad un insieme di piccoli virus a DNA a doppio filamento, appartenenti alla famiglia Papillomaviridae e diffusi in tutto il mondo. Ad oggi, oltre un centinaio di genotipi HPV sono completamente caratterizzati, e più di 40 mostrano un tropismo per le mucose del tratto genitale, digestivo e respiratorio [1, 2]. Generalmente, un'infezione da HPV si risolve nel giro di pochi mesi senza che sia necessario intervenire in alcun modo ed è dimostrato come circa il 90% delle infezioni totali si risolve spontaneamente nell'arco di 2 anni [3].

L'HPV è stato riconosciuto come virus cancerogeno per l'uomo dall'*International Agency for Research on Cancer* (IARC) già nel 1995 [4-6] e ad oggi si ha sufficiente evidenza della sua implicazione nella patogenesi di alcuni tumori in sede cervicale, anale, vaginale, vulvare, peniena e testa-collo, in particolar modo orofaringe [7-9]. Si stima, infatti, che l'HPV sia responsabile di quasi il 100% dei tumori della cervice uterina, dell'88% dei tumori anali, del 70% dei tumori vaginali, del 50% dei tumori del pene e del 43% dei tumori vulvari [10]. Per quanto riguarda i tumori testa collo, invece, a livello mondiale, l'1% dei tumori laringei, il 3% dei tumori orali ed il 30% di quelli orofaringei, che raggiungono anche l'80% nei Paesi ad alto reddito, sono attribuibili all'HPV [11]. Secondo quanto riportato nello studio PROGRESS [11], la prevalenza dei tumori orali HPV-correlati è pari al 7,7% con un'incidenza di 4,4 casi per 1000 persone-mesi, in accordo con i dati già presenti in letteratura scientifica. Tuttavia, queste percentuali variano a livello globale e sono maggiori nei paesi a reddito più basso (Figura 1) [12]. I genotipi che sono correlati ad un aumento del rischio di trasformazione canceromatosa sono definiti ad "alto rischio" (*high-risk HPV- HR-HPV*), ed includono i tipi 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 [6]. Questi tipi di HPV rientrano, infatti, nell'ultima

classificazione IARC (2021) come "*Carcinogenic to humans*". Invece, il tipo 68 è attualmente classificato come "*Probably carcinogenic to humans*", i tipi 5, 8, 26, 30, 34, 53, 66, 67, 69, 70, 73, 82, 85, 97 come "*Possibly carcinogenic to humans*". I genotipi a "basso rischio", invece, sono principalmente rappresentati da HPV 6 e HPV 11 e sono più comunemente responsabili di lesioni proliferative benigne o di basso grado che, seppur molto raramente responsabili di complicanze gravi e decesso, comportano un aumentato ricorso ai servizi sanitari [3].

L'infezione con uno degli HR-HPV è globalmente riconosciuta come una delle maggiori cause di tumore legato alle infezioni. Si pensi, a tal proposito, che approssimativamente il 50% dei tumori mondiali è associato ad infezioni da HPV [13].

L'infezione da HPV è la più comune dell'apparato riproduttivo. La maggior parte delle donne e degli uomini sessualmente attivi, infatti, si infettano nel corso della propria vita e alcuni di loro possono anche reinfettarsi. [3,14]. Indipendentemente dal genere, la fase in cui si corre il rischio più alto di contrarre l'infezione da HPV è subito dopo l'inizio dell'attività sessuale [3,14].

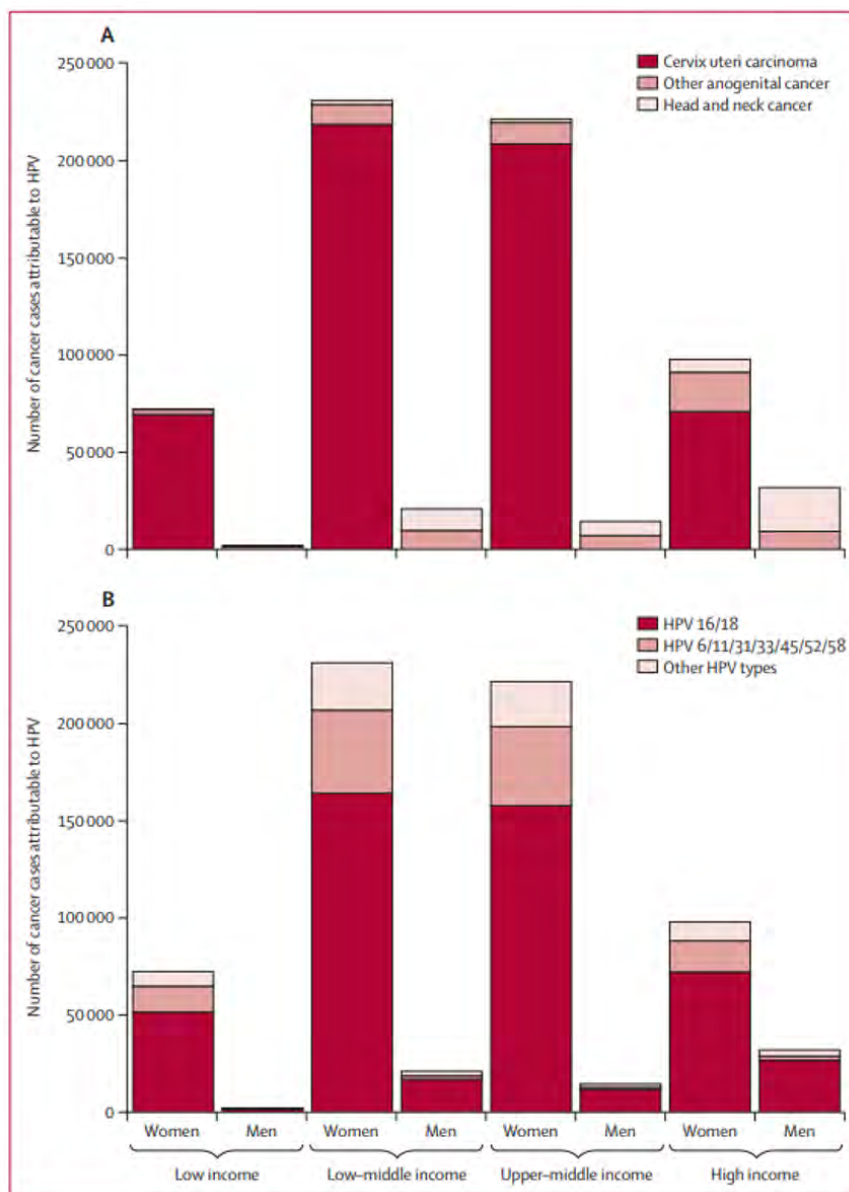
Nel corso della vita di una donna, accanto al picco massimo di prevalenza che si osserva nelle giovani con età <25 anni, si registra un secondo picco in età peri-postmenopausale, di interpretazione incerta [15]. Per la popolazione maschile, i valori di prevalenza di infezione da HPV non variano nel corso della vita e, a livello mondiale, si stima che in circa il 20% degli uomini sia identificabile HPV-DNA nell'area ano-genitale [16, 17]. Una volta sviluppata l'infezione, esiste il rischio che questa cronicizzi, favorendo la comparsa di lesioni precancerose che in un arco di tempo variabile dai 15 ai 20 anni possono progredire verso forme invasive [18].

Con riferimento al tumore della cervice uterina, ci sono dei fattori di rischio per la persistenza dell'infezione e il conseguente



FIGURA 1

CANCO ATTRIBUIBILE ALL'HPV PER SESSO E GRUPPI DI REDDITO DELLA BANCA MONDIALE, SECONDO IL SITO ANATOMICO TUMORALE (A) O TIPO DI HPV (B) [12]



sviluppo di carcinoma cervicale, ad esempio la compromissione del sistema immunitario (come avviene ad anche nell'infezione da HIV-*Human Immunodeficiency Virus*), la coinfezione con altri patogeni a trasmissione sessuale (*Herpes simplex virus*, *Chlamidia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*), il numero di parti pregressi, il fumo di tabacco e l'uso di contraccettivi orali [19].

**Le tre strategie a disposizione per combattere il tumore cervicale sono: la vaccinazione, lo screening e il trattamento precoce delle lesioni.**

Si tratta di tre linee di azioni fondamentali non solo per il cancro cervicale ma per la prevenzione di tutte le malattie HPV-correlate, in entrambi i sessi, per le quali la mancanza di specifici programmi di screening o vaccini spesso si traduce in un ritardo della diagnosi [20].

Ad oggi sono stati approvati **tre vaccini anti-HPV** e tutti offrono protezione contro i genotipi HPV 16 e 18, che da soli causano almeno il 70% dei tumori cervicali [13].

Il primo vaccino disponibile contro l'HPV è stato approvato nel 2006 dalla *Food and Drug*

*Administration* (FDA) e dall'Agenzia Europea del Farmaco (EMA), per proteggere contro i genotipi 6, 11, 16 e 18. Qualche anno dopo, nel 2007 l'EMA e nel 2009 la FDA, approvano il vaccino bivalente contro i genotipi HPV 16 e 18 [20].

Si tratta di due vaccini ricombinanti adiuvati, preparati con particelle simili al virus (*Virus-Like Particles*, VLPs) altamente purificate della proteina capsidica maggiore L1, associate a sostanze adiuvanti. Le VLPs, non contenendo materiale genetico del virus, sono in grado di indurre una risposta anticorpale specifica per tipo di HPV, in base alle proteine impiegate, ma non sono in grado di provocare infezioni.

Simili per lo sviluppo secondo la tecnologia di DNA ricombinante, il vaccino bivalente ed il quadrivalente differiscono per colture cellulari, adiuvanti ed indicazioni terapeutiche [20, 21].

In particolare, il vaccino bivalente trova indicazione per la prevenzione delle lesioni genitali precancerose della cervice uterina, della vulva e della vagina e del cancro della cervice uterina causati da HPV 16 e 18. Il vaccino quadrivalente, invece, è indicato anche per la prevenzione delle lesioni preinvasive e invasive dell'ano da genotipi HPV 16 e 18 e per la prevenzione dei condilomi acuminati da genotipi 6 e 11.

Successivamente, nel 2014 negli USA e nel 2015 nell'Unione Europea (UE), è stato autorizzato un nuovo vaccino nonavalente che, sviluppato mediante la stessa tecnologia ricombinante, oltre ad HPV 6, 11, 16 e 18, prevede la protezione contro 5 (31, 33, 45, 52 e 58) ulteriori genotipi oncogeni [16], a loro volta responsabili di un ulteriore 20% di tumori cervicali [13].

Uno studio prospettico statunitense condotto su donne che frequentavano il college ha stimato un'incidenza cumulativa dell'infezione del 40% entro 24 mesi dal primo rapporto sessuale [21]. Per questi motivi, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), che dal 2009 ha riconosciuto la prevenzione del cancro cervicale e di altre malattie correlate all'HPV come una priorità per la salute pubblica [20], raccomanda di iniziare il programma di vaccinazione nelle ragazze dai 9 ai 14 anni di età [3]. Dal momento che l'HPV non è correlato solo a tumori esclusivamente femminili, è di fondamentale importanza che la vaccinazione interessi anche il genere maschile, ciò per ridurre la circolazione virale nella popolazione generale. L'introduzione, in alcuni paesi, della vaccinazione anche per i ragazzi si è dimostrata

molto efficace nel ridurre l'incidenza dei tumori maschili [3]. I vaccini quadri- e nonavalente, infine, proteggendo anche contro i genotipi 6 e 11, riducono drasticamente l'incidenza di condilomi genitali in entrambi i sessi.

**Per lo screening**, i due test a disposizione sono il test di Papanicolaou (Pap-test) e il test-HPV (o HPV-DNA). Entrambi i test analizzano un campione di cellule del collo dell'utero, ma nello specifico il Pap-test deve essere letto in un laboratorio citologico per il riscontro di eventuali alterazioni cellulari mentre il test-HPV sottopone il campione alla ricerca di DNA virale. La letteratura ha mostrato come quest'ultimo sia meno specifico ma più sensibile del Pap-test. Proprio a causa dell'elevata sensibilità del test-HPV e dell'alta prevalenza in giovane età di infezioni da papillomavirus autolimitantesi, sotto i 30 anni è sconsigliato ed è da preferire l'esecuzione del Pap-test.

Per completezza, c'è da menzionare un terzo metodo per lo screening: l'ispezione con acido acetico (*Visual Inspection with Acetic acid* - VIA), raccomandato per i Paesi a basso reddito per il suo basso costo e la complessiva buona performance.

Per l'OMS, tutte le donne sessualmente attive dovrebbero effettuare uno screening a partire dai 30 anni di età, o più precocemente se si riscontra una positività per HIV [3].

In uno scenario futuro, in cui tutte le ragazze avranno ricevuto il vaccino nonavalente, sarà possibile modificare l'offerta e prevedere uno o due screening nel corso della vita [22, 23].

Il riscontro di una positività ad un test di screening comporta la presa in carico della paziente e l'esecuzione di esami per la conferma del sospetto diagnostico, effettuata generalmente mediante colposcopia. Il trattamento delle lesioni varia a seconda della stadiazione al momento della diagnosi: per le lesioni precancerose si può effettuare una escissione (*Loop Electrosurgical Excision Procedure* - LEEP), la crioterapia o l'ablazione termica; in presenza di lesioni cancerose, le opzioni terapeutiche possono includere la chirurgia, la radioterapia e la chemioterapia.

Grazie alle campagne di screening e all'introduzione della vaccinazione, su scala globale i tassi di incidenza del tumore della cervice uterina sembrano costantemente in calo di circa il 2% all'anno [24].

Anche la mortalità per questo tipo di tumore mostra un trend in diminuzione, per merito sia delle cure che dello screening. Lo

stadio in cui viene presa in carico la donna, infatti, incide tantissimo sulle possibilità di guarigione: la sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi di tumore della cervice uterina è complessivamente del 68%, ma varia dal 17% in presenza di metastasi al 92% in caso di stadio precoce localizzato [25].

In conclusione, pur rappresentando uno dei tumori più comuni e una delle cause di morte correlata a tumore più frequente al mondo [18], il tumore alla cervice uterina si può prevenire ed è curabile se riconosciuto precocemente e adeguatamente trattato, contribuendo alla riduzione del burden clinico ed epidemiologico anche di tutte le altre forme di tumore HPV correlati.

L'integrazione di strategie comprovate e sostenibili per l'eliminazione del cancro cervicale, quali la vaccinazione, la diagnosi precoce ed il trattamento, per essere efficace anche nei confronti delle altre patologie da HPV, è necessario che venga promossa ed implementata a livello nazionale con un coordinamento globale [26], nel tentativo di ridurre anche il carico di disuguaglianze sociali legate a tali malattie tra i diversi paesi [27].

A tal proposito, l'OMS ha avviato una strategia globale per l'eliminazione dell'HPV e dei tumori ad esso correlati, da concludere entro il 2030, raccomandando un approccio ad ampio spettro, che preveda azioni di prevenzione e controllo delle infezioni non limitate a target ristretti di popolazione o fasce di età, ma diretta alla popolazione nella sua interezza [18]. La collaborazione e la risposta dei paesi alla Call to action dell'OMS potrebbe comportare una riduzione di 5 milioni di decessi entro il 2050 [28].

L'UE ha recepito tempestivamente gli obiettivi dell'OMS e il 3 febbraio 2021 ha

pubblicato un Piano europeo per la lotta contro il cancro ("Europe's Beating Cancer Plan") proponendo l'adozione di azioni specifiche per ogni stadio della malattia: prevenzione, diagnosi, trattamento e qualità della vita di pazienti e sopravvissuti [29]. Nell'ambito dello stesso piano ha inoltre ribadito la funzione chiave del vaccino per HPV per prevenire tutti i tumori correlati, dichiarando tra gli intenti primari quello di supportare tutti gli Stati nell'implementazione di programmi vaccinali, con l'obiettivo di raggiungere entro il 2030 una copertura delle ragazze superiore al 90% e di aumentare il più possibile quella dei ragazzi.

Anche la European Cancer Organisation (ECCO) ha promosso una **Case for Action** per l'eliminazione dei tumori HPV-correlati nell'UE, prevedendo l'implementazione della vaccinazione in entrambi i sessi e obiettivi target di screening e terapeutici in tutti i Piani Nazionali di lotta al cancro [30].

Sempre in ambito della Commissione Europea, anche il *Mission Board for Cancer*, partito nel 2019 nell'ambito dell'*Horizon Europe Framework Programme for Research and Innovation (2021-2027)* e finalizzato a sostenere gli investimenti dell'UE nel campo della ricerca e dell'innovazione sul cancro, indica nella terza, delle 13 raccomandazioni in cui articola il suo programma, la necessità di sostenere lo sviluppo e l'attuazione di strategie e politiche efficaci per la prevenzione del cancro negli Stati membri e nell'UE [31].

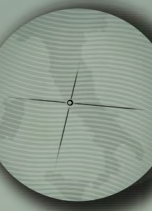
Alla luce delle strategie internazionali ed europee in atto sono, dunque, necessarie azioni urgenti, a livello globale, per implementare e sostenere l'attuazione di interventi basati sull'evidenza al fine di eliminare il cancro cervicale e tutti i tumori HPV correlati come problema di salute pubblica [26].

## Bibliografia

- [1] Liu Z, Yang S, Wang Y, Shen Q, Yang Y, Deng X et al. Identification of a novel human papillomavirus by metagenomic analysis of vaginal swab samples from pregnant women. *Virology* 2016; 13:122.
- [2] Oštrbenk A, Kocjan BJ, Hošnjak L, Li J, Deng Q, Šterbenc A, Poljak M. Identification of a Novel Human Papillomavirus, Type HPV199, Isolated from a Nasopharynx and Anal Canal, and Complete Genomic Characterization of Papillomavirus Species Gamma-12. *PLoS One* 2015; 10(9):e0138628.
- [3] World Health Organization (WHO). Human Papilloma Virus (HPV) and cervical cancer. Disponibile online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>.
- [4] IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Human Papillomaviruses, vol. 64. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1995. Disponibile online: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The->



- Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/  
Human-Papillomaviruses-1995.
- [5] IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Human Papillomaviruses, vol. 90. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2007. Disponibile online: <https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/06/mono90.pdf>.
- [6] IARC. List of Classifications Agents classified by the IARC Monographs, Volumes 1–130. Last update 25.11.2021. Disponibile online: <https://monographs.iarc.who.int/agents-classified-by-the-iarc/>.
- [7] Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Collado JJ, Gómez D et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 11 March 2022. Disponibile online: <https://hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>
- [8] CDC. Human Papillomavirus (HPV) and Cancer. Disponibile online: <http://www.cdc.gov/cancer/hpv/>.
- [9] Sastre-Garau X and Harlé A. Pathology of HPV-Associated Head and Neck Carcinomas: Recent Data and Perspectives for the Development of Specific Tumor Markers. *Front. Oncol.* 2020; 10:528957.
- [10] Giuliano AR, Nyitray AG, Kreimer AR, Campbell CMP, Goodman MT, Sudenga SL et al. Eurogin 2014 roadmap: differences in human papillomavirus infection natural history, transmission and human papillomavirus related cancer incidence by gender and anatomic site of infection. *Int J Cancer* 2015
- [11] Morais E, Kothari S, Roberts C, Yen G, Chen YT, Lynam M et al. Oral human papillomavirus (HPV) and associated factors among healthy populations: The design of the PROGRESS (PREvalence of Oral hpv infection, a Global aSSessment) study [published online ahead of print, 2021 Nov 25]. *Contemp Clin Trials.* 2021;106630.
- [12] de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health.* 2020 Feb;8(2):e180-e190.
- [13] Canada's Role in Accelerating Global Elimination of Cervical Cancer. Disponibile online: [https://static1.squarespace.com/static/5b855e9a75f9ee482638631e/t/5d1e28aea7584e00010b4ef8/1562257586960/cervical-cancer-elim-report\\_final.pdf](https://static1.squarespace.com/static/5b855e9a75f9ee482638631e/t/5d1e28aea7584e00010b4ef8/1562257586960/cervical-cancer-elim-report_final.pdf).
- [14] Epicentro. Infezioni da HPV e cervicocarcinoma. Disponibile online: <https://www.epicentro.iss.it/hpv/aggiornamenti>.
- [15] Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine* 2006;24(S1):S4-S15.
- [16] Zuccotti GV, Mameli C. L'infezione da HPV nel maschio. *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica* 2013;4:39-44.
- [17] Dunne EF, Nielson CM, Stone KM, Markowitz LE, Giuliano AR. Prevalence of HPV infection among men: a systematic review of the literature. *J Infect Dis* 2006;194(8):1044-57.
- [18] World Health Organization (WHO). Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. 2020. Disponibile online: <https://www.who.int/publications/item/9789240014107>.
- [19] Canadian Cancer Society. Risk factors for cervical cancer. Disponibile online: <https://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-type/cervical/risks/?region=on>.
- [20] Prandi GM, Cocchio S, Fonzo M, Furlan P, Nicoletti M, Baldo V. Towards the elimination of cervical cancer: HPV epidemiology, real-world experiences and the potential impact of the 9-valent HPV vaccine. *European Journal of Gynaecological Oncology* 42.5 (2021): 1068-1078.
- [21] CDC. Epidemiology and Prevention of Vaccine – Preventable Diseases – Human Papillomavirus. Disponibile online: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/hpv.pdf>.
- [22] Simms KT, Smith MA, Lew JB, Kitchener HC, Castle PE, Canfell K. Will cervical screening remain cost-effective in women offered the next generation nonavalent HPV vaccine? Results for four developed countries. *Int J Cancer* 2016; 139: 2771-80.
- [23] Pedersen K, Burger EA, Nygard M, Kristiansen IS, Kim JJ. Adapting cervical cancer screening for women vaccinated against human papillomavirus infections: the value of stratifying guidelines. *Eur J Cancer* 2018; 91: 68-75.
- [24] Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine* 2012;30(Suppl 5):F12-23.
- [25] American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2016. Disponibile online: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2016.html>.
- [26] Calabrò GE, Ricciardi W. Verso un mondo HPV free: strategie internazionali, da implementare a livello nazionale, per l'eliminazione del cancro cervicale. Da: I Numeri del Cancro in Italia. AIOM-AIRTUM, 2021. Disponibile online: [https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2021/10/2021\\_NumeriCancro\\_web.pdf](https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2021/10/2021_NumeriCancro_web.pdf).
- [27] de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *The Lancet Global Health* 8.2 (2020): e180-e190.
- [28] World Health Organization (WHO). WHO releases new estimates of the global burden of cervical cancer associated with HIV. Disponibile online:



- <https://www.who.int/news/item/16-11-2020-who-releases-new-estimates-of-the-global-burden-of-cervical-cancer-associated-with-hiv>.
- [29] European Commission. Communication from the Commission to the European Parliament and the Council. Europe's Beating Cancer Plan. Feb 2021. Disponibile online: [https://ec.europa.eu/health/system/files/2022-02/eu\\_cancer-plan\\_en\\_0.pdf](https://ec.europa.eu/health/system/files/2022-02/eu_cancer-plan_en_0.pdf).
- [30] ECCO. Eliminating HPV-Caused Cancers & Diseases in Europe, 2019 Dec. Disponibile online: <https://www.europeancancer.org/resources/51:eliminating-hpv-caused-cancers-and-diseases-in-europe-case-for-action.html>.
- [31] Members of the Mission Board for Cancer. Conquering Cancer: Mission Possible. Report of the Mission Board for Cancer. September 2020. Disponibile online: [https://ec.europa.eu/info/publications/conquering-cancer-mission-possible\\_en](https://ec.europa.eu/info/publications/conquering-cancer-mission-possible_en).



# Panorama internazionale

## A. BURDEN OF DISEASE

Nel 2020, le stime riportano come il cancro della cervice uterina abbia contribuito al *burden* mondiale dei tumori con 604.127 nuovi casi, causando circa 341.831 decessi. Sia incidenza (Figura 1) che mortalità (Figura 2) sono maggiori in Asia (rispettivamente, 58,2% e 58,5% del totale dei casi incidenti e dei decessi), seguita da Africa, America Latina e Caraibi, Europa, Nord America e Oceania [1].

