

REPORT DI APPROFONDIMENTO
E VALUTAZIONE,
CON METODOLOGIA HTA
(HEALTH TECHNOLOGY
ASSESSMENT),
DELLA VACCINAZIONE ANTI-HPV
NELLE DONNE TRATTATE PER
LESIONI HPV-CORRELATE

AUTHORS' AFFILIATIONS

Giovanna Elisa Calabrò, Elettra Carini, Carlo Favaretti

Istituto di Sanità Pubblica - Sezione di Igiene, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Paolo Bonanni

Dipartimento di Scienze della Salute (DSS), Università degli Studi di Firenze

Rosa De Vincenzo

U.O.C. di Ginecologia Oncologica, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli-IRCCS -Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Alessandro Ghelardi

Azienda USL Toscana Nord Ovest, Ospedale Apuano Massa

Americo Cicchetti, Michele Basile

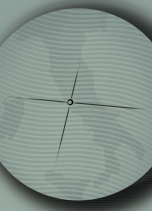
Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari (Altems)-Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Silvio Tafuri

Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana, Università degli Studi di Bari Aldo Moro

Michele Conversano

Dipartimento di Prevenzione, ASL Taranto



QIIPH - 2019, VOLUME 8, NUMBER 7

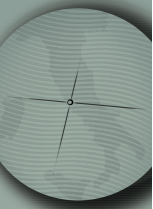
ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

REALIZZATO CON IL CONTRIBUTO INCONDIZIONATO DI MSD ITALIA S.R.L.



Indice

	INTRODUZIONE	
	INTRODUZIONE	
	<i>Giovanna Elisa Calabrò, Carlo Favaretti</i>	1
1	CAPITOLO 1	
	METODOLOGIA	
	<i>Giovanna Elisa Calabrò</i>	4
2	CAPITOLO 2	
	EPIDEMIOLOGIA DELLE LESIONI HPV-CORRELATE CON FOCUS SULLE LESIONI CERVICALI	
	<i>Elettra Carini, Giovanna Elisa Calabrò, Paolo Bonanni</i>	11
3	CAPITOLO 3	
	INQUADRAMENTO CLINICO DELLE PRINCIPALI LESIONI CERVICALI HPV-CORRELATE	
	<i>Rosa De Vincenzo, Giovanna Elisa Calabrò</i>	21
4	CAPITOLO 4	
	DATI DI EFFICACIA DELLA VACCINAZIONE ANTI-HPV NELLE DONNE TRATTATE PER LESIONI HPV-CORRELATE	
	<i>Alessandro Ghelardi, Giovanna Elisa Calabrò</i>	31
5	CAPITOLO 5	
	VACCINAZIONE ANTI-HPV NELLE DONNE TRATTATE PER LESIONI HPV-CORRELATE: ANALISI DI BUDGET IMPACT	
	<i>Michele Basile, Giovanna Elisa Calabrò, Americo Cicchetti</i>	46
6	CAPITOLO 6	
	ANALISI DELL'ATTUALE APPROCCIO ORGANIZZATIVO DELLA GESTIONE DELLE PAZIENTI TRATTATE PER LESIONI HPV-CORRELATE	
	<i>Silvio Tafuri</i>	55
7	CAPITOLO 7	
	STRATEGIE DI OFFERTA DELLA VACCINAZIONE ANTI-HPV NELLE PAZIENTI TRATTATE PER LESIONI HPV-CORRELATE: L'ESPERIENZA DELLA ASL TARANTO	
	<i>Michele Conversano</i>	60
	ELEMENTI CHIAVE	
	ELEMENTI CHIAVE PER IL PROCESSO DECISIONALE	
	<i>Giovanna Elisa Calabrò, Elettra Carini, Paolo Bonanni, Rosa De Vincenzo, Alessandro Ghelardi, Michele Basile, Americo Cicchetti, Silvio Tafuri, Michele Conversano, Carlo Favaretti</i>	64
	APPENDICE I	
	STRATEGIA DI RICERCA	74
	APPENDICE II	
	CONCEPTUAL FRAMEWORK DA CORE MODEL EUNETHTA 3.0	75



QIIPH - 2019, VOLUME 8, NUMBER 7

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

INDICE

Introduzione

Giovanna Elisa Calabrò, Carlo Favaretti

L'infezione da Papillomavirus Umano (HPV) è l'infezione sessualmente trasmessa più diffusa in entrambi i sessi [1]. L'HPV è stato riconosciuto come virus cancerogeno per l'uomo dall'*International Agency for Research on Cancer (IARC)* già nel 1995 [2-4]. Vi è sufficiente evidenza della sua cancerogenicità relativamente a: cervice uterina, pene, vulva, vagina, ano e distretto testa-collo, in particolar modo orofaringe [5]. Sebbene, infatti, la maggior parte delle infezioni da HPV decorra in maniera transitoria e asintomatica, la persistenza dell'infezione può determinare l'insorgenza di lesioni benigne e maligne della cute e delle mucose [6].

Secondo l'edizione del 2018 del volume Aiom-Airtum "I numeri del cancro in Italia", si stima che in Italia circa l'8,5% di tutti i tumori riconosca un'eziologia infettiva e quasi 5.000 casi/anno sono attribuiti ad infezioni croniche di ceppi oncogeni del virus HPV, in particolare i tumori della cervice uterina e una quota variabile di quelli di ano, vagina, vulva, pene, cavità orale, faringe e laringe. Tra questi, in particolare, il ruolo causale dell'HPV è riconosciuto nel 100% dei tumori della cervice uterina (2.400 nuovi casi stimati nel 2018, pari a quasi il 2% di tutti i tumori incidenti nelle donne) [7].

Anche il *burden* economico delle malattie HPV-correlate risulta rilevante. Infatti, le patologie

HPV-correlate sono gravate da costi diretti - rappresentati dalla diagnostica di approfondimento (colposcopia, biopsie), dalle visite di controllo, dai trattamenti e dalle eventuali ospedalizzazioni - e costi indiretti - che si riferiscono alle giornate di lavoro perse dai pazienti e dai loro familiari e dal carico assistenziale - considerevoli [6]. In un recente studio, pubblicato su *The European Journal of Health Economics*, è stato stimato il *burden* economico delle patologie HPV-correlate in Italia, prendendone in considerazione i costi medici diretti, al fine di fornire dati associati all'onere attribuibile alle infezioni da HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58. Da questo studio si evince che, nel 2018, i costi diretti totali ammontavano, in Italia, a 542,7 milioni di euro all'anno, con un range di 346,7- 782,0 milioni di euro [8].

Lo sviluppo di vaccini in grado di prevenire le infezioni da HPV e, di conseguenza, l'evoluzione a lesioni precancerose ha offerto la possibilità, per la prima volta in oncologia, di intervenire nei soggetti sani con una vera e propria prevenzione primaria [6].

I vaccini resi disponibili per la prevenzione delle infezioni da HPV sono*:

- a. il vaccino bivalente (Cervarix) che protegge dai genotipi 16 e 18;
- b. il vaccino quadrivalente (Gardasil) che protegge dai genotipi HPV 6, 11, 16 e 18;

*1. Vaccino bivalente: "Il vaccino bivalente è un vaccino da somministrare dai 9 anni di età per la prevenzione delle lesioni ano-genitali precancerose (della cervice uterina, della vulva, della vagina e anali) e del cancro della cervice uterina e anale causati da determinati Papillomavirus umani (HPV) oncogeni" (come da RCP https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cervarix-epar-product-information_it.pdf);

2. Vaccino quadrivalente: "Il vaccino quadrivalente è un vaccino indicato per l'impiego a partire dai 9 anni di età per la prevenzione di lesioni genitali precancerose (del collo dell'utero, della vulva e della vagina), lesioni anali precancerose, cancri del collo dell'utero e cancri anali causati da vari tipi oncogenici di Papillomavirus Umano (HPV), e lesioni genitali (condilomi acuminati) causate da tipi specifici di HPV" (come da RCP https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gardasil-epar-product-information_it.pdf);

3. Vaccino nonavalente: "Il vaccino 9-valente è indicato per l'immunizzazione attiva di individui a partire da 9 anni di età contro lesioni pre-cancerose e cancri che colpiscono il collo dell'utero, la vulva, la vagina e l'ano causati dai sottotipi di HPV contenuti nel vaccino, e condilomi genitali (Condyloma acuminata) causati da tipi specifici di HPV" (come da RCP https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gardasil-9-epar-product-information_it.pdf).

- c. il vaccino nonavalente (Gardasil 9) che, oltre ai tipi HPV 6, 11, 16, e 18, include i tipi 31, 33, 45, 52 e 58, cioè quelli a elevato rischio oncogeno più diffusi, in ordine di frequenza, dopo i tipi 16 e 18.

Il Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019 [9] raccomanda, ad oggi, la vaccinazione anti-HPV:

- nel dodicesimo anno di vita per tutta la popolazione (femmine e maschi). Sulla base delle nuove e importanti evidenze scientifiche, infatti, la sanità pubblica oggi si pone come obiettivo l'immunizzazione di adolescenti di entrambi i sessi, per la massima protezione da tutte le patologie HPV-correlate direttamente prevenibili con la vaccinazione;
- nelle donne di 25 anni di età, anche utilizzando l'occasione opportuna della chiamata al primo screening per la citologia cervicale (Pap-test);
- in tutti i soggetti a rischio per determinati comportamenti o condizioni (*Men who have Sex with Men – MSM*).

Recenti studi [10, 11] rivolti ad indagare il potenziale ruolo del vaccino anti-HPV nella riduzione del tasso di recidiva nelle donne trattate per lesioni HPV-correlate mostrano potenziali benefici della vaccinazione nel prevenire nuove infezioni e ridurre il meccanismo di riattivazione virale in queste pazienti.

La progressa diagnosi e/o trattamento di una lesione HPV-correlata non rappresenta una controindicazione alla vaccinazione. Pertanto, è doveroso rispondere alle frequenti domande di questo rilevante gruppo di donne nei termini più corretti e scientifici: vaccinarsi non aiuta a guarire/risolvere l'infezione in atto ma protegge – come in tutte le altre donne – da nuove infezioni da parte di ceppi virali inclusi nel vaccino, o può ridurre il rischio di recidiva [6, 12].

Poiché le patologie HPV-correlate, in virtù di quanto sopradescritto, rappresentano un'onerosa causa di spesa per il sistema sanitario, sia in termini economici sia socio-economici, è essenziale sviluppare e implementare un approccio integrato, *evidence-based e value-based*, mirato alla prevenzione e controllo di tali patologie al fine di ridurre gli importanti effetti sulla salute e i relativi costi diretti ed indiretti.

La valutazione è riconosciuta dal mondo

scientifico come strumento indispensabile per il miglioramento della qualità dell'assistenza sanitaria. Nel mondo delle valutazioni, l'*Health Technology Assessment* (HTA) riveste un ruolo centrale, concentrandosi sulla tecnologia sanitaria – intesa come “l'applicazione di conoscenze organizzate e di capacità pratiche in forma di dispositivi, vaccini, farmaci, procedure e sistemi, sviluppati per risolvere problemi sanitari e migliorare la qualità della vita” [13] – e analizzandone gli effetti diretti e indiretti, a breve e a lungo termine.

L'HTA viene, infatti, definito come un processo multidisciplinare che sintetizza le informazioni sugli aspetti sanitari, sociali, economici, organizzativi, etici e giuridici legati all'uso di una tecnologia sanitaria in modo sistematico, trasparente, obiettivo e robusto. L'obiettivo è supportare la formulazione di politiche sanitarie sicure ed efficaci, incentrate sui pazienti e volte ad acquisire il massimo valore [14]. Come tale, l'HTA è impiegato, oggi, come strumento di supporto alle decisioni politiche e gestionali in tema di salute.

Tra i vari campi di interesse della Sanità Pubblica ritroviamo la prevenzione delle malattie infettive e in questo ambito estrema attualità è il tema delle vaccinazioni. Già nel 2005, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) aveva sottolineato la necessità di una valutazione complessiva, in ambito sanitario, che andasse a considerare non solo elementi tecnici e strategici come quelli clinici, economici, di salute pubblica, ma anche aspetti programmatici riferiti a questioni organizzative [15]. Le raccomandazioni dell'OMS sono state recepite nel PNPV 2012–2014 [16] e nel PNPV 2017–2019 [9] che richiamano l'HTA come elemento indispensabile per la valutazione delle vaccinazioni da offrire alla popolazione. L'ultimo Piano [9] mette, in particolar modo, in risalto le connessioni tra HTA e investimento. Infatti, l'HTA non aiuta a risparmiare, per lo meno non nel breve periodo, ma consente di investire risorse nell'ottica del perseguimento del massimo valore. Il mondo dei vaccini e delle vaccinazioni è sicuramente di fronte a notevoli sfide: nuovi prodotti, nuove indicazioni, l'esigenza di coinvolgere proattivamente decisori e cittadini, la scelta tra prodotti alternativi.

Nell'ambito delle vaccinazioni ricade questo report che si pone come obiettivo principale quello di valutare, secondo la metodologia HTA, il potenziale impatto clinico, epidemiologico,

economico ed organizzativo della vaccinazione anti-HPV in un sottogruppo di popolazione target rappresentato dalle pazienti trattate per lesioni HPV-correlate.

Tale valutazione, focalizzata al contesto di cura italiano, si articola secondo lo schema seguente:

1. Epidemiologia delle lesioni HPV-correlate con focus sulle lesioni cervicali.
2. Inquadramento clinico delle principali lesioni cervicali HPV-correlate.
3. Dati di efficacia della vaccinazione anti-HPV nelle donne trattate per lesioni

HPV-correlate.

4. Vaccinazione anti-HPV nelle donne trattate per lesioni HPV-correlate: analisi di budget impact.
5. Analisi dell'attuale approccio organizzativo della gestione delle pazienti trattate per lesioni HPV-correlate.
- 5A. Strategie di offerta della vaccinazione anti-HPV nelle pazienti trattate per lesioni HPV-correlate: l'esperienza della ASL Taranto.

Il report si chiude, infine, con gli elementi chiave per il processo decisionale.

Bibliografia

- [1] Donahue KL, et al. Human papillomavirus vaccine initiation among 9-13-yearold in the United States. *Prev Med Rep* 2015; 2:892898
- [2] ARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Human Papillomaviruses, vol. 64. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1995. Disponibile online: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol64/index.php>
- [3] IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Human Papillomaviruses, vol. 90. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2007. Disponibile online: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol90/mono90.pdf>
- [4] IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Biological agents, vol. 100B. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2012. Disponibile online: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100B/mono100B.pdf>
- [5] CDC. Human Papillomavirus (HPV) and Cancer. Disponibile online: <http://www.cdc.gov/cancer/hpv/>
- [6] Bonanni P, Boselli F, Cristoforoni P, Costa S, De Vincenzo R, Ghelardi A, Mariani L, Origoni M, Piccoli R, Stigliano CM, Viglino S. HPV: Evidenze e nuove prospettive. *Rivista di ostetricia ginecologia pratica e medicina perinatale*. 2016;31(1)
- [7] Aiom-Airtum. I numeri del cancro in Italia. Edizione 2018
- [8] F. S. Mennini, Gianluca Fabiano, G. Favato, P. Sciattella, P. Bonanni, C. Pinto, A. Marcellusi. Economic burden of HPV9-related diseases: a real-world cost analysis from Italy. *The European Journal of Health Economics*. March 2019
- [9] Ministero della Salute. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale PNPV 2017-2019. Gennaio 2017. Disponibile online: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf
- [10] Pieralli A, Bianchi C, Auzzi N, Fallani MG, Bussani C, Fambrini M, Cariti G, Scarselli G, Petraglia F, Ghelardi A. Indication of prophylactic vaccines as a tool for secondary prevention in HPV-linked disease. *Archives of Gynecology and Obstetrics* (2018) 298:1205–1210
- [11] Ghelardi A, Parazzini F, Martella F, Pieralli A, Bay P, Tonetti A, Svelato A, Bertacca G, Lombardi S, Joura EA. SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2+. *Gynecologic Oncology* 151 (2018) 229–234.
- [12] Mario G. Sideri, Roberto Piccoli, Paolo M. Cristoforoni, Carlo M. Stigliano, Fabio Parazzini, Sarah Igidbashian, Nadia Caroppo Venturini, Alessandro Ghelardi. Principi e raccomandazioni per la gestione delle donne già trattate per lesioni genitali HPV-correlate. Raccomandazioni AOGOI. Settembre 2014. Disponibile online: <https://www.aogoi.it/linee-guida/raccomandazioni-aogoi/>
- [13] Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Health Technology Assessment. Disponibile su: <http://www.who.int/health-technology-assessment/about/healthtechnology/en/>
- [14] EUnetHTA. Common questions. Disponibile su: Available at: <http://www.eunetha.eu/about-us/faq#t287n73>
- [15] Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Vaccine introduction guidelines adding a vaccine to a national immunization programme: decision and implementation. Disponibile su: http://www.who.int/immunization/hpv/plan/vaccine_introduction_guidelines_who_2005.pdf
- [16] Ministero della Salute. Piano Nazionale della Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2012–2014. Disponibile su: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1721_allegato.pdf

Metodologia

Giovanna Elisa Calabrò

Lo sviluppo di vaccini in grado di prevenire le infezioni da Papillomavirus Umano (HPV), e di conseguenza l'evoluzione a lesioni precancerose, ha offerto la possibilità di intervenire nei soggetti sani con una misura di prevenzione primaria. Essa è andata ad affiancarsi alle misure di prevenzione secondaria (screening e trattamento precoce delle lesioni pre-cancerose), rappresentando una linea ancora più precoce di difesa nei confronti di uno dei più pericolosi fattori cancerogeni primari.

I primi due vaccini resi disponibili per la prevenzione delle infezioni da HPV sono stati il bivalente (HPV-2) che protegge dai genotipi 16 e 18 e il quadrivalente (HPV-4), che protegge dai genotipi HPV 6, 11, 16 e 18.

Nel dicembre del 2014 negli Stati Uniti (*Food and Drug Administration* (FDA). December 10, 2014 Approval Letter -GARDASIL 9. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/december-10-2014-approval-letter-gardasil-9>), in Canada a febbraio 2015 (*Public Health Agency of Canada. Update on the recommended Human Papillomavirus (HPV) vaccine immunization schedule. February 2015.* <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/update-recommended-human-papillomavirus-vaccine-immunization-schedule.html>), in Europa a giugno 2015 (*European Medicines Agency (EMA). Gardasil 9 - marketing authorisation 09/06/2015.* <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gardasil-9>), è stato approvato il vaccino nonavalente (9-valente HPV), che, oltre ai tipi HPV 6, 11, 16 e 18, include i tipi 31, 33, 45, 52 e 58, cioè quelli a elevato rischio oncogeno più diffusi, in ordine di frequenza, dopo i tipi 16 e 18.

Il nuovo vaccino anti-HPV 9-valente è indirizzato alla protezione universale dalle malattie genitali e dai tumori determinati dai 9 tipi di HPV (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) inclusi nella sua formulazione. È oggi noto

che i 7 genotipi oncogeni coperti dal vaccino rappresentano la causa di circa il 90% dei casi di cancro del collo dell'utero e di circa l'80% delle lesioni di alto grado del collo dell'utero (lesioni precancerose cervicali quali le *Cervical Intraepithelial Neoplasia* - CIN2 e CIN3 - e l'Adenocarcinoma in Situ - AIS) in tutto il mondo. Sono, inoltre, causa dell'85-90% dei tumori vulvari HPV-correlati, dell'80-85% dei tumori vaginali HPV-correlati e del 90-95% dei tumori anali HPV-correlati. I tipi 6 e 11, invece, si riscontrano nel 96-100% dei condilomi ano-genitali.

Diversi studi, recentemente pubblicati, hanno indagato il potenziale ruolo del vaccino anti-HPV nella riduzione del tasso di recidiva nelle donne trattate per lesioni HPV-correlate, dimostrando i potenziali benefici della vaccinazione nel prevenire nuove infezioni e ridurre il rischio di recidiva in queste pazienti.

Poiché le patologie HPV-correlate rappresentano un'onerosa causa di spesa per il sistema sanitario, sia in termini economici sia socio-economici, è essenziale sviluppare ed implementare un approccio mirato alla prevenzione e controllo di tali patologie, al fine di ridurre gli importanti effetti sulla salute ed i relativi costi socio-sanitari.

L'obiettivo principale di questo report di HTA è quello di fornire una panoramica del potenziale impatto clinico, epidemiologico, organizzativo ed economico della vaccinazione anti-HPV in un sottogruppo di popolazione target rappresentato dalle pazienti trattate per lesioni HPV-correlate. Per fare ciò, è stata eseguita una revisione sistematica della letteratura scientifica esistente. Le evidenze sono state selezionate secondo criteri di inclusione precostituiti, e organizzate sulla base dei principali domini HTA seguendo il framework dell'European Network per l'Health Technology Assessment (EuNetHTA) Core Model® (figura 1).

FIGURA 1

DOMINI HTA (DA HTA CORE MODEL® - EUNETHTA)

HTA Core Model DOMAINS
1. Health problem and current use of technology (CUR)
2. Description and technical characteristics (TEC)
3. Safety (SAF)
4. Clinical effectiveness (EFF)
5. Costs and economic evaluation (ECO)
6. Ethical analysis (ETH)
7. Organisational aspects (ORG)
8. Patient and social aspects (SOC)
9. Legal aspects (LEG)

I domini inseriti nel presente report HTA sono i seguenti:

1. Dominio CUR (problema di salute, popolazione target e uso corrente della tecnologia)
2. Dominio EFF (efficacia della tecnologia sanitaria in valutazione)
3. Dominio ECO (costi e valutazione economica)
4. Dominio ORG (aspetti organizzativo-gestionali della tecnologia sanitaria, nel contesto di cura italiano).

OBIETTIVI

L'obiettivo del report è quello di fornire, applicando la metodologia HTA, una visione d'insieme sull'impatto clinico, epidemiologico, economico ed organizzativo della vaccinazione anti-HPV in un sottogruppo di popolazione target rappresentato dalle pazienti trattate per lesioni HPV-correlate. Il presente studio pone particolare attenzione al Servizio Sanitario Nazionale (SSN) Italiano.

REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA

Strategia di ricerca

La domanda di ricerca è stata posta usando il metodo PICO. Questo modello include la popolazione di riferimento oggetto della valutazione (P), l'intervento o gli interventi sui quali si sta indagando (I), il comparatore o i comparatori (C), e gli *outcome* di riferimento (O). La tabella A descrive il modello PICO utilizzato per la seguente analisi.

Per la revisione sistematica della letteratura sono stati consultati 5 database per raccogliere le evidenze necessarie per la seguente valutazione:

- Pubmed;
- Scopus;
- CRD Database, che include DARE, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database;
- GIN (Guidelines International Network);
- Clinical Trials Database.

La stringa di ricerca è stata differenziata per i vari *database*, in modo tale da raccogliere il maggior numero di evidenze possibili, coerenti con lo studio (Appendice I). La ricerca funzionale alla revisione sistematica si è conclusa nel mese di Dicembre 2018. Per quanto riguarda i filtri della ricerca sono stati utilizzati quelli relativi alla lingua nella quale è scritto lo studio (Inglese), e alla possibilità di consultare l'abstract. Inoltre, considerando che le raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per la vaccinazione anti-HPV sono state formulate nel 2006 (*WHO 2006. Preparing for the introduction of HPV vaccines: policy and programme guidance for countries.* http://www.who.org/files/WHO_HP_VAC_INTRO_2006.pdf), è stato incluso tra i filtri anche il criterio dell'anno di pubblicazione.

Oltre alla ricerca sui principali database è stata condotta anche una ricerca manuale per raccogliere ulteriori evidenze.

Criteri di inclusione/esclusione

Gli studi analizzati attraverso la revisione sistematica della letteratura sono stati considerati eleggibili a meno che non incontrassero uno o più dei seguenti criteri di esclusione:

- nessuna rilevanza con la tecnologia

- oggetto della valutazione,
- nessuna rilevanza con la condizione oggetto della valutazione,
- indisponibilità delle versioni in inglese o in italiano dello studