

## Screening e vaccini: verso un programma integrato di prevenzione del cervicocarcinoma

## Screening and vaccine: toward an integrated cervical cancer prevention programme

Paolo Giorgi Rossi,<sup>1</sup> Guglielmo Ronco,<sup>2</sup> Nereo Segnan,<sup>2</sup> Piero Borgia<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Laziosanità, Agenzia di sanità pubblica, Regione Lazio, Roma.

<sup>2</sup> Unità di epidemiologia dei tumori, CPO Piemonte, Torino.

**Corrispondenza:** Paolo Giorgi Rossi, Laziosanità, Agenzia di sanità pubblica, Regione Lazio, via di S. Costanza 53, 00198 Roma; tel. 06 83060438; fax 06 83060463; e-mail giorgirossi@asplazio.it

### Cosa si sapeva già

- Due nuovi vaccini contro i ceppi 16 e 18 di HPV, responsabili di più del 70% dei cancri invasivi della cervice uterina, sono ora disponibili sul mercato.
- Quindi, screening e vaccino, due strumenti efficaci per la prevenzione e il controllo del cervicocarcinoma, sono a disposizione e dovranno convivere per molti anni a venire.
- Il Ministero della salute italiano ha lanciato una campagna vaccinale di massa diretta alle dodicenni che sta ora partendo in diverse regioni.

### Cosa si aggiunge di nuovo

- Si analizzano gli scenari futuri della prevenzione del cervicocarcinoma, quando i programmi di screening dovranno invitare le coorti di donne precedentemente vaccinate.
- Si sottolinea che i due interventi devono essere integrati e coordinati secondo criteri di equità ed efficienza, per evitare che l'introduzione della vaccinazione anti-HPV di massa porti con sé un raddoppio della spesa dando benefici di salute minimi.

### Riassunto

L'individuazione dello *human papilloma virus* (HPV) come causa necessaria del cancro della cervice uterina ha aperto nuove prospettive per la prevenzione: il test molecolare e il vaccino. Si cerca qui di prevedere quali cambiamenti potranno verificarsi nella prevenzione del cervicocarcinoma in Italia e quali strumenti saranno indispensabili per governarli. L'ottica di sanità pubblica adottata vede vaccino e screening come interventi di popolazione che devono perciò raggiungere alte coperture della popolazione target. La popolazione vaccinata dovrà ragionevolmente seguire algoritmi di screening differenti dalla popolazione non vaccinata, dobbiamo dunque disporre di un'informazione individuale sullo stato vaccinale delle don-

ne che verranno invitate allo screening. Vaccino e screening dovranno essere integrati in un unico programma di prevenzione, in particolare lo screening nell'era del vaccino dovrà adottare protocolli meno aggressivi (*primum non nocere*), ridurre i costi, essere sostenibile per i servizi, aumentare la propria efficienza. La sfida per il Servizio sanitario è di coordinare la prevenzione primaria e secondaria senza che l'una diminuisca i benefici dell'altra e senza che l'arrivo di nuove tecnologie sia solo un'occasione per moltiplicare i costi ottenendo un incremento minimo dei benefici di salute.

(*Epidemiol Prev* 2008; 32(4-5): 238-43)

**Parole chiave:** cancro della cervice uterina, human papilloma virus (HPV), screening, vaccino

### Abstract

*The identification of the human papilloma virus (HPV) as the necessary cause of cervical cancer introduced two new tools for prevention: HPV DNA test and vaccine. In this paper we analyse the plausible changes that will happen in the cervical cancer prevention in Italy and what we will need to have a governance of these changes. From a public health point of view, screening and vaccination are interventions directed to the whole community and their goal is to reach high coverage of the target population. The vaccinated women should be screened with different algorithms from the non-vaccinated ones, consequently we need individual information about the vaccina-*

*tion status of the women that we are going to invite for screening. Vaccine and screening interventions must be integrated in a unique public health program and screening should use less aggressive protocols, to be less expensive and more sustainable and efficient. The challenge for the Health Service is to integrate the primary and secondary prevention avoiding that one will diminish the benefits of the other and that the introduction of new technologies will be only the opportunity to double the costs with minimal health benefits.*

(*Epidemiol Prev* 2008; 32(4-5): 238-43)

**Key words:** cervical cancer, human papilloma virus (HPV), screening, vaccine

### La situazione italiana

In Italia i programmi di screening del cervicocarcinoma, e non il semplice Pap-test, sono un LEA (decreto del Presidente del consiglio dei ministri del 29.11.2001).<sup>1</sup>

Tuttavia, attualmente in Italia si registra una coesistenza di due modelli di prevenzione secondaria: lo screening opportunistico o spontaneo, basato sulle scelte dell'individuo indirizzate dalle raccomandazioni dei professionisti, e i programmi di screening organizzati.

Si stima che in Italia, ogni anno, vengano effettuati dai 5 ai 6,5 milioni di Pap-test (ISTAT, 2006).<sup>2</sup> Circa 1,3 milioni vengono effettuati all'interno dei programmi organizzati di screening, i restanti 4 milioni e più vengono svolti come screening opportunistico.

Se pensiamo che la popolazione target dello screening è di circa 16 milioni, il numero di Pap-test effettuati in Italia ogni anno sarebbe sufficiente a coprire tutta la popolazione target con un Pap-test ogni 3 anni. Ma non è così: circa il 30% delle donne di 25-64 anni dichiara di non aver mai effettuato un Pap-test nella vita mentre un altro 30% lo fa ogni anno, sia perché molti professionisti al di fuori dei programmi di screening raccomandano intervalli più brevi, sia perché una parte delle donne usufruisce sia dei controlli offerti dal programma di screening sia di controlli extra raccomandati o meno da altri medici. E questa è una delle prime conseguenze evidenti della coesistenza dei due modelli di prevenzione: un'inappropriatezza organizzativa che conduce all'erogazione di prestazioni inappropriate.

### Il cambiamento di paradigma: l'HPV

Negli ultimi 20 anni la prevenzione del cervicocarcinoma è stata rivoluzionata dall'identificazione del virus dell'HPV come causa necessaria ma non sufficiente di questa neoplasia. In pochi anni il progresso nella conoscenza è stato tradotto in tecnologia: un test diagnostico basato sull'identificazione del DNA virale di facile esecuzione è già disponibile sul mercato da almeno 10 anni, mentre nel 2007 sono stati registrati in Italia due vaccini in grado di prevenire l'insorgenza di lesioni neoplastiche intraepiteliali della cervice di grado 2 o più severe (CIN2+) o più causate da HPV16 e 18.

Attualmente entrambi i presidi sono già diffusi come programmi di prevenzione: il vaccino HPV è raccomandato e offerto gratuitamente a tutte le ragazze nel dodicesimo anno di vita; le raccomandazioni del Ministero della salute<sup>3</sup> in ambito di screening attualmente prevedono due possibili utilizzi del test HPV nei programmi di screening, nel follow up post trattamento delle lesioni di alto grado e come test di *triage* delle lesioni *borderline* (ASC-US).

Il GISCi raccomanda il test HPV anche per il *triage* delle lesioni di basso grado (L-SIL), solo per le donne maggiori di 35 anni, sulla base di una maggiore specificità a questa età.<sup>4</sup> Oltre a questi utilizzi su popolazioni limitate (*triage* e follow up post trattamento riguardano un'esigua percentua-

le delle donne che si sottopongono a screening), si stanno studiando diverse possibilità di utilizzo del test HPV anche come test primario di screening, in particolare due strategie sono in questo momento sotto esame:

- HPV test primario con *triage* citologico.
- HPV test primario di screening, seguito da colposcopia per le positive (solo per donne >35 anni).

La strategia del test HPV come test primario e la citologia come *triage* ha un forte razionale applicando prima il test più sensibile e poi quello più specifico. In prima istanza, così, s'individua circa lo stesso numero di CIN2+ rispetto all'uso della citologia convenzionale, in quanto le lesioni HPV negative sono eventi rarissimi (nessuna lesione in meno) e nessuna donna con citologia negativa va in colposcopia immediatamente (nessuna lesione in più). Si individua però un gruppo di donne HPV+ citologia negativa a rischio aumentato, che possiamo seguire con richiamo ravvicinato. Se si considerano le CIN2+ trovate in questo gruppo nei richiami a un anno, questa strategia risulta più sensibile della sola citologia di circa il 50%.<sup>5-7</sup>

In prima istanza, il *triage* riduce il numero di colposcopie sia rispetto alla sola citologia, sia rispetto alla strategia con invio diretto delle donne HPV positive in colposcopia.

Recentemente è stato dimostrato che le lesioni che vengono trovate in più nel gruppo HPV+ citologia negativa, attraverso controlli ravvicinati e protocolli molto conservativi, non rappresentano sovradiagnosi più di quanto non lo siano quelle trovate con la citologia convenzionale.<sup>5,6</sup>

Dimostrato ciò, significa che il test HPV, seguito da un adeguato algoritmo di *triage*, secondo livello e follow up, è in grado di anticipare la diagnosi più della citologia convenzionale, dunque si deve ipotizzare un intervallo di screening più lungo per le donne negative all'HPV. Questo è confermato dal basso tasso d'identificazione di lesioni di alto grado tra le donne che erano negative per HPV al round di screening precedente.<sup>5,6</sup> I dati preliminari dello studio italiano NTCC vanno nella stessa direzione. Intervalli di screening prolungati avrebbero evidenti vantaggi e potrebbero permettere di raggiungere coperture più elevate nel corso dell'intervallo.<sup>8</sup>

Un ulteriore vantaggio della strategia con *triage*, qualora si possano effettuare entrambe i test senza dover richiamare la donna, è che virtualmente nessuna ha entrambi i test inadeguati; si riduce così quella che è una delle maggiori cause di perdita di *compliance* dei programmi di screening.

La seconda strategia ipotizzata, il test HPV con invio diretto in colposcopia, al momento non è sostenuta da prove che dimostrino che non induce sovradiagnosi e sovratrattamento. Anzi, al momento è dimostrato che individua un numero di CIN2+ più di tre volte maggiore rispetto alla citologia convenzionale nelle donne giovani (<35 anni), lesioni che in larga parte sarebbero regredite aspettando solo 12 mesi.<sup>9</sup>

Il suo ambito di applicabilità è dunque solo nelle donne al di sopra dei 35 anni. Anche qui sicuramente trova un numero maggiore di CIN2+ rispetto alla citologia. L'incremento di sensibilità, dell'ordine del 60%,<sup>9</sup> è simile a quello osservato nei trial che hanno utilizzato *triage* citologico.<sup>5,6</sup> Questo suggerisce che la sovradiagnosi a quest'età sia limitata o assente. I dati del follow-up dello studio NTCC permetteranno una valutazione diretta.

Tuttavia, il test è poco specifico e l'invio in colposcopia di tutte le donne positive induce un enorme carico di lavoro per il secondo livello. Inoltre, la conseguente bassa prevalenza di lesioni anche tra le donne che ricevono un esame istologico ha come risultato un basso valore predittivo positivo dell'istologia e, quindi, un'umentata probabilità di trattamenti non necessari.<sup>10</sup> La specificità migliora molto alzando la soglia di positività del test HPV, infatti, si è visto che si può arrivare a dimezzare il numero di donne inviate in colposcopia senza modificare in modo rilevante la sensibilità del test.<sup>11,12</sup> Ovviamente anche questa strategia permette di allungare l'intervallo di screening per le donne negative all'HPV.

Se abbiamo accertato o stiamo accertando che lo screening con il test HPV può portare benefici uguali, se non maggiori, rispetto allo screening con la citologia tradizionale, dobbiamo ora misurare quanto potrebbe costarci implementare tale screening. La domanda potrebbe essere posta in questi termini: quanto dovrebbe costare il test HPV per essere competitivo con il Pap-test?

Un'analisi dei risultati preliminari del trial italiano NTCC<sup>13</sup> ci indica che i costi del test HPV, inclusi i costi del personale, dovrebbero essere di poco superiori a quelli del Pap-test per poter essere competitivi (da un 15% a un 30% in più) ma solo nell'ipotesi che fare una colposcopia non costi al servizio sanitario più di 10 Pap-test. Attualmente, i soli costi dei reagenti per il test dell'HPV sono di molto maggiori dell'intero costo del Pap-test; è necessario dunque un sostanziale ribasso dei prezzi da parte delle case produttrici per poter implementare su larga scala uno screening con HPV come test primario.

Anche quando il costo per benefici di salute sarà identico fra Pap-test e test HPV, la scelta di quale applicare come test primario dovrà essere presa sulla base delle risorse umane, tecnologiche e finanziarie che i due test assorbono e che abbiamo a disposizione, specialmente vista la anelasticità delle risorse umane così altamente qualificate e specializzate.

### Cosa cambierà nell'epoca del vaccino?

La domanda che ci si può porre a questo punto è: sarà necessario continuare ad effettuare screening in futuro? Su questo punto la letteratura internazionale è assolutamente concorde: con questo vaccino, sicuramente sì.<sup>14-16</sup> Infatti, il vaccino copre solo due ceppi, responsabili di poco più del 70% dei cancri invasivi. Lo screening triennale offre una prote-

zione stimata fra l'80 e il 90%<sup>17</sup> dunque il saldo del passare da screening a vaccino sarebbe un aumento del rischio di cancro invasivo di circa un terzo di quello che osserviamo ora nelle donne che si sottopongono regolarmente a screening, una vera sconfitta per la sanità pubblica.

La domanda è come dovremo effettuare gli screening nel futuro?

Infatti, la popolazione vaccinata sarà, per l'epidemiologia delle patologie HPV correlate, fondamentalmente diversa da quella non vaccinata. I ceppi ad alto rischio contro cui i due vaccini sono diretti, HPV 16 e 18, sono responsabili di circa tre quarti dei cancri invasivi e di circa il 60% delle lesioni di alto grado in Europa, mentre la percentuale di lesioni borderline e di basso grado dovuta a HPV 16 o 18 è meno di un quarto.<sup>18</sup> Se guardiamo come questi cambiamenti influenzeranno il carico di lavoro dello screening, possiamo immaginare che si avrà una modesta riduzione dei vetrini positivi (meno del 25%), una drastica diminuzione delle CIN2/3 e dei cancri invasivi, il che si traduce in una leggera diminuzione del tasso d'invio in colposcopia, e in una forte diminuzione del tasso d'identificazione di lesioni di alto grado. In termini di accuratezza del test, si può attendere una drastica diminuzione del valore predittivo positivo del Pap-test, in quanto le modificazioni morfologiche che noi consideriamo per la soglia di positività (lesioni di basso grado o border-line) sottendono a una minore probabilità di lesione di alto grado (il vero target dello screening).

Per molti autori, in questo scenario, uno screening di popolazione che utilizzi il Pap-test come test primario di screening diventerà insostenibile.<sup>19-21</sup>

Anche la performance della colposcopia sarà peggiore per due distinti motivi:

- il basso valore predittivo del Pap-test manderà in colposcopia una popolazione con bassissima prevalenza di malattia e ciò è stato dimostrato indurre trattamenti non necessari;<sup>10</sup>

- fra le lesioni HPV correlate, quelle dovute al tipo 16 sono quelle con quadri colposcopici più facilmente interpretabili, mentre le restanti lesioni dovute a HPV a basso rischio o a ad alto rischio non 16, sono quelle che ottengono minore concordanza fra il giudizio di diversi operatori.<sup>22</sup>

La concomitanza di una diversa epidemiologia e nuove conoscenze renderanno dunque necessario e opportuno un cambiamento delle modalità e degli algoritmi di screening nella popolazione vaccinata:

- la perdita di valore predittivo positivo del Pap-test renderà non sostenibile il suo utilizzo come test primario;

- non è sostenibile aggiungere il costo del vaccino al costo attuale dello screening (approssimativamente raddoppiando i costi totali) per ottenere benefici di salute marginali;

- il test HPV garantisce una protezione più durevole rispetto al Pap-test;

- intervalli di screening più lunghi corrispondono a un numero minore di test da fare nella vita di una donna;
- sarà necessario tenere sotto controllo il rischio di sovratrattamento.

Lo screening per le donne vaccinate dovrebbe riuscire a contenere i costi, proporzionandoli a una malattia già ben controllata dall'immunizzazione, e ad aumentare la prevalenza di patologia nelle popolazioni che si sottopongono a Pap-test e a colposcopia.

L'utilizzo del test HPV come test primario di screening seguito da un *triage* citologico è la soluzione al momento più plausibile.<sup>19-21</sup> Come abbiamo visto, infatti, con questo test si ipotizzano intervalli più lunghi, ciò permetterebbe contemporaneamente di ridurre gli episodi di screening nella vita e di eseguire la citologia solo in una popolazione a rischio aumentato dove la prevalenza di malattia è relativamente alta e, conseguentemente, il valore predittivo positivo del test tornerebbe accettabile.

Il dubbio è se potremo allungare l'intervallo di screening nelle donne vaccinate più di quanto non lo si ipotizzi per le donne non vaccinate che stanno partecipando ai trial sul test HPV in corso.<sup>8</sup> Infatti, l'aumentato intervallo dovrebbe servire anche a dare il tempo di accumularsi alle lesioni HPV non di tipo 16/18 correlate e riportare così una prevalenza accettabile al momento del passaggio di screening successivo, ma ciò deve essere permesso dalla storia naturale della malattia, in particolare l'intervallo di screening deve essere commisurato al *sojourn time* delle lesioni, che in questo caso equivale al tempo che intercorre fra l'infezione e la trasformazione del CIN3 in carcinoma invasivo.

Se l'intervallo è troppo lungo, non potremo evitare l'insorgenza di cancri intervallo anche con un test più sensibile e che garantisce maggiore anticipazione diagnostica come l'HPV. Due fattori legati alle caratteristiche dei ceppi virali inclusi nel vaccino permettono di essere ottimisti:

- l'HPV 16 è il più rapido nella trasformazione neoplastica, ciò dovrebbe ridurre il rischio di un breve tempo di latenza fra infezione e cancro invasivo nelle donne vaccinate;<sup>23,24</sup>

- l'HPV 16 e 18 sono la causa di più dell'80% degli adenocarcinomi, l'efficacia del vaccino verso questo tipo istologico di cancro dovrebbe essere maggiore rispetto ai carcinomi squamosi. Gli adenocarcinomi sono molto rari nelle popolazioni che non si sottopongono a screening, ma sono una parte rilevante dei cancri intervallo dello screening citologico per la minore sensibilità del Pap-test e della colposcopia verso i precursori *in situ* di queste lesioni.<sup>17,25,26</sup>

Se tutto quello che abbiamo analizzato fino a ora porta a vedere il test HPV come un'opportunità per uno screening più sostenibile ed efficiente nell'era del vaccino, alcuni cambiamenti riguarderanno sicuramente anche la performance di questo test, ovviamente peggiorandone il valore predittivo positivo rispetto a ciò che ora stiamo

misurando nella popolazione non vaccinata: la probabilità di progressione delle infezioni da HPV non di tipo 16/18 è molto bassa e ciò fa pensare che la probabilità di avere una lesione di alto grado nelle donne vaccinate positive all'HPV sarà più bassa.<sup>20</sup>

L'importanza di test di *triage* che garantiscano un forte incremento di specificità diventerà così ancora maggiore, da ciò l'interesse ora rivolto ai *marker* prognostici molecolari come la P16 o la presenza di mRNA per le proteine oncogene del virus E6 ed E7.

Per cercare di prevedere quale sarà l'impatto che tutto ciò avrà sulla realtà italiana della prevenzione del cervicocarcinoma, dobbiamo tenere conto di alcune peculiarità del nostro sistema, prima fra tutte la strana coesistenza o competizione fra programmi di screening e attività spontanea. Questa coesistenza, nell'era del vaccino, sarà ancora più difficile da gestire proprio a causa di tre caratteristiche intrinseche dello screening opportunistico:

- già ora raccomanda intervalli più brevi rispetto alle linee guida, mentre in futuro sarà necessario allungare l'intervallo di screening;

- è basato più sull'effettuazione del singolo test che su di un algoritmo di screening, ma nel futuro gli algoritmi sono destinati a complicarsi e la raccomandazione a effettuare test di *triage* riguarderà un numero maggiore di donne;

- non essendo basato su sistemi informativi e gestionali atti a garantire il flusso delle informazioni fra diversi centri del servizio sanitario (dalla vaccinazione, al laboratorio molecolare, all'anatomia patologica e alla ginecologia), difficilmente potrà garantire algoritmi di screening differenti per donne vaccinate e non vaccinate.

Ciò premesso, la vaccinazione di massa delle coorti di dodicenni e lo screening sono interventi di sanità pubblica e devono essere ispirati al principio di equità nell'accesso, dunque essi devono raggiungere alte percentuali di copertura, in particolar modo il vaccino deve essere visto come un'opportunità per fornire una forma di protezione, anche se parziale, a tutte quelle ragazze che da adulte non faranno lo screening o lo faranno irregolarmente, cioè donne con una scarsa attitudine alla prevenzione. Possiamo essere certi di cogliere questa opportunità solo se arriviamo a coprire con il vaccino la quasi totalità della popolazione target, altrimenti è molto probabile che le ragazze che si faranno vaccinare saranno le figlie delle donne più attente alla prevenzione, che erediteranno questa attenzione dalle loro madri, cioè saranno quelle che più facilmente si sottoporranno allo screening, rispetto alle ragazze che non saranno raggiunte dalla vaccinazione. Se questo accadrà i vantaggi per la salute della popolazione introdotti dal vaccino saranno prossimi allo zero.

Il costo del vaccino, il più alto fino a ora mai proposto per una vaccinazione di massa, è stato stabilito sulla base di modelli di costo efficacia in modo tale che risultasse costo

efficace alle soglie di costo per anno di vita guadagnato (aggiustato per la qualità) stabilite dagli organismi regolatori come il NICE.<sup>27</sup> Ma questi stessi modelli<sup>28</sup> mostrano come i benefici sarebbero drasticamente ridotti se la vaccinazione dovesse ridurre la partecipazione allo screening e come l'impatto sull'incidenza di cancro invasivo dell'intera popolazione sarebbe minimo se l'introduzione delle nuove tecnologie dovesse avvenire solo a beneficio dei gruppi di popolazione già più avvantaggiati.

Quindi, dobbiamo immaginare il vaccino e lo screening organizzato come due parti di un unico programma di prevenzione del cervicocarcinoma in cui si ottimizzino i vantaggi resi disponibili dai nuovi presidi di prevenzione garantendo:

- protocolli meno aggressivi (primo non nuocere);
- costi minori;
- maggiore sostenibilità;
- maggiore efficienza;
- corretta comunicazione dei rischi e dei benefici degli interventi preventivi.

### Le sfide future

La chiave per poter garantire tutto ciò sarà la possibilità di applicare protocolli e algoritmi di screening differenziati alle donne vaccinate e a quelle non vaccinate, permettendo al contempo di ridurre i costi e la probabilità di trattamenti non necessari nelle prime. Dobbiamo perciò essere in grado di distinguere le vaccinate dalle non vaccinate al momento del loro ingresso nello screening, cioè almeno 13 anni dopo che la vaccinazione è avvenuta, questo sarà possibile solo se adesso si costruiscono dei registri delle donne vaccinate, in grado di rendere disponibile questa informazione in futuro ai coordinamenti dei programmi di screening.

La disponibilità di vaccini anti HPV multivalenti, in un futuro non lontano, potrebbe modificare ulteriormente gli scenari, comportando, non solo in Italia, la selezione di una coorte di donne meno protette, perché vaccinate con gli attuali vaccini. Sarebbe utile che il Servizio sanitario esplorasse tale eventualità con le industrie farmaceutiche per affrontare il problema dell'adeguamento e della sostenibilità delle strategie vaccinali e di screening.

Infine, l'offerta del vaccino a giovani donne adulte, non sottoposte a screening, HPV negative, con bassa probabilità di fidelizzazione allo screening, potrebbe avere un forte impatto sulla riduzione del rischio di cancro invasivo, qualora fossero messe a punto e testate modalità per vaccinare sottogruppi di popolazione socialmente discriminati e comunque con poca capacità di accesso agli interventi di prevenzione.

In conclusione, la sfida che il Servizio sanitario dovrà fronteggiare fin dai prossimi mesi è quella di coordinare la prevenzione primaria e secondaria senza che l'una diminui-

scia i benefici dell'altra e senza che l'arrivo di nuove tecnologie sia solo un'occasione per moltiplicare i costi ottenendo un incremento minimo dei benefici di salute.

**Conflitti di interesse:** Laziosanità – Agenzia di sanità pubblica ha ricevuto un finanziamento da Sanofi Pasteur MSD, per uno studio sulla malattia da HPV in Italia. Paolo Giorgi Rossi ha ricevuto rimborso delle spese di viaggio per presentare i risultati del lavoro in due conferenze internazionali e per un workshop interno.

**Nota:** alcuni dei temi trattati in questo intervento sono stati argomento di una presentazione di Paolo Giorgi Rossi al Corso europeo avanzato in patologia cervicale: «Infezione da HPV e lesioni preinvasive» tenutosi a Benevento dal 21 al 23 aprile 2008. Gli atti del corso sono in via di pubblicazione.

### Bibliografia

1. LEA; Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 29 novembre 2001.
2. ISTAT – Statistiche in breve. Sanità. La prevenzione dei tumori femminili in Italia: il ricorso a Pap test e mammografia. Anni 2004-2005. ISTAT, Roma, 2006.
3. Ministero della Salute - Direzione Generale della Prevenzione. Raccomandazioni per la pianificazione e l'esecuzione degli screening di popolazione per la prevenzione del cancro della mammella, del cancro della cervice uterina e del cancro del colon retto. Ministero della Salute, Roma 2005. [http://www.osservatorionazionale screening.it/ons/documentazione/raccomandazioni/screening\\_vers\\_completa.pdf](http://www.osservatorionazionale screening.it/ons/documentazione/raccomandazioni/screening_vers_completa.pdf).
4. Ronco G, Cuzick J, Segnan N et al.; NTCC Working Group. HPV triage for Low grade (L-SIL) cytology is appropriate for women over 35 in mass cervical cancer screening using liquid based cytology. *Eur J Cancer* 2007; 43(3): 476-80.
5. Bulkmand NW, Berkhof J, Rozendaal L et al. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet* 2007; 370(9601): 1764-72.
6. Naucle P, Ryd W, Törnberg S et al. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007; 357(16): 1589-97.
7. Ronco G, Giorgi Rossi P, Carozzi F et al. and the NTCC Working Group. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary screening among younger women: results at recruitment from the NTCC randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7(7): 547-55.
8. Ronco G, Segnan N. HPV testing for primary cervical cancer screening (invited comment). *Lancet* 2007; 370(9601): 1740-42.
9. Ronco G, Giorgi Rossi P, Carozzi F et al.; NTCC Working Group. Results at Recruitment from a Randomized Controlled Trial Comparing Human Papillomavirus Testing Alone to Conventional Cytology as the Primary Cervical Cancer Screening Test. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(7): 492-501.
10. Dalla Palma P, Giorgi Rossi P, Collina G et al.; NTCC Pathology Group. The risk of false-positive histology according to the reason for colposcopy referral in cervical cancer screening: a blind revision of all histological lesions found in the NTCC trial. *Am J Clin Pathol* 2008; 129(1): 75-80.
11. Kotaniemi-Talonen L, Anttila A, Malila N et al. Screening with a primary human papillomavirus test does not increase detection of cervical cancer and intraepithelial neoplasia 3. *Eur J Cancer* 2008; 44(4): 565-71.
12. Ronco G, Segnan N, Giorgi Rossi P et al.; NTCC Working Group. Human Papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary cervical screening: results at recruitment from the NTCC randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(11): 765-74.
13. Giorgi Rossi P, Segnan N, Zappa M et al.; NTCC Working Group.

- The impact of new technologies in cervical cancer screening: results of the recruitment phase of a large randomised controlled trial from a public health perspective. *Int J Cancer* 2007; 121(12): 2729-34.
14. Bosch FX, Castellsagué X, de Sanjosé S. HPV and cervical cancer: screening or vaccination? *Br J Cancer* 2008; 98(1): 15-21.
  15. Kiviat NB, Hawes SE, Feng Q. Screening for cervical cancer in the era of the HPV vaccine - the urgent need for both new screening guidelines and new biomarkers. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(5): 290-91.
  16. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007; 370(9590): 890-907.
  17. IARC Handbooks of Cancer Prevention Vol. 10 Cervix Cancer Screening. IARC, Lyon, 2005
  18. Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Munoz N, Villa LL. Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine* 2006; 24(Suppl 3): S26-34.
  19. Cuzick J, Mayrand MH, Ronco G, Snijders P, Wardle J. Chapter 10: New dimensions in cervical cancer screening. *Vaccine* 2006; 24(Suppl 3): S90-97.
  20. Franco EL, Cuzick J, Hildesheim A, de Sanjosé S. Chapter 20: Issues in planning cervical cancer screening in the era of HPV vaccination. *Vaccine* 2006; 24(Suppl 3): S171-77.
  21. Meijer CJ, Berkhof J, Heideman DA, Snijder PJ. Cervical cancer prevention. Who should have vaccination? *Nature Clin Pract Oncol* 2008; 5(1): 12-13.
  22. Jeronimo J, Massad LS, Schiffman M; National Institutes of Health/American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (NIH/ASCCP) Research Group. Visual appearance of the uterine cervix: correlation with human papillomavirus detection and type. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197(): 47.e1-8.
  23. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(): 1072-79.
  24. Winer RL, Kiviat NB, Hughes JP et al. Development and duration of human papillomavirus lesions after initial infection. *J Infect Dis* 2005; 191(): 731-38.
  25. Castellsagué X, Díaz M, de Sanjosé S et al. International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(): 303-15.
  26. 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(): 376-78.
  27. National Institute for Health and Clinical Excellence, [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)
  28. Goldhaber-Fiebert JD, Stout NK, Salomon JA, Kuntz KM, Goldie SJ. Cost-effectiveness of cervical cancer screening with human papillomavirus DNA testing and HPV-16,18 vaccination. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(): 308-20.