Al 2018, il tumore della cervice uterina risultava al quarto posto tra i tumori maligni del sesso femminile, sia in termini di incidenza che di mortalità, e circa il 95% del *burden* complessivo era legato alla presenza di una infezione da HPV [2].

Alcune regioni, come quella dell'Africa sub-Sahariana, l'America Latina e alcune nazioni del Pacifico, registrano ad oggi un'alta incidenza, mentre Australia, America del Nord, Europa occidentale e Medio Oriente presentano un'incidenza standardizzata per età <10 per 100.000. Lo stesso pattern è riscontrabile anche per quanto riguarda il tasso di mortalità e di sopravvivenza a 5 anni. Tali differenze possono

essere largamente spiegate dall'introduzione più o meno diffusa del Pap-test, che permette l'identificazione precoce di lesioni precancerose della cervice uterina. Alcuni Paesi che oggi possono vantare un'incidenza relativamente bassa, infatti, hanno sperimentato 60-80 anni fa un *burden* molto alto, come ad esempio il Canada, i Paesi Bassi, o la Svezia. Un'eccezione può essere rappresentata dal Medio Oriente, dove il *burden* del tumore della cervice è sempre stato abbastanza basso, probabilmente in ragione della scarsa circolazione del virus all'interno della popolazione [3].

I Paesi ad alto reddito hanno visto progressi nella lotta contro HPV grazie all'investimento di un grande ammontare di risorse prima nei programmi di screening e poi nella prevenzione primaria dopo lo sviluppo dei vaccini.

Lo scenario globale prospetta che, data la copertura dello screening e vaccinale al 2016, sono molte ancora le donne che svilupperanno un carcinoma alla cervice uterina nel corso della vita, sia perché non saranno vaccinate sia perché non riusciranno ad effettuare uno screening precoce. Questo può accadere da un lato a causa del fatto che nel Paese in cui si

FIGURA 1

TASSI DI INCIDENZA DI TUMORE DELLA CERVICE UTERINA, STANDARDIZZATI PER ETÀ, STIMATI NEL 2020 A LIVELLO GLOBALE [1]

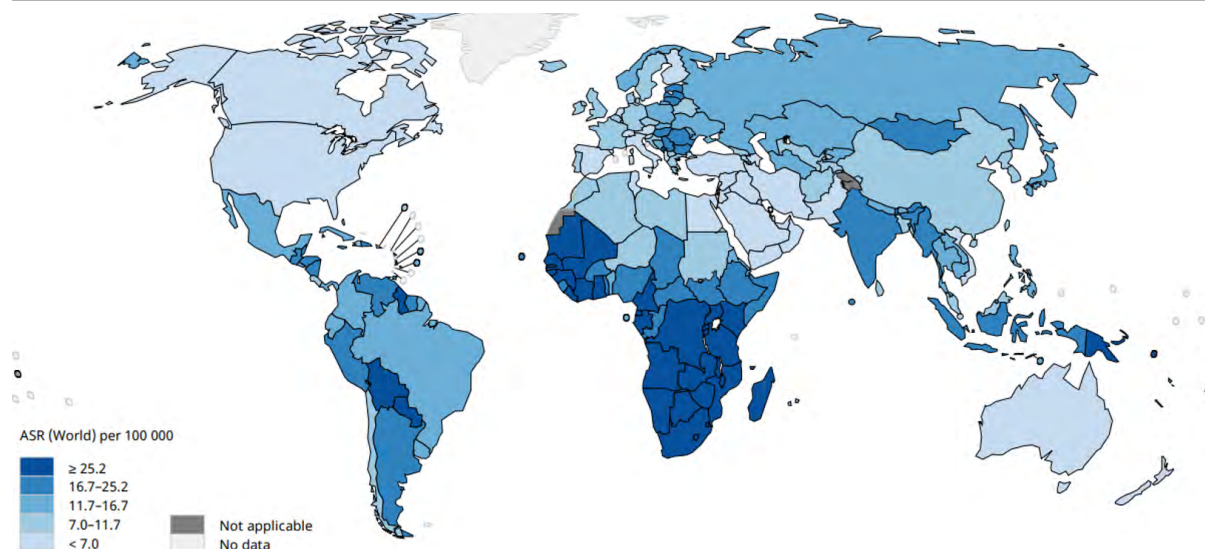
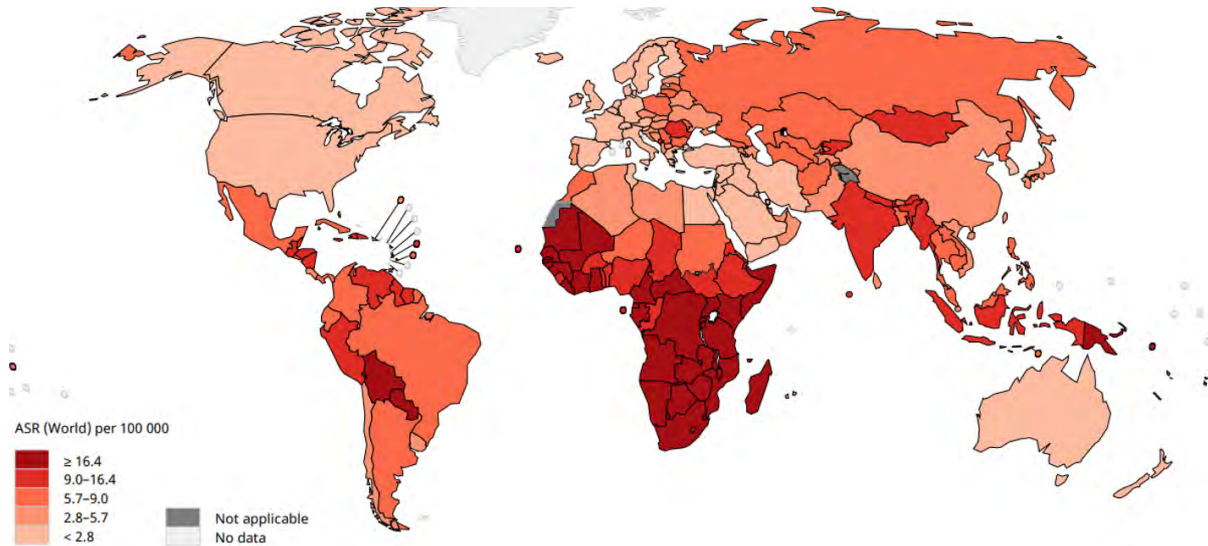


FIGURA 2

TASSI DI MORTALITÀ PER TUMORE DELLA CERVICE UTERINA, STANDARDIZZATI PER ETÀ, STIMATI NEL 2020 A LIVELLO GLOBALE [1]



vive non sono disponibili vaccini o campagne di screening, dall'altro perché non si rientra nel target vaccinale, o si sfugge allo screening per mancanza di politiche di chiamata attiva. Si è stimato che tali donne genereranno un *burden* di magnitudine enorme, che supererà i 35 milioni di nuove diagnosi di tumore della cervice uterina nei prossimi cinquanta anni [3]. Al 2030, le proiezioni stimano 700.000 casi e 400.000 morti, cioè un incremento del 21% nel numero dei casi e del 27% del numero dei decessi se confrontato con i dati del 2018 [4].

Secondo gli ultimi dati dell'*American Association for Cancer Research* (AACR), più di 2 milioni di casi di tumore ogni anno sono dovuti ad infezioni e, di questi, circa il 31% sono causati da HPV. Per questo motivo, nella lista dell'AACR, l'HPV risulta come il secondo responsabile di cancro a livello globale, dopo l'*Helicobacter pylori* [5]. Indipendentemente dal genere, la fase in cui si corre il rischio più alto di contrarre l'infezione da HPV è subito dopo l'inizio dell'attività sessuale e circa l'80% degli individui sessualmente attivi entrano in contatto con questo virus almeno una volta nella vita e alcuni di loro possono anche reinfezzarsi [6]. Malgrado l'alta incidenza dell'infezione, nella maggior parte dei casi la stessa si risolve spontaneamente nell'arco di 1-2 anni e solo in una ridotta percentuale di casi l'infezione persiste e può diventare cronica, favorendo così la comparsa di lesioni precancerose che, in un arco di tempo variabile dai 15 ai 20

anni, possono progredire verso forme invasive [7]. Secondo i dati della letteratura, tassi di prevalenza più alti si registrano nelle donne di età inferiore ai 30 anni [8-10] e la positività per HR-HPV rimane alta (tra il 14% e il 25% circa) anche dopo i 25 anni di età [11]. Inoltre, una precedente infezione da HPV non è in grado di proteggere da una nuova infezione e nelle donne più adulte, già vaccinate in età giovanile, si può anche assistere ad un declino della protezione anticorpale contro i tipi di HPV inclusi nei vaccini attualmente disponibili [12], sia in funzione dei cambiamenti nella loro vita sessuale [12, 13], sia a causa del fisiologico processo di "invecchiamento" del sistema immunitario con il progredire dell'età, definito come "immunosenescenza" [14]. Pertanto, una parte delle donne di età 24-45 anni rimane sempre a rischio di acquisire nuove infezioni da HPV e, ancora di più, a rischio di infezioni persistenti che possono contribuire in maniera significativa al secondo picco di prevalenza che si osserva in età adulta [15, 16]. Inoltre, l'incidenza per lesioni precancerose di alto grado rimane alta nelle donne adulte [17] e, per le lesioni CIN2+, una proporzione di casi attribuibili ai tipi di HPV 31, 33, 45, 52, 58, aumenta con l'età, mentre diminuisce il *burden* delle lesioni da HPV 16 e 18 (Figura 3) [18].

La distribuzione dei tipi di HPV nelle lesioni precancerose di alto grado è dunque legata all'età. Si registra, infatti, un aumento proporzionale di lesioni da altri tipi di HPV-HR



FIGURA 3

PREVALENZA DEI DIVERSI GENOTIPI DI HPV TRA LE DONNE CON CIN2 (A) E CIN3/AIS (B), STRATIFICATE PER ETÀ [18]

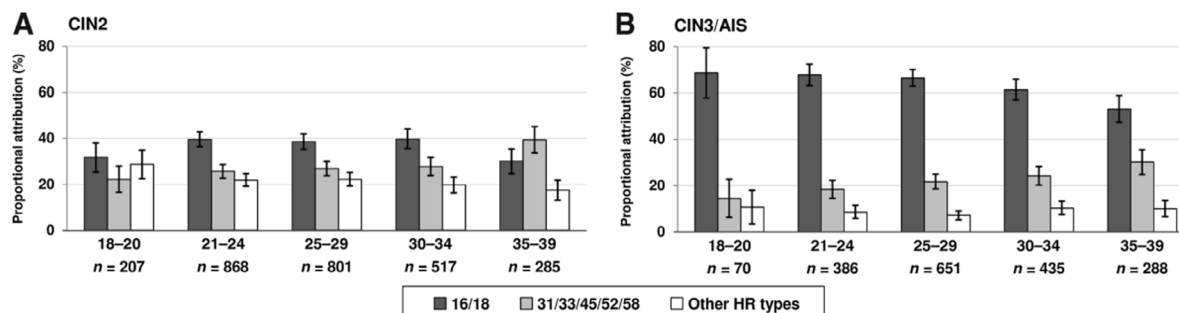
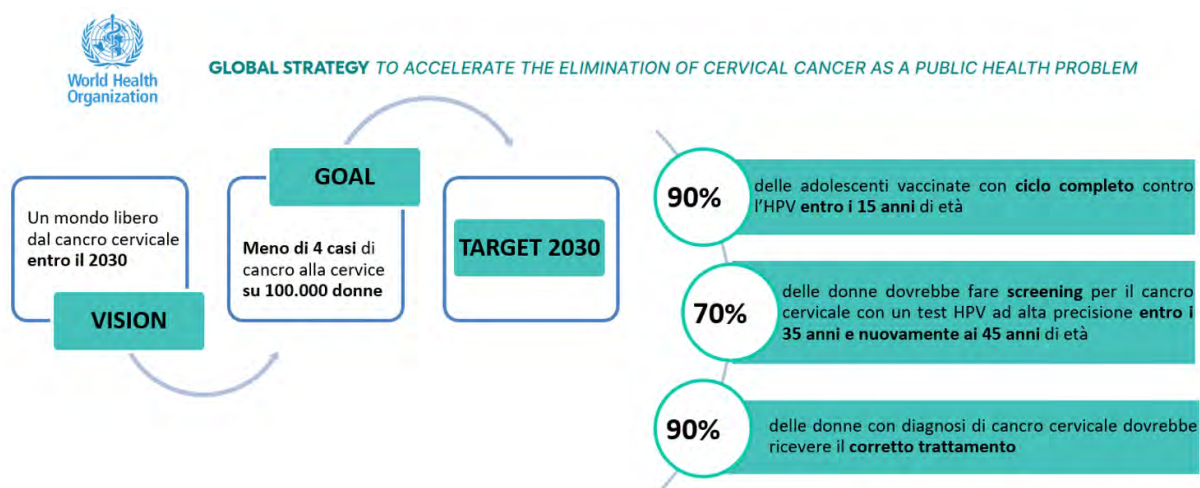


FIGURA 4

STRATEGIA OMS PER L'ELIMINAZIONE DEL CANCRO CERVICALE ENTRO 2030



- quali il 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 -, con l'aumentare dell'età [19].

## B. WHO CALL FOR ACTION

L'eliminazione del tumore cervicale contribuisce al raggiungimento di ben quattro Obiettivi di Sviluppo Sostenibile (*Sustainable Development Goals-SDGs*): alleviamento delle condizioni di povertà (SDG1); promozione del benessere e della salute (SDG3); promozione della parità di genere (SDG5) e diminuzione delle disuguaglianze (SDG10) [4].

Nel 2018, l'OMS ha lanciato una "Call for Action" per l'eliminazione del tumore della cervice uterina [4] sottolineando come ciò potrebbe rappresentare un successo globale considerando

che questa patologia, con tutto il carico di disuguaglianze che porta con sé, rappresenta a oggi uno dei più grandi fallimenti della sanità pubblica.

La storia naturale dell'infezione da HPV e della patogenesi e progressione dall'infezione fino al tumore cervicale, infatti, sono esattamente le stesse in tutto il mondo, mentre la mortalità è estremamente variabile: ciò che cambia è la presenza o meno di validi programmi di vaccinazione, screening e trattamento precoce delle lesioni. È per questo che l'OMS ha stabilito tre standard da raggiungere globalmente entro il 2030, che riguardano proprio queste tre dimensioni, con il fine di ridurre il tasso annuale di incidenza mondiale sotto la soglia di 4/100.000 donne (Figura 4). Gli standard sono declinati come segue [4]:

1. 90% delle ragazze di età <15 anni che ha completato il ciclo di vaccinazione;
2. 70% delle donne sottoposte a screening con HPV-DNA test entro i 35 anni (e nuovamente, entro i 45);
3. 90% delle donne con lesioni cervicali preso in carico (trattamento del 90% delle donne con lesioni precancerose e corretta gestione del 90% delle donne con tumore della cervice uterina).

Il target del 90-70-90 appare particolarmente ambizioso se si considerano i dati aggiornati al 2020: dei 100 milioni di ragazze vaccinate con almeno una dose, il 95% appartiene ai Paesi più ricchi, e meno del 25% dei Paesi in via di sviluppo ha introdotto un piano di vaccinazione su scala nazionale; per i programmi di screening la distribuzione mondiale risulta ugualmente disomogenea, con più dell'80% dei Paesi ad alto reddito che presenta programmi nazionali contro meno del 40% dei Paesi con reddito più basso; per l'aspetto di presa in carico e cura, circa il 90% dei Paesi industrializzati riporta di avere nel settore pubblico un'adeguata rete di servizi di patologia, chirurgia oncologica, servizi di radio- e chemioterapia, contro il 30% circa dei Paesi a più basso reddito [4].

L'Assemblea Mondiale della Sanità (*World Health Assembly-WHA*), nell'agosto 2020, ha sposato la battaglia per l'eliminazione mondiale dell'HPV e dei tumori ad esso correlati, raccomandando un approccio ad ampio spettro, che preveda azioni di prevenzione o di controllo delle infezioni non limitato a target ristretti di popolazione o fasce di età, ma che guardi alla popolazione nella sua interezza [20].

Al fine di raggiungere l'obiettivo, l'OMS ha sviluppato numerose raccomandazioni e strumenti e collabora globalmente con i Paesi per la ricerca delle strategie migliori per specifici territori. Se conquistato, infatti, tale traguardo significherebbe oltre 62 milioni di vite salvate entro il 2120, con il 40% in meno di diagnosi e 5 milioni in meno di decessi entro il 2050 [21].

Tale ambizione, tuttavia, non può realizzarsi se non mettendo in campo diverse discipline e in atto contemporaneamente diversi processi, che mobilitino governi e sistemi sanitari su più fronti: l'aumento di consapevolezza all'interno delle comunità; l'adeguamento del personale e delle risorse sanitarie impiegate a tale scopo; il rafforzamento dei sistemi sanitari nei compiti specifici e nell'integrazione dell'offerta; lo sviluppo a livello nazionale di programmi di

prevenzione e trattamento con attenzione al coinvolgimento attivo della popolazione; il coordinamento e la sinergia di tutti gli attori interessati, dai professionisti della salute ai decisori di tutti i livelli, alle donne stesse; l'istituzione o il rafforzamento di un'adeguata rete di cure palliative.

Inoltre, un obiettivo non può essere scorporato dagli altri due, in quanto tutti e tre sono necessariamente interdipendenti: un incremento della copertura vaccinale porterà sicuramente alla rimodulazione delle campagne di screening, così come un aumento della copertura degli screening porterà ad un parallelo *burden* diagnostico di lesioni precancerose o cancerose. Questo, se da un lato sarà un segno positivo del fatto che si stanno intercettando lesioni che altrimenti sarebbero giunte ad uno stadio più tardivo, dall'altro pone il problema dell'adeguamento repentino delle infrastrutture di diagnostica di secondo livello e di trattamento [22].

Per poter misurare il successo (o l'insuccesso) degli interventi messi in atto, è sicuramente fondamentale in prima battuta poter fare affidamento su un robusto sistema di monitoraggio dei dati, con sistemi di archiviazione che rendano possibile lo scambio di informazioni tra i diversi programmi.

Una delle barriere più attuali riscontrate globalmente, e non solo per l'HPV, è la cosiddetta "esitazione vaccinale". Diversi sono i determinanti dell'esitazione vaccinale e numerose evidenze hanno dimostrato come ad un'alta disinformazione tanto degli adolescenti quanto delle famiglie corrisponda una bassa copertura vaccinale [23] e tale fenomeno non può essere ignorato nella programmazione di una campagna di vaccinazione. Un caso esemplare di come la disinformazione possa interferire con i risultati ottenuti è il Giappone: nel 2013, le coperture vaccinali per HPV erano al 70% ma a giugno, a seguito di notizie, da parte dei media giapponesi, di eventi avversi, come ad esempio la sindrome dolorosa regionale complessa (CRPS) e la sindrome da tachicardia ortostatica posturale (POTS), ipotizzati come correlati alla vaccinazione anti-HPV, il governo giapponese ha sospeso le raccomandazioni proattive alla vaccinazione [24]. Nonostante nessuna prova di correlazione tra eventi avversi e vaccinazione anti-HPV fosse emersa dalle indagini effettuate localmente e malgrado gli appelli dell'OMS [25] e della comunità scientifica mondiale di riprendere la raccomandazione proattiva per la

vaccinazione HPV, quest'ultima rimase sospesa in Giappone. Il passo indietro del governo e le continue notizie hanno seminato la paura nella popolazione, portando il livello di copertura a scendere vertiginosamente. Sebbene il nesso di causalità tra vaccino ed eventi avversi sia stato poi giudicato infondato (si specifica al tal riguardo che in data 12/01/2016 la Commissione Europea ha adottato l'opinione positiva del CHMP in merito alla procedura di Referral di cui all'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento Europeo e del Consiglio circa la non-correlazione tra l'uso dei vaccini HPV e l'insorgenza delle sindromi CRPS e POTS [26]), i dati delle coorti nate nel 2000 e nel 2001 (che nel 2013 sarebbero state dunque candidate alla vaccinazione) hanno fatto registrare una copertura rispettivamente del 4% e dell'1% [27].

Nel 2017, l'*Expert Council on Promotion of Vaccination* giapponese, costituito da 17 Società scientifiche accademiche tra le quali quelle di malattie infettive, pediatria, ostetricia e ginecologia, pneumologia e vaccinologia, ha pubblicato una *consensus* che raccomandava un rinnovato supporto proattivo per l'uso diffuso del vaccino anti-HPV [13]. Questa importante dichiarazione pubblica è stata divulgata dai media locali del Giappone ma ha avuto scarso impatto sui processi decisionali in ambito di politica sanitaria [28]. Negli ultimi anni, quindi, l'interesse della comunità scientifica si è spostata sull'aumento dei numeri di casi di cancro cervicale e dei relativi decessi. I numeri di cancro cervicale, infatti, sono aumentati in Giappone, in particolare tra le giovani donne di 20 anni. Questa fascia di età presenta anche un tasso molto più basso di adesione allo screening per il cancro alla cervice uterina, pari al 22,2%, rispetto ad altri paesi ad alto reddito. Una tempesta perfetta di comportamenti sessuali mutevoli, bassi tassi di screening e mancata vaccinazione anti-HPV hanno tutti contribuito, in Giappone, ad un aumento del 9,6% dei decessi per cancro della cervice uterina negli ultimi dieci anni, mentre altri tumori sono ormai in declino [29]. La "crisi della vaccinazione HPV" del 2013 ha portato il Paese ad un rapido calo delle coperture vaccinali per HPV da oltre il 70% nel 2013 ai tassi attuali inferiori all'1%. Si stima che questo drastico trend possa essere responsabile di 5.000-5.700 decessi per cancro cervicale tra le ragazze nate tra il 1994 e il 2007 che hanno "perso" la vaccinazione. Inoltre, si stima che 24.600-27.300 casi di cancro cervicale

prevenibili si possano verificare nella stessa fascia di età a causa della mancata vaccinazione. Guardando al futuro, si stima che per ogni anno in cui la crisi continua, potrebbero verificarsi ulteriori 700-800 decessi per cancro cervicale [30]. Un'ulteriore barriera indagata dall'OMS è quella della difficoltà delle donne a recarsi nei centri appositi per effettuare lo screening. Nelle aree rurali questo può essere dovuto, ad esempio, alla poca accessibilità dei centri, che possono essere distanti anche diverse ore di cammino. Un'esperienza molto positiva per superare questa difficoltà si è rivelata la pratica del "self-sampling": grazie all'introduzione del test-HPV, infatti, non è necessario che il prelievo del campione di cellule del collo uterino avvenga in centri specializzati, ma può essere effettuato anche nella propria abitazione tramite un apposito kit da rispedire ai laboratori abilitati all'analisi. Il *self sampling* è stato sperimentato con esito positivo sia in Paesi a basso reddito che in Paesi più industrializzati, risultando un valido espediente sia per l'aumento delle coperture sia per il coinvolgimento di donne appartenenti a popolazioni vulnerabili all'interno della rete di cura [31-33].

Un'altra raccomandazione, già presente nel Position Paper dell'OMS del 2017 sui vaccini anti-HPV, è di considerare come popolazione target quella di età compresa tra 9 e 14 anni, e di offrire il vaccino assieme al richiamo in età adolescenziale del vaccino contro tetano/difterite [34].

A livello di policy, l'OMS identifica sei punti chiave che sarà necessario raggiungere per avere successo nella lotta globale all'HPV:

1. Supporto politico da parte dei leader (internazionali e locali);
2. Cooperazione coordinata tra tutti i partner coinvolti;
3. Supporto ad ampio spettro per un accesso equo alle buone politiche su vaccinazioni e screening;
4. Sviluppo ed attuazione di strategie efficaci nella mobilitazione delle risorse necessarie;
5. Rafforzamento dei sistemi sanitari;
6. Promozione della salute da svolgere in maniera decisa e a tutti i livelli.

Riconoscendo nei suoi obiettivi una meta ambiziosa, l'OMS sottolinea anche come sia indispensabile prendere in considerazione strategie innovative in merito all'offerta dei servizi (es. "self-sampling"), alla formazione del

personale sanitario (es. utilizzando simulazioni virtuali), alla mobilitazione di risorse a livello nazionale (es. con campagne di screening e trattamento, o con l'istituzione di ospedali da campo), all'utilizzo di dati computerizzati. Inoltre, competenze di gestione dei sistemi e dell'utilizzo di nuove tecnologie dell'informazione e della comunicazione saranno alla base del corretto funzionamento dei singoli interventi e della loro integrazione [4].

Molti Paesi hanno raccolto la "call for Action", mobilitandosi per combattere l'HPV ed elaborando strategie nazionali. Di seguito si descrivono tre esperienze considerate rilevanti nel panorama internazionale.

## C. POLICIES INTERNAZIONALI

### L'esperienza australiana

In Australia è stato istituito un Programma Nazionale Screening dal 1991, anno in cui l'incidenza di tumori alla cervice era di circa 18 casi su 100.000 donne. Da allora il dato ha continuato a decrescere, fino a raggiungere 7,4 per 100.000 donne nel 2014. Il *burden* del cancro anale, di contro, ha subito negli stessi anni un incremento sia nella popolazione maschile sia in quella femminile [35].

Nel 2007, l'Australia è stato il primo Paese a lanciare un programma di vaccinazione anti-HPV gratuito e su scala nazionale. Tale programma, che ha coinvolto le comunità scolastiche, ha visto sin dal primo anno un'adesione del 70%. Gran parte di tale successo può essere attribuito ad un forte impegno dei *decision makers* a tutti i livelli, che ha portato ad un coinvolgimento attivo di tutti gli attori interessati e a diversi interventi educativi sulla popolazione che hanno affiancato l'organizzazione del programma. Il governo centrale ha inoltre costantemente informato i cittadini sulle attività in essere e quelle in programma, rendendo pubblici i risultati del sistema di indicatori utilizzato, al fine sia di comunicare in modo trasparente con la popolazione che di informare le decisioni degli organizzatori in un'ottica di miglioramento continuo della qualità.

Il programma nazionale di vaccinazione ha previsto due interventi paralleli: uno nei setting scolastici e l'altro in quelli comunitari.

Il primo coinvolge le ragazze di 12-13 anni, mentre il secondo, conclusosi nel 2009, ha previsto la vaccinazione della popolazione

femminile fino ai 26 anni con il vaccino quadrivalente. I ragazzi sono stati coinvolti a partire dal 2013 con i programmi scolastici nella fascia di età 12-14 anni fino al 2015 e, da allora, nella fascia 12-13 anni.

A partire dal 2018, l'Australia conferma la raccomandazione all'uso del vaccino nonavalente per la vaccinazione anti-HPV [36]. La strategia vaccinale comprende i seguenti punti [37]:

- Vaccino disponibile a ragazzi e ragazze sopra i 9 anni;
- Raccomandato per i 12-13enni, uomini che fanno sesso con uomini (*Men who have Sex with Men – MSM*), e persone con compromissione del sistema immunitario di età >9 anni;
- Presenza di una "catch-up vaccination", che prevede il vaccino in regime gratuito fino ai 20 anni da poter richiedere presso il proprio medico di medicina generale (o presso altri provider accreditati);
- Gratuità per chiunque rientri nel programma nazionale;
- Per tutta la popolazione che non è compresa dal programma, la schedula prevede tre somministrazioni, di cui solo l'ultima a pagamento.

In base all'andamento negli ultimi anni dei valori di prevalenza dei tumori HPV-correlati, e mantenendo invariato il dato di copertura vaccinale, si stima che un'incidenza annuale di tumori alla cervice <4 casi per 100.000 donne si raggiungerà entro il 2034 [38].

Per quanto riguarda lo screening, a partire dal 2017 i programmi nazionali hanno iniziato la transizione dal Pap-test al test-HPV. In particolare, mentre prima era previsto un Pap-test ogni 2 anni per le donne nella fascia d'età 18-69 anni, ora si effettua come primo livello un test-HPV ogni 5 anni per le donne dai 25 ai 69 anni. Nella fascia d'età 70-74 anni è previsto un test-HPV come "exit testing": un esito positivo, cioè, determina in automatico l'uscita dai programmi di screening della donna, che non sarà più richiamata, e l'invio diretto all'esecuzione di una colposcopia [39].

Questo passaggio è stato accolto dalla popolazione con scetticismo, dato che il Pap-test era un intervento conosciuto e nel quale era stata riposta fiducia, mentre l'HPV-DNA era nuovo. Una petizione popolare contro tale cambio è stata firmata da oltre 70.000 persone, comportando il ritardo rispetto alla *roadmap* originale. L'analisi dell'accaduto ha mostrato come tale fenomeno sia scaturito da una scarsa



FIGURA 5

INDICATORI DI MONITORAGGIO DELLE STRATEGIE DI ELIMINAZIONE DEL CANCRO CERVICALE IN AUSTRALIA [42]



## INDICATOR

**Disease Outcomes**

- 1) *Cervical cancer incidence*
- 2) *Cervical cancer mortality*
- 3) *Detection of high-grade cervical disease*
- 4) *Prevalence of HPV infection*

**Vaccine coverage**

- 5) *HPV vaccine completion by age 15*
- 6) *HPV vaccine initiation by age 15*

**Screening participation**

- 7) *Screening participation by age 35 and 45 years*
- 8) *Screening participation (Australian program)*

**Treatment uptake**

- 9) *Colposcopy attendance*
- 10) *High-grade cervical disease treatment rates*
- 11) *Cervical cancer treatment rates*

## JUSTIFICATION

Reducing cancer incidence and mortality are the goals of cervical cancer control programs. High-grade cervical disease is the precursor to cancer, preventable by vaccination and prevented and detected through screening and precancer treatment. HPV infection is preventable by vaccination and changes in prevalence are detectable earlier than falls in high-grade cervical disease or cancer.

These indicators monitor the ongoing implementation and reach of the vaccine program. Coverage by age 15 is the standard measure recommended by WHO to allow comparisons over time and between populations, given that the routine age at vaccination is variable but recommended between the ages of 9 and 14 years.

These indicators monitor the implementation and reach of the cervical screening program, taking into account Australia's recent transition from a 2-year screening interval under the previous cytology-based program to a 5-year interval in the HPV based program.

These indicators monitor the rate at which women reach further assessment following a positive screening test and rates of treatment for high-grade cervical disease and cancer.

campagna informativa mirata ad educare la popolazione al nuovo test e ai motivi che lo ne supportano il suo impiego [40].

L'istituto di welfare australiano, infine, ha studiato la correlazione tra vaccini, screening e tumori cervicali, rilevando come la maggior parte dei tumori cervicali insorgano in donne che non hanno mai effettuato screening o che hanno mancato qualche appuntamento. L'aderenza alle campagne di screening delle donne già vaccinate contro l'HPV, inoltre, è superiore a quella delle donne non vaccinate, e questo si dimostra vero per ogni fascia d'età. Quest'ultimo dato rafforza l'idea per cui una corretta informazione ricevuta precocemente in età scolare riesce probabilmente ad influenzare i comportamenti anche a distanza di anni,

facendo sì che la vaccinazione contro l'HPV sia il motore per prendere parte in comportamenti salutari nel corso della vita [41].

Recentemente (2021) è stato pubblicato il "*Cervical Cancer Elimination Progress Report: Australia's progress towards the elimination of cervical cancer as a public health problem*", nel quale l'Australia riporta lo stato dell'arte sulla sua strategia di eliminazione del cancro cervicale, basandosi su 11 indicatori chiave raggruppati in 4 componenti (Disease Outcomes, Vaccine coverage, Screening participation, Treatment uptake), in compliance con gli obiettivi di eliminazione (90/70/90) dell'OMS (Figura 5) [42].

L'Australia è sicuramente leader mondiale nel controllo del cancro cervicale e la sua esperienza potrebbe essere presa come

modello di riferimento dagli altri Paesi al fine di raggiungere l'obiettivo di eliminazione del cancro cervicale, problema di salute pubblica a livello globale.

### L'esperienza canadese

In Canada, nel 2017, il tasso di incidenza del tumore alla cervice è stato di 8,3 per 100.000 donne e si stima che ogni anno il tumore cervicale sia responsabile di oltre 17.000 anni di vita persi [43].

La copertura vaccinale complessiva varia nel territorio canadese e le percentuali si mantengono critiche soprattutto in alcune categorie, come adulti con esitazione vaccinale (o i loro figli), persone in condizioni di estrema povertà, senza fissa dimora, MSM, immigrati o rifugiati, persone con un sistema immunitario compromesso o popolazioni indigene.

Il Canada si è posto i seguenti obiettivi per il 2030:

- 90% delle ragazze vaccinate entro i 15 anni di età;
- 90% delle donne sottoposte a screening (Pap-test o HPV-DNA);
- 90% delle donne con una lesione cervicale prese in carico.

Per quanto riguarda la copertura dello screening, il Canada ha deciso di scostarsi dall'obiettivo dell'OMS (70%), ritenendolo adatto ai Paesi in via di sviluppo, e porsi il coraggioso obiettivo del 90%.

Una recente metanalisi sui vaccini HPV in Canada che ha analizzato 12 studi dal 2006 al 2016 mostra un valore di copertura molto variabile tra gli stati: il valore più basso è del 12,4% in Ontario del 2015, mentre il più alto è dell'88,2% dello stesso anno in Quebec. Considerando il *gold standard* nazionale di quegli anni (85%), solo il dato del Quebec lo raggiungeva [44].

La maggior parte delle giurisdizioni hanno un programma vaccinale pubblico e gratuito, basato sia sulle strutture scolastiche che su quelle che si occupano di salute sul territorio.

Tutti i programmi sono offerti sia alle donne che agli uomini, con lo scopo di superare lo stigma che associa l'HPV (e conseguentemente il vaccino) al genere femminile e ai comportamenti sessuali. L'infezione da HPV, infatti, contraendosi per via sessuale porta con sé uno stigma negativo dovuto al giudizio morale secondo cui se si fa sesso "bene"

(es. protetto, o con un solo partner) non ci si ammala. Il Canada ha organizzato quella che definisce una campagna "femminista": un programma educativo indirizzato a maschi e femmine, fondato sulla trasmissione di messaggi positivi che promuovano il benessere sessuale anche come *empowerment* di entrambi i partner. A livello governativo si è dunque adottata una forte politica di educazione che ha coinvolto tutti gli attori della comunità, dagli operatori sanitari ai genitori, ai ragazzi, senza distinzione di genere.

In questo il Canada ha la possibilità di assumere un ruolo leader nel mondo.

Nella maggior parte delle Province canadesi, i programmi di vaccinazione sono stati programmati, messi in atto e gestiti dalle autorità locali di Sanità Pubblica (regionali o provinciali), le quali già avevano in carico le altre vaccinazioni dell'infanzia e i programmi vaccinali nei setting scolastici. Il fatto di costruire il piano vaccinale anti-HPV su expertise rodete (sia dal punto di vista logistico che manageriale) ha permesso di avere una partenza tempestiva dei programmi vaccinali su tutto il territorio nazionale.

Ad oggi i vaccini approvati in Canada sono sia il quadrivalente che il nonavalente che il bivalente, anche se a breve il quadrivalente non sarà più disponibile.

Le raccomandazioni danno come target primario i ragazzi di 9-13 anni, consigliando di iniziare il prima possibile (secondo le istanze programmatiche delle Province). Successivamente, come "programma di recupero" (*catch-up program*), sono previsti interventi organizzati in ambito scolastico per tutti i 12-13enni. A livello nazionale si consiglia di adottare una politica di estensione della gratuità senza limiti di tempo per la popolazione target ("*once eligible, always eligible*") [45].

Nel 2020, le raccomandazioni per il vaccino sono state estese anche alla fascia di popolazione maschile dai 27 ai 45 anni.

Il programma nazionale prevede la vaccinazione:

- Prima dei 9 anni se si rileva rischio di infezione da HPV (storia di abusi sessuali, o precedenti diagnosi di malattie sessualmente trasmissibili);
- Raccomandata nella fascia d'età 9-27 anni;
- Accessibile anche oltre i 27 anni per le donne, dato il secondo picco in età peri-menopausale che si osserva

nella prevalenza di infezioni da HPV (cfr. Introduzione). Tale accesso è stato ampliato al genere maschile nel 2020;

- Raccomandata agli MSM, in prima battuta nella fascia d'età 9-27, ma anche dopo i 27 anni.

Oltre al grande impegno per combattere la disuguaglianza di genere che un'infezione come quella da HPV porta con sé, il governo del Canada ha anche espressamente invitato tutti i decisori ad impegnarsi nel diffondere informazioni corrette per contrastare le ondate di disinformazione che investono il Paese incrementando l'esitazione vaccinale. I risultati positivi delle vaccinazioni, infatti, sono noti alla comunità scientifica ma spesso poco fruibili dalla popolazione generale che, invece, viene a contatto più facilmente con divulgazioni errate. È stato infatti dichiarato un forte *commitment* alla corretta comunicazione per migliorare l'adesione tanto alle campagne vaccinali che a quelle di screening.

Per quanto riguarda i programmi di screening, questi fanno capo ad autorità di Sanità Pubblica locali (provinciali o regionali) in quasi tutto il territorio canadese. Le fasi di programmazione, sovvenzione e monitoraggio sono generalmente coordinate da un'autorità provinciale. Il target di adesione allo screening prima della *Call for Action* dell'OMS era stato fissato all'80%, ma le percentuali reali variavano a seconda del territorio da un minimo del 63% (Saskatchewan) ad un massimo del 71% (Newfoundland e Labrador).

Attualmente il Canada raccomanda come test di screening il test-HPV ogni 5 anni.

L'integrazione in tutto il Paese dei registri di vaccinazione e di screening è definita come fondamentale, soprattutto in vista del raggiungimento delle coperture prefissate per il vaccino e dell'introduzione a pieno regime del test-HPV come screening: solo la creazione di database integrati tra loro renderà possibile, infatti, la corretta programmazione degli interventi di screening [45].

### L'esperienza africana

Il continente africano riveste un ruolo importantissimo per l'eliminazione dell'HPV a livello globale. Come già illustrato in precedenza, infatti, dopo l'Asia, l'Africa è il paese che registra il dato maggiore sia di incidenza che di mortalità per cancro

alla cervice. Tale rilevazione è in gran parte spiegabile dall'alta prevalenza in questo Paese dell'infezione da HIV, strettamente correlata a quella da HPV: una donna con HIV, infatti, ha un rischio 6 volte superiore di sviluppare un tumore alla cervice nel corso della sua vita, in quanto ha un rischio maggiore di contrarre HPV, una maggiore velocità di trasformazione maligna delle lesioni, una minore probabilità che le lesioni precancerose regrediscano e un elevato rischio di recidiva dopo trattamento. Su scala globale, il 5% di tutti i tumori cervicali è correlato ad infezione da HIV, ma tale percentuale sale a  $\geq 40\%$  nei Paesi ad alta prevalenza di HIV [46]. Su tutto il continente africano, l'Africa sub-sahariana soffre il *burden* più grande: in questa regione, infatti, si registra il 24,55% dei decessi mondiali per cancro alla cervice [47].

Nel 2010, nessun Paese dell'Africa aveva un programma nazionale relativo alla vaccinazione anti-HPV. Nel 2014, programmi sono stati implementati in Botswana, Lesotho, Rwanda, Sud Africa, e Seychelles. Al 2018, la copertura vaccinale più alta si è registrata in Rwanda (84%), mentre, tra le più basse, seppur in crescita, si ritrova quella del Sudafrica (8%).

Dal 2018 ad oggi, altri 29 Paesi hanno introdotto un programma nazionale di vaccinazione. In tutti i Paesi africani, si registra una variazione nettamente positiva dell'adesione con i programmi di coinvolgimento attivo della popolazione in corso, che tende a scendere una volta che il programma nazionale entra nella sua routine. Ad oggi, sono 19 i Paesi africani che non hanno (in atto o in programma) un piano di vaccinazione nazionale.

Riguardo lo screening, il Pap-test ha avuto un grandissimo successo nei Paesi industrializzati, ma globalmente nei Paesi a basso reddito la copertura della popolazione resta inadeguata. In 14 nazioni africane, al 2021, non sono ancora in atto programmi nazionali di screening [48].

Menzione a parte merita il Sudafrica, per la riorganizzazione dell'offerta dei servizi messa in atto nell'ultimo ventennio e spronata maggiormente dalla *Call for Action* [49].

Dal 2000, infatti, il Governo ha stilato delle linee guida nazionali per il cancro alla cervice, implementando da quel momento anche i servizi offerti in tal senso a livello di cure primarie. Il programma ha come scopo quello di raggiungere una copertura dello screening del 70% nell'arco di 10 anni.

In linea con le raccomandazioni dell'OMS per i Paesi in via di sviluppo [50] il programma prevede l'accesso allo screening per tutte le donne dai 30 ai 55 anni, con un intervallo di tempo tra Pap-test negativi di 10 anni. Sono previste componenti multiple del programma: da quella educativa rivolta sia ai professionisti che

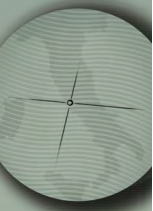
alla popolazione target, a quella organizzativa che prevede che tutte le strutture della rete di cure primarie abbiano a disposizione gli strumenti adeguati e i collegamenti con dei laboratori di citologia così come con dei centri specialistici a cui inviare le donne con riscontro di positività.

### Bibliografia

- [1] World Health Organization (WHO). Cervix Uteri fact sheets. Disponibile online: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/23-Cervix-uteri-fact-sheet.pdf>.
- [2] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394-424.
- [3] Canadian Network on HPV Prevention. Canada's role in Accelerating Global Elimination of Cervical Cancer. July 2019.
- [4] World Health Organization (WHO). Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. 2020. Disponibile online: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>.
- [5] AACR, Progress Report 2021. Disponibile online: <https://cancerprogressreport.aacr.org/progress/>
- [6] GISCI, Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma. Le 100 domande sull'HPV. 2018. Disponibile online: <https://www.gisci.it/le-100-domande-hpv>.
- [7] CDC, Pinkbook: Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases, 14th Edition, 2021 Disponibile online: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hpv.html>.
- [8] Muñoz N, Méndez F, Posso H, Molano M, van den Brule AJC, Ronderos M et al. Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. *J Infect Dis*. 2004 Dec 15;190(12):2077-87.
- [9] de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, Bosch FX. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007 Jul;7(7):453-9.
- [10] Yan Shen, Jing Xia, Huihui Li, Yang Xu and Sanping Xu. Human papillomavirus infection rate, distribution characteristics, and risk of age in pre- and postmenopausal women. *BMC Women's Health* (2021) 21:80.
- [11] Lewis RM, Markowitz LE, Gargano JW, Steinau M, Unger ER. Prevalence of Genital Human Papillomavirus Among Sexually Experienced Males and Females Aged 14-59 Years, United States, 2013-2014. *J Infect Dis*. 2018 Mar 5;217(6):869-877.
- [12] Liu G, Markowitz LE, Hariri S, Panicker G, Unger ER. Seroprevalence of 9 Human Papillomavirus Types in the United States, 2005-2006. *J Infect Dis*. 2016 Jan 15;213(2):191-8.
- [13] Plotnick M, Craig C. Should HPV Vaccination Be Offered to Mid-adult Women? *J Obstet Gynaecol Can*. 2017 May;39(5):361-365.
- [14] Muñoz N, Manalastas R, Pitisuttithum P, Tresukosol D, Monsonog J, Ault K et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2009 Jun 6;373(9679):1949-57.
- [15] García-Piñeres AJ, Hildesheim A, Herrero R, Trivett M, Williams M, Atmetlla I et al. Persistent human papillomavirus infection is associated with a generalized decrease in immune responsiveness in older women. *Cancer Res*. 2006 Nov 15;66(22):11070-6.
- [16] Ferris DG, Brown DR, Giuliano AR, Myers E, Joura EA, Garland SM et al. Prevalence, incidence, and natural history of HPV infection in adult women ages 24 to 45 participating in a vaccine trial. *Papillomavirus Res*. 2020 Dec;10:100202.
- [17] Hartwig S, Syrjänen S, Felden GD, Brotons M, Castellsagué X. Estimation of the epidemiological burden of HPV-related anogenital cancers, precancerous lesions, and genital warts in women and men in Europe, *Papillomavirus Research*, Volume 1, 2015, 2405-8521.
- [18] Hariri S, Unger ER, Schafer S, Niccolai LM, Park IU, Bloch KC et al. HPV type attribution in high-grade cervical lesions: assessing the potential benefits of vaccines in a population-based evaluation in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015 Feb;24(2):393-9.

- [19] Aro K, Nieminen P, Louvanto K, Jakobsson M, Virtanen S, Lehtinen M et al. Age-specific HPV type distribution in high-grade cervical disease in screened and unvaccinated women. *Gynecol Oncol*. 2019 Aug;154(2):354-359.
- [20] World Health Organization (WHO). World Health Assembly adopts global strategy to accelerate cervical cancer elimination. 19 agosto 2020. Disponibile online: <https://www.who.int/news/item/19-08-2020-world-health-assembly-adopts-global-strategy-to-accelerate-cervical-cancer-elimination>.
- [21] World Health Organization (WHO). WHO releases new estimates of the global burden of cervical cancer associated with HIV. Disponibile online: <https://www.who.int/news/item/16-11-2020-who-releases-new-estimates-of-the-global-burden-of-cervical-cancer-associated-with-hiv>.
- [22] Hall MT, Simms KT, Lew JB, Smith MA, Saville M, Canfell K. Projected future impact of HPV vaccination and primary HPV screening on cervical cancer rates from 2017-2035: Example from Australia. *PLOS One* Feb 14, 2018
- [23] CDC. HPV vaccination coverage among adolescents, 2007-2012, and Postlicensure Vaccine Safety Monitoring, 2006-2013 – United States Morbidity, Mortality, Weekly Report 2013;62:591. Disponibile online: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6329a3.htm>.
- [24] Japan Healthcare Info. Vaccination. Routine Vaccination for Children. Disponibile online: <https://japanhealthinfo.com/child-health-and-childcare/vaccination/> (Ultimo accesso 18 marzo 2022).
- [25] World Health Organization (WHO). Global Vaccination Safety. Safety of HPV vaccination. Disponibile online: <https://www.who.int/groups/global-advisory-committee-on-vaccine-safety/topics/human-papillomavirus-vaccines/safety> (Ultimo accesso 18 marzo 2022).
- [26] EMA. HPV vaccines: EMA confirms evidence does not support that they cause CRPS or POTS. 12 January 2016. Disponibile online: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/hpv-vaccines-article-20-procedure-ema-confirms-evidence-does-not-support-they-cause-crps-pots\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/hpv-vaccines-article-20-procedure-ema-confirms-evidence-does-not-support-they-cause-crps-pots_en.pdf).
- [27] Ueda Y, Yagi A, Nakayama T, Hirai K, Ikeda S, Sekine M et al. Dynamic changes in Japan's prevalence of abnormal findings in cervical cervical cytology depending on birth year. *Sci Rep*. 2018 Apr 4;8(1):5612.
- [28] Iwata, S., Okada, K., & Kawana, K. Consensus statement from 17 relevant Japanese academic societies on the promotion of the human papillomavirus vaccine. *Vaccine*, 2017; 35(18), 2291-2292.
- [29] Larson, Heidi J. Japan's HPV vaccine crisis: act now to avert cervical cancer cases and deaths. *The Lancet Public Health* 5.4 (2020): e184-e185.
- [30] Simms, K. T., Hanley, S. J., Smith, M. A., Keane, A., & Canfell, K. Impact of HPV vaccine hesitancy on cervical cancer in Japan: a modelling study. *The Lancet Public Health*. 2020; 5(4), e223-e234.
- [31] Arbyn M, Smith SB, Temin S, Sultana F, Castle P, on behalf of the Collaboration on Self-Samplig and HPV Testing. Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self-samples: updated meta-analyses. *British Medical Journal* 2018; 363:k4823.
- [32] Pedersen HN, Smith LW, Racey CS, Cook D, Krajdén M, van Niekerk D, Ogilvie GS. Implementation considerations using HPV self-collection to reach women under-screened for cervical cancer in high-income settings. *Current Oncology* 2018; 25(1):e4-7.
- [33] World Health Organization (WHO). WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention, 2013. Disponibile online: [https://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/screening\\_and\\_treatment\\_of\\_precancerous\\_lesions/en/](https://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/screening_and_treatment_of_precancerous_lesions/en/).
- [34] World Health Organization (WHO). WHO Position Paper on Vaccines against Human Papillomavirus (HPV). May 2017.
- [35] Patel C, Brotherton JM, Pillsbury A, Jayasinghe S, Donovan B, Macartney K, Marshall H. The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent?. *Eurosurveillance* 23.41 (2018): 1700737.
- [36] Australian technical advisory group on immunisation (ATAGI). Clinical advice. Introduction of gardasil® 9 in a 2-dose schedule under the school-based national immunisation program (NIP). December 2017. Disponibile su: <https://www.health.gov.au/sites/default/files/atagi-advice-gardasil-9-in-the-school-based-nip-atagi-advice-gardasil-9-in-the-school-based-nip.pdf>.
- [37] Australian Government Department of Health. National Immunization Program Schedule. July 2020. Disponibile online: <https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2020/09/national-immunisation-program-schedule-for-all-people.pdf>.
- [38] Muñoz-Quiles C, Díez-Domingo J, Acedo L, Sánchez-Alonso V, Villanueva RJ. On the Elimination of Infections Related to Oncogenic Human Papillomavirus: An Approach Using a Computational Network Model. *Viruses* 13.5 (2021): 906.
- [39] Cancer Council Australia Cervical Cancer Screening Guidelines Working Party. National cervical





- screening program: guidelines for the management of screen-detected abnormalities, screening in specific populations and investigation of abnormal vaginal bleeding. Dec 4, 2017. Disponibile online: <https://www.cancer.org.au/clinical-guidelines/cervical-cancer-screening>.
- [40] Obermair HM, Dodd RH, Bonner C, Jansen J, McCaffery K. It has saved thousands of lives, so why change it? Content analysis of objections to cervical screening programme changes in Australia. *BMJ Open*. 2018 Feb 13;8(2):e019171.
- [41] Australian Institute of Health and Welfare. Analysis of Cancer Outcomes and Screening Behaviour for National Cancer Screening Programs in Australia Cancer Series No. 111). Canberra, 2018. Disponibile online: <https://www.aihw.gov.au/reports/cancer-screening/cancer-outcomes-screening-behaviour-programs/summary>.
- [42] NHMRC Centre of Research Excellence in Cervical Cancer Control. Cervical Cancer Elimination Progress Report: Australia's progress towards the elimination of cervical cancer as a public health problem. 2021. Disponibile online: <https://www.cervicalcancercontrol.org.au/wp-content/uploads/2021/03/2021-C4-CRE-Elim-Report.pdf>.
- [43] Habbous S, Chu KP, Lau H, Schorr M, Belayneh M, Ha MN et al. Human papillomavirus in oropharyngeal cancer in Canada: analysis of 5 comprehensive cancer centres using multiple imputation. *CMAJ*. 2017 Aug 14;189(32):E1030-E1040.
- [44] Bird Y, Obidiya O, Mahmood R, Nwankwo C, Moraros J. Human Papillomavirus Vaccination Uptake in Canada: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Prev Med*. 2017 Sep 14;8:71.
- [45] Government of Canada. Human papillomavirus vaccine: Canadian Immunization Guide for health professionals. Disponibile online: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-9-human-papillomavirus-vaccine.html>. (Ultimo accesso 18 marzo 2022).
- [46] Stelzle D, Tanaka LF, Lee KK, Khalil AI, Baussano I, Shah ASV et al. Estimates of the global burden of cervical cancer associated with HIV. *Lancet Glob Health* 2020; published online Nov 16.
- [47] Ngcobo N, Jaca A, Iwu-Jaja CJ, Mavundza E. Reflection: burden of cervical cancer in Sub-Saharan Africa and progress with HPV vaccination. *Current Opinion in Immunology* 71 (2021): 21-26.
- [48] Asempah, Eric. Cervical Cancer Prevalence in sub-Saharan Africa and HPV Vaccination Policy: A Public Health Grand Challenge?. *J Cancer Immunol*. 2021. Vol 3 Issue 2:87-97.
- [49] Department of Health, Pretoria. National guideline for cervical cancer screening program, November 2000. Disponibile online: <https://screening.iarc.fr/doc/SAcervical-cancer.pdf>.
- [50] Miller A. Cervical Cancer Screening Programmes. Geneva: World Health Organization, 1992.



# Panorama europeo

## A. BURDEN OF DISEASE

Ogni anno, l'HPV è responsabile di oltre 87.000 casi totali di malattia nell'intera Regione Europea dell'OMS [1-3]. Il coinvolgimento del sesso maschile riguarda il 20-30% dei casi, come riportato anche nello studio di *Hartwing et al.* [4].

I nuovi casi di cancro cervicale diagnosticati, annualmente, nella Regione Europea corrispondono a circa 61.072, rappresentando la nona causa di cancro femminile e il secondo tumore più comune nelle donne di età 15-44 anni [5].

I tassi di incidenza standardizzati per età, in particolare, sono diversi a seconda del Paese considerato, variando, nel 2018, da poco meno di 5/100.000 donne-anno a Malta (3,5/100.000), in Svizzera (3,8/100.000) e in Finlandia (4,7/100.000) a valori superiori a 20/100.000 donne-anno in Lettonia (25/100.000), Bosnia Erzegovina (23,9/100.000), Estonia (22,5/100.000), Moldavia (21,4/100.000), Serbia (20,3/100.000) e Bulgaria (20,3 /100.000) [6].

Le differenze risultano ancora più evidenti se si considera il trend crescente nella zona dell'Europa orientale. Si stimano, infatti, tassi di incidenza di malattia e mortalità standardizzati per età, rispettivamente, di <10/100.000 e <3/100.000 in Europa settentrionale, meridionale ed occidentale, che salgono invece a valori di 16/100.000 e 6/100.000 nell'Europa centro-orientale.

Nei 28 Stati membri dell'Unione Europea (UE), considerando ancora il Regno Unito, i tassi medi di incidenza e mortalità standardizzati per età sono, rispettivamente, di 10,0 e 3,1 per 100.000 donne-anno [1,6].

Mediante i programmi di screening, ogni anno, diagnosticano 263.227-503.010 casi di lesioni precancerose di tipo CIN-2 (Neoplasia Intraepiteliale Cervicale -2) o di grado superiore. I tassi di incidenza di altri tumori anogenitali correlati all'HPV sono invece molto inferiori, circa 14.700 casi ogni anno, con 5.400 casi diagnosticati negli uomini (circa il 50% riguardanti la regione anale e l'altro 50% la zona peniena) e 9.300 nelle donne (circa

4.200 nella regione anale e 5.100 tra vulva e vagina) [1,7].

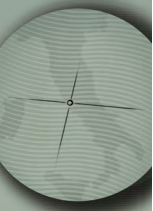
Nell'ultimo decennio è stata inoltre osservata una tendenza crescente dell'incidenza di tumori testa-collo HPV-positivi, in concomitanza con una riduzione generale del consumo di tabacco. Tale incremento ha riguardato in particolare i tumori orofaringei HPV-correlati tra giovani uomini del nord Europa, principalmente causati da HPV di tipo 16, il più cancerogeno e anche il più diffuso a livello europeo [1,7].

A sottolineare ancor di più l'importanza della prevenzione in entrambi i sessi per i tumori HPV-correlati, anche le ultime Linee guida della *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) [8], pubblicate nel luglio 2021, evidenziano la correlazione tra cause di infertilità maschile ad eziologia sconosciuta e positività all'infezione.

Il rischio di trasmissione dell'HPV per via sessuale aumenta con il numero di partner e l'uso del preservativo, sebbene ne riduca il rischio, non la previene completamente a causa della possibilità di infezione mediante contatto stretto della pelle. Sono in corso, dunque, numerosi studi finalizzati a valutare l'effetto della vaccinazione anti-HPV sul potenziale riproduttivo dei giovani adolescenti (maschi e femmine) e come tale vaccinazione negli uomini HPV-positivi possa aumentare i tassi di gravidanza mediante concepimento naturale e ridurre i tassi di aborto spontaneo [8].

Per eliminare le patologie HPV-correlate è dunque necessario utilizzare tutti i mezzi a disposizione, puntando sull'innovazione tecnologica a favore di interventi efficaci e *best practices* [9]. Sebbene il Consiglio Europeo fornisca raccomandazioni precise ed obiettivi target da raggiungere, spetta ai singoli Stati la decisione circa la tipologia e la modalità di attuazione dei programmi di vaccinazione e di screening, sia a livello nazionale sia regionale, creando sistemi ed offerte disomogenee tra loro [10].

La pandemia COVID-19, inoltre, ha inevitabilmente interrotto le attività di prevenzione ma è necessaria un'azione tempestiva affinché ciò non rappresenti un



ostacolo al raggiungimento di tali obiettivi, partendo dal coinvolgimento delle donne ad alto rischio e incentivando politiche sanitarie efficaci, anche in termini di costi [6].

## B. POLICIES EUROPEE

La *Call to action* promossa dall'OMS è stata pienamente accolta dall'*European Cancer Organization* (ECCO), con l'ambizioso intento di eliminare i tumori HPV correlati entro l'anno 2030 [1].

In particolare, la strategia globale per l'eliminazione del cancro cervicale, proposta dall'OMS, prevede che tutti i Paesi lavorino per raggiungere un'incidenza del tumore <4 su 100.000 donne e i seguenti obiettivi target: 90% della copertura vaccinale anti-HPV, 70% di copertura dello screening per il cancro della cervice uterina e il 90% di trattamento adeguato e follow-up programmati per le donne affette da tumore.

Il piano di intervento sviluppato dall'Europa si basa su quattro pilastri fondamentali:

- prevenzione attraverso programmi di vaccinazione universale;
- screening precoci attraverso HPV-DNA test;
- migliori trattamenti;
- aumento della sensibilizzazione ed educazione sul tema dei tumori HPV correlati.

Anche il "Piano europeo di lotta contro il cancro", presentato dalla Commissione Europea nel febbraio 2021, rappresenta un punto cruciale del lavoro dell'UE della Salute (EU4Health).

In particolare, il primo impegno del Piano europeo è quello di utilizzare tutti i fondi dedicati e altri strumenti di finanziamento per sostenere gli sforzi degli Stati Membri nell'estensione della vaccinazione, con l'obiettivo di raggiungere almeno il 90% della popolazione femminile target dell'UE ed aumentare significativamente la vaccinazione dei ragazzi entro il 2030, in modo da eliminare il cancro cervicale ed altri tumori causati da HPV [2,11].

Il secondo impegno mira, invece, a creare un nuovo programma di screening del cancro sostenuto dall'UE, così da garantire, entro il 2025, una copertura del 90% della popolazione eleggibile per lo screening del cancro della cervice uterina. Il programma, sostenuto da finanziamenti dedicati, si

concentra sull'implementazione di tre punti chiave: accesso, qualità e diagnostica.

Grande attenzione è rivolta infine alle disuguaglianze europee nell'accesso e nelle cure, migliorando l'alfabetizzazione sanitaria sui rischi e sulla prevenzione del cancro e contrastando la disinformazione [11]. Nonostante le direttive internazionali ed europee, saranno, tuttavia, le azioni e le politiche di ciascuno Stato membro a svolgere un ruolo fondamentale nel raggiungimento di tali obiettivi, superando le disuguaglianze e le disomogeneità ancora esistenti tra i Paesi ed unendosi nel raggiungimento dell'obiettivo globale di eliminazione del cancro cervicale e degli altri tumori HPV-correlati.

## Programmi vaccinali

I vaccini autorizzati in Europa, attualmente, sono tre: il vaccino bivalente, il vaccino quadrivalente e il vaccino nonavalente [7].

La loro somministrazione è approvata a partire dall'età di 9 anni, con un programma raccomandato di due dosi (0-6 mesi) fino ai 14 anni per il bivalente e il nonavalente e fino all'età di 13 anni per il quadrivalente. Negli individui di età maggiore, invece, sono previste 3 dosi a 0, 1 (o 2) e 6 mesi [7].

L'effetto della vaccinazione anti-HPV sull'incidenza del cancro ad esso correlato è molto significativo.

Dall'approvazione del primo vaccino, nel 2006, sono stati pubblicati numerosi dati riguardanti la sua efficacia e l'impatto sulla popolazione contro l'infezione da HPV, i condilomi anogenitali e le lesioni cervicali di alto grado (CIN2+).

Uno studio statunitense, analizzando i dati raccolti nel registro tumori nel periodo 1999-2017, dopo introduzione del vaccino, ha mostrato una diminuzione dei tassi di incidenza del cancro cervicale. In particolar modo, nella fascia di età compresa tra 15-20 anni, si è registrata una riduzione annua del 4,1% dei casi di adenocarcinoma nell'intero periodo considerato e del 22,5% a partire dall'anno 2011, per i casi annui di carcinoma squamocellulare [12].

Anche lo studio di Lei et al. mostra una riduzione dell'incidenza cumulativa di cancro cervicale invasivo nelle donne svedesi entro i 30 anni di età, con valori pari a 94 casi ogni 100.000 tra la popolazione non vaccinata e a 47



casi ogni 100.000 tra le vaccinate [13].

Uno studio condotto su larga scala in Scozia [14], invece, ha rilevato che le donne vaccinate e nate negli anni 1995-1996, rispetto a quelle non vaccinate nate nel 1988, mostrano una riduzione di quasi il 90% delle lesioni precancerose cervicali di grado CIN 3 o avanzato, una riduzione quasi equivalente nel grado CIN 2 e una riduzione di quasi l'80% dei casi di CIN 1, così come una riduzione dei casi di condilomi anogenitali [1,15]. Nel 2019, l'aggiornamento di una metanalisi pubblicata per la prima volta nel 2015 da *Drolet et al.* [16], ha dimostrato, soprattutto nei casi di elevate coperture vaccinali, una protezione importante non solo in individui vaccinati ma anche in individui non vaccinati, grazie al raggiungimento di una immunità di gregge, anche nei confronti dei tipi di virus non inclusi nei vaccini ad oggi disponibili [17]. È stata inoltre documentata una riduzione dell'83% della prevalenza di HPV 16 e 18 nelle ragazze di età compresa tra 13 e 19 anni, con una copertura vaccinale di almeno il 50% ed una riduzione del 54% della prevalenza di HPV 31, 33 e 45 nelle ragazze della stessa età, con un effetto protettivo anche per le donne di età compresa tra 20-39 anni e per gli uomini di età <20 anni [17].

A livello europeo, riduzioni analoghe sono documentate in Belgio, Finlandia, Francia, Germania, Paesi Bassi, Spagna, Svezia e Regno Unito, ma anche in Danimarca e in Italia per quanto riguarda le lesioni precancerose e i condilomi anogenitali [7,14,17,18].

Secondo i dati dell'*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), circa il 50% dei Paesi ha introdotto il vaccino anti-HPV nei programmi di immunizzazione nazionale già nei tre anni successivi all'autorizzazione vaccinale da parte della Commissione Europea, negli anni 2006-2007, con il successivo coinvolgimento, nel 2018, di tutti i Paesi dell'Unione Europea [7].

In tutta l'UE28, il vaccino per l'HPV, insieme all'anti-pneumococcico e all'anti-rotavirus, ha rappresentato uno dei vaccini su cui si è puntato maggiormente in termini di distribuzione ed estensione dell'offerta [19]. La maggior parte dei programmi vaccinali si rivolge alle ragazze preadolescenti, di età compresa tra 9-14 anni, con campagne organizzate nei *setting* scolastici o con il coinvolgimento dei medici di assistenza primaria. Tuttavia, le campagne vaccinali rivolte esclusivamente alle donne non garantiscono

una protezione efficace anche agli uomini [1].

Nell'ambito dell'UE, quasi tutti i Paesi garantiscono gratuitamente tale vaccinazione nei loro programmi nazionali. Tuttavia, sebbene, l'Europa, nel complesso, vanta i sistemi sanitari più avanzati, l'attuazione dei programmi HPV è notevolmente differenziato tra i diversi Paesi, a causa delle differenze nella volontà politica e nella disponibilità di fondi [20].

In Polonia, tuttavia, la vaccinazione anti-HPV è disponibile, a pagamento, nei centri di assistenza sanitaria di base. Fanno eccezione solo alcuni governi polacchi che hanno invece deciso di introdurla e autofinanziarla [1,7].

Diventa sempre più indispensabile, dunque, espandere e diffondere un approccio "*gender neutral*" [21].

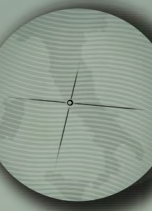
Una campagna vaccinale universale, infatti, rappresenta un'importante azione di Sanità Pubblica, oltre che per un'equa condivisione dell'onere di ridurre il rischio di malattie correlate all'HPV, essendo entrambi i sessi responsabili della sua trasmissione, anche per un equo accesso ai benefici diretti del vaccino [6].

Attualmente, i paesi che prevedono ed offrono la vaccinazione anche alla popolazione maschile sono 11: Austria, Croazia, Repubblica Ceca, Danimarca, Germania, Irlanda, Italia, Liechtenstein, i Paesi Bassi, Svezia e Regno Unito [6].

Inoltre, alcuni paesi, tra cui Italia, Francia e Regno Unito hanno introdotto programmi di vaccinazione rivolti a uomini che hanno rapporti sessuali con altri uomini (MSM) e ad altri gruppi ad alto rischio. Sebbene tali iniziative siano ancora caratterizzate da livelli di adesione relativamente bassi e i loro destinatari abbiano generalmente un'età in cui è altamente probabile che siano già stati esposti all'infezione, esse possono svolgere un ruolo preventivo importante, in attesa che i programmi di vaccinazione HPV attualmente erogati agli adolescenti proteggano gli adulti a rischio più elevato [7, 22, 23].

Un aspetto interessante delle campagne di vaccinazione anti-HPV riguarda l'organizzazione di programmi di recupero, anche definiti di *catch-up*, come avviene in Austria, Belgio, Danimarca, Francia, Germania, Grecia, Liechtenstein, Norvegia, Svezia e Regno Unito [7].

La tendenza più frequente tra gli Stati europei, infatti, è la vaccinazione delle ragazze, e talvolta ragazzi, di età compresa tra 11-14 anni, ma alcuni paesi, come Austria, Danimarca, Paesi Bassi e Regno Unito offrono



piani di catch-up anche fino a 18 anni o oltre, come accade ad esempio in Francia e in Liechtenstein [7,8].

Ciò che differenzia questi paesi, inoltre, sono gli aspetti economici che regolamentano i programmi vaccinali. Ad esempio, Belgio e Francia hanno optato per rimborsi parziali e programmi opportunistici mentre altri, come nelle regioni spagnole, hanno preferito il finanziamento pubblico totale. Tuttavia, i programmi e i calendari vaccinali rappresentano una questione in continua evoluzione [7, 10].

Le coperture vaccinali variano a seconda dei diversi Paesi dell'UE e anche all'interno dei Paesi stessi e ancora pochi raggiungono l'obiettivo target di vaccinazione. In alcuni Paesi, come Bulgaria, Francia e Grecia, le coperture sono ancora particolarmente basse [1].

Considerando i dati aggiornati al 2018, si stima che nell'Europa occidentale e meridionale circa un terzo delle donne eleggibili abbia completato l'intero ciclo di vaccinazione contro l'HPV. Nell'Europa orientale, invece, la proporzione è solo un quinto. Tuttavia, nel Nord Europa, la regione con le migliori prestazioni, sono state vaccinate circa due terzi delle donne [1,7].

Lo studio di *Falcaro et al.* [24] rappresenta uno dei primi lavori sul programma di vaccinazione del Regno Unito e il primo in assoluto ad analizzare l'efficacia sul campo del vaccino bivalente per il cancro della cervice uterina. Esaminando tutti i tumori cervicali diagnosticati in Inghilterra, in donne di età compresa tra 20-64 anni, dal gennaio 2006 al giugno 2019, il lavoro ha dimostrato una riduzione dell'incidenza del cancro della cervice uterina del 34% (95% CI 25-41) per le donne vaccinate all'età 16-18 anni, del 62% per coloro vaccinate a 14-16 anni e dell'87% per le donne vaccinate tra i 12-13 anni, rispetto alla coorte di riferimento non vaccinata. Per quanto riguarda la riduzione dell'incidenza di neoplasia intraepiteliale cervicale (CIN3) nelle giovani donne dopo l'introduzione dell'immunizzazione HPV, questa è risultata del 39% (95% CI 36-41) per le vaccinate all'età di 16-18 anni, del 75% per le immunizzate all'età di 14-16 anni e del 97% per le donne vaccinate tra i 12-13 anni [24].

Lo studio dimostra, dunque, che i programmi nazionali di immunizzazione HPV possono portare a una sostanziale riduzione dell'incidenza del cancro del collo dell'utero, soprattutto quando la copertura vaccinale è elevata e il vaccino viene offerto alle donne

in giovane età, ossia quando il rischio di aver contratto l'infezione è ancora molto ridotto [24].

## Programmi di Screening

La diffusione dei programmi di screening è molto variabile a livello europeo e i fattori che ne influenzano l'attuazione sono spesso legati a quantità di fondi sanitari disponibili, organizzazione sanitaria ed economica preesistente e percezione del rischio da parte dei cittadini [23]. Nel 2016, attraverso un'indagine, è stato stimato che circa 22 Stati dell'UE stavano implementando ed organizzando un programma di screening del cancro cervicale sulla popolazione, per poi risultare completo solo in 9 su 28 Stati Membri: Danimarca, Estonia, Finlandia, Lettonia, Polonia, Slovenia, Svezia, Paesi Bassi e Regno Unito [1,25].

I tassi di adesione ai programmi di screening riportati nel 2018 variano da oltre il 70% in alcuni Stati membri a circa il 30% in altri [1].

Lo screening basato sulla citologia ha rappresentato per decenni un caposaldo nella prevenzione del cancro cervicale.

Più di recente, il test HPV rappresenta il metodo più efficace e accurato di screening del cancro cervicale e man mano si sta diffondendo in un numero crescente di Paesi, sebbene non sia ancora utilizzato su scala universale [1,7].

Tale test, infatti, risulta più sensibile della citologia per la rilevazione di lesioni precancerose e di cancro nelle fasi iniziali, dotato di una maggiore accuratezza ed obiettività, meno variabile della citologia, richiedendo un minor grado di formazione, con una migliore riproducibilità ed una maggiore possibilità di autocampionamento [26].

Finlandia, Germania, Italia, Paesi Bassi, Svezia e Regno Unito, in Europa, hanno iniziato a implementare o comunque a pianificare l'impiego di tale esame a livello regionale o nazionale [1,27].

I Paesi Bassi sono attualmente il Paese europeo in fase più avanzata nell'implementazione del programma di screening e nel passaggio all'impiego dell'HPV-DNA test. Da gennaio 2017, infatti, il programma interessa tutte le donne di età compresa tra 30-60 anni (fino a 65 anni per le donne risultate positive all'ultimo screening), ogni 5 anni fino al raggiungimento dei 40 anni e successivamente ogni 10 anni; sono invitate anche le donne di

45-55 anni che hanno saltato lo screening nei 5 anni precedenti o che sono risultate positive all'ultimo test [26].

Anche in Svezia lo screening citologico viene eseguito tra le donne di età compresa tra 23-29 anni, seguito dall'HPV-DNA test nelle donne di età compresa tra 30-64 anni, a intervalli di 3 anni fino all'età di 49 anni e successivamente ogni 7 anni [26].

In altri Paesi, invece, il programma si trova ancora in una fase pilota e di graduale implementazione, come in Francia, Polonia e Portogallo [1].

Nel tentativo di aumentare la copertura, oltre alle campagne educative e informative e ai solleciti per i programmi di screening, molti Paesi stanno inoltre implementando l'auto-campionamento che, sebbene debba fare i conti con possibili potenziali rischi di tassi inferiori di follow-up da parte delle pazienti e di altri fattori, anche di natura psicologica, è già stato considerato parte integrante del programmi di prevenzione secondaria nei Paesi Bassi e nella Regione della capitale della Danimarca [1].

