



# Valutazione dell'impatto della vaccinazione contro il papilloma virus

## Evaluation of the impact of HPV vaccination

Marco Zappa

UO Valutazione screening, Dipartimento di epidemiologia, CSPO Firenze - Istituto scientifico della Regione Toscana

Corrispondenza: e-mail: m.zappa@cspo.it

### Sommario

La recente disponibilità del vaccino contro i tipi 16 e 18 del papilloma virus (HPV) rappresenta una novità importante nel mondo in rapido cambiamento della prevenzione del cervicocarcinoma. Il problema attuale è capire come questa pratica possa integrarsi con i programmi di screening per la prevenzione di tale carcinoma. In un setting semplificato di assunzioni viene condotta un'analisi costo-efficacia dove per unità di risultato viene considerato il caso di cancro della cervice evitato. Ipotizzando una vaccinazione con copertura del 100% sulla politica attuale di screening (pap test eseguito triennialmente dai 25 ai 64 anni di età) si determinerebbe, in 50 anni rispetto alla situazione attuale, una riduzione di circa 419 casi ogni 100.000 donne con un aumento del costo medio per caso evitato del 62,3% senza alcun tasso di sconto applicato. Diverse ipotesi di cambiamento della politica di screening (allungamento degli intervalli fra i test) vengono discussi, come la proposta della vaccinazione in popolazioni non raggiunte dai programmi di screening.

### Introduzione

Una serie di nuove conoscenze e la disponibilità di nuove tecnologie stanno cambiando i punti di riferimento per la più antica (e la più diffusa) attività di prevenzione oncologica. Infatti, nel giro di pochi anni si sono resi disponibili nuove metodiche di raccolta e lettura delle cellule cervicali (lo strato liquido, la lettura computer assistita) e nuove conoscenze sul ruolo eziologico del virus HPV che hanno fatto sperimentare la ricerca dell'HPV o come test di triage<sup>1</sup> o come test primario di screening.<sup>2</sup> Infine, nell'ultimo anno, sono stati introdotti dei vaccini efficaci contro i sierotipi 16 e 18 del virus HPV (oltre che uno di questi contro i tipi 6 e 11). Fra tutte le innovazioni certamente quest'ultima è quella destinata a cambiare più radicalmente lo scenario nella prevenzione del cervicocarcinoma nel medio/lungo periodo. L'importanza della novità, anche culturale, della vaccinazione per la prevenzione del cervicocarcinoma non sfugge a nessuno, ma l'elemento da valutare è come tale vaccinazione si inserirà nella strategia di prevenzione del cervicocarcinoma che attualmente si basa (in maniera molto efficace) sullo screening mediante pap test. Infatti, non credo che si possa semplicemente affermare che la vaccinazione si debba aggiungere ai protocolli attuali

di screening. Questa ultima affermazione si basa sul fatto che la copertura del vaccino non è totale, essendo rivolta solo verso i tipi oncogeni 16 e 18 del HPV a cui sono associati circa il 70% dei carcinomi cervicali. D'altra parte bisogna considerare che una popolazione che esegue regolarmente ogni 3 anni un pap test di buona qualità, riduce la sua probabilità di sviluppare un tumore della cervice di oltre l'80%. Dunque è facilmente intuibile che il beneficio «marginale» del vaccino per una popolazione che si sottopone al test con regolarità è relativamente scarsa. O, alternativamente, sottoporre a screening con l'attuale *policy* su una popolazione vaccinata rischia di essere poco efficiente.

E' verosimile che molti anni saranno necessari per poter valutare pienamente l'impatto del vaccino basandosi su dati empirici. Infatti, allo stato attuale, le indicazioni d'uso del vaccino sono basate sulla dimostrazione di efficacia in donne adulte di età compresa tra 16 e 26 anni e le decisioni nazionali, per quanto è possibile conoscere, sono quelle di offrire la vaccinazione gratuita a coorti successive di ragazze a partire dai 12 anni di età.

Dunque passeranno molti anni prima che le coorti vaccinate arrivino nelle classi di età in cui l'incidenza del cervicocarcinoma è più alta. Inoltre, tale valutazione è resa più complicata dal fatto che i tassi di incidenza del carcinoma cervicale stanno diminuendo stabilmente nel nostro paese da molti anni, in conseguenza dell'estendersi dei programmi e della pratica spontanea del pap test. Dunque la possibilità di valutare quale sarà il possibile impatto della vaccinazione e di scegliere conseguentemente, si dovrà basare su una serie di studi in corso, ma anche su modelli di simulazione matematici.

Numerosi lavori di valutazione di impatto di diverse strategie vaccinali e di screening<sup>3-6</sup> sono stati recentemente pubblicati. Tali lavori, a parte il fatto di essere a volte sponsorizzati dalle ditte produttrici dei vaccini, non possono essere assunti immediatamente per la definizione dell'analisi decisionale nel nostro paese: infatti si basano su valutazioni di epidemiologia del tumore, dei fattori eziologici connessi e di costi non facilmente adattabili alla situazione italiana. Tenendo conto di queste considerazioni il Ministero della salute, sui fondi destinati alla ricerca della L 138/2004, ha incaricato il professore Annibale Biggeri, del Dipartimento di statistica dell'Università di Firenze, di costruire i modelli di simulazione matematica per valutare i diversi scenari

	No pap test no vaccino	Pap test ogni 3 anni (copertura 75%)	Pap test ogni 3 anni (copertura 100%)	Vaccino no pap test	Vaccino + pap test ogni 3 anni (copertura 75%)	Vaccino + pap test ogni 3 anni (copertura 100%)
n. casi attesi	1.641	598	248	492	179	75
n. di casi evitati		1.043	1.393	1.149	1.462	1.566
costi totali (*1.000 euro)		25.900	34565	33.000	58.920	67.565
costi per caso evitato		24.830	24.830	28.721	40.301	43.144
differenza % del costo per caso evitato		Rif	0%	+ 15,7%	+62,3%	+73,8%
costo marginale per caso marginale evitato			24.830	36.943	78.759	79.627
differenza % del costo per caso marginale evitato				+ 48,8%	+317,2%	+320,7%

Tabella 1. Numero di casi attesi, numero di casi evitati, costi totali, costi per caso evitato differenza % del costo medio per caso evitato, costo marginale e differenza % del costo per caso aggiuntivo evitato in differenti combinazioni di screening cervicale e vaccinazione.

Table 1. Number of expected cases, number of avoided cases, total costs, costs per avoided case, difference (%) of average costs per avoided case, marginal costs and difference (%) per marginal avoided cases in different scenarios of cervical screening and vaccination.

che si determineranno in seguito all'introduzione del vaccino. Nei prossimi mesi saranno disponibili i primi risultati della simulazione.

In questo contributo presenteremo una prima provvisoria analisi *cost-effectiveness* (scegliendo come unità di risultato il caso di cervicocarcinoma evitato) confrontando diversi scenari di impatto del vaccino rispetto allo screening tradizionale.

In particolare presenteremo una stima del numero di casi evitati (e dei relativi costi, assoluti e marginali) di carcinoma della cervice con vaccinazione in:

- popolazione di donne che fanno regolarmente il pap test (ogni 3 o 5 anni o 10 anni);
- popolazione di donne che non fanno regolarmente il pap test;
- popolazione con percentuali di donne che fanno il pap test come la popolazione generale.

E' stato scelto come outcome principale di confronto l'occorrenza di carcinoma invasivo perché è noto che questo è l'obiettivo principale dello screening cervicovaginale (come della vaccinazione).

I parametri che saranno utilizzati nella simulazione derivano dalle conoscenze attuali che per alcuni versi sono carenti. Una serie di studi *post marketing* sono in corso, in parte su finanziamento del Ministero della salute, per definire con migliore precisione i punti di carenza conoscitiva oggi esistenti.

### Materiali e metodi

Per condurre le analisi sopra menzionate si è partiti da una coorte di 100.000 donne seguita per 50 anni a partire dall'età di 25. A 25 anni comincia lo screening organizzato e

prima di tale età è rarissimo l'occorrenza del cervicocarcinoma. Abbiamo applicato a questa coorte i tassi attuali di cancro cervicale invasivo e di mortalità per tutte le cause: in questo modo è stato calcolato il numero di carcinomi attesi in 50 anni a tassi attuali costanti. Successivamente si è stimato il numero atteso di carcinomi invasivi in una coorte di donne che non si sottopongono mai al pap test e di una coorte che invece si sottopone con regolarità. Ciò è stato fatto assumendo livelli di protezione del pap test (eseguito ogni 3 anni) e proporzioni di donne che lo eseguono regolarmente secondo la formula

$$Tx = P(0) \cdot RR \cdot T(1) + P(1) \cdot T(1)$$

dove Tx sono i tassi di incidenza osservati di carcinoma della cervice, T(1) è il tasso atteso nelle non partecipanti, P(0) è la proporzione di donne che si sottopone regolarmente al pap test, P(1) è la proporzione di donne che non si sottopone mai al pap test e RR è il Rischio Relativo (protezione relativa rispetto alle non partecipanti) di chi si sottopone al pap test. In questo modo è stato ottenuto il rischio cumulativo di sviluppare un cervicocarcinoma per le donne che usano con regolarità il pap test e quelle che non lo usano mai.

Successivamente, calcolando il costo del pap test, abbiamo ottenuto una stima del costo per carcinoma evitato con l'attuale politica di screening. Questa stima è stata considerata come punto di riferimento rispetto ai diversi scenari determinati dall'introduzione del vaccino. Inoltre, è stato stimato il costo per caso evitato in caso d'intervallo di screening ogni 5 o 10 anni, facendo diminuire, sul-

	No pap test no vaccino	No vaccino + pap test ogni 3 anni (copertura 75%)	Vaccino + pap test ogni 3 anni (copertura 75%)	Vaccino + pap test ogni 5 anni (copertura 75%)	Vaccino + pap test ogni 10 anni (copertura 75%)
n. casi attesi	1.641	598	179	194	243
n. di casi evitati		1.043	1.462	1.447	1.398
costi totali (*1.000 euro)		25.900	58.920	48.543	41.623
costi per caso evitato		24.830	40.301	33.547	29.773
Differenza % del costo per caso evitato		Rif.	+62,3%	+35,1%	+19,9%
costo marginale per caso marginale evitato			78.759	55.997	44.233
differenza % del costo per caso marginale evitato			+317,2%	+225,5%	+78,1%

Tabella 2. Numero di casi attesi, numero di casi evitati, costi totali, costi per caso evitato differenza % e costo per caso evitato, costo marginale e differenza % del costo per caso evitato in differenti scenari di vaccinazione e screening cervicale con diversi intervalli (3, 5 e 10 anni).

Table 2. Number of expected cases, number of avoided cases, total costs, costs per avoided case, difference (%) of average costs per avoided case, marginal costs and difference (%) per marginal avoided cases in different scenarios of vaccination and cervical screening with different intervals (3, 5 and 10 years).

la base delle conoscenze disponibili, il livello di protezione del pap test.

L'impatto del vaccino sulle donne che non eseguono il pap test o che lo eseguono regolarmente (ogni 3, 5 o 10 anni rispettivamente) è stato valutato assumendo i livelli di protezione del vaccino riportati in letteratura. In tal modo abbiamo ottenuto la stima del numero marginale di carcinomi invasivi evitati dal vaccino. Infine, in base alle assunzioni di costo del vaccino, abbiamo ottenuto una stima del costo per tumore evitato dal vaccino nei vari scenari.

### Stima dei parametri

- Incidenza del cervicarcinoma: tassi dei Registri Tumori<sup>7</sup> età specifici degli anni 1998-2002.
- Mortalità per tutte le cause: tassi età specifici fonte ISTAT<sup>8</sup> anno 1988-2002.
- Protezione del pap test: le stime si basano su la meta-analisi della IARC<sup>9</sup> diminuite leggermente in quanto si è tenuto conto dell'aumento di incidenza dell'adenocarcinoma della cervice e della minor protezione del pap test nei confronti di questo tipo di tumore.<sup>10</sup>
  - Pap test effettuato ogni 3 anni RR = 0,15 rispetto a chi non lo effettua mai.
  - Pap test effettuato ogni 5 anni RR = 0,25 rispetto a chi non lo effettua mai
  - Pap test effettuato ogni 10 anni RR = 0,40 rispetto a chi non lo effettua mai.
- Fascia di età dello screening: 25-64 anni di età secondo le attuali linee guida.
- Copertura dello screening in Italia = 75%: si è assunto che tale sia la quota di donne che eseguono con regolarità

il pap test in Italia basandosi sulle rilevazioni della Multi-scopo ISTAT<sup>8</sup> e del questionario PASSI.<sup>11</sup>

- Copertura ottenibile dalla vaccinazione = 100%
- Protezione della vaccinazione: RR = 0,30 rispetto a chi non si sottopone alla vaccinazione. Si è assunto una protezione completa su i sierotipi HPV 16 e 18. Non è stato considerato nessun effetto di protezione crociata verso altri sierotipi e nessun effetto di «immunità di gregge».
- Costo del pap test = 25 Euro (inclusi i costi derivanti dalla quota di richiami per accertamento colposcopico).<sup>12</sup>
- Costo del vaccino = 330 Euro per i 3 cicli vaccinali. Tale costo comprende anche i costi di erogazione del vaccino (stimati in 20 euro per dose). E' da notare che il costo stimato per il vaccino in questo modo (90 Euro) è molto più basso di quello massimo previsto attualmente dalle disposizioni dell'AIFA<sup>13</sup> (114 euro + IVA). E' opinione comune che le aziende pubbliche potranno ottenere un prezzo sostanzialmente inferiore specie quando anche il secondo vaccino entrerà in commercio. Non è prevista la necessità di un *booster* di rinforzo.

### Risultati

Assumendo tassi costanti uguali a quelli attuali di incidenza del cervicarcinoma e di mortalità per tutte le cause, una coorte di 100.000 donne di 25 anni, nei 50 anni successivi, svilupperà 598 casi di carcinoma cervicale invasivo. Ipotizzando che questa popolazione sia composta da un 75% di donne che fa il pap test con intervallo almeno triennale e che il restante 25% non si sottoponga mai al test, e che le protezioni del pap test siano quelle sopra descritte, ne deriva che la stessa coorte di 100.000, senza pap test avrebbe

be sviluppato 1641 carcinomi invasivi. Se la copertura del pap test fosse del 100% il numero di cancro attesi sarebbe 248. Nell'ipotesi di un pap test ogni tre anni e di una copertura del pap test del 75% sarà necessario eseguire in 50 anni circa 1.036.000 pap test. Stimando il costo per pap test a 25 euro (inclusi gli eventuali accertamenti) ne deriva che il costo complessivo dello screening risulterà di 25.900.000 euro. Ne consegue che il costo per caso evitato (rispetto all'ipotesi di nessuno screening e nessuna vaccinazione) risulterà di 24.830 euro.

La tabella 1 riporta il numero dei casi attesi nei vari scenari, le differenze i costi aggiuntivi rispetto alla situazione base, i costi per carcinoma evitato e i costi marginali per carcinoma aggiuntivo evitato.

E' evidente che il numero dei carcinomi evitati cresce innescando la vaccinazione sull'attuale politica di screening. Infatti si passa da 1.043 casi evitati con l'attuale politica di screening a 1.462 casi evitati con l'aggiunta del vaccino (-419 casi). E' da notare però come il costo medio per caso evitato cresca molto di più del costo per caso evitato (da 24.830 euro a oltre 40.288; + 62,3%). E in particolare cresce il costo marginale per il caso aggiuntivo evitato (che arriva a oltre 78.000 euro).

La tabella 2 riporta il confronto fra diverse combinazioni di vaccinazione e politiche di screening. In particolare si confronta la situazione attuale (pap test triennale; copertura 75%) rispetto all'aggiunta della vaccinazione alla situazione attuale, o a politiche di screening con intervalli allungati (5 anni, 10 anni). Il confronto viene effettuato sulla base dei casi evitati, i costi aggiuntivi, e i costi marginali. Rispetto all'aggiunta della vaccinazione allo screening con la frequenza triennale si può vedere che, allungando gli intervalli di screening, diminuisce solo leggermente il numero di casi evitati (infatti si passa da 1.462 con pap test ogni 3 anni, a 1.447 con intervallo quinquennale a 1.398 con intervallo decennale) con un aumento del costo medio per caso evitato abbastanza contenuto. Infatti, per esempio, con intervallo decennale abbiamo un incremento limitato del costo per caso evitato di circa il 20%.

### Discussione

L'ipotesi da cui siamo partiti è quella di dare una prima valutazione dell'impatto della vaccinazione contro i tipi 16 e 18 dell'HPV in una situazione come quella italiana, in cui programmi e attività spontanee di screening sono diffusamente attive. In realtà nel prossimo futuro ci troveremo nella situazione rovesciata: coorti di donne vaccinate entreranno nell'età di screening e bisognerà definire quale politica di screening proporre loro. Prima di discutere questa tematica è bene menzionare i limiti di questo tipo di approccio e del presente esercizio in particolare.

Questa prima valutazione di impatto ipotizza un setting semplificato di valutazione. Come sopra accennato può essere

di qualche utilità per evidenziare le problematiche di scelta. E' stato scelto come outcome principale di confronto fra le diverse strategie possibili l'occorrenza di carcinoma invasivo, perché è noto che questo è l'obiettivo principale dello screening cervicovaginale (come della vaccinazione). Questa scelta (rispetto alle morti evitate per carcinoma cervicale) semplifica il confronto e non dovrebbe portare distorsioni nella comparazione dei costi rispetto allo screening. Per altro è bene sottolineare che non considerare i costi risparmiati per il trattamento del cervicocarcinoma fa sottostimare i benefici sia del pap test che della vaccinazione.

Potrebbero avere conseguenze sulla valutazione del rapporto costo-benefici alcuni fatti non considerati nella presente analisi, in particolare il fatto che il vaccino previene anche la comparsa di precursori del carcinoma (CIN2 e CIN3) e quindi è possibile che determini un risparmio di risorse consumate per il trattamento e il follow-up di queste lesioni. E' bene ricordare che i tipi 16 e 18 dell'HPV sono associati a cancro più rari (il cancro della vulva e della vagina nelle donne, il cancro del pene nell'uomo, e il cancro dell'ano, orofaringe e laringe in entrambi i sessi) che potrebbero essere prevenuti.<sup>14</sup>

Le assunzioni fatte per stimare il numero di casi evitati dalla attuale attività di screening sono semplificate rispetto alla realtà italiana. Comunque, a supporto dei risultati ottenuti, è da segnalare che il tasso di incidenza di cervicocarcinoma in donne che eseguono con regolarità il pap test (4,5/100.000 py) è compatibile con i valori osservati in programmi di screening in donne che eseguono ogni 3 anni il pap test.<sup>15</sup> Inoltre, la stima di riduzione del rischio cumulativo di cervicocarcinoma, che si ottiene dall'aggiunta del vaccino in donne che eseguono il pap test regolarmente (-95% rispetto a una situazione senza pap test e senza vaccino), è pressoché sovrapponibile a quella stimata da Goldie in un setting simile al nostro (-94%).<sup>4</sup> Una serie di fattori sono incerti allo stato attuale delle conoscenze e potrebbero influenzare notevolmente il rapporto fra costi e benefici nelle opposte direzioni: ne vogliamo semplicemente indicare alcuni. Dal punto di vista dell'efficacia del vaccino bisogna considerare che:

- vi sono segnalazioni<sup>16</sup> di una protezione crociata verso altri tipi di HPV (protezioni cross reattive parziali verso i tipi 45 e 31), su questa base la quota prevenibile di tumori potrebbe passare dal 70% al 75-80%. E' evidente che in tal caso migliorerebbe il rapporto fra costo e caso evitato a seguito della vaccinazione;
- non si è tenuto conto dell'effetto dell'immunizzazione di gregge: coorti di donne vaccinate potrebbero ridurre la probabilità di infettarsi anche a coorti di donne non vaccinate. La quantificazione di questo impatto è particolarmente complessa, ma va segnalato che questo è un argomento a favore della vaccinazione di donne sopra i 16 anni;
- l'azione del vaccino quadrivalente (Gardasil) nei confronti dei tipi non oncogeni 6 e 11 dell'HPV. Questi tipi sono sti-

mati causare più del 90% delle lesioni genitali verrucose.<sup>17</sup> La prevenzione di queste lesioni, oltre l'evidente beneficio in sé, determinerebbe un risparmio di risorse allo stato attuale difficilmente quantificabile. Da un punto di vista della quantificazione dei costi bisogna considerare che:

- nella presente analisi non è stato tenuto conto del tasso di sconto che penalizza ogni attività di prevenzione e in particolare la vaccinazione. Infatti, vaccinando a 12 anni le risorse sono impiegate molti anni prima della comparsa dei benefici. Al di là delle considerazioni generali questo ha importanza nel confronto con lo screening mediante pap test in cui questa distanza temporale è ridotta. Per dare una quantificazione di questo effetto basta considerare che un tasso di sconto del 2% determina un sostanziale raddoppio del rapporto costo benefici a sfavore della vaccinazione a 12 anni nei confronti dell'attuale politica di screening;

- è possibile che il vaccino riduca i costi del singolo pap test riducendo il tasso di positività. Comunque il costo per singolo pap test, nella nostra situazione, non dovrebbe cambiare di molto perché il tasso di rinvio in colposcopia in Italia è mediamente sotto il 3%,<sup>18</sup> e il costo per accertamento colposcopico relativamente contenuto;<sup>12</sup>

- non è al momento conosciuta la durata della protezione delle dosi vaccinali e dunque se nel caso sarà necessario un booster di rinforzo. Nel caso questo aumenterebbe i costi della scelta vaccinale.

Pur con tutte queste limitazioni, e con le incertezze attualmente presenti, i risultati dell'esercizio presentato nel pre-

sente articolo sembrano evidenziare due prime conseguenze dall'introduzione del vaccino:

- appare chiaro che in popolazioni vaccinate andrà modificato il protocollo del programma di screening, allungando gli intervalli fra i test. Questo non solo per il rapporto fra i costi e le unità di risultato ma anche per un interesse delle donne che si sottopongono al test. Infatti in una situazione di bassa prevalenza diminuisce il valore predittivo positivo del pap test per cui molte donne sarebbero inviate in colposcopia con una limitata probabilità di avere una lesione. Come conseguenza pratica immediata, la situazione che si andrà determinando (il vaccino sarà disponibile anche se gratuitamente per tutte le donne fino ai 26 anni) indica la necessità per i programmi di screening di raccogliere le informazioni sullo stato vaccinale delle donne che si presenteranno al test e di articolare gli intervalli a seconda della situazione vaccinale.

- La vaccinazione è molto *cost effectiveness* in popolazione non sottoposte a screening e, d'altra parte, organizzare buoni programmi di screening non è semplice.

Queste condizioni potrebbero orientare i paesi in via di sviluppo a una scelta a favore della vaccinazione,<sup>19</sup> ma anche in Italia esiste una quota della popolazione che non è raggiunta né dai programmi di screening né dalla pratica spontanea del pap test. In particolare esistono popolazioni (migranti, nomadi, situazioni «marginali») che è difficile pensare di poter fidelizzare a un programma di screening che implica controlli periodici per un lungo periodo. Rispetto a queste situazioni la vaccinazione può rappresentare un elemento di equità.

## Bibliografia

1. Cuzick J, Szarewski A, Cubie H et al. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. *Lancet* 2003; 362: 1871-76.
2. Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P et al.; New Technologies for Cervical Cancer Working Group. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(11): 765-74.
3. Myers ER, McCrory DC, Nanda K, Bastain L, Matchar DB. Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 1158-71.
4. Goldie SJ, Kohli M, Grima D et al. Projected Clinical Benefits and cost effectiveness of a Human Papillomavirus 16/18 Vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(8): 604-15.
5. Barnabas RV, Laukkanen P, Koskela P, Kontula O, Lehyinen M, Garnett G. Epidemiology of HPV 16 and Cervical Cancer in Finland and the potential Impact of Vaccination: Mathematical Modelling Analyses. *Plos Medicine* 2006; 3(5): e138.
6. Kohli M, Ferko N, Martin A et al. Estimating the long-term impact of a prophylactic human papillomavirus 16/18 vaccine on the burden of cervical cancer in the UK. *Br J Cancer* 2007; 96(1): 143-50.
7. <http://www.registri-tumori.it>
8. <http://www.istat.it>
9. Screening for squamous cervical cancer: duration of low risk after negative results of cervical cytology and its implication for screening policies. IARC Working Group on evaluation of cervical cancer screening programmes. *Br Med J* 1986; 293 (6548): 659-64.
10. Zappa M, Visioli CB, Ciatto S, Iossa A, Paci E, Sasieni P. Lower protection of cytological screening for adenocarcinomas and shorter protection for younger women: the results of a case-control study in Florence. *Br J Cancer* 2004; 90(9): 1784-86
11. <http://www.epicentro.iss.it/passi/>
12. Zappa M, Cecchini S, Ciatto S et al. Measurement of the cost of screening for cervical cancer in the district of Florence, Italy. *Tumori* 1998; 84(6): 631-35.
13. Gazzetta Ufficiale del 3 Marzo 2007.
14. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006; 24S3: S11-S25.
15. Ronco G, Pilutti S, Patriarca S et al.; Turin Cervical Screening Working Group. Impact of the introduction of organised screening for cervical cancer in Turin, Italy: cancer incidence by screening history, 1992-98. *Br J Cancer* 2005; 93(3): 376-78.
16. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow up from a randomized control trial. *Lancet* 2006; 367: 1247-55.
17. Lacey CJ, Lowndes CM, Shah KV. Burden and management of non cancerous HPV-related conditions: HPV6/11 disease. *Vaccine* 2006; 24:35-41.
18. Ronco G, Giubilato P, Naldoni C et al. Activity level and process indicators of organised programmes for cervical cancer screening in Italy. *Epidemiol Prev* 2006; 30(1 Suppl 3): 27-40.
19. Wright TC, Bosch FX, Franco EL et al. Charter 30: HPV vaccines and screening in the prevention of cervical cancer; conclusions from a 2006 workshop of international experts. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3: S251-61.