



DELIBERAZIONE N°VIII / 006683 Seduta del 27 FEB. 2008

Presidente **ROBERTO FORMIGONI**

Assessori regionali VIVIANA BECCALOSSI Vice Presidente
GIAN CARLO ABELLI
DAVIDE BONI
LUCIANO BRESCIANI
MASSIMO BUSCEMI
RAFFAELE CATTANEO
ROMANO COLOZZI
MASSIMO CORSARO

FRANCO NICOLI CRISTIANI
LIONELLO MARCO PAGNONCELLI
MASSIMO PONZONI
PIER GIANNI PROSPERINI
GIOVANNI ROSSONI
MARIO SCOTTI
DOMENICO ZAMBETTI
MASSIMO ZANELLO

Con l'assistenza del Segretario **Marco Pilloni**

Su proposta dell'Assessore Luciano Bresciani

Gian Carlo Abelli

Oggetto

PROGRAMMA PER IL CARCINOMA DELLA CERVICE UTERINA IN REGIONE LOMBARDIA

Il Dirigente Luigi Macchi

Il Direttore Generale Carlo Lucchina

Umberto Fazzone

Umberto Fazzone

L'atto si compone di 17 pagine
di cui 14 pagine di allegati,
parte integrante.



RICHIAMATA :

- La Deliberazione n. VIII/5973 del 21 novembre 2007 ad oggetto “Attivazione percorso per la definizione di un programma di prevenzione del carcinoma della cervice uterina”, con la quale si è dato mandato alla Direzione Generale Sanità, di concerto con la Direzione Generale Famiglia e Solidarietà Sociale, di predisporre, entro 90 giorni dall’approvazione della deliberazione stessa, un programma per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina, che prevedesse in particolare il potenziamento dello screening con pap-test e l’offerta della vaccinazione antipapillomavirus alle 12enni;

VISTI:

- L’Intesa, ai sensi dell’articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n.131, tra il Governo, le Regioni e le province autonome di Trento e Bolzano concernente “Strategia per l’offerta attiva del vaccino contro l’infezione da HPV in Italia” –Repertorio atti n.264 del 20 dicembre 2007, ove si prevede di incrementare le azioni già intraprese per aumentare l’adesione allo screening con pap-test e di avviare l’offerta attiva e gratuita del vaccino antipapillomavirus alle ragazze della coorte di nascita 1997;
- Il Decreto del Ministero della Salute del 21 dicembre 2007, con il quale si assegna a Regione Lombardia la quota di € 5.831.986,61 per far fronte ai maggiori oneri derivanti dall’implementazione del programma di prevenzione del carcinoma della cervice uterina;
- Il Documento “Programma per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina in regione Lombardia”, allegato e parte integrante della presente deliberazione, nel quale sono indicate le azioni da intraprendere relativamente al potenziamento dello screening con pap-test ed all’avvio della vaccinazione nei confronti delle dodicenni;

ATTESO che il finanziamento di € 5.831.986,61, assegnato con Decreto del Ministero della Salute, sarà iscritto nel bilancio regionale per l’esercizio 2008, previa istituzione di appositi capitoli di entrata e spesa;

VALUTATO:

- che il Documento succitato, predisposto dalla Direzione Generale Sanità, U.O. Governo della Prevenzione, tutela sanitaria, piano sicurezza luoghi di lavoro e emergenze sanitarie, risponde a quanto previsto dalla Deliberazione n.VIII/5973/2007, poiché prevede interventi coordinati e complessivi per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina, improntati a:
 - o Utilizzo di tutti gli strumenti disponibili e necessari e cioè sia lo screening con pap-test che la vaccinazione anti-hpv, da proporre, in relazione ai dati di evidenza scientifica, alle dodicenni;
 - o Implementazione di strumenti di monitoraggio delle attività e dei risultati previsti come obiettivo, con l’utilizzo dei Registri Tumori presenti nel territorio regionale e delle anagrafi vaccinali informatizzate, anche al fine di valutare un’eventuale estensione della proposta vaccinale ad altre coorti di nascita;
 - o Definizione di linee guida per la somministrazione del vaccino antipapilloma al di fuori delle strutture del Sistema Sanitario Regionale, comprensive di requisiti di qualità della prestazione vaccinale, tra cui l’obbligo di segnalazione di ogni somministrazione all’ASL di residenza della persona vaccinata;
 - o Approfondimento dei dati sulla circolazione dell’infezione da HPV e sull’efficacia del vaccino nei confronti di popolazioni a maggior incidenza del carcinoma della cervice uterina, con l’assegnazione all’Azienda Ospedaliera Luigi Sacco di Milano del coordinamento per la definizione di un progetto di ricerca specifico e che coinvolga la Fondazione Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli Regina Elena di Milano, l’AO Spedali Civili di Brescia e la Sezione di Virologia del Dipartimento di Sanità Pubblica Microbiologia Virologia dell’Università degli Studi di Milano;





RITENUTO:

- di approvare il documento "Programma per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina in Regione Lombardia" parte integrante della presente deliberazione;
- di dare mandato alla Direzione Generale Sanità per l'assegnazione alle ASL della prima tranche di finanziamento del Ministero della Salute, di € 5.831.986,61, in misura proporzionale alla popolazione, oggetto del programma di prevenzione del carcinoma della cervice uterina;
- Vagliate ed assunte come proprie le predette determinazioni.
- A voti unanimi espressi nelle forme di Legge

DELIBERA

- di approvare il Documento "Programma per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina in Regione Lombardia", allegato e parte integrante della presente deliberazione e le azioni ivi previste relative a :
 - o Utilizzo di tutti gli strumenti disponibili e necessari e cioè sia lo screening con pap-test che la vaccinazione anti-hpv, da proporre, in relazione ai dati di evidenza scientifica, alle dodicenni;
 - o Implementazione di strumenti di monitoraggio delle attività e dei risultati previsti come obiettivo, con l'utilizzo dei Registri Tumori presenti nel territorio regionale e delle anagrafi vaccinali informatizzate, anche al fine di valutare un'eventuale estensione della proposta vaccinale ad altre coorti di nascita;
 - o Definizione di linee guida per la somministrazione del vaccino antipapilloma al di fuori delle strutture del Sistema Sanitario Regionale, comprensive di requisiti di qualità della prestazione vaccinale, tra cui l'obbligo di segnalazione di ogni somministrazione all'ASL di residenza della persona vaccinata;
 - o Approfondimento dei dati sulla circolazione dell'infezione da HPV e sull'efficacia del vaccino nei confronti di popolazioni a maggior incidenza del carcinoma della cervice uterina, con l'assegnazione all'Azienda Ospedaliera Luigi Sacco di Milano del coordinamento per la definizione di un progetto di ricerca specifico e che coinvolga la Fondazione Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli Regina Elena di Milano, l'AO Spedali Civili di Brescia e la Sezione di Virologia del Dipartimento di Sanità Pubblica Microbiologia Virologia dell'Università degli Studi di Milano;
- di dare mandato alla Direzione Generale Sanità, U.O. Governo della Prevenzione, tutela sanitaria, piano sicurezza luoghi di lavoro e emergenze sanitarie, affinché sia assegnata alle ASL la prima tranche di finanziamento del Ministero della Salute di € 5.831.986,61, in misura proporzionale alla popolazione, oggetto del programma di prevenzione del carcinoma della cervice uterina;
- di dare atto che il finanziamento di € 5.831.986,61, assegnato con Decreto del Ministero della Salute, sarà iscritto nel bilancio regionale per l'esercizio 2008, previa istituzione di appositi capitoli di entrata e spesa;

di disporre la pubblicazione del presente atto sul Bollettino Ufficiale della Regione Lombardia.



IL SEGRETARIO

Marco Rillo



Allegato:

**PROGRAMMA PER LA PREVENZIONE DEL CARCINOMA DELLA CERVICЕ UTERINA
IN REGIONE LOMBARDIA**

1. Introduzione

Con Deliberazione VIII/5873/2007, la Giunta Regionale ha dato mandato alla Direzione Generale Sanità, di concerto con la Direzione Generale Famiglia e Solidarietà sociale, di elaborare un programma che, affrontando complessivamente la problematica del carcinoma della cervicе uterina, delinea le strategie di intervento inerenti la diagnosi precoce e prevenzione con i vaccini disponibili, sulla base di valutazioni dell'epidemiologia della malattia, dei presidi preventivi e della loro efficacia e costo-beneficio, dell'assetto organizzativo presente nella nostra Regione.

A tal fine è stato costituito un gruppo di approfondimento tecnico, per l'approntamento del presente documento, nel quale si delineano le linee strategiche e le principali indicazioni attuative.

2. Epidemiologia dell'infezione da HPV e delle malattie correlate

In Italia, studi condotti in donne di età 17-81 anni afferenti a programmi di screening organizzato o ad ambulatori per controlli ginecologici di routine, rilevano una **prevalenza di infezione da HPV** variabile dal 7 al 16%. Tale dato si eleva al 35-63% in donne con citologia anormale e all'80-96% in presenza di displasia severa o carcinoma.

Riguardo i **genotipi di HPV circolanti in Italia**, nella quasi totalità degli studi effettuati HPV-16 risulta essere il maggiormente prevalente, tra i tipi HR, in donne HPV-DNA positive, con frequenze tuttavia molto variabili, dal 9 al 61% in rapporto alla popolazione analizzata ed al grado di displasia diagnosticato. Non altrettanto concordi sono i dati relativi alla frequenza di altri tipi infettanti e alla presenza di infezioni multiple, sostenute cioè da più genotipi virali. In particolare, i più ampi studi condotti in Italia in donne afferenti ad ambulatori per **programmi di screening o per routinarie visite di controllo** (range età 18-83 aa, range 40-51 aa) , riscontrano come maggiormente frequente il genotipo 16 ad alto rischio oncogeno¹.

¹ HPV-16 (33%), HPV-66 (11%), HPV-45 (8%) e HPV-31 (7%), .., HPV-18 (1.2%) (Ronco et al. EurJCancer 2005, 41:297)

HPV-16 (27%), HPV-31 (19.5%), HPV-58,53,33 (8%), HPV-45 (4%), .., HPV-18 (0.07%) (De Francesco et al. JMedVirol2005, 75:588)

HPV-16 (57.5%), HPV-18 (36%), HPV-33 (9%) (Centurioni et al. BMC 2005, 5:77)

HPV-16 (14%), HPV-53 (9%), HPV-58 (8%), HPV-33 (4%), HPV-18,52 (3.5%) (Verteramo et al. MicrInfect 2006, 8:2517)

HPV-16 (9%), HPV-66 (2%), HPV-56,73 (1%) (Tornesello et al. JMedVirol 2006, 78:1663)

HPV-16 (26%), HPV-26,58 (13%), HPV-68 (10%), HPV-18,31,39,53 (6.5%) (Tanzi et.al. 2007, dati non pubblicati)



In donne invece con **quadri citologici/istologici di patologia accertata**, si conferma la medesima prevalenza del genotipo 16².

Riguardo la presenza di **infezioni multiple**, queste sono state rilevate in un range compreso tra lo 0% ed il 49.7%.

Le motivazioni di una così elevata variabilità nella determinazione della prevalenza di infezione da HPV e dei genotipi coinvolti nell'infezione e nella patologia HPV-correlata, possono essere essenzialmente riconducibili sia ad una effettiva differente circolazione geografica dei tipi virali (possibile interferenza per maggiore o minore presenza di **popolazione immigrata**), sia soprattutto ad un **differente approccio metodologico/diagnostico** che potrebbe risultare più o meno efficiente nel rilevamento dell'infezione e/o di determinati genotipi rispetto ad altri.

Infine studi epidemiologico-molecolari sono stati condotti in Italia anche in **particolari gruppi a rischio**, quali i soggetti HIV-1 sieropositivi. E' noto infatti che l'infezione da HPV in questa popolazione è frequente e presenta caratteristiche cliniche particolarmente severe³.

3. Epidemiologia del carcinoma della cervice uterina

Al fine di tracciare un profilo epidemiologico regionale del carcinoma della cervice uterina si sono raccolti ed analizzati i dati di incidenza e mortalità dei Registri Tumori di Milano delle province di Varese, Mantova, Bergamo, Brescia, Sondrio e di Milano città⁴, traendo poi da essi stime sull'intera popolazione regionale.

Nelle tabelle seguenti sono riportati l'incidenza e la mortalità assolute dei carcinomi della cervice uterina; nel grafico i tassi medi/annui di incidenza e mortalità .

I tassi riportati, in modo particolare quello di incidenza della malattia, si collocano di poco al di sotto della media rilevata sui registri tumori italiani (9,4 vs 9,8 casi x 100.000); il rapporto 2007 dei Registri tumori italiani segnala che " *Nel periodo 1998-2002 il tumore della cervice*

² HPV-**16** (65%), HPV-33 (15%), HPV-31 (11%), HPV-**18**,45 (4%) (Zerbini et al. J Clin Pathol 2001, 54:377)
HPV-**16** (52%), HPV-31,58 (12%), HPV-52 (6%), HPV-**18** (5%) (Carozzi et al. Cancer Cytopathology 2005, 105:1)
HPV-**16** (71%), HPV-**18** (5%), HPV-53 (3%), HPV-58 (2%) (Tornesello et al. J Med Virol 2006, 78:1663)
HPV-**16** (25%), HPV-52 (21%), HPV-31,51 (9%), HPV-**18** (8%) (Gargiulo et al. Virus Research 2007, 125:176)

³ Uno studio condotto a Milano (Orlando et al. JAIDS, 2008; 47: 129-131, Tanzi et al Vaccine congress 2007, Amsterdam) riscontra una prevalenza estremamente elevata: 55.4% in donne e 90.4% in maschi omo/bisessuali sieropositivi. In questi soggetti è stato rilevato un ampio spettro (n=30) di genotipi infettanti, nel 64% responsabili di infezioni multiple. I genotipi ad alto rischio oncogeno più frequenti sono risultati:
- nelle donne: HPV-**16** (29%), HPV-53 (12%), HPV-31 (8%), .., HPV-**18** (4%)
- negli uomini: HPV-**16** (43%), HPV-26,30 (10%), .., HPV-**18** (5%)

⁴ La popolazione femminile sotto osservazione dei registri tumori è pari a 2.436.108, rispetto al totale della popolazione lombarda di 4.659.197.



uterina ha rappresentato l'1,6% di tutti i tumori⁵ diagnosticati tra le donne, mentre in termini di mortalità ha rappresentato lo 0,6% dei decessi neoplastici. E' necessario ricordare che una quota rilevante di decessi sono definiti «utero non specificato» (2,6% di tutti i decessi oncologici) e che una parte di questi possono essere tumori della cervice uterina⁶.

Tabella 1- Numero casi osservati di carcinoma della cervice uterina nelle popolazioni sotto osservazione dei registri tumori e stima sulla popolazione lombarda

Età	Provincia di Sondrio (numero medio/anno periodo 1998-2005)	Milano città (numero medio/anno periodo 1999-2002)	Provincia di Varese (numero medio/anno periodo 1990-2001)	Provincia di Mantova (numero medio/anno periodo 1999-2000)	Provincia di Bergamo (2001)	Provincia di Brescia (numero medio/anno periodo 1999-2001)	registri tumori totale (numero medio/anno)	stima casi annui lombardia
0-4	0		0,00	0	0	0	0,0	0
5-9	0,0	0	0,00	0	0	0,0	0,0	0,0
10-14	0,0	0	0,00	0	0	0,0	0,0	0,0
15-19	0,0	0	0,08	0	0	0,0	0,1	0,2
20-24	0,0	0	0,17	0	0	0,0	0,2	0,3
25-29	0,5	0,75	0,83	0,5	0	0,0	2,6	4,9
30-34	0,5	3,25	1,67	1	2	1,3	9,8	18,8
35-39	0,7	5,5	3,08	3,5	0	2,3	15,1	29,2
40-44	1,3	6,75	4,08	2	7	1,3	22,5	43,9
45-49	0,5	5,25	4,25	2,5	2	0,3	14,8	29,2
50-54	1,0	9	4,08	1	7	1,7	23,8	46,5
55-59	0,3	5,25	3,58	2,5	1	2,0	14,7	28,0
60-64	1,2	8	3,67	2	8	1,7	24,5	46,7
65-69	0,3	8,5	3,58	0	5	3,3	20,8	39,2
70-74	0,7	5,75	3,33	0	3	3,0	15,8	29,1
75-79	0,8	5,75	3,00	0	3	2,3	14,9	27,1
80-84	0,7	2,75	2,08	2	3	3,0	13,5	24,0
85-89	0,3	4,25	1,50	1	3	0,0	10,1	18,1
> 90								
totale	8,8	70,8	37,50	18,0	44,0	22,3	202,9	388,0

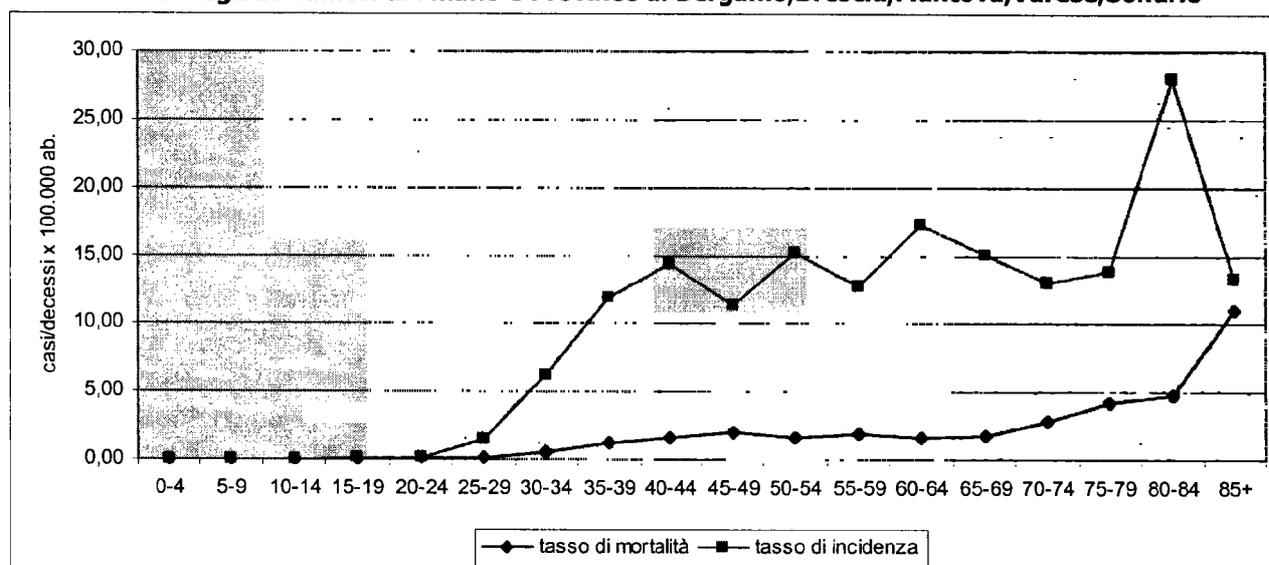
⁵ Nel periodo 1998-2002 nell'area AIRT sono stati diagnosticati in media ogni anno 783,4 casi di tumore maligno ogni 100.000 uomini e 613,1 ogni 100.000 donne. Le sedi tumorali più frequenti sono risultate per i maschi la cute non melanomi (15,2%), la prostata (14,4%), il polmone (14,2%), la vescica (9,0%) e il colon (7,7%); per le donne la mammella (24,9%), la cute non melanomi (14,8%), il colon (8,2%), il polmone (4,6%) e lo stomaco (4,5%).



Tabella 2 - Numero decessi osservati di carcinoma della cervice uterina nelle popolazioni sotto osservazione dei registri tumori e stima sulla popolazione lombarda

età	Provincia di (numero medio annuo periodo 1998-2005)	Milano città (numero medio annuo periodo 1999-2002)	Provincia di Varese (numero medio annuo periodo 1999-2003)	Provincia di Mantova (numero medio annuo periodo 1996-2006)	Provincia di Bergamo (numero medio annuo periodo 1999-2005)	Provincia di Brescia (numero medio annuo periodo 1999-2001)	registri tumori totale (numero medio annuo)	stima decessi /anno lombardia
0-4	0	0	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,0
5-9	0	0	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,0
10-14	0	0	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,0
15-19	0	0	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,0
20-24	0	0	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,0
25-29	1	0,25	0	0,00	0,00	0,00	1,25	2,4
30-34	1	0,5	0	0,00	0,17	0,00	1,67	3,2
35-39	1	1	0,2	0,09	0,00	0,00	2,29	4,4
40-44	1	0,5	0,2	0,27	0,00	0,00	1,97	3,9
45-49	1,25	0,5	0	0,09	0,14	1,33	3,32	6,5
50-54	1	1,25	0,6	0,27	0,43	0,67	4,22	8,3
55-59	2	1,5	0,2	0,09	0,57	0,67	5,03	9,6
60-64	1,2	2,5	0,6	0,00	1,67	0,33	6,30	12,0
65-69	1,25	1	0,4	0,09	1,29	0,33	4,36	8,2
70-74	1,25	0,75	0,6	0,00	0,71	2,33	5,65	10,5
75-79	1,5	1,25	1,2	0,45	2,43	1,67	8,50	15,4
80-84	1,5	1,5	0,2	0,27	1,00	0,33	4,81	8,6
85+	2,5	2,25	0,6	0,91	2,33	2,33	10,93	19,6
totale	17,45	14,75	4,8	2,55	10,74	10,00	60,28	115,3

Grafico 1 – Tasso di incidenza e mortalità di carcinoma della cervice uterina nella popolazione dei Registri Tumori di Milano e Province di Bergamo, Brescia, Mantova, Varese, Sondrio



Ad ulteriore completamento del dato è stata condotta una ricerca sulle schede di dimissione ospedaliera, ricercando i ricoveri⁶ per carcinoma della cervice uterina in situ, non rilevati nei registri tumori, ma di ugual interesse ai fini preventivi.

Il rapporto tra forme invasive e in situ è di circa 1:2, inferiore a quanto evidenziato in stime nazionali⁷.

Tabella 3 - Numero di ricoveri per carcinoma in situ della cervice uterina in strutture accreditate del SSR della Lombardia

Classe di età	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	Totale
>= 19	0	0	0	0	0	0	1	1
20-29	2	20	24	38	45	69	92	290
30-39	141	177	241	261	311	337	375	1843
40-49	282	312	354	335	327	304	322	2236
50-59	191	149	163	146	143	132	123	1047
60-69	75	67	80	57	60	58	44	441
70-79	34	40	32	37	22	28	32	225
>79	11	13	10	10	14	6	7	71
Totale	736	778	904	884	922	934	996	6154

I dati riportati, nazionali e regionali, confermano il trend in diminuzione del carcinoma della cervice uterina⁸, che presenta valori estremamente contenuti se raffrontati alle altre patologie tumorali e non; si conferma altresì che l'insorgenza di lesioni non invasive interessa le donne in età adulta, oltre i 30 anni di età, mentre le forme invasive si manifestano nei decenni di vita successivi e, conseguentemente, la mortalità, con tassi limitati, diviene significativa oltre i 70 aa di vita: ciò è compatibile con i lunghi tempi di latenza e progressione della malattia e con la sua bassa letalità.

⁶ E' stato conteggiato un solo ricovero per persona, eliminando i ricoveri, nel periodo, successivi al primo.

⁷ " ...Queste forme (*ca in situ*) risultano essere quantitativamente 3-4 volte più frequenti delle forme invasive. La riduzione complessiva delle forme invasive e la crescita di quelle in situ è da attribuirsi all'effetto della diagnosi precoce che individua prevalentemente le forme preinvasive.." (da Associazione italiana registri tumori - www.registri-tumori.it)

⁸ "I tassi di incidenza delle forme invasive del tumore della cervice uterina dalla fine degli anni ottanta agli inizi del 2000 mostrano una riduzione statisticamente significativa pari a -1,4%/annuo (IC95% -2,6;-0,3) dovuta prevalentemente alla riduzione dei tassi nelle donne di età superiore ai 60 anni (-2,8%/anno; IC 95% -4,4;-1,2) e in particolare, sempre in questa fascia d'età, a una riduzione delle forme squamose (-2,5%/anno, IC 95% - 3,7;-0,8)". (da Associazione italiana registri tumori - www.registri-tumori.it)



4. Prevenzione primaria : vaccini anti HPV

4.1. Caratteristiche dei vaccini disponibili

I vaccini attualmente disponibili in Italia presentano le seguenti caratteristiche:

- *Vaccino quadrivalente (Gardasil, SPMSD, HPV 6-11-16-18): immunogenicità ed efficacia*

In tutti gli studi condotti, oltre il 99% dei partecipanti ha avuto una risposta anticorpale verso tutti e quattro i tipi di HPV contenuti nel vaccino entro un mese dal completamento del ciclo vaccinale, indipendentemente da sesso, razza, massa corporea, abitudine al fumo.

Il vaccino HPV è in grado di sviluppare un'immunità specifica verso il virus maggiore rispetto a quella indotta dall'infezione naturale. Le medie geometriche dei titoli anticorpali ottenuti sono infatti risultate, un mese dopo il ciclo vaccinale completo, circa 105 volte superiori rispetto ai titoli anticorpali evocati dall'infezione naturale per quanto riguarda HPV 16, ed intorno a 19 volte superiori per HPV 18.

È stato inoltre evidenziato che il vaccino quadrivalente possiede un'attività immunogena superiore negli adolescenti (9-15 anni), nei quali sono stati rilevati titoli anticorpali da 1.7 a 2.7 volte più alti rispetto alle giovani donne (16-23 anni), in cui è dimostrata un'efficacia clinica del 100%.

Gli studi attuali di follow-up sono limitati ad un periodo osservazionale di 5 anni: dopo il picco anticorpale che si evidenzia ad un mese dal completamento del ciclo vaccinale, il titolo si abbassa lentamente nei primi due anni e si stabilizza a 3-5 anni, assestandosi su livelli simili o superiori rispetto a quelli indotti dall'infezione naturale per ciascuno dei genotipi vaccinali.

L'efficacia del vaccino quadrivalente è stata valutata in quattro studi clinici di fase II e III, randomizzati, in doppio cieco, per un totale di 20.541 donne di età compresa tra 16 e 26 anni potenzialmente esposte all'infezione da HPV.

Negli studi di fase II l'efficacia del vaccino è risultata pari all'89% (95% CI: 71-97) contro le infezioni persistenti e pari al 100% nel prevenire le lesioni cervicali precancerose di grado 2 o più gravi (CIN 2 e 3) o di adenocarcinoma in situ (AIS) correlate alla infezione da HPV.

I risultati a 5 anni di follow-up hanno mostrato un aumento dell'efficacia contro le infezioni persistenti (dal 90 al 95.8%) e confermato un'efficacia del 100% verso le lesioni patologiche.

Gli studi di fase III (FUTURE I e II) hanno mostrato un'efficacia del 98% nel prevenire gli endpoints primari per quanto riguarda FUTURE II, mentre lo studio FUTURE I ha confermato un'efficacia del 100% contro lesioni della cervice, vagina e vulva causate dai genotipi inclusi nel vaccino quadrivalente. Nelle donne già positive per uno o più genotipi virali contenuti nel vaccino, il vaccino quadrivalente ha mantenuto un'efficacia del 100% nei confronti degli altri tipi virali inclusi nel vaccino da cui la donna non è infetta; viceversa il vaccino non è in grado di prevenire le lesioni patologiche qualora il soggetto sia già stato infettato con uno dei quattro tipi di HPV da cui è costituito, nè ha effetti terapeutici sulla malattia da HPV. Dati preliminari evidenziano una protezione allargata o crociata indotta dal vaccino quadrivalente anche contro i genotipi 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 con una riduzione del 38% di CIN 2/3 o AIS.

- *Vaccino bivalente (Cervarix, GSK, HPV 16-18): immunogenicità ed efficacia*



Sono stati condotti studi di fase II (efficacia primaria) in donne di età compresa tra 15 e 25 anni che hanno mostrato, dopo 18 mesi dal completamento del ciclo vaccinale, sieropositivizzazione del 100% dei soggetti sia ad HPV 16 che ad HPV 18, ed un'efficacia protettiva verso le anomalie cito-istologiche (CIN 1-2+) per entrambi i genotipi pari al 100%. Nel successivo studio di follow-up, a 4.5 anni dalla vaccinazione, le concentrazioni anticorpali verso HPV 16 e HPV 18 sono risultate agli stessi livelli osservati a 18 mesi, cioè 17 e 14 volte superiori ai livelli indotti dall'infezione naturale, ed è stata mostrata un'efficacia protettiva contro le lesioni persistenti e le neoplasie CIN 1-2+ pari al 100% (96.9% verso HPV 16 e 100% verso HPV 18). L'immunogenicità del vaccino bivalente è stata inoltre dimostrata in donne comprese in un più ampio range d'età. Sono stati condotti studi su gruppi di donne di età compresa tra 15 e 55 anni ed in ragazze adolescenti tra i 10 ed i 14 anni. A due mesi dalla somministrazione del vaccino tutti i soggetti hanno sierconvertito per entrambi i genotipi virali. Rispetto ai risultati ottenuti nel gruppo 15-25 anni, le medie geometriche dei titoli anticorpali ad un mese dal ciclo vaccinale completo sono risultate altrettanto elevate, in particolare lievemente più basse nei pazienti di età più avanzata (26-55 anni) e significativamente più elevate (mediamente doppi) nel gruppo più giovane (10-14 anni). È lecito pertanto aspettarsi, data la dimostrata efficacia del vaccino a distanza di 4.5 anni nel gruppo 15-25 anni, una altrettanta efficacia clinica in altre fasce di età, in particolare nelle adolescenti. Gli studi di efficacia hanno inoltre dimostrato una protezione estesa anche verso tipi oncogeni di HPV non inclusi nel vaccino. È stata osservata una più ampia protezione contro qualsiasi grado di CIN associata a qualunque tipo oncogeno di HPV nel 58.7% delle donne vaccinate, ed in particolare un'efficacia pari al 94% contro HPV 45 e al 55% verso HPV 31, i due tipi di HPV più comunemente osservati nei casi di cancro della cervice dopo i genotipi 16 e 18.

4.1. Organizzazione offerta vaccinale

Con l'Intesa tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano concernente 'Strategie per l'offerta attiva del vaccino contro l'infezione da HPV in Italia', assunta il 20 dicembre 2007, si è dato avvio ad una precisa strategia vaccinale che prevede l'offerta attiva e gratuita alle dodicenni, a partire dalla coorte di nascita 1997.

La scelta di tale classe di età⁹ è motivata, tra le altre, dalla considerazione che, intervenendo prima dell'inizio dell'attività sessuale, si possono ottenere risultati ottimali e che la risposta immunitaria è maggiore quanto più giovane è il soggetto vaccinato.

Al fine pertanto di attivare la proposta di vaccinazione antipapilloma virus¹⁰ con uniformità di intervento sul territorio regionale, pur nel rispetto dell'autonomia organizzativo/gestionale di ciascuna ASL, di seguito si forniscono alcune indicazioni operative, con l'intento di facilitare la

⁹ L'Intesa, nell'individuare la classe delle dodicenni rinvia "ad un successivo confronto per considerare la possibilità di estendere la vaccinazione ad altre fasce di età (tra i 13 e 18 aa) tramite i servizi vaccinali"

¹⁰ In tal modo viene modificata la DGR n.VIII/1587 del 22/12/2005 "Le vaccinazioni dell'età infantile e dell'adulto: revisione e riordino della profilassi vaccinale in Regione Lombardia".nella quale la vaccinazione non figurava.



comprensione dell'approccio complessivo alla prevenzione del carcinoma della cervice uterina e più ampiamente, dei tumori femminili.

Le ASL dovranno pertanto :

- garantire l'offerta attiva e gratuita, a partire dalla coorte delle femmine nate dal 1.1.1997 al 31.12.1997, con chiamata nel corso dell'anno solare 2008;
- utilizzare per l'invito il materiale informativo che verrà messo a disposizione dalla competente U.O. regionale, personalizzato con i riferimenti locali, prevedendo la convocazione a seduta vaccinale o la possibilità di concordare telefonicamente un appuntamento;
- organizzare un numero limitato di ambulatori territoriali (ad esempio solo nella sede distrettuale o area sub distrettuale), facilitando il tal modo l'utilizzo di personale formato per il counselling pre-vaccinale;
- registrare le vaccinazioni effettuate al di fuori del SSR¹¹, cosiccome per tutte le altre vaccinazioni;

- partecipare alla formazione, della cui organizzazione si fa carico la U.O. Governo della prevenzione, tutela sanitaria, piano sicurezza luoghi di lavoro e emergenze sanitarie – DG Sanità rivolta agli operatori delle ASL, delle strutture ospedaliere e medici di assistenza primaria (medici di medicina generale e pediatri di libera scelta).

Si sottolinea che Regione Lombardia ha adottato un approccio complessivo alla prevenzione del carcinoma della cervice uterina, che valorizzi tutti gli strumenti a disposizione: pertanto l'offerta vaccinale dovrà coniugarsi con la promozione dello screening con pap-test e dunque si dovrà:

- usufruire del counselling prevaccinale alle ragazze per sostenere l'adesione della madre al Pap test, anche attraverso l'avvio facilitato al programma di screening della ASL o ad un punto della rete di offerta;
- ricordare la necessità che, anche in caso di vaccinazione, è necessario sottoporsi allo screening per il carcinoma della cervice uterina e dunque, per le ragazze vaccinate, afferire allo screening una volta raggiunti i 25 aa;
- valorizzare la risorsa offerta dalla rete consultoriale, in particolare per raggiungere le categorie sociali che con difficoltà si accostano ai servizi di prevenzione, intraprendendo azioni sinergiche a favore dell'adesione ai test di screening dei tumori femminili – Pap test e mammografia.

Nell'ambito dell'azione di coordinamento svolta dalla Direzione Generale Sanità, si provvederà inoltre a definire linee guida per la somministrazione del vaccino al di fuori delle strutture del SSR, al fine di garantire la registrazione delle vaccinazioni effettuate e l'erogazione di prestazioni che rispettino requisiti di qualità. Inoltre si attiverà un monitoraggio complessivo dell'attività vaccinale tramite:

- raccolta ed analisi dei dati di vaccinazione e della copertura;

¹¹ Per le età successive ai 12 anni e fino ai 25/26 anni, la vaccinazione anti HPV può essere comunque acquistata in farmacia dietro presentazione di prescrizione medica.



- verifica, nell'ambito della farmacovigilanza, delle reazioni avverse che si dovessero manifestare con l'incremento della popolazione vaccinata;
- attivazione di monitoraggio della durata di protezione indotta da vaccino (con genotipizzazione per le donne riscontrate HPV-DNA+), sulle coorti delle ragazze vaccinate, finalizzate a verificare l'efficacia e durata del vaccino e l'impatto sui ceppi circolanti.

5. Prevenzione secondaria: Screening del tumore della cervice uterina

5.1. Situazione organizzativa

L'attuale situazione inerente gli screening oncologici, discendenti dal "Piano Oncologico Regionale 1999-2001" (Delibera del Consiglio Regionale VI/1294/1999), vede l'offerta attiva e diffusa all'intero territorio regionale degli screening per il carcinoma della mammella e del colon retto, con percentuali di adesione elevate ed all'interno degli standard dei protocolli internazionali.

Per quanto attiene lo screening per carcinoma della cervice uterina, sei sole ASL hanno attivato programmi di screening mediante pap test, che prevedono l'invito attivo triennale alle donne residenti di età compresa tra i 25 ed i 64 anni.

Tuttavia, come noto, l'esecuzione del pap test rappresenta una consolidata abitudine nella popolazione femminile, tale per cui il ricorso alla prestazione avviene spontaneamente o su prescrizione medica, anche al di fuori dei programmi organizzati.

Al fine di conoscere quale sia, complessivamente, il volume di pap-test eseguiti, quale che sia la modalità di accesso, sono stati consultati i flussi informativi delle prestazioni specialistiche ambulatoriali, che registrano, dal 1998, tutte le prestazioni erogate da strutture sanitarie pubbliche e private accreditate.

La tabella descrive quindi il numero di esami citologici eseguiti (cod. prest. 91385) effettuati a seguito di prescrizione medica (codice AMB), accesso spontaneo a struttura specialistica ospedaliera o ambulatoriale (codice P), risposta ad invito ASL (codice S), accesso spontaneo a Consultorio (codice M); il dato è relativo al 2006.

Tabella 4 - Numero di esami – pap test – effettuati in strutture accreditate del SSR della Lombardia nel 2006

ASL	Programma screening	Codice AMB	Codice P	Codice S	Codice M	Totale complessivo	Pop. età 25-64	%
Bergamo		12.204	10.528	567	15.137	38.436	275.590	13,9
Brescia	SI	21.007	7.554	12.025	13.855	54.441	285.609	19,1
Como		9.090	4.559	39	92	13.780	151.780	9,1
Cremona	SI	2.589	204	8.332	2	11.127	94.170	11,8
Lecco		3.580	1.778	5.653	265	11.276	88.454	12,7
Lodi	SI	4.376	1.095	3.316	24	8.811	58.620	15,0
Mantova	SI	757	90	7	21447	22.301	105.581	21,1



Città di Milano		31.010	3.057	151	6	34.224	394.509	8,7
Provincia Milano 1		18.241	7.468	14		25.723	277.658	9,3
Provincia Milano 2		8.848	2.252	75	140	11.315	157.534	7,2
Provincia Milano 3		16.629	4.252	122	2	21.005	302.185	7,0
Pavia	SI	4.895	2.316	153	1308	8.672	141.364	6,1
Sondrio		2.383	1.691	15	636	4.725	49.421	9,6
Varese		14.988	1.962	48		16.998	113.140	15,0
Vallecamonica	SI	271	48	704	7016	8.039	26.736	30,1
nn/fuori regione		4.985	615	439		6.039		
Totale		155.853	49.469	31.660	59.930	296.912	2.522.351	11,8

I dati esposti documentano una copertura complessiva (cioè la percentuale di donne, sulla popolazione obiettivo, con una diagnosi citologica) dell'11%; considerato tuttavia che l'intervallo raccomandato per la esecuzione del pap test è triennale, la stima della copertura nell'intervallo di screening si attesta intorno al 35%, al disotto dei livelli raccomandati¹².

Analizzando il dato nelle singole ASL si documenta una situazione disomogenea, che mostra dati di copertura adeguati solo in alcune delle realtà in cui è presente una campagna organizzata di screening, (Mantova, Vallecamonica e Brescia).

Una possibile spiegazione è data dalla non corretta e completa rendicontazione delle prestazioni nell' ambito del flusso della specialistica ambulatoriale, in particolare per quanto riguarda quelle classificabili con codice M e cioè effettuate in ambito consultoriale.

Ancora, si ipotizza una ulteriore sottostima del dato in relazione alla non rendicontazione in questo flusso di tutte le prestazioni citologiche che derivano dall' attività privata, molto rappresentata in questo campo¹³.

¹² “ Si raccomanda di attivare un programma che preveda l'esecuzione di un Pap test ogni 3 anni nella popolazione femminile di età compresa tra 25 e 64 anni. È auspicabile che almeno l'85% di questa popolazione esegua almeno un Pap test ogni 3 anni. I Pap test effettuati senza seguire queste indicazioni sono sconsigliati. A ogni modo, questi non devono superare il 10% del totale previsto dai programmi organizzati e devono essere adeguatamente motivati” (Ministero della Salute - 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 – 2006)

¹³ “Al di fuori dei programmi organizzati di screening cervicale è presente una rilevante attività spontanea. È stato stimato che ogni anno in Italia si eseguano circa 6 milioni di Pap test, in strutture sia pubbliche (consultori, ambulatori, ospedali) sia private (convenzionate e non convenzionate). Questo dato è da valutare considerando un fabbisogno inferiore a 5,5 milioni annui per garantire un intervallo triennale di re-screening nella fascia di età soggetta a screening” (Ministero della Salute - 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 – 2006)



La tabella che segue descrive invece la popolazione target attualmente coperta da un programma organizzato di screening ed alcuni indicatori di attività quali l'estensione ed i tassi di adesione. Il dato è riferito al primo semestre 2007.

Si segnala un dato medio di adesione alla proposta di screening organizzato pari al 42%.

Tabella 5 – Attività di screening ca cervice uterina nel ASL con programmi attivi – Risultati ed indicatori relativi al 1° semestre 2007

Asl	Popolazione Target (nel triennio)	N° invitate	Estensione (%)	N° inviti inesitati	N° escluse x pap test recente	N° rispondenti	Adesione grezza (%)	Adesione corretta (%)
BS	302561	17256	17	186	956	8747	51,24	54,282
CR	102670	15166	44	0	378	3435	22,65	23,228
LO	62.247	7504	36	688	803	1700	24,94	28,272
MN	116447	28744	74	1247	150	13323	48,45	48,718
PV	144.110	15.880	33	1009	1382	4187	28,16	31,04
VLC	29247	6190	63	0	0	4446	71,83	71,826
	770558	92940	36	3130	3747	36340	40,46	42,225

5.2. Prospettive per incremento estensione

Il rilievo di percentuali contenute di copertura per screening del carcinoma cervico-vaginale, unitamente all'osservazione che vede una ridotta adesione al pap-test correlata ad alcune variabili socio-economiche (scolarità, reddito, immigrazione), inducono a prospettare strategie che consentano non solo di incrementare l'adesione delle donne in fascia, ma anche di raggiungere le popolazioni e gruppi che hanno una maggior difficoltà di accesso ai servizi sanitari e prestazioni di prevenzione.

Il percorso che si vuole implementare prevede dunque i seguenti passi:

- Consolidamento dei programmi di screening già in atto, mantenendo le modalità di chiamata attiva e monitoraggio dei dati e tenendo conto delle raccomandazioni contenute nel documento "Organizzazione dei Programmi di screening oncologici in Regione Lombardia. Raccomandazioni per la qualità¹⁴."
- Ampliamento della fascia di accesso per età, consentendo alle donne tra 18 e 26 aa sessualmente attive, di sottoporsi a pap test con accesso spontaneo alle medesime condizioni di gratuità previste per le donne in fascia;

¹⁴ Decreto del Direttore Generale Sanità 7248/2007 – (www.sanita.regione.lombardia.it/decreti/DDG2007_7248.pdf)



- Attivazione, a cura delle ASL, di forme di collaborazione con strutture private ove vengano effettuati test di screening - es.: specialisti libero-professionisti; associazioni di volontariato; servizi di medicina del lavoro di aziende/imprese – affinché, a fronte della gratuità nell'esecuzione del test da parte di laboratori accreditati, vengano forniti dati per la loro inclusione nel tracciato record delle prestazioni specialistiche ambulatoriali; in tal modo saranno "catturate" anche le prestazioni che oggi sfuggono alla rilevazione, con un presumibile incremento percentuale della popolazione sotto controllo;
- Predisposizione, a cura della Direzione generale Sanità, di report ed analisi periodiche dei dati delle prestazioni di ricovero e ambulatoriali, che, escludendo le donne afferenti a prestazioni di screening o di intervento/controllo ginecologico (affette da patologia specifica, effettuazione di esame istocitopatologico apparato urogenitale, biopsia cervicale, biopsia della porzio, biopsia della parete vaginale, asportazione di condilomi, criochirurgia del collo, cauterizzazione del collo, visita ginecologica...), definiscano le donne che non afferiscono, nell'arco di un triennio, ad alcuna prestazione né di screening né di intervento/controllo ginecologico e quindi con minori possibilità di diagnosi precoce;
- Avvio, a cura delle ASL, di un programma di invito individualizzato, al fine di coinvolgere le donne di cui al precedente punto, indirizzandole verso percorsi facilitati di accesso.

Un ulteriore possibilità, nel miglioramento dell'offerta qualitativa dello screening, risiede nella disponibilità di metodi disponibili per la diagnosi di infezione/patologia da HPV: infatti la persistenza dell'infezione è alla base dello sviluppo di lesioni pre-cancerose, che può essere valutata con la ripetizione del test di determinazione del HPV_DNA test a distanza di 6-12 mesi.

Dati di letteratura indicano chiaramente come l'"HPV-testing" sia sostanzialmente più sensibile, ma meno specifico della citologia¹⁵.

Rispetto al test HPV, l'esame citologico ha un più elevato Valore Predittivo Positivo¹⁶, viceversa il test HPV, molto sensibile, mostra un elevato Valore Predittivo Negativo¹⁷, rendendo possibile prolungare nel tempo l'intervallo tra uno screening e l'altro.

¹⁵ Mentre la sensibilità del test HPV è indipendente dall'età delle donne indagate, la specificità aumenta all'aumentare dell'età delle stesse, considerando l'elevata prevalenza di infezioni transienti nelle giovani donne (Cuzick J et al, Int.J.Cancer 2006; 119, 1095-1101).

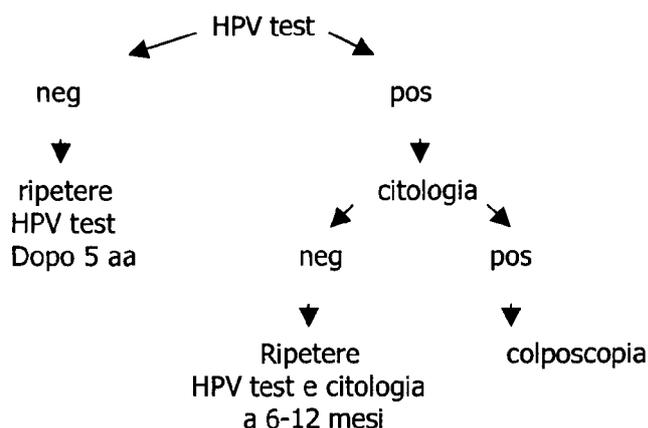
¹⁶ Valore predittivo positivo (VPP): corrisponde alla proporzione di pazienti con un test positivo che hanno la malattia, quindi diagnosticati correttamente come malati .
Il VP, oltre ad essere legato alla sensibilità e specificità e quindi alle caratteristiche intrinseche del test, dipende in maniera critica dalla prevalenza della condizione studiata (a differenza della sensibilità e della specificità che dipendono solo dalle proprietà del test). All'aumentare della prevalenza della condizione studiata il VPP del test aumenta, al contrario in caso di malattie rare il VPP si riduce.

¹⁷ Valore predittivo negativo (VPN): corrisponde alla proporzione di pazienti con un test negativo che non hanno la malattia, quindi diagnosticati correttamente come sani .



Basandosi su concetti di base relativi al test di screening, la procedura ottimale potrebbe essere quella di utilizzare un test altamente sensibile come screening primario, e quindi un test altamente specifico per valutare i risultati inizialmente positivi.

Sulla base di queste considerazioni, quindi, i metodi di rilevazione di HPV-DNA potrebbero essere utilizzati per lo screening primario, utilizzando la citologia come triage delle HPV-DNA+, secondo il seguente algoritmo¹⁸:



Benchè le attuali raccomandazioni non prevedano l'implementazione del test per la diagnosi da HPV¹⁹ nell'ambito degli screening, le recenti acquisizioni scientifiche inducono a prestare attenzione ed anche ad ipotizzare l'utilizzo del metodo diagnostico, definendo protocolli specifici e relativi ad ambiti circoscritti.

Le linee di intervento avanzate – implementazione di screening con chiamata attiva delle donne più a rischio e utilizzo di nuovi test per ricerca HPV-, che si prospettano come innovativa rispetto ai tradizionali programmi, necessitano di un adeguato supporto tecnico-scientifico, per i quali ci si avvarrà della collaborazione dell'Osservatorio Nazionale Screening di Firenze, così da poter realizzare una programmazione articolata, comprensiva del monitoraggio dei risultati.

¹⁸ Convegno Eurogin 2007 (Franco E., Cuzik J.)

¹⁹ "Numerosi studi hanno dimostrato il ruolo cruciale del Papillomavirus umano nella cancerogenesi cervicale, soprattutto di alcuni tipi "ad alto rischio" (Hr-Hpv). Sono quindi state ipotizzate tre possibili applicazioni del test Hr-Hpv:

- _ triage delle donne con citologia anormale di basso grado o borderline
- _ monitoraggio post trattamento
- _ screening primario.

Mentre c'è consenso sull'utilizzo di questi test nel triage e nel monitoraggio post trattamento, per l'impiego del test come screening primario bisogna attendere la conclusione degli studi randomizzati in corso e se ne sconsiglia l'uso al di fuori di studi controllati. L'utilizzo di marcatori biologici è ancora in fase sperimentale."

(Ministero della Salute - 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 – 2006)



6. Prospettive e progetto di ricerca

Il dibattito scientifico e la stessa Intesa²⁰ succitata evidenziano la necessità di acquisire ulteriori conoscenze sulla vaccinazione antiHPV, specie per quanto attiene il suo utilizzo al di fuori della coorte delle dodicenni, che per ora avverrà al di fuori del SSR; l'efficacia sulla prevenzione del carcinoma della cervice uterina (gli attuali studi hanno valutato l'efficacia sulle lesioni precancerose); la durata della protezione (sinora relativa a 5 anni); i potenziali effetti collaterali derivanti dal significativo incremento delle dosi somministrate (successivamente alla commercializzazione, negli Stati Uniti sono stati registrati 13 casi di sindrome di Guillame-Barrè e 3 decessi, associati temporalmente ma non casualmente con la vaccinazione) .

In tal senso il Ministero ha già individuato alcune linee di ricerca, cui anche la nostra regione aderirà ed alle quali si ritiene comunque opportuno aggiungere un ulteriore progetto²¹ per rilevare la circolazione quali-quantitativa del papilloma virus ed i benefici della vaccinazione in popolazioni considerate a maggior rischio, quali i soggetti in condizioni di immunodepressione derivante da infezione da HIV e donne immigrate da Paesi ad alta incidenza di carcinoma della cervice uterina.

Considerato che l'Azienda Ospedaliera Luigi Sacco di Milano, in collaborazione con l'Istituto di Virologia dell'Università degli Studi di Milano, ha maturato esperienze di indagine sulla circolazione dell'HPV nelle donne HIV positive si ritiene di affidarle il coordinamento per la stesura di un protocollo di ricerca, coinvolgendo come unità partecipanti al progetto la Fondazione Policlinico Ospedale maggiore, Mangiagalli e Regina Elena e l'Università degli Studi di Brescia.

Il progetto di ricerca dovrà essere definito entro il 30 giugno 2008.

²⁰ " Una volta introdotto sul mercato, sarà comunque importante condurre ulteriori valutazioni mirate a migliorare le conoscenze su alcuni temi rilevanti. Tra questi citiamo l'efficacia, l'immunogenicità ed il profilo di sicurezza a lungo termine, l'impatto della vaccinazione sulle politiche di screening e la potenziale pressione selettiva della vaccinazione sui tipi circolanti di HPV"

²¹ Il recente documento Guidance for the introduction of HPV vaccines in EU countries, redatto dall'European Centre for Disease prevention and control segnala " *Selective vaccination of 'high-risk' groups alone seems unlikely to be either practical or more effective than vaccinating all girls. However, the potential role of selective/opportunistic vaccination of some high-risk individuals in addition to routine vaccination may need further consideration*"