### L'esperienza svedese

La Svezia, secondo l'ultimo aggiornamento del "The Catalan Institute of Oncology (ICO) and the International Agency for Research on Cancer (IARC) Information Centre on HPV and Cancer" del 2018, conta una popolazione di 4,07 milioni di donne di età  $\geq 15$  anni, con circa 558 nuove diagnosi di cancro cervicale e 222 morti ogni anno [20]. Il cancro cervicale si classifica come l'undicesimo cancro più frequente tra le donne in Svezia e come il terzo tumore più frequente nelle donne tra 15-44 anni [27,28].

Dopo l'approvazione del 2006, nel maggio 2007 la vaccinazione anti-HPV è stata inclusa nel programma di vaccinazione nazionale gratuito rivolto a tutte le ragazze nate dal 1999 in poi. Tuttavia, l'avvio della campagna vaccinale si è registrato solo a partire dal 2012, nel setting scolastico, per le ragazze di 10-12 anni e nello stesso anno sono stati implementati anche programmi di catch-up, ancora oggi attivi, per le ragazze di età  $< 18$  anni e fino ai 26 anni con gratuità variabili a seconda della regione [7,29,30].

Il programma di screening citologico a livello nazionale ebbe inizio nel 1973, ciò nonostante il cancro cervicale ha continuato a registrare aumenti di incidenza, in particolare

nei periodi 2002-2013 e 2014-2015 [28].

Dopo l'ultimo aggiornamento del *National Board of Health and Welfare* nazionale, con nuove linee guida adottate nel gennaio 2017, la Svezia, insieme ai Paesi Bassi, all'Italia e alla Norvegia, ha iniziato ad introdurre anche il test HPV.

A partire dal 2017, infatti, la Svezia è in una fase di piena implementazione di tali programmi, registrando, nel maggio 2019, già 12 delle 21 regioni attive in tal senso [28,29].

Attualmente lo screening citologico viene eseguito sulle donne di età compresa tra 23-29 anni, seguito, dai 30-69 anni, dal test HPV, a intervalli di 3 anni fino a 49 anni e successivamente a intervalli di 7 anni [28,29,30].

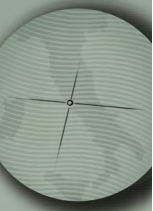
Dall'autunno 2020, il programma di vaccinazione copre entrambi i sessi, facendo rientrare la Svezia tra gli 11 Paesi al momento attenti alla vaccinazione *gender neutral* [1,28,30]. È in corso un primo studio, che valuterà, nell'arco temporale 2020-2025, la modalità di implementazione e di risposta della campagna universale svedese e gli eventuali problemi ad essa connessi [31].

La somministrazione prevede due dosi di vaccino, a distanza di sei mesi, per gli adolescenti  $< 14$  anni e tre dosi dopo i 14 anni (0, 1-2 e 6 mesi). La vaccinazione è gratuita e di solito somministrata in quinta elementare [30].

Lo studio di *Lei et al.* mostra i dati dell'impatto positivo della vaccinazione anti-HPV contro il cancro cervicale invasivo a livello di popolazione: l'incidenza cumulativa nelle donne entro i 30 anni di età corrisponde a 94 casi ogni 100.000 tra la popolazione non vaccinata e a 47 casi ogni 100.000 tra le vaccinate. In quest'ultimo gruppo, inoltre, la vaccinazione precoce si dimostra maggiormente efficace: l'incidenza cumulativa ai 30 anni è di 54 casi ogni 100.000 persone nelle donne che hanno effettuato la vaccinazione dopo i 17anni e di 4 casi ogni 100.000, all'età di 28 anni, nella popolazione femminile vaccinatasi prima dei 17 anni [13].

### L'esperienza danese

La Danimarca, secondo l'ultimo aggiornamento del "The Catalan Institute of Oncology (ICO) and the International Agency for Research on Cancer (IARC) Information Centre on HPV and Cancer" del 2018, conta una popolazione di 2,39 milioni di donne di età  $\geq 15$  anni [32].



Ogni anno sono circa 415 le donne a cui viene diagnosticato il cancro cervicale e 131 le morti da esso derivate [32].

Il cancro cervicale rappresenta la terza neoplasia più frequente tra le donne di 15-44 anni.

Nell'ottobre 2008, il vaccino anti-HPV è stato introdotto nel Programma di vaccinazione infantile danese, gratuito per i cittadini e a spese dello Stato, per le ragazze di età compresa tra 13-15 anni e nate nel periodo 1993-1995. Dal gennaio 2009 la vaccinazione è stata offerta alle ragazze di 12 anni impiegando il vaccino quadrivalente fino al 2015, il vaccino bivalente fino al 2017, e il nonavalente successivamente [33,34].

È stato inoltre previsto un programma di catch-up, da ottobre 2008 a dicembre 2010, per le ragazze nate dal 1993 al 1995, e da settembre 2012 a dicembre 2013 per le donne nate dal 1985 al 1992 [33,34].

Dal gennaio 2014 al 21 dicembre 2015, invece, la vaccinazione anti-HPV è stata offerta a tutte le donne nate tra il 1993 e il 1997, mentre, nel periodo febbraio- dicembre 2018, tutti i ragazzi appartenenti alla categoria MSM di età compresa tra 15-20 anni, hanno potuto ricevere gratuitamente il vaccino [7, 33, 34].

A partire dal 2019, infatti, la Danimarca, insieme ad altri 10 Paesi, offre la vaccinazione anti-HPV a ragazzi di entrambi i sessi [1].

La Danimarca ha registrato un rischio di cancro cervicale maggiore rispetto al resto dell'Occidente, anche per una bassa partecipazione dei cittadini ai programmi di screening.

Dopo l'introduzione del programma vaccinale per l'HPV, la copertura con prima dose per le donne nate tra il 1997-2000 ha mostrato un valore costante intorno al 90% con valori dell'80% per l'intero ciclo [33,34,35].

Tuttavia, a partire dal 2014, ha iniziato a registrarsi un calo della copertura vaccinale contro l'HPV, con una drastica riduzione da circa il 90% nelle coorti precedenti a meno del 40%. Il motivo è stato legato a dubbi e problemi di sicurezza riguardanti il vaccino,

diffusosi principalmente attraverso *mass media* e giornali e da cui sono derivati veri e propri casi mediatici che hanno contribuito ad accrescere la sfiducia nel vaccino e al rinvio delle vaccinazioni [33,34,35,36].

Numerose, dal 2016, sono state le strategie adottate dal Governo danese e dalle autorità e società scientifiche per implementare l'informazione su tale patologia e sensibilizzare sull'importanza delle campagne di screening e vaccinali, come quella lanciata dalla *Danish Cancer Society* e dall'Associazione medica danese dal nome "Stop HPV, Stop Cervical Cancer" che ha notevolmente contribuito alla ripresa di un trend positivo, già a partire dall'anno successivo, con circa 31.000 ragazze che hanno aderito al programma di vaccinazione contro l'HPV rispetto a poco più di 15.000 nel 2016 [37].

Lo screening cervicale con esame citologico, in Danimarca, è iniziato alla fine degli anni '60. Dal 2012, lo screening è stato offerto ogni tre anni alle donne di età compresa tra 23-49 anni e ogni cinque anni alle donne di età compresa tra 50-65 anni [35].

Attualmente esso è rivolto alla popolazione femminile di età compresa tra 23 e 65 anni [7,26].

Le linee guida emesse dalla Commissione dell'Autorità sanitaria nazionale danese nel 2018 hanno incluso la possibilità di utilizzare la citologia ogni 3 anni per lo screening delle donne di età compresa tra 23-29 anni, il test HPV in sostituzione della citologia in almeno il 50% di tutte le donne di età compresa tra 30-59 anni, e unicamente il test HPV nelle donne di età compresa tra 60-65 anni [26].

Nel 2014, la Regione Centrale della Danimarca ha introdotto il test HPV come metodo di screening primario per le donne di età compresa tra 60-65, consentendo di terminare il programma a tutte le donne HPV-negative [26].

Attualmente, il Paese è in piena fase di implementazione del programma di screening, avendo introdotto in alcune regioni anche metodiche di autocampionamento [1].

## Bibliografia

- [1] ECCO. Eliminating HPV-CausedCancers& Diseasesin Europe, Dec 2019. Disponibile online: <https://www.europeancancer.org/resources/51:eliminating-hpv-caused-cancers-and-diseases-in-europe-case-for-action.html>.

[europeancancer.org/resources/51:eliminating-hpv-caused-cancers-and-diseases-in-europe-case-for-action.html](https://www.europeancancer.org/resources/51:eliminating-hpv-caused-cancers-and-diseases-in-europe-case-for-action.html).



- [2] European Commission. Communication from the Commission to the European Parliament and the Council. Europe's Beating Cancer Plan. Feb 2021. Disponibile online: [https://ec.europa.eu/health/system/files/2022-02/eu\\_cancer-plan\\_en\\_0.pdf](https://ec.europa.eu/health/system/files/2022-02/eu_cancer-plan_en_0.pdf).
- [3] de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer*. 2017 Aug 15;141(4):664-670.
- [4] Hartwig S, St Guily JL, Dominiak-Felden G, Alemany L, de Sanjosé S, Estimation of the overall burden of cancers, precancerous lesions, and genital warts attributable to 9-valent HPV vaccine types in women and men in Europe. *Infectious Agents and Cancer* 2017;12:19.
- [5] HPV Information Centre. Human Papillomavirus and Related Diseases Report. Europe. Version posted at [www.hpvcentre.net](http://www.hpvcentre.net) on 17 June 2019. Disponibile online: <https://hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>.
- [6] Arbyn M, Gultekin M, Morice P, Nieminen P, Cruickshank M, Poortmans P et al. The European response to the WHO call to eliminate cervical cancer as a public health problem. *Int J Cancer*. 2021;148(2):277-284.
- [7] European Centre for Disease Prevention and Control. Public consultation on draft guidance for introduction of HPV vaccines in EU countries: focus on 9-valent HPV vaccine and vaccination of boys and people living with HIV. Stockholm: ECDC; 2019.
- [8] Guideline Group on Viral infection/disease. ESHRE guideline: medically assisted reproduction in patients with a viral infection/disease, *Human Reproduction Open*, Volume 2021, Issue 4, 2021. Disponibile online: <https://academic.oup.com/hropen/article/2021/4/hoab037/6409864>.
- [9] Calabrò GE, Ricciardi W. Verso un mondo HPV free: strategie internazionali, da implementare a livello nazionale, per l'eliminazione del cancro cervicale. Da: *I Numeri del Cancro in Italia*. AIOM 2021. Disponibile online: [https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2021/10/2021\\_NumeriCancro\\_web.pdf](https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2021/10/2021_NumeriCancro_web.pdf).
- [10] Lorente, R., Antonanzas, F. On vaccination programs in the EU Member States: the case of the human papilloma virus. *Eur J Health Econ* 18, 80-803 (2017).
- [11] Baker P, Kelly D, Medeiros R, Morrissey M, Price R. Eliminating HPV-caused cancers in Europe: Achieving the possible. *Journal of Cancer Policy*. 2021; 28, 100280.
- [12] Mix JM, Van Dyne EA, Saraiya M, Hollowell BD, Thomas CC. Assessing Impact of HPV Vaccination on Cervical Cancer Incidence among Women Aged 15-29 Years in the United States, 1999-2017: An Ecologic Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2021;30(1):30-37.
- [13] Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Oct 1;383(14):1340-1348.
- [14] Palmer T, Wallace L, Pollock KG, Cuschieri K, Robertson C, Kavanagh K, Cruickshank M. Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12-13 in Scotland: retrospective population study *BMJ* 2019; 365:l1161.
- [15] Wangu Z, Hsu KK. Impact of HPV vaccination on anogenital warts and respiratory papillomatosis. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. 2016;12(6):1357-62.
- [16] Drolet M, Benard E, Boily MC, Ali H, Baandrup L, Bauer H, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(5):565-80.
- [17] Drolet M, Benard E, Perez N, Brisson M, Group HPVVIS. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2019;394(10197):497-509.
- [18] Purrinos-Hermida MJ, Santiago-Perez MI, Trevino M, Dopazo R, Canizares A, Bonacho I, et al. Direct, indirect and total effectiveness of bivalent HPV vaccine in women in Galicia, Spain. *PLoS One*. 2018;13(8):e0201653.
- [19] Faivre P, Benčina G, Campbell R, Quilici S, Dauby N, Tešović G et al. Immunization funding across 28 European countries. *Expert Rev Vaccines*. 2021 Jun;20(6):639-647.
- [20] Bonanni P, Faivre P, Lopalco PL, Joura EA, Bergroth T, Varga S et al. The status of human papillomavirus vaccination recommendation, funding, and coverage in WHO Europe countries (2018-2019). *Expert Rev Vaccines* 2020 Nov;19(11):1073-1083.
- [21] Bonanni P, Bechini A, Donato R, Capei R, Sacco C, Levi M, Boccalini S. Human papilloma virus vaccination: impact and recommendation across the world. *Ther Adv Vaccines* 2015; 31 (1),3-12).
- [22] Muñoz-Quiles C, Díez-Domingo J, Acedo L, Sánchez-Alonso V, Villanueva RJ. On the Elimination of Infections Related to Oncogenic Human Papillomavirus: An Approach Using a Computational Network Model. *Viruses*. 2021; 13(5):906.
- [23] Zeitoun JD, Duclos A, de Parades V, Lefèvre JH. Human papillomavirus vaccine uptake among men in France: a national time series analysis for 2015-2018. *Hum Vaccin Immunother*. 2020 Dec



- 1;16(12):3119-3122.
- [24] Falcaro M, Castañon A, Ndlela B, Checchi M, Soldan K, Lopez-Bernal J et al. The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study. *The Lancet* (2021).
- [25] Chrysostomou AC, Stylianou DC, Constantinidou A, Kostrikis LG. Cervical Cancer Screening Programs in Europe: The Transition Towards HPV Vaccination and Population-Based HPV Testing. *Viruses*. 2018;10(12):729. Published 2018 Dec 19.
- [26] Maver PJ, Poljak M. Primary HPV-based cervical cancer screening in Europe: implementation status, challenges, and future plans. *Clin Microbiol Infect*. 2020 May;26(5):579-583.
- [27] ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer. Sweden. Human Papillomavirus and Related Cancers, Fact Sheet 2018. Disponibile online: [https://hpvcentre.net/statistics/reports/SWE\\_FS.pdf](https://hpvcentre.net/statistics/reports/SWE_FS.pdf).
- [28] Fogelberg S, Clements MS, Pedersen K, Sy S, Sparén P, Kim JJ, Burger EA. Cost-effectiveness of cervical cancer screening with primary HPV testing for unvaccinated women in Sweden. *PLoS One*. 2020;15(9):e0239611.
- [29] Du J, Ährlund-Richter A, Näsman A, Dalianis T. Human papilloma virus (HPV) prevalence upon HPV vaccination in Swedish youth: a review based on our findings 2008–2018, and perspectives on cancer prevention. *Arch Gynecol Obstet* 303, 329-335 (2021)
- [30] PPISweden. Disponibile online: <https://ppiswedia.se/masakini/how-to-get-hpv-vaccination-in-sweden/#:~:text=The%20general%20program%20for%20HPV%20vaccination%20in%20Sweden&text=From%20autumn%202020%2C%20the%20vaccination,be%20given%20after%206%20months>. (Ultimo accesso 18 marzo 2022).
- [31] University of Gothenburg. Implementing HPV vaccination for boys in Sweden: gender equality and sexual health among young people. Disponibile online: <https://www.gu.se/en/research/implementing-hpv-vaccination-for-boys-in-sweden-gender-equality-and-sexual-health-among-young-people>.
- [32] ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer. Denmark. Human Papillomavirus and Related Cancers, Fact Sheet 2018. Disponibile online: [https://hpvcentre.net/statistics/reports/DNK\\_FS.pdf?t=1622473596852](https://hpvcentre.net/statistics/reports/DNK_FS.pdf?t=1622473596852).
- [33] Lyng E, Thamsborg L, Larsen LG, Christensen J, Johansen T, Hariri J et al. Prevalence of high-risk human papillomavirus after HPV-vaccination in Denmark. *Int J Cancer*. 2020;147(12):3446-3452.
- [34] Lübker CL, Lyng E. Stronger responders-uptake and decline of HPV-vaccination in Denmark. *Eur J Public Health*. 2019;29(3):500-505.
- [35] Andersen B, Christensen BS, Christensen J, Ejersbo D, Heje HN, Jochumsen KM et al. HPV-prevalence in elderly women in Denmark. *Gynecol Oncol*. 2019 Jul;154(1):118-123.
- [36] Aogoi. HPV: la campagna danese a favore del vaccino fa il pieno di consensi. e l'oms avvia un gruppo di lavoro europeo. Anno 2018. Disponibile online: <https://www.aogoi.it/notiziario/vaccino-hpv-1/>.
- [37] World Health Organization (WHO). Denmark campaign rebuilds confidence in HPV vaccination. Anno 2018. Disponibile online: <https://www.who.int/features/2018/hpv-vaccination-denmark/en/>.



# Panorama italiano

## A. BURDEN OF DISEASE

In Italia, nel 2020 il carcinoma della cervice uterina ha rappresentato il quinto tumore per frequenza nelle donne sotto i 50 anni di età, riconoscendo all'HPV il ruolo causale nel 100% dei tumori della cervice. L'Associazione Italiana dei Registri Tumori (AIRTum) ha stimato che l'8,5% di tutti i tumori incidenti annualmente ha un'eziologia infettiva e di questi quasi 5.000 casi/anno - di cui 2.400 tumori alla cervice - sono attribuiti ad infezioni croniche di ceppi oncogeni del virus HPV (2.400 nuovi casi stimati nel 2020, pari all'1,3% di tutti i tumori incidenti nelle donne) [1, 2].

Se confrontata con il resto dell'Europa, l'Italia nel 2020 aveva un tasso di incidenza di tumore della cervice uterina, standardizzato per età, pari a 9,4 per 100.000 donne con una mortalità pari a 2,7 decessi per 100.000 [3].

I registri di AIRTUM nell'edizione 2018 del loro report annuale, stimavano 435 morti per tumore alla cervice nel 2015 con una sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi pari al 68% [4]. Seguendo i casi incidenti nel periodo 2010-2014, con un follow-up al 2018, il 12% delle nuove diagnosi di tumore alla cervice è andato incontro a decesso nel primo anno, mentre il 67,9 % delle sopravvissute è risultata viva dopo 5 anni con un tasso di sopravvivenza leggermente superiore rispetto alla media per tutte le neoplasie, esclusa la cute pari al 65%. Tale probabilità di sopravvivenza porta ad una stima, per il 2020, di 51.136 donne prevalenti con una storia di tumore alla cervice uterina [1].

In generale, oltre al cancro cervicale, tutte le patologie HPV-correlate sono causa di un importante *burden* economico, in quanto gravate da costi diretti e indiretti considerevoli. Nel 2018 i costi diretti totali correlati alle infezioni da HPV in Italia ammontavano a 542,7 milioni di euro all'anno, con un *range* di 346,7-782,0 milioni di euro [5].

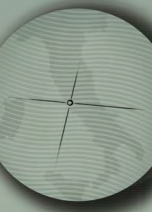
## B. POLICIES NAZIONALI

Coerentemente con le raccomandazioni

dell'OMS, nel 2006, il Consiglio Superiore di Sanità ha identificato l'età preadolescenziale (12° anno) come il target primario per effettuare la vaccinazione e ritenuto opportuno includere nell'offerta anche altre fasce d'età come target secondari.

Con l'intesa Stato-Regioni del 20/12/2007, è partita sul territorio nazionale l'offerta attiva e gratuita alle ragazze nel 12° anno di età come target primario e viene lasciata alle Regioni e PA l'opportunità di estendere l'offerta attiva alle ragazze in altre fasce d'età. Il vaccino entra poi ufficialmente nel Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2012-2014, diventando gratuito per le ragazze tra gli 11 e i 12 anni, con i seguenti obiettivi di copertura:  $\geq 70\%$  per la coorte 2001,  $\geq 80\%$  per la coorte 2002 e  $\geq 95\%$  per la coorte 2003. Da quel momento, le Regioni avviano i propri programmi vaccinali, con tempistiche, modalità e offerta disomogenea sul territorio nazionale. Dal 2015, 5 regioni (Sicilia, Puglia, Veneto, Liguria e Friuli-Venezia Giulia) estendono l'offerta ai maschi nel 12° anno, e due (Friuli Venezia Giulia ed Emilia-Romagna) a soggetti positivi all'HIV e agli MSM [6].

A livello nazionale, l'estensione della vaccinazione al target maschile viene inserita nel PNPV 2017-2019. Il Ministero della Salute ha da subito ritenuto prioritario il monitoraggio della copertura vaccinale anti-HPV al fine di identificare aree critiche ed individuare tempestivamente politiche mirate. Fino alla coorte di nascita 2014 tale monitoraggio è stato effettuato dal Centro Nazionale di Epidemiologia Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS) dell'Istituto Superiore di Sanità, in collaborazione con le Regioni e PA. Con Decreto del Ministero della Salute del 17 settembre 2018, è stata istituita l'Anagrafe Nazionale Vaccinale, che permette di avere un quadro completo delle vaccinazioni effettuate su territorio nazionale e un database a cui attingere per una programmazione corretta degli screening. Dalla coorte di nascita 2015, le coperture per HPV vengono raccolte contestualmente a quelle delle altre vaccinazioni incluse nel calendario nazionale,



con periodicità annuale.

Secondo quanto riportato nel PNPV 2017-2019, la sanità pubblica di oggi pone come *mission* l'immunizzazione di adolescenti di entrambi i sessi e coperture vaccinali per ciclo completo  $\geq 95\%$ , per raggiungere la massima protezione da tutte le patologie HPV-correlate prevenibili. Il 12° anno di vita rappresenta l'età preferibile per offrire attivamente la vaccinazione anti-HPV a tutta la popolazione femminile e maschile. Inoltre, la vaccinazione è indicata anche in donne di 25 anni di età, utilizzando l'occasione opportuna della chiamata al primo screening per la citologia cervicale (Pap-test). Nel documento nazionale si consiglia fortemente la vaccinazione agli MSM e si rinvia alle linee di indirizzo regionali per tutte le altre categorie, che potranno effettuare quindi il vaccino in regime gratuito o con pagamento agevolato [7].

Per quanto riguarda gli screening, il Piano Nazionale di Prevenzione (PNP) 2014-2018 del Ministero della Salute prevedeva che tutte le regioni entro il 2018 passassero dal Pap-test al test-HPV come test primario per le donne dai 30-35 anni. Secondo i dati dell'Osservatorio Nazionale Screening (ONS) aggiornati a fine 2017, le regioni al passo con le previsioni sono state solo Emilia-Romagna, Piemonte, Veneto, Toscana, Umbria e Basilicata. Nel 2018, in dieci regioni i programmi hanno utilizzato il test-HPV come test primario di screening, raggiungendo il 38% delle donne italiane con importanti disparità tra le diverse aree geografiche. In alcune Regioni del Nord c'è stato un avvio tempestivo della conversione, che si attende completa a breve. Di conseguenza, nel 2018, il 57% delle donne del Nord è stato invitato a screening con test-HPV. Al contrario, al Sud, la proporzione di invitate al test-HPV rimane sostanzialmente stabile, confermando che in buona parte delle regioni non c'è stato l'avvio di una conversione al di fuori di alcuni programmi pilota (anche regionali) già esistenti. Al Centro, la proporzione di invitate al test-HPV è aumentata dal 4% del 2012, al 33% del 2017, al 41% del 2018, come risultato di una media tra alcune Regioni che hanno avviato tempestivamente la conversione e altre che la stanno progressivamente realizzando [8].

Tali indicazioni sono state riprese nel nuovo Piano Nazionale della Prevenzione (PNP) 2020-2025, con una particolare attenzione a proseguire nel consolidamento dei programmi organizzati di screening, completando la

transizione verso il modello basato sul test-HPV e rendendo omogenea l'offerta su tutto il territorio nazionale [9]. In particolare, il PNP 2020-2025 mira a migliorare l'offerta dei programmi di screening organizzati per superare le criticità, prevalenti nelle Regioni del Sud, in termini sia di copertura, sia di partecipazione all'invito attivo [9].

Considerando che nel biennio 2021-22 le ragazze vaccinate contro l'HPV nel 12° anno di vita raggiungeranno l'età di accesso allo screening, il programma dovrà prevedere inoltre un adeguamento dei protocolli a questa nuova situazione e valutare la differente epidemiologia dell'HPV e delle lesioni cervicali nella popolazione vaccinata rispetto a quella non vaccinata. La riorganizzazione dello screening cervicale in funzione della vaccinazione comporterà specifiche azioni quali: la creazione di un link tra anagrafi vaccinali e registri di screening, la definizione di un set minimo di informazioni rese disponibili dai registri vaccinali ai programmi di screening, la posticipazione del primo invito a 30 anni per le sole ragazze vaccinate ai 12 anni e la possibilità di modificare l'intervallo di screening nelle donne vaccinate.

Al fine di migliorare il grado di implementazione dei programmi di screening, aumentandone i livelli di copertura e adesione e riducendo la disomogeneità territoriale caratterizzata da un forte gradiente Nord-Sud, saranno necessarie modifiche che consentano di superare le criticità evidenziate in alcune Regioni, essenzialmente dovute a deficit organizzativi a livello regionale. Nell'ambito del PNP, c'è una linea dedicata al perseguimento dell'equità dell'offerta (Linea n.10), che identifica come necessarie le azioni che consentano di superare i deficit organizzativi a livello regionale, come la mancata effettuazione di gare regionali, la mancata identificazione dei centri di riferimento o l'assenza di linee di indirizzo regionali. A tal fine, è fortemente promossa l'istituzione di coordinamenti regionali multidisciplinari, in grado di monitorare costantemente l'andamento dei programmi di screening e di intervenire positivamente per modificarne la qualità. Inoltre, la disuguaglianza nelle infrastrutture informative, deputate alla raccolta dati, misurazione e monitoraggio del percorso, limita la possibilità di *benchmarking*.

Infine, è incoraggiata la corretta gestione di interventi comunicativi ed educativi, sia per migliorare la conoscenza e la fiducia

da parte dei cittadini sia per incrementare i livelli di appropriatezza, evitando ad esempio una duplicazione di interventi di prevenzione mediante screening organizzato e iniziative spontanee.

Secondo quanto riportato nel terzo rapporto sui ritardi accumulati dai programmi di screening italiani in seguito alla pandemia da Covid-19 (aggiornato al 31 Dicembre 2020), la diminuzione dei test di screening, determinata sia dalla riduzione degli inviti che dalla minor partecipazione, permette di stimare che le lesioni tumorali che potrebbero subire un ritardo diagnostico ammontano a 2.782 lesioni CIN2+ della cervice uterina [10]. Allo stesso modo, durante l'emergenza sanitaria da Covid-19, si è registrata una riduzione o sospensione delle attività vaccinali a livello nazionale e globale. In Italia, infatti, le coperture vaccinali del 2020 confermano questo impatto negativo, con una diminuzione del 10% per la copertura completa dell'HPV nelle ragazze undicenni e di circa l'8% nei ragazzi undicenni [11].

Nonostante le differenze gestionali, con Circolare ministeriale del 24 agosto 2021, è stato chiesto a ciascuna regione uno sforzo per rafforzare i servizi di vaccinazione di routine affinché possano realizzare nel più breve tempo possibile le attività di recupero delle vaccinazioni perse durante la pandemia e implementarne i programmi, perseguendo

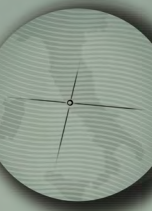
gli obiettivi di copertura vaccinale stabiliti nel PNPV, anche attraverso campagne e attività di comunicazione [12].

Alla luce delle conseguenze della pandemia e dell'attuale frammentazione dello scenario italiano, risulta necessario, dunque, un allineamento anche del nostro Paese alle policy internazionali ed europee per implementare azioni e interventi basati sull'evidenza, quali vaccinazione anti-HPV, screening del cancro cervicale e gestione della malattia, al fine di eliminare il cancro cervicale e tutti i tumori HPV-correlati come problema di salute pubblica [2].

Un primo passo senza dubbio potrebbe essere rappresentato dall'attuazione del nuovo PNPV 2020-2025 e dall'approvazione di un nuovo Piano Oncologico Nazionale (PON), in linea con quello europeo, prevedendo una cabina di regia unica, che coinvolga anche le associazioni pazienti e attui monitoraggi costanti, con un cronoprogramma in linea con quello del Piano europeo di lotta contro il cancro e di tutti gli altri Paesi, avvalendosi di investimenti e finanziamenti debitamente pianificati e identificando modelli organizzativi innovativi, orientati alla implementazione dei sistemi informatici e delle banche dati, unitamente a nuovi metodi di formazione e informazione per professionisti sanitari e cittadini [2].

## Bibliografia

- [1] Aiom, Airtum. I numeri del cancro in Italia, 2020. Il Pensiero Scientifico Editore; 2020. Disponibile online: [https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/10/2020\\_Numeri\\_Cancro-operatori\\_web.pdf](https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/10/2020_Numeri_Cancro-operatori_web.pdf).
- [2] Calabrò GE, Ricciardi W. Verso un mondo HPV free: strategie internazionali, da implementare a livello nazionale, per l'eliminazione del cancro cervicale. Da: I Numeri del Cancro in Italia. Aiom-Airtum, 2021. Disponibile online: [https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2021/10/2021\\_NumeriCancro\\_web.pdf](https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2021/10/2021_NumeriCancro_web.pdf).
- [3] ECIS. European Cancer Information System From. Disponibile online: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/> European Union, 2022 (Ultimo accesso 18 marzo 2022).
- [4] Aiom-Airtum. I Numeri del Cancro in Italia. Edizione 2018. Disponibile online: [https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2018/10/2018\\_NumeriCancro-operatori.pdf](https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2018/10/2018_NumeriCancro-operatori.pdf).
- [5] Mennini FS, Fabiano G, Favato G, Sciattella P, Bonanni P, Pinto C, Marcellusi A. Economic burden of HPV9-related diseases: a real-world cost analysis from Italy. *Eur J Health Econ.* 2019 Aug;20(6):829-840.
- [6] Epicentro. Infezioni da HPV e cervicocarcinoma. Disponibile online: <https://www.epicentro.iss.it/hpv/>.
- [7] Ministero della Salute. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale PNPV 2017-2019. Disponibile online: [https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2571\\_allegato.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf).
- [8] Osservatorio Nazionale Screening. Disponibile online: <https://www.osservatorionazionale screening.it/>.
- [9] Ministero della Salute. Piano Nazionale della Prevenzione 2020-2025. Disponibile online: [https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_notizie\\_5029\\_0\\_file.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_notizie_5029_0_file.pdf).
- [10] Mantellini P, Falini P, Gorini G, Battisti F, Sassoli de Bianchi P, Armaroli P et al. Rapporto sui ritardi



accumulati dai programmi di screening Italiani in seguito alla pandemia da Covid 19. Terzo Rapporto aggiornato al 31 Dicembre 2020. Disponibile online: <https://www.osservatorionazionale screening.it/content/rapporto-sulla-ripartenza-degli-screening-dicembre-2020>.

- [11] Ministero della Salute. HPV, i dati nazionali al 2020 sulle coperture vaccinali. Disponibile online:

[https://www.salute.gov.it/portale/news/p3\\_2\\_1\\_1\\_1\\_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=5666#:~:text=La%20copertura%20vaccinale%20media%20per,delle%20coorti%20prese%20in%20esame](https://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=5666#:~:text=La%20copertura%20vaccinale%20media%20per,delle%20coorti%20prese%20in%20esame).

- [12] Ministero della Salute. Circolare ministeriale: Rafforzamento dei servizi per le vaccinazioni di routine. Agosto 2021.





## Capitolo 2. Focus sulle regioni italiane

### A. INTRODUZIONE

Alla luce del *burden* delle patologie, in particolare di origine neoplastica, HPV-correlate, e del loro impatto sul Servizio Sanitario Nazionale (SSN), è necessario, a vari livelli - macro, meso e micro - mettere in atto e monitorare strategie volte alla “eliminazione” dell'HPV mediante interventi di prevenzione (primaria e secondaria) e trattamento/presa in carico tempestiva dei pazienti con lesioni HPV-correlate.

La sinergia e l'omogeneizzazione degli interventi di prevenzione e gestione dei tumori HPV-correlati a livello nazionale risultano fondamentali per raggiungere gli ambiziosi obiettivi posti dall'OMS.

L'Italia, tuttavia, è caratterizzata da politiche sanitarie differenti per le sue 20 Regioni e Province Autonome (PA), in termini di offerta e relative modalità attuative nell'ambito della prevenzione e del trattamento del tumore cervicale e degli altri tumori HPV-correlati [1-3].

Partendo dalle policy internazionali elaborate per l'eliminazione del cancro cervicale, è stata effettuata una mappatura delle Regioni e PA italiane riguardo a target e modalità organizzative/operative dell'offerta vaccinale contro l'HPV e dello screening del cancro cervicale, la quale ha portato alla realizzazione di schede specifiche di approfondimento (Appendice 1), una per ciascuna realtà regionale, con l'obiettivo di fornire una *overview* della “strategia integrata di controllo ed eliminazione dell'HPV” a livello nazionale e identificare una possibile *roadmap* comune per l'eliminazione dell'HPV in Italia.

### B. MATERIALI E METODI

Nel periodo temporale da giugno 2021 a marzo 2022, sono state elaborate delle schede di approfondimento per ogni regione italiana e PA nelle quali sono state riportate informazioni di dettaglio su:

- Vaccinazione HPV (e nello specifico dati

relativi a coperture vaccinali, modalità di offerta e cronistoria dell'estensione dell'offerta);

- Screening del tumore della cervice uterina (e nello specifico modalità di offerta e popolazione target, indicatori di estensione, adesione e copertura. È stato, inoltre, incluso il dato relativo alla presenza di un coordinamento regionale dell'intervento di prevenzione secondaria nonché quello relativo alla presenza/assenza di un percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) regionale per la gestione del tumore).

Ai fini della ricerca sono stati consultati i siti istituzionali, le delibere regionali e le note aziendali, combinando parole chiave relative al virus HPV e alla sua prevenzione.

Relativamente alla copertura vaccinale i dati sono stati estrapolati dall'ultimo report del Ministero della Salute, aggiornato al 31.12.2020 (aggiornamento MdS ottobre 2021) [4].

I dati di estensione e adesione dello screening cervicale sono stati calcolati utilizzando come fonte dati la survey del Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma (GiSCi) del 2018 [5]. Nello specifico, per il calcolo dell'estensione è stata utilizzata la formula “n° donne invitate / popolazione target \* 100”, mentre per il calcolo dell'adesione si è adoperata la formula per l'adesione corretta “n° donne aderenti / (n° donne invitate - inviti inesitati - donne escluse dopo invito) \* 100” [6].

I dati di copertura dello screening, infine, fanno riferimento al sito istituzionale EpiCentro-ISS, aggiornato al 31.12.2020 [7]. I risultati della mappatura regionale sono stati condivisi all'interno di un *board* multidisciplinare di esperti con comprovata esperienza nell'ambito della prevenzione, sia primaria che secondaria, delle patologie HPV-correlate e rappresentanti delle principali figure professionali coinvolte nel percorso di cura del tumore cervicale e degli altri tumori HPV-correlati.

## C. RISULTATI

### Vaccinazione anti-HPV

La tabella 1 riporta le principali caratteristiche dell'offerta vaccinale a livello di singola Regione italiana.

Tutte le Regioni hanno recepito l'importanza della vaccinazione dagli 11 anni di vita senza differenza di genere, tanto che ad oggi tutte prevedono offerta gratuita e attiva dall'undicesimo anno per maschi e femmine. Relativamente alla modulazione dell'offerta, invece, possiamo sottolineare numerose differenze. Nello specifico, solo per le Regioni Piemonte e Lombardia la gratuità nelle donne è mantenuta senza limiti di età. Dal momento che numerose evidenze scientifiche supportano la vaccinazione in determinate categorie a rischio, molte Regioni hanno esteso la gratuità a specifiche categorie: in 10 Regioni/PA (47,6%; nello specifico Emilia Romagna, Friuli Venezia Giulia, Lazio, Liguria, Lombardia, Marche, PA di Bolzano, PA di Trento, Toscana e Veneto) tutti i soggetti con positività ad HIV possono vaccinarsi gratuitamente; lievemente maggiore è la percentuale di Regioni che prevedono la gratuità per uomini che fanno sesso con uomini (*Men who have Sex with Men* - MSM) e per chi ha comportamenti a rischio, ad esempio persone che si recano frequentemente presso gli ambulatori dedicati alle Malattie Sessualmente Trasmesse (11 Regioni/PA, 52,4%; nello specifico Basilicata, Friuli Venezia Giulia, Lazio, Lombardia, Molise, PA di Bolzano, PA di Trento, Piemonte, Puglia, Toscana e Veneto). Un'ulteriore categoria di persone per cui, negli ultimi anni, la letteratura scientifica ha prodotto forti raccomandazioni è quella delle persone con precedenti lesioni HPV-correlate: in queste persone, infatti, la vaccinazione non è da considerarsi inutile bensì fortemente consigliata, in quanto capace da un lato di prevenire le recidive di infezione da parte dello stesso ceppo e dall'altro di sviluppare protezione contro ceppi differenti da quello responsabile dell'infezione precedente. In merito a questa categoria, solo le Regioni Abruzzo, Calabria e Valle d'Aosta (14,3%) non prevedono gratuità, mentre in modo molto lungimirante le Regioni Basilicata, Molise e Sicilia (14,3%) specificano che la gratuità è rivolta anche ai soggetti di sesso maschile che abbiano riportato lesioni riconducibili ad infezione da HPV.

Tutte le Regioni, inoltre, hanno ampliato la propria offerta prevedendo il pagamento agevolato per alcune coorti di pazienti, e la maggior parte (57%, ad esclusione di Basilicata, Campania, Liguria, Lombardia, Molise, Sardegna, Sicilia, Toscana, Valle d'Aosta) estende tale possibilità sia alla popolazione maschile che femminile, tranne la Regione Marche che offre il pagamento agevolato solo alle coorti femminili.

Nei documenti Regionali, infine, è caldamente consigliata l'istituzione di un coordinamento regionale delle vaccinazioni HPV, che al momento risulta presente nelle Regioni Basilicata, Emilia-Romagna, Liguria, Marche, Piemonte, Toscana e Veneto (33,3%).

Per quanto riguarda le coperture vaccinali, a livello nazionale si è assistito per la popolazione femminile nel 12° anno ad un aumento progressivo nei primi cinque anni dall'avvio della campagna. Nello specifico, si è passati da una copertura del 43,8% per la coorte 1996 al 62,8% per la coorte 1997 (+43,4%), fino a raggiungere il valore massimo del 70,1% nella coorte di nascita 2001 (+60% rispetto alla coorte 1996). Negli anni successivi, tuttavia, per il target femminile si è assistito ad un calo, lento fino alla coorte 2007 (copertura 58,7%, -16,3% rispetto al valore massimo) e brusco nel 2020 per la coorte 2008, dovuto presumibilmente anche alla pandemia da Covid-19: il valore del 2020 è sceso infatti al 30,3%, cioè quasi dimezzato rispetto all'anno precedente (-43,4%) facendo registrare il valore più basso di tutto il periodo. Le coperture per il target maschile non hanno seguito lo stesso andamento nei primi anni, in quanto la consapevolezza dell'importanza del ruolo del virus HPV nella patogenesi di patologie ad impatto elevato anche sulla popolazione maschile si è consolidata negli anni. Il trend in questo caso è stato sempre crescente fino alla coorte 2006 in cui si è registrato il valore massimo del 49,9%, e proprio tra la coorte 2005 e 2006 si è registrata la flessione positiva maggiore (+142,2%). Dall'anno 2018 il trend sembra essersi invertito, facendo registrare una flessione negativa comparabile a quella del target femminile per la coorte 2007 (46,7%; variazione annua -6,4%) e una più marcata flessione per la coorte 2008 (24,2%; variazione annua -48,2%). La regione che nel 2020 ha raggiunto la più alta copertura è stata la PA di Trento, con un valore del 61,7% per la coorte femminile del 2008 e del 55,4% per la

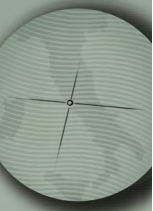
TABELLA 1

## CARATTERISTICHE DELL'OFFERTA VACCINALE ANTI-HPV A LIVELLO REGIONALE

	COPERTURA COORTE 2008 F (%)	COPERTURA COORTE 2008 M (%)	GRATUITÀ NELL'11° ANNO (M+F)	GRATUITÀ F SENZA LIMITI DI ETÀ	ESTENSIONE DELLA GRATUITÀ: HIV	ESTENSIONE DELLA GRATUITÀ: COMPORTAMENTI A RISCHIO E MSM	ESTENSIONE DELLA GRATUITÀ: LESIONI HPV	PAGAMENTO AGEVOLATO ESTESO A TUTTI	COORDINAMENTO REGIONALE
Abruzzo	29,8	18,5	✓					✓✓	
Basilicata	43,6	38,2	✓			✓	✓✓		✓
Calabria	40,9	31,2	✓					✓✓	
Campania	24,8	12,8	✓				✓		
Emilia Romagna	51,1	46,9	✓		✓		✓	✓✓	✓
Friuli Venezia Giulia	9	8	✓		✓	✓	✓	✓✓	
Lazio	19,1	9,6	✓		✓	✓	✓	✓✓	
Liguria	46,2	37	✓		✓		✓		✓
Lombardia	17,8	16,6	✓	✓	✓	✓	✓		
Marche	29	22,5	✓		✓		✓	✓	✓
Molise	34,8	29,5	✓			✓	✓✓		
PA Bolzano	13,9	10,4	✓		✓	✓	✓	✓✓	
PA Trento	61,7	55,4	✓		✓	✓	✓	✓✓	
Piemonte	49	43,5	✓	✓		✓	✓	✓✓	✓
Puglia	44,8	39,1	✓			✓	✓	✓✓	
Sardegna	15	12,3	✓				✓		
Sicilia	22,6	14,9	✓				✓✓		
Toscana	53,4	40,5	✓		✓	✓	✓		✓
Umbria	53,9	46,9	✓				✓	✓✓	
Valle D'Aosta	6	5,4	✓						
Veneto	17,9	16,4	✓		✓	✓	✓	✓✓	✓

✓✓ = sì per coorti femminili e maschili.

Fonte dati: Ministero della Salute.



corrispettiva maschile. I valori minimi invece sono stati registrati nella Regione Valle d'Aosta: 6% per la coorte femminile e 5,4% per quella maschile. La regione con il *gap* più importante tra i generi è la Toscana, con una differenza del 12,9%; quella con il *gap* inferiore è la Valle d'Aosta con una differenza dello 0,6%.

### Screening cervicale

La Tabella 2 riporta le principali caratteristiche dello screening a livello di singola Regione italiana.

La popolazione individuata come target dell'offerta del test-HPV non è la stessa sul territorio nazionale: escludendo la Puglia, per la quale il test HPV risulta ancora in fase di avvio, in 13 Regioni/PA (62%; nello specifico Abruzzo, Calabria, Emilia Romagna, Lazio, Liguria, Marche, PA di Bolzano, PA di Trento, Piemonte, Sardegna, Umbria, Valle d'Aosta e Veneto) l'offerta è indirizzata alle donne con più di 30 anni, mentre nelle restanti il target sono le donne con più di 35 anni di età.

Come per la vaccinazione, nei documenti regionali è fortemente raccomandata l'istituzione di centri di coordinamento regionali, e tale raccomandazione risulta seguita in tutte le Regioni ad eccezione della Campania (95,2%). È stato possibile trovare un PDTA regionale per 8 regioni (38,1%): Basilicata, Campania, Emilia Romagna, Lazio, Marche, Puglia, Toscana, Umbria.

Riguardo la rimodulazione dell'offerta di screening per le donne vaccinate con ciclo completo, nell'ambito del PNP è dato mandato esplicito alle Regioni di elaborare una strategia specifica basata sulle evidenze, e, al momento, la prima Regione che ha recepito tale raccomandazione risulta il Veneto.

Analizzando il dataset delle indagini PASSI, nelle quali viene chiesto alle donne tra i 25 e i 64 anni se si siano sottoposte negli ultimi 3 anni ad uno screening cervicale (HPV-DNA o Pap-test), si evince un *trend* di copertura complessivamente in crescita. Sebbene la crescita in tutto il periodo (trienni 2011-2014 - 2017-2020) sia di +0,9% (da 78,7% a 79,4%), la copertura dovuta allo screening organizzato rispetto a quello spontaneo è aumentata del 16,8%. Da questi dati non è possibile ancora fare una valutazione dell'impatto della pandemia, essendo la rilevazione triennale. Come riportato da numerosi report, tuttavia,

sappiamo per certo che la pandemia ha portato a una flessione. Nell'ambito del congresso nazionale GISCI del 2021 sono stati illustrati i risultati preliminari di una *survey* qualitativa e due *survey* quantitative: si è riportata una diminuzione del 33% nel numero degli inviti (flessione maggiore in Basilicata con -70% circa), del 43,4% nel numero dei test erogati (flessione maggiore in Basilicata con -75% circa), e una partecipazione ridotta del 15%, per una stima totale di 2.782 lesioni CIN2 che potrebbero aver subito un ritardo diagnostico [8].

Andando nel dettaglio regionale dell'indagine PASSI 2017-2020, i dati di copertura variano dal 61,7% della Calabria all'89,6% della PA di Bolzano, ma la copertura riconducibile allo screening organizzato è molto inferiore e raggiunge il valore massimo di 71,8% in Regione Toscana (minimo in Campania, 20,7%). Si sottolinea a questo proposito che i dati della Regione Lombardia si riferiscono all'anno 2019, in quanto non disponibili i dati relativi al 2020.

Relativamente al pap-test, i dati di estensione registrano il valore minimo in Umbria (8,3%) e il massimo in PA di Bolzano (94,8%), mentre quelli di adesione vanno da un minimo di 5,1% (Molise) ad un massimo di 90,3% (Abruzzo).

Per quanto riguarda gli indicatori di estensione ed adesione al test HPV, al 2018 c'erano ancora Regioni che non avevano avviato i programmi di screening con questo tipo di test: Friuli Venezia Giulia, Marche, Puglia e Sardegna (19%). Relativamente alle Regioni con dati disponibili al 2018, Emilia Romagna, PA di Trento, Piemonte e Veneto (19%) hanno raggiunto il 100% di estensione dell'offerta, mentre l'adesione più alta è stata registrata nella regione Campania (87,6%).

### C. FASE DI ASSESSMENT E SURVEY CON GLI ESPERTI

È stato costituito un *Advisory Board* multidisciplinare, costituito da 17 esperti, con comprovata esperienza nell'ambito dei tumori HPV-correlati, con l'obiettivo di condividere e validare le evidenze scientifiche raccolte dal gruppo di lavoro e la metodologia applicata per la realizzazione delle schede di sintesi regionale.

In questa fase di *appraisal*, è stata realizzata una *survey* online (tramite la piattaforma moduli

TABELLA 1

## CARATTERISTICHE DELLO SCREENING HPV A LIVELLO REGIONALE

	COPERTURA TOTALE 2020 (%)	COPERTURA ORGANIZZATO 2020 (%)	ESTENSIONE TEST HPV 2018 (%)	ADESIONE TEST HPV 2018 (%)	ESTENSIONE PAP-TEST 2018 (%)	ADESIONE PAP-TEST 2018 (%)	COORDINAMENTO REGIONALE	TARGET TEST HPV	ESISTENZA PDTA REGIONALE	STRATEGIA SPECIFICA PER DONNE VACCINATE
Abruzzo	75,7	45,6	72	56,7	9,5	90,3	✓	>30 aa		
Basilicata	73,6	45,6	70,1	62,7	12,7	59	✓	>35 aa	✓	
Calabria	61,7	33,6	2,1	28,7	23,5	31,7	✓	>30 aa		
Campania	64,9	20,7	2,4	87,6	55,7	23,8		>35 aa	✓	
Emilia Romagna	89,3	68,5	100	61,1	29,6	58,2	✓	>30 aa	✓	
Friuli Venezia Giulia	89,5	66,5	0	0	80,3	64,5	✓	>35 aa		
Lazio	85,9	39	69	29,3	55,6	27,3	✓	>30 aa	✓	
Liguria	86,5	41,1	9,6	82,8	83,9	29,8	✓	>30 aa		
Lombardia	83,4*	31,2*	1,7	46,7	22,9	49,9	✓	>35 aa		
Marche	84,6	56,1	0	0	86,6	42,4	✓	>30 aa	✓	
Molise	64,9	27,6	53,4	78,3	83,9	5,1	✓	>35 aa		
PA Bolzano	89,6	56	13,5	33,6	94,8	30,1	✓	>30 aa		
PA Trento	85,1	57,7	100	66,8	38,9	53	✓	>30 aa		
Piemonte	84,5	63,7	100	43,9	15,6	44,5	✓	>30 aa		
Puglia	75,4	33,5	0	0	84,2	33,2	✓	in fase di avvio	✓	
Sardegna	73,3	58	0	0	80,7	41,8	✓	>30 aa		
Sicilia	69,5	46,7	10,6	19,8	82,6	21,6	✓	>35 aa		
Toscana	88,2	71,8	81,5	53,4	38,6	51	✓	>35 aa	✓	
Umbria	87,3	66,5	75,6	61,9	8,3	68,5	✓	>30 aa	✓	
Valle D'Aosta	64,9	27,6	88,2	71,8	54,4	64,3	✓	>30 aa		
Veneto	88,4	60,7	100	63,5	10,1	59	✓	>30 aa		✓

\* Dati riferiti all'anno 2019. **Fonte dati:** EpiCentro-ISS, Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma (GiScI).



Google) volta ad indagare il parere degli esperti riguardo indicatori di processo e di esito atti a monitorare le strategie di eliminazione del cancro cervicale a livello regionale/nazionale, in *compliance* con gli obiettivi di eliminazione (90/70/90) dell'OMS, e potenziali azioni da mettere in atto a livello nazionale per accelerare l'eliminazione dell'HPV e delle malattie ad esso correlate.

La *survey* ha previsto 8 domande, di cui 2 a risposta binaria (Sì/No), 3 di *ranking* e 3 domande aperte facoltative, riportate con analisi di dettaglio nelle tabelle sottostanti (Tabelle 3-10). Le domande di *ranking* hanno riguardato azioni per l'implementazione della vaccinazione, dello screening e del trattamento del tumore della cervice uterina che sono state identificate preliminarmente dal gruppo di ricerca sulla base delle evidenze raccolte.

L'obiettivo della prima domanda della *survey* (Tabella 3) era valutare il grado di accordo degli esperti riguardo gli 11 indicatori chiave su cui si basa il monitoraggio delle strategie di eliminazione del tumore della

cervice uterina in Australia al fine di discuterne la loro applicabilità ed utilità in Italia.

Gli 11 indicatori, come riportato nell'ultimo Report che delinea lo stato dell'arte della strategia di eliminazione dell'HPV in Australia [9], paese leader mondiale nel controllo del cancro cervicale, possono essere raggruppati in 4 categorie (*Disease Outcomes, Vaccine coverage, Screening participation e Treatment uptake*).

Tra i 4 indicatori inseriti nella componente *Disease Outcomes* e volti ad indagare gli esiti della malattia HPV-correlata, è stato registrato accordo unanime di tutti i componenti del *board* su due indicatori: l'incidenza del tumore della cervice uterina e il numero di lesioni intraepiteliali squamose di alto grado individuate ogni 1.000 donne sottoposte a screening. Riguardo gli altri due indicatori, invece, il 94,1% ha concordato sull'utilità della valutazione della mortalità per tumore della cervice uterina, mentre l'88,2% ha espresso parere favorevole per la valutazione della prevalenza dell'infezione da HPV.

TABELLA 3

DOMANDA 1 - SURVEY CON I MEMBRI DELL'ADVISORY BOARD E RELATIVE RISPOSTE

INDICATORI	È D'ACCORDO CON LA VALUTAZIONE DEI SEGUENTI INDICATORI PER VERIFICARE LO STATO DI IMPLEMENTAZIONE DELLE STRATEGIE DI ELIMINAZIONE DEL TUMORE DELLA CERVICE UTERINA IN ITALIA?	Si	No
		N (%)	
<b>DISEASE OUTCOMES</b>	Incidenza del tumore della cervice uterina	17 (100%)	0 (0%)
	Mortalità per tumore della cervice uterina	16 (94,1%)	1 (5,9%)
	Lesioni intraepiteliali squamose di alto grado individuate ogni 1000 donne sottoposte a screening	17 (100%)	0 (0%)
	Prevalenza dell'infezione da HPV	15 (88,2%)	2 (11,8%)
<b>VACCINE COVERAGE</b>	Copertura vaccinale per singola dose (entro 15 anni)	13 (76,5%)	4 (23,5%)
	Copertura vaccinale per ciclo completo (entro 15 anni)	16 (94,1%)	1 (5,9%)
<b>SCREENING PARTICIPATION</b>	Adesione allo screening	15 (88,2%)	2 (11,8%)
	Adesione allo screening tra le donne di 35 e 45 anni	12 (70,6%)	5 (29,4%)
	Tasso di adesione all'invio in colposcopia	14 (82,4%)	3 (17,6%)
<b>TREATMENT UPTAKE</b>	Tasso di trattamento delle lesioni intraepiteliali squamose di alto grado	15 (88,2%)	2 (11,8%)
	Tasso di trattamento dei tumori invasivi della cervice uterina	15 (88,2%)	2 (11,8%)

Per la categoria relativa alla copertura vaccinale (*Vaccine coverage*), il 94,1% degli esperti si è rivelato concorde sulla valutazione della copertura per ciclo completo (entro 15 anni) mentre solamente il 76,5% su quella per singola dose (entro 15 anni).

Nessuno dei tre indicatori appartenenti alla componente *Screening participation* ha riportato unanimità nelle risposte: nello specifico, l'indicatore dell'adesione allo screening ha ottenuto l'88,2% di risposte favorevoli, quello sulla adesione tra le donne di 35-45 anni il 70,6%, e il tasso di adesione all'invio in colposcopia l'82,4%.

Infine, entrambi gli indicatori appartenenti alla categoria del *Treatment uptake* (tasso di trattamento delle lesioni intraepiteliali squamose di alto grado e tasso di trattamento dei tumori invasivi della cervice uterina) hanno registrato uguale livello di accordo (88,2%) tra gli esperti.

Nell'ambito delle azioni volte all'implementazione della vaccinazione HPV (Domanda 2), i membri del *board* sono stati invitati ad esprimere una priorità, assegnando un punteggio (1=massima priorità, 4=minima priorità), per ciascuna delle 4 azioni riportate (Tabella 4).

Il 58,8% dei partecipanti ha assegnato massima priorità al mantenimento della gratuità a vita della vaccinazione per coloro che sono rientrati nel target vaccinale.

Sia l'attivazione di programmi di *catch-up* (punteggio pari a 2 nel 41,2% delle risposte) sia l'invito alla vaccinazione in occasione della prima chiamata attiva allo screening organizzato

(punteggio pari a 3 nel 35,4% delle risposte) hanno registrato livelli intermedi di priorità d'azione, mentre il 41,2% dei partecipanti ha attribuito priorità minima all'implementazione di strumenti di *reminder*.

La Domanda 3 della *survey*, di tipo aperto, ha indagato eventuali ulteriori azioni per l'implementazione della vaccinazione (Tabella 5).

Dalle risposte fornite è emersa la necessità di individuare nuove strategie comunicative e informative per incrementare il livello di awareness della popolazione e per preservare ed accrescere la fiducia nel valore della vaccinazione, ancor di più alla luce del forte impatto, in termini di sospensione e ritardi accumulati, che l'emergenza COVID-19 ha avuto sulle attività vaccinali. Inoltre, il coinvolgimento di più figure professionali, oltre all'integrazione ospedale-territorio, con implementazione di setting vaccinali in differenti e multipli contesti, quali ad esempio gli studi dei Medici di Medicina Generale (MMG) e dei Pediatri di Libera Scelta (PLS), potrebbero garantire un'adozione estensiva delle strategie preventive su larga scala.

Nella domanda 4 della *survey*, sono state invece valutate 3 possibili azioni finalizzate alla implementazione dello screening del tumore della cervice uterina (Tabella 6). Tra queste, la definizione di PDTA dedicati alla donna positiva al test di screening è stata considerata un'azione di massima priorità per il 47,1% dei rispondenti, al contrario dell'implementazione di tecniche di auto-prelievo a cui, con la stessa percentuale di risposte (47,1%), è stata attribuita una priorità minima.

TABELLA 4

DOMANDA 2 - SURVEY CON I MEMBRI DELL'ADVISORY BOARD E RELATIVE RISPOSTE

ASSEGNI UNA PRIORITÀ ALLE SEGUENTI AZIONI PER IMPLEMENTARE LA VACCINAZIONE CONTRO HPV NELL'OTTICA DEL PERSEGUIMENTO DELL'OBIETTIVO DI ELIMINAZIONE DEL TUMORE DELLA CERVICE UTERINA	1	2	3	4
	N (%)			
<i>1= massima priorità</i> <i>4= minima priorità</i>				
Mantenimento della gratuità a vita per chi è rientrato nel target	<b>10 (58,8%)</b>	2 (11,8%)	2 (11,8%)	3 (17,6%)
Attivazione di programmi di <i>catch-up</i>	1 (5,9%)	<b>7 (41,2%)</b>	6 (35,3%)	3 (17,6%)
Implementazione di strumenti di <i>reminder</i>	2 (11,8%)	5 (29,4%)	3 (17,6%)	<b>7 (41,2%)</b>
Invito alla vaccinazione in occasione della prima chiamata attiva allo screening organizzato	4 (23,5%)	3 (17,6%)	<b>6 (35,4%)</b>	4 (23,5%)

TABELLA 5

DOMANDA 3 - SURVEY CON I MEMBRI DELL'ADVISORY BOARD E RELATIVE RISPOSTE

Ha da segnalare ulteriori azioni per implementare la vaccinazione contro HPV nell'ottica del perseguimento dell'obiettivo di eliminazione del tumore della cervice uterina?

A tale domanda facoltativa ha risposto il 76,5% (N=13) degli Esperti.

Le proposte raccolte possono essere sintetizzate nei seguenti punti chiave:

- ✓ *Awareness* della popolazione generale e campagne di comunicazione e informazione;
- ✓ Coinvolgimento di più figure professionali impegnate nella vaccinazione anti-HPV (Ginecologi, MMG, PLS, Igienisti e altri specialisti) e implementazione/istituzione di ambulatori di *counselling* vaccinale;
- ✓ Vaccinazione anti-HPV più accessibile nei centri vaccinali e implementazione della vaccinazione anche mediante il ricorso a *setting* alternativi;
- ✓ Rapido recupero dei ritardi nella vaccinazione anti-HPV, legati alla pandemia, e maggiore intervento in quelle regioni con adesione più bassa.

TABELLA 6

DOMANDA 4 - SURVEY CON I MEMBRI DELL'ADVISORY BOARD E RELATIVE RISPOSTE

ASSEGNI UNA PRIORITÀ ALLE SEGUENTI AZIONI PER IMPLEMENTARE LO SCREENING DEL TUMORE DELLA CERVICE UTERINA NELL'OTTICA DEL PERSEGUIMENTO DELL'OBIETTIVO DELLA SUA ELIMINAZIONE	1	2	3
	N (%)		
<i>1= massima priorità</i> <i>3= minima priorità</i>			
Definizione di percorsi diagnostico-terapeutici-assistenziali dedicati alla donna positiva al test di screening	<b>8 (47,1%)</b>	4 (23,5%)	5 (29,4%)
Implementazione di strumenti di <i>reminder</i>	4 (23,5%)	<b>9 (53,0%)</b>	4 (23,5%)
Implementazione di tecniche di auto-prelievo	5 (29,4%)	4 (23,5%)	<b>8 (47,1%)</b>

Sempre per il 53,0% degli esperti, invece, l'implementazione di strumenti di *reminder* ha registrato un punteggio di priorità intermedia, pari a 2.

La domanda 5 della *survey* ha indagato eventuali ulteriori azioni per l'implementazione dello screening del tumore della cervice uterina (Tabella 7). Tra queste sono emerse l'importanza di campagne di sensibilizzazione e formazione rivolte a tutta la popolazione, con particolare attenzione a quella target per vaccinazione e screening e alla a quella in età scolare, utilizzando tutti i diversi canali comunicativi a disposizione, e la centralità degli investimenti sull'accREDITAMENTO degli operatori sanitari nei percorsi di gestione riguardanti le patologie HPV-correlate.

Anche in questo caso, il *board* ha concordato sulla necessità di ottimizzare l'integrazione di diverse figure specialistiche, con un maggior

coinvolgimento soprattutto dei MMG ed una maggiore standardizzazione dei percorsi diagnostico-terapeutici-assistenziali, dei criteri di selezione chirurgica, implementando la sistematizzazione e l'accesso ai dati epidemiologici e la raccolta di informazioni aggiuntive utili.

In un'ottica di assegnazione di priorità, sono state infine sottoposte a valutazione anche 4 azioni relative al trattamento del tumore cervicale (Domanda 6- Tabella 8).

Nove esperti (53,0%) hanno considerato di massima priorità la definizione di PDTA dedicati alla donna con lesioni della cervice uterina, mentre 10 (58,8%) hanno valutato di minima priorità l'integrazione e la condivisione dei dati tra i centri di screening di III livello e centri che fanno trattamento al di fuori.

Il monitoraggio dei tempi di attesa per il trattamento e la vaccinazione HPV post trattamento, invece, hanno ottenuto un

TABELLA 7

## DOMANDA 5 - SURVEY CON I MEMBRI DELL'ADVISORY BOARD E RELATIVE RISPOSTE

Ha da segnalare ulteriori azioni per implementare lo screening del tumore della cervice uterina nell'ottica del perseguimento dell'obiettivo della sua eliminazione?

A tale domanda facoltativa ha risposto il 52,9% (N=9) degli Esperti.

Le proposte raccolte possono essere sintetizzate nei seguenti punti chiave:

- √ Campagne di sensibilizzazione fruibili (app, video, post, HPV chat, etc) e formazione soprattutto nella popolazione scolastica; implementazione di interventi di educazione alla salute e sessualità nelle scuole, spiegando ai genitori l'importanza anche dello screening durante l'occasione della vaccinazione HPV nelle ragazze
- √ Maggior integrazione tra diverse figure specialistiche per il raggiungimento dell'obiettivo di prevenzione secondaria
- √ Standardizzazione dei percorsi diagnostico-terapeutici
- √ Standardizzazione dei criteri di selezione chirurgica
- √ Accredитamento degli operatori sanitari circa percorsi delle patologie HPV correlate
- √ Implementazione dei dati epidemiologici su indicatori di screening e raccolta di nuovi dati (ad es. incidenza lesioni precancerose rilevanti basate sui registri tumori (utili per valutare l'influenza dello screening opportunistico)
- √ Accessibilità ai referti di secondo livello

TABELLA 8

## DOMANDA 6 - SURVEY CON I MEMBRI DELL'ADVISORY BOARD E RELATIVE RISPOSTE

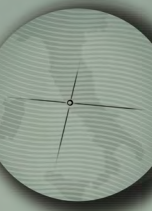
ASSEGNI UNA PRIORITÀ ALLE SEGUENTI AZIONI PER IMPLEMENTARE IL TRATTAMENTO DELLE LESIONI DELLA CERVICE UTERINA NELL'OTTICA DEL PERSEGUIMENTO DELL'OBIETTIVO DELL'ELIMINAZIONE DEL TUMORE DELLA CERVICE UTERINA	1	2	3	4
	N (%)			
<i>1= massima priorità</i> <i>4= minima priorità</i>				
Definizione di percorsi diagnostico-terapeutici-assistenziali dedicati alla donna con lesioni della cervice uterina	<b>9 (53,0%)</b>	3 (17,6%)	3 (17,6%)	2 (11,8%)
Monitoraggio dei tempi di attesa per il trattamento	4 (23,5%)	<b>7 (41,2%)</b>	4 (23,5%)	2 (11,8%)
Vaccinazione HPV post-trattamento	2 (11,8%)	6 (35,3%)	<b>6 (35,3%)</b>	3 (17,6%)
Integrazione e condivisione dei dati tra i centri di screening di III livello e i centri che fanno trattamento al di fuori	2 (11,8%)	1 (5,9%)	4 (23,5%)	<b>10 (58,8%)</b>

punteggio di priorità massima, rispettivamente, solo per il 23,5% e l'11,8% dei partecipanti. Nello specifico, il 41,2% degli esperti ha attribuito un punteggio pari a 2 per l'azione di monitoraggio dei tempi di attesa per il trattamento, mentre la vaccinazione HPV post-trattamento ha ricevuto priorità 2 dal 35,2% degli esperti e 3 dalla medesima percentuale di *responders*.

La domanda 7 della *survey* ha indagato eventuali ulteriori azioni per l'implementazione del trattamento delle lesioni della cervice uterina (Tabella 9). Gli esperti hanno segnalato l'importanza della multidisciplinarietà e

dell'integrazione professionale, soprattutto per garantire e migliorare l'accesso al trattamento del cancro e alle cure palliative. Dalle risposte ricevute è inoltre emersa la necessità di istituire o potenziare percorsi specifici dedicati, a seconda della gravità del singolo caso.

Strategico potrebbe, infatti, dimostrarsi l'attivazione di modelli organizzativi innovativi, come centri di riferimento di sanità pubblica, che possano garantire al paziente un accesso protetto e mediato dall'interazione del MMG con i centri specialistici di competenza, con una maggiore implementazione dei sistemi informatici e delle banche dati. Ciò, oltre



all'interoperabilità e al tracciamento dei dati a livello locale e nazionale, con possibilità di ricostruire storia vaccinale, di screening e terapeutica dei pazienti, potrebbe rivelarsi utile sia per l'implementazione di *survey* per i centri regionali dedicati al trattamento delle lesioni cervicali sia per il monitoraggio dell'assistenza sanitaria del singolo paziente mediante, ad esempio, gli indicatori del Nuovo Sistema di Garanzia (NSG) [10].

Infine, nell'ultima domanda proposta agli esperti (Domanda 8) sono state indagate

ulteriori azioni di carattere generale, identificate preliminarmente dal gruppo di ricerca come utili per promuovere l'eliminazione del tumore della cervice uterina e, più in generale, dei tumori HPV-correlati (Tabella 10).

Tra l'elenco delle 6 azioni generali indicate, una è stata ritenuta utile da tutti i membri del *board*, nello specifico la conduzione di interventi di educazione alla salute sui temi dei tumori HPV-correlati. L'inclusione delle strategie di eliminazione del tumore della cervice uterina e dei tumori HPV-correlati

TABELLA 9

DOMANDA 7 - SURVEY CON I MEMBRI DELL'ADVISORY BOARD E RELATIVE RISPOSTE

Ha da segnalare ulteriori azioni per implementare il trattamento delle lesioni della cervice uterina nell'ottica del perseguimento dell'obiettivo dell'eliminazione del tumore della cervice uterina?

A tale domanda facoltativa ha risposto il 41,2% (N=7) degli Esperti.

Le proposte raccolte possono essere sintetizzate nei seguenti punti chiave:

- ✓ Survey dei centri regionali per il trattamento delle lesioni cervicali (ed HPV unit più in generale) dove sia possibile avvalersi di vaccinazione adiuvante con definizione di tempi e percorsi
- ✓ Implementazione di percorsi (azioni proposte: un sito h24 di sanità pubblica/dei centri di riferimento con lo scopo di informare, programmare, organizzare i percorsi dedicati secondo la gravità della patologia; Percorsi facilitati di prenotazione)
- ✓ Interoperabilità dei dati (ad es. attraverso piattaforme informatiche MMG-specialisti)
- ✓ Integrazione professionale e accesso protetto e mediato del paziente a centri specialistici
- ✓ Espansione dei dati della rete nazionale dei registri tumori con registrazione delle lesioni precancerose, *linkage* all'anagrafe di prevenzione unica contenente dati su storia vaccinale e di screening, registrazione dei casi che effettuano test di screening in contesto opportunistico

TABELLA 10

DOMANDA 8 - SURVEY CON I MEMBRI DELL'ADVISORY BOARD E RELATIVE RISPOSTE

QUALI ALTRE AZIONI RITERREBBE UTILI PER PROMUOVERE L'ELIMINAZIONE DEL TUMORE DELLA CERVICE UTERINA E, PIÙ IN GENERALE, DEI TUMORI HPV-CORRELATI?	Si	No
	N (%)	
Inclusione delle strategie di eliminazione del tumore della cervice uterina e dei tumori HPV-correlati nell'ambito dei documenti programmatici nazionali (es. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale, Piano Oncologico Nazionale)	<b>16 (94,1%)</b>	1 (5,9%)
Sviluppo di un registro di malattia(e) ad hoc	15 (88,2%)	2 (11,8%)
Conduzione di interventi di educazione alla salute sui temi dei tumori HPV-correlati	<b>17 (100%)</b>	0 (0%)
Realizzazione di interventi di formazione dei professionisti sanitari coinvolti nella gestione delle malattie da HPV	15 (88,2%)	2 (11,8%)
Creazione di HPV Unit dedicate con le diverse figure specialistiche esperte nelle patologie HPV- correlate (es. ginecologo, proctologo, otorino, infettivologo, oncologo, psicologo, pediatra, medico di sanità pubblica, dermatologo)	<b>16 (94,1%)</b>	1 (5,9%)
Creazione di un'anagrafe di prevenzione unica (o implementazione dell'interoperabilità tra anagrafe vaccinale e registri screening)	<b>16 (94,1%)</b>	1 (5,9%)



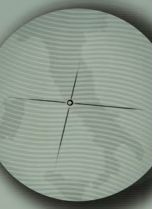
nell'ambito dei documenti programmatici nazionali, la creazione di HPV *unit*, in cui collaborino diverse figure specialistiche esperte, e la creazione di un'anagrafe di prevenzione unica, con maggiore interoperabilità dei dati tra anagrafe vaccinale e registri screening, hanno invece registrato il 94,1% di consenso.

Lo sviluppo di un registro di malattia ad hoc e la realizzazione di interventi di formazione dei professionisti sanitari coinvolti nella gestione della malattia da HPV, pur non raggiungendo l'unanimità, hanno comunque registrato, entrambe, l'88,2% di risposte favorevoli.

### Bibliografia

- [1] Ministero della Salute. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale PNPV 2017-2019. Disponibile online: [https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_publicazioni\\_2571\\_allegato.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_publicazioni_2571_allegato.pdf).
- [2] Ministero della Salute. Piano Nazionale della Prevenzione 2020-2025. Disponibile online: [https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_notizie\\_5029\\_0\\_file.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_notizie_5029_0_file.pdf).
- [3] Ministero della Salute. Tumori. Attività per la prevenzione e il contrasto delle malattie oncologiche. Disponibile online: <https://www.salute.gov.it/portale/tumori/dettaglioContenutiTumori.jsp?lingua=italiano&id=1706&area=tumori&menu=vuoto>.
- [4] Ministero della Salute. Coperture vaccinali anti-HPV: dati aggiornati al 31.12.2020. Disponibile online: [https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_tavole\\_27\\_1\\_5\\_file.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_tavole_27_1_5_file.pdf).
- [5] Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma, Survey 2018. Disponibile online: <https://www.gisci.it/survey/563-survey-2018>.
- [6] Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma, 2016. Indicatori per il monitoraggio dei programmi di screening con test HPV primario. Disponibile online: <https://www.gisci.it/documenti/dibattiti/HPV-indicatori-GISCI-2016.pdf>.
- [7] Epicentro. Sorveglianza PASSI: screening cervicale. Disponibile online: <https://www.epicentro.iss.it/passi/dati/ScreeningCervicale>.
- [8] Paola Mantellini, convegno nazionale GISCI 2021. Screening cervicale e pandemia: ultimo rapporto ONS. Disponibile online: <https://www.osservatorionazionale screening.it/content/iniziativa-ons>.
- [9] NHMRC Centre of Research Excellence in Cervical Cancer Control. Cervical Cancer Elimination Progress Report: Australia's progress towards the elimination of cervical cancer as a public health problem. 2021. Disponibile online: <https://www.cervicalcancercontrol.org.au/wp-content/uploads/2021/03/2021-C4-CRE-Elim-Report.pdf>.
- [10] Ministero della Salute. Il Nuovo Sistema di Garanzia (NSG). Disponibile online: <https://www.salute.gov.it/portale/lea/dettaglioContenutiLea.jsp?lingua=italiano&id=5238&area=Lea&menu=monitoraggioLea>.





QIIPH - 2022, VOLUME 11, NUMBER 1

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

## Conclusioni

La valutazione dello stato di raggiungimento degli obiettivi di copertura vaccinale, copertura dello screening e trattamento delle lesioni della cervice uterina e l'identificazione di interventi da mettere in campo per accelerare il percorso di eliminazione del cancro della cervice uterina rappresentano due azioni prioritarie per poter adeguatamente rispondere alla chiamata dell'OMS.

Questo progetto si è prefissato di mappare lo stato di implementazione della vaccinazione e dello screening nelle regioni italiane e di identificare, insieme ad un *board* multidisciplinare di esperti coinvolti a diverso titolo nella gestione delle patologie HPV-correlate, una serie di ambiti prioritari di intervento per l'eliminazione sia del cancro della cervice uterina, sia delle altre patologie HPV-correlate. Nello specifico, è stata realizzata una *survey* online volta ad indagare il parere degli esperti riguardo indicatori di processo e di esito atti a monitorare le strategie di eliminazione del cancro cervicale a livello regionale/nazionale (Figura 1), in *compliance* con gli obiettivi di eliminazione (90/70/90) proposti dall'OMS, da una parte, e potenziali

azioni da mettere in atto a livello nazionale per migliorare l'integrazione dei programmi di controllo ed eliminazione dell'HPV e delle malattie ad esso correlate, dall'altra. La Figura 2 mostra graficamente il consenso degli esperti rispetto agli indicatori utilizzati in Australia per il monitoraggio dell'eliminazione del tumore della cervice uterina.

Soffermandoci sull'eliminazione del cancro della cervice uterina e riferendoci alle indicazioni contenute nel PNPV 2017-2019, che prevede la vaccinazione di tutti i dodicenni, negli MSM e nelle donne di 25 anni di età in occasione del primo screening, se in tutte le Regioni risulta essere soddisfatto il primo aspetto, solo poco più della metà offrono ad oggi la vaccinazione ai MSM e ancora non tutte le Regioni offrono in maniera attiva la vaccinazione in occasione del primo screening. C'è tuttavia da osservare come alcune Regioni abbiano aperto l'offerta vaccinale ad altri target a rischio, come ad esempio, le donne trattate per lesioni HPV-correlate. Infine, rispetto alla possibilità di accedere alla vaccinazione in regime di co-pagamento, prevista anch'essa dal PNPV 2017-2019 per tutte le donne,

FIGURA 1

### INDICATORI AUSTRALIANI PER IL MONITORAGGIO DELLE STRATEGIE DI ELIMINAZIONE DEL CANCRO CERVICALE

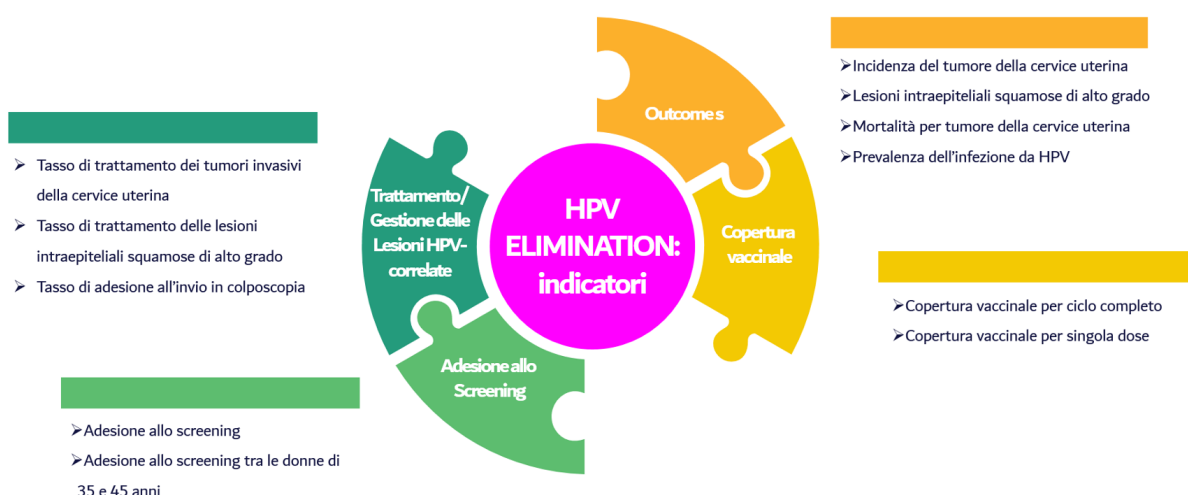


FIGURA 2

GRADO DI CONSENSO DEGLI ESPERTI ITALIANI SUGLI INDICATORI PROPOSTI PER IL MONITORAGGIO DELLE STRATEGIE DI ELIMINAZIONE DEL CANCRO CERVICALE

CATEGORIA	INDICATORE	GRADO DI ACCORDO
Outcomes	Incidenza del tumore della cervice uterina	100%
	Lesioni intraepiteliali squamose di alto grado	100%
	Mortalità per tumore della cervice uterina	94,1%
	Prevalenza dell'infezione da HPV	88,2%
Copertura vaccinale	Copertura vaccinale per ciclo completo	94,1%
	Copertura vaccinale per singola dose	76,5%
Adesione allo Screening	Adesione allo screening	88,2%
	Adesione allo screening tra le donne di 35 e 45 anni	70,6%
Trattamento/Gestione delle lesioni HPV-correlate	Tasso di trattamento dei tumori invasivi della cervice uterina	88,2%
	Tasso di trattamento delle lesioni intraepiteliali squamose di alto grado	88,2%
	Tasso di adesione all'invio in colposcopia	82,4%

tutte le Regioni sono allineate, con alcune che addirittura prevedono l'estensione alla popolazione maschile. Degno di nota è, inoltre, riportare come due Regioni italiane (Lombardia e Piemonte) al momento riservino la gratuità a vita per le donne rientrate nel target primario, una scelta che può sicuramente agevolare nel miglioramento delle coperture vaccinali e che è stata riconosciuta come azione prioritaria da intraprendere anche da parte del *board* di esperti coinvolti in questo progetto.

Le coperture vaccinali in Italia sono ancora molto lontane dal target del 90% fissato dall'OMS e con profonde differenze regionali e per questo dal *board* di esperti sono derivate alcune indicazioni rispetto ad azioni prioritarie da intraprendere. Tra queste le campagne di educazione alla salute, da attuare attraverso mezzi di comunicazione digitali e precocemente, sfruttando anche il setting scolastico, e le azioni di chiamata attiva e di *reminder*, anche queste da effettuare non attraverso l'ormai desueto e superato mezzo cartaceo.

Con riferimento allo screening, ricordandoci che l'obiettivo fissato dall'OMS fa riferimento al test ad alta sensibilità (HPV-DNA test), va sicuramente osservato che in Italia ancora non tutte le Regioni hanno completato l'iter di

ricepimento dell'HPV-DNA test nell'ambito dei programmi di screening. Inoltre, anche nelle Regioni in cui l'HPV-DNA test è offerto, non si raggiunge sempre un'estensione del 100%. Si aggiunge a questo dato l'adesione estremamente variabile al test di screening con HPV-DNA test tra le diverse regioni Italiane. Ne consegue che anche sullo screening c'è molto ancora da lavorare. Sicuramente una maggiore azione di coordinamento regionale, ad oggi presente in tutte le realtà regionali eccetto che in Campania, raccomandata anche dalle istituzioni, consentirebbe di avere un'offerta più omogenea sul territorio. Secondo quanto riportato dai nostri esperti, si precisa che, per quanto riguarda il coordinamento dello screening organizzato, l'Osservatorio Nazionale Screening (ONS) incontra periodicamente (indicativamente a cadenza mensile), i coordinatori di tutte le regioni italiane al fine di favorire la omogeneizzazione dello screening e risolvere le disparità regionali. Questo confronto periodico potrà incentivare le regioni meno organizzate ad adeguarsi alle altre realtà e a risolvere insieme le criticità di sistema.

In aggiunta a questo gli interventi già descritti per le vaccinazioni sono da considerarsi prioritari. Vanno però aggiunte due osservazioni riferite al monitoraggio degli indicatori. Infatti,

L'Australia suggerisce di valutare l'adesione allo screening con HPV-DNA test a 35 e poi a 45 anni e questo indicatore, che ha raccolto il consenso all'interno del *board* degli esperti coinvolti in questo progetto, potrebbe essere utile anche in Italia. Si specifica, peraltro, che il monitoraggio dell'adesione allo screening a 35-45 anni è già attuato nelle *survey* annuali del GISCI ed è presente nel manuale indicatori dello stesso. La discussione col *board* di esperti ha inoltre evidenziato che sarebbe preferibile monitorare l'adesione per tutte le fasce di età, dato peraltro già disponibile nelle *survey* annuali del GISCI e dell'ONS che pubblicano e raccolgono l'adesione allo screening per fascia di età quinquennale. Altro aspetto fondamentale riguarda la possibilità di elaborare congiuntamente i dati relativi allo status vaccinale e allo screening dal momento che la prima coorte di vaccinate italiane ha raggiunto l'età del primo screening. Questo aspetto è dirimente per valutare sul campo l'efficacia della vaccinazione, ma anche per attivare azioni di recupero vaccinale coordinate a livello centrale.

Una riflessione emersa dagli esperti fa riferimento alla distinzione tra screening organizzato e screening opportunistico: da ogni aggiornamento dell'indagine PASSI, si conferma sempre che lo screening spontaneo-opportunistico ha una percentuale alta di adesione, simile a quella dello screening organizzato, anche se con differenze importanti nelle diverse realtà regionali in quanto direttamente correlato ad un'offerta di screening più o meno funzionante. Un problema importante dello screening spontaneo è che non è soggetto a monitoraggio e, pertanto, potenzialmente legato alla dispersione del dato e, quindi, anche della donna, determinando così una prevenzione meno efficace. In relazione a questo, è stata indicata dagli esperti una priorità di azione orientata, così come anche richiesto dal PNP 2014-2019 e da quello 2020-2025, ad interventi mirati ad indirizzare lo screening spontaneo verso lo screening organizzato, sia con uno shift delle donne, anche con il supporto dei ginecologi, sia con sistemi indiretti di controllo o di "coinvolgimento" dello screening spontaneo. Il terzo aspetto legato al trattamento delle lesioni a carico della cervice uterina è sicuramente più complesso sebbene sia emerso, sia nell'ambito della discussione interna al *board* di esperti sia dalle evidenze internazionali,

come sia importante il suo monitoraggio. Questo emerge chiaramente dall'esperienza australiana in cui sono stati appunto definiti degli indicatori per valutare anche questo ultimo step del percorso di eliminazione del cancro della cervice uterina. Questi stessi indicatori, rappresentati dai tassi di adesione all'invio in colposcopia, di trattamento delle lesioni intraepiteliali squamose di alto grado e dei tumori invasivi della cervice uterina hanno ricevuto il consenso da parte di più dell'80% dei membri del nostro *board*, sebbene probabilmente necessitano, almeno gli ultimi due, di essere ulteriormente definiti e soprattutto monitorati. La definizione di PDTA dedicati alla donna positiva al test di screening, già presenti in alcune realtà regionali, e alla donna con lesioni neoplastiche della cervice uterina rappresenta un elemento chiave identificato dal *board* di esperti coinvolti in questa progettualità per implementare lo screening e anche il trattamento delle lesioni. È auspicabile, inoltre, l'applicazione, anche nello screening spontaneo, dei percorsi individuati a livello nazionale - come ad esempio quello pubblicato dal GISCI sull'utilizzo del test HPV-HR nel triage delle ASC-US, delle LSIL in donne con più di 35 anni, nel follow-up delle donne con citologia ASC-US+ dopo un approfondimento di secondo livello negativo per CIN2+ e nel follow-up dopo trattamento delle lesioni CIN2-3 (Aggiornamento 2018) - per le donne HPV positive in ambito di screening organizzato. Si precisa, inoltre, che lo screening organizzato comprende tutto il percorso diagnostico-terapeutico assistenziale e nello specifico primo, secondo (e terzo) livello di diagnosi, terapia e follow-up, e ne comprende anche il monitoraggio, lavorando su una rete di canali e percorsi di riferimento prestabiliti. Tuttavia, purtroppo, spesso dopo il test di screening positivo la donna va in centri diversi da quelli individuati nella rete, rivolgendosi, ad esempio, ad altri centri di fama nazionale-internazionale non coinvolti nella rete. Pertanto, su questo dato, gli esperti hanno indicato come priorità di azione il coinvolgimento, nel percorso organizzato di secondo livello, anche di questi centri, al fine di favorire la raccolta dei dati e la standardizzazione della gestione della donna HPV-positiva, ad un livello più ampio.

L'applicazione dei PDTA a livello nazionale potrebbe, peraltro, costituire il fondamento per standardizzare l'approccio terapeutico e per



una raccolta condivisa di dati. Infatti, quello che emerge è come, nell'ambito della gestione terapeutica, i dati siano più frammentari e come sia quindi necessario intraprendere azioni di coordinamento che possano fare tesoro dei dati già esistenti (come quelli dei registri tumori), da una parte, e avviare la raccolta di dati ex novo dall'altra (ad esempio sulle lesioni pre-neoplastiche). Certo è che, come emerso e condiviso dal *board*, è necessario lavorare sull'interoperabilità dei dati e sull'integrazione professionale. In quest'ottica, la creazione di HPV *unit* incaricate di gestire, con il coinvolgimento di diversi professionisti sanitari (es. ginecologo, proctologo, otorino, infettivologo, oncologo, psicologo, andrologo, pediatra, medico di sanità pubblica, dermatologo...), l'universo delle malattie HPV-correlate potrebbe rappresentare una soluzione, anche nella prospettiva di poter condividere conoscenze e strumenti, così come la creazione di nuovi sistemi informatici in grado di far convergere le informazioni sugli interventi di prevenzione effettuati (anagrafe di prevenzione). Entrambe queste proposte sono state condivise da oltre il 90% degli esperti del *board* multidisciplinare.

Un discorso a parte va invece fatto sulle altre malattie HPV-correlate, come i tumori del distretto testa-collo e anali, e sul ruolo che la vaccinazione potrebbe avere in altri contesti, come quello della infertilità di coppia, della poliabortività, della procreazione medicalmente

assistita o della gestione dei soggetti con patologie HPV-correlate. Con riferimento a quest'ultima, la letteratura ha prodotto dati sulla vaccinazione adiuvante delle donne con CIN2+ e la stessa è già offerta gratuitamente in diverse regioni italiane. Ugualmente, è noto dalla letteratura il ruolo che l'HPV ha nei tumori del distretto testa-collo, nei tumori anali e, ancora, nella infertilità (anche maschile). Tuttavia, rispetto a questi, va sicuramente stabilito un diverso ordine di azioni dando priorità alla produzione di dati e allo sviluppo di raccomandazioni e linea guida, come fatto dal GISCI in collaborazione con AIO, AOGOI, SIAPEC-IAV, SICI, SICPCV, SIGO, SITI, SIV-ISV per la vaccinazione adiuvante, post-trattamento delle lesioni cervicali CIN2+. Molte delle azioni identificate dalla discussione interna al *board* di esperti come essenziali per il raggiungimento degli obiettivi di eliminazione del cancro della cervice uterina previsti dall'OMS, come ad esempio la necessità di standardizzare alcune specifiche procedure (ad es. l'utilizzo dell'HPV-DNA test), la creazione di HPV *unit* multidisciplinari e l'implementazione di interventi formativi e di educazione sanitaria diretti sia ai professionisti sanitari che alla popolazione generale, potrebbero essere utili sia alla produzione di evidenze relative agli altri tumori HPV-correlati sia per avviare azioni condivise volte alla loro eliminazione (Tabella 1).

TABELLA 1

## AZIONI E STRATEGIE DA IMPLEMENTARE A LIVELLO NAZIONALE PER IL CONTROLLO E L'ELIMINAZIONE DEI TUMORI HPV-CORRELATI

AMBITO	AZIONE / STRATEGIA
<b>PREVENZIONE PRIMARIA:</b>  <b>VACCINAZIONE</b>	* Mantenere la gratuità a vita per chi è rientrato nel target
	* Attivare di programmi di <i>catch-up</i>
	* Offrire gratuitamente la vaccinazione anti-HPV alle donne in età fertile, non precedentemente vaccinate, sfruttando la chiamata al primo screening oncologico con pap-test (all'età di 25 anni) e le chiamate al test di screening HPV a 30, 35 e 40 anni
	* Implementare strumenti di <i>reminder</i> mediante mezzi digitali
	Implementare campagne di sensibilizzazione fruibili (app, video, post, HPV chat, etc) e formazione soprattutto nella popolazione scolastica; implementare interventi di educazione alla salute e sessualità nelle scuole e spiegare ai genitori l'importanza anche dello screening durante l'occasione della vaccinazione HPV nelle ragazze
	Coinvolgere più figure professionali nella vaccinazione anti-HPV (Ginecologi, MMG, PLS, Igienisti e altri specialisti) e implementare/istituire ambulatori di <i>counselling</i> vaccinale
	Favorire accessi alla vaccinazione anti-HPV più equi e facilitati presso i centri vaccinali, con implementazione della vaccinazione anche mediante il ricorso a <i>setting</i> alternativi

TABELLA 1

 AZIONI E STRATEGIE DA IMPLEMENTARE A LIVELLO NAZIONALE PER IL CONTROLLO  
E L'ELIMINAZIONE DEI TUMORI HPV-CORRELATI

AMBITO	AZIONE / STRATEGIA
<b>PREVENZIONE PRIMARIA:</b> <b>VACCINAZIONE</b>	Aumentare le coperture vaccinali anti-HPV negli adolescenti e recuperare i ritardi nella vaccinazione legati alla pandemia con interventi mirati e più efficaci in quelle regioni in cui l'adesione alla vaccinazione è bassa
	Implementare la vaccinazione anti-HPV anche in altre popolazioni target quali donne già trattate per lesioni HPV-correlate, soggetti con HIV, MSM
<b>PREVENZIONE SECONDARIA:</b> <b>SCREENING</b>	* Applicare PDTA standardizzati, dedicati alla donna positiva al test di screening
	* Implementare strumenti di <i>reminder</i>
	* Implementare tecniche di auto-prelievo
	Aumentare l'adesione allo screening organizzato e recuperare i ritardi nello screening legati alla pandemia
	Implementare, così come richiesto dal PNP 2014-2019 e da quello 2020-2025, interventi mirati ad indirizzare lo screening spontaneo verso lo screening organizzato
	Coinvolgere nel percorso organizzato di secondo livello anche quei centri di fama nazionale e internazionale attualmente non inclusi nella rete del percorso istituito per lo screening organizzato, al fine di favorire una più completa raccolta del dato nonché la standardizzazione della gestione della donna HPV positiva ad un livello più ampio
	Implementare interventi di <i>awareness</i> della popolazione generale e campagne di comunicazione e informazione anche mediante strumenti digitali e maggiormente fruibili dai cittadini
	Favorire una maggior integrazione tra diverse figure specialistiche
	Accreditare, mediante corsi di formazione specifici, gli operatori sanitari sui percorsi di gestione delle patologie HPV-correlate
	Standardizzare i criteri di selezione chirurgica
	Implementare la raccolta di dati epidemiologici su indicatori di screening e favorire la raccolta di nuovi dati (ad es. incidenza lesioni preneoplastiche), utili anche al fine di valutare l'influenza dello screening opportunistico
Rendere accessibili i referti di secondo livello	
<b>TRATTAMENTO</b>	* Applicare PDTA dedicati alla donna con lesioni della cervice uterina
	* Monitorare i tempi di attesa per il trattamento delle lesioni cervicali da HPV
	* Implementare la vaccinazione adiuvante post-trattamento
	* Integrare e condividere i dati tra centri di screening di III livello e centri che fanno trattamento al di fuori
	Effettuare una survey dei centri regionali per il trattamento delle lesioni cervicali (ed HPV unit più in generale) dove sia possibile avvalersi di vaccinazione adiuvante con definizione di tempi e percorsi
	Implementare percorsi facilitati di prenotazione (ad es. costruzione di un sito h24 di sanità pubblica/dei centri di riferimento con lo scopo di informare, programmare, organizzare i percorsi dedicati secondo la gravità della patologia)
	Implementare l'interoperabilità dei dati (ad es. attraverso piattaforme informatiche MMG-specialisti)
	Favorire una maggiore integrazione professionale e l'accesso protetto e mediato del paziente ai centri specialistici

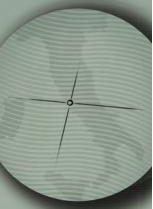
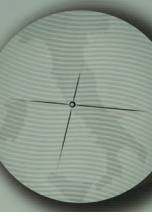


TABELLA 1

AZIONI E STRATEGIE DA IMPLEMENTARE A LIVELLO NAZIONALE PER IL CONTROLLO E L'ELIMINAZIONE DEI TUMORI HPV-CORRELATI

AMBITO	AZIONE / STRATEGIA
<b>TRATTAMENTO</b>	Espandere i dati della rete nazionale dei registri tumori con la registrazione delle lesioni pre-neoplastiche, <i>linkage</i> all'anagrafe di prevenzione unica contenente i dati sulla storia vaccinale e di screening, e registrazione dei casi che effettuano test di screening in contesto opportunistico
<b>ALTRE AZIONI PER IL CONTROLLO E L'ELIMINAZIONE DEI TUMORI HPV-CORRELATI</b>	* Implementare interventi di educazione sanitaria sui tumori HPV-correlati
	* Includere le strategie di eliminazione del tumore della cervice uterina e dei tumori HPV-correlati nell'ambito dei documenti programmatici nazionali (es. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale, Piano Oncologico Nazionale)
	* Creare HPV <i>Unit</i> dedicate che coinvolgano diverse figure specialistiche esperte nelle patologie HPV-correlate (es. ginecologo, medico di sanità pubblica, proctologo, otorinolaringoiatra, andrologo, infettivologo, oncologo, radioterapista, psicologo, pediatra, medico di medicina generale, dermatologo ecc.)
	* Predisporre un'anagrafe di prevenzione unica (o implementare l'interoperabilità tra anagrafe vaccinale e registri screening)
	* Sviluppare un registro di malattia(e) ad hoc
	* Realizzare ed implementare interventi di formazione dei professionisti sanitari coinvolti nella gestione delle malattie da HPV
	Standardizzare procedure per il ricorso appropriato all'HPV-DNA test nell'ambito dei tumori del distretto testa-collo, dei tumori anali e della infertilità di coppia
Estendere la vaccinazione anti-HPV, previa produzione di ulteriori evidenze scientifiche a supporto e stesura di Linee Guida dedicate, ad altre popolazioni target come, ad esempio, i soggetti con lesioni pre-cancerose del distretto testa-collo.	

\* Queste azioni sono state definite prioritarie (in ordine decrescente) mediante specifica domanda inserita nella survey. Le altre azioni sono state indicate come prioritarie dagli Esperti coinvolti nel progetto.



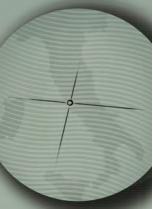
## Appendice 1

### SCHEDE REGIONALI

consultabili al seguente link:

<https://www.vihtali.com/cms/index.php/it/>

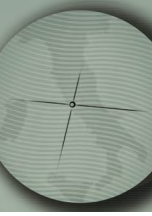


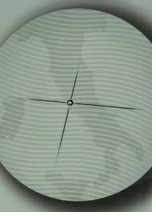


QIIPH - 2022, VOLUME 11, NUMBER 1

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH







QIIPH - 2022, VOLUME 11, NUMBER 1

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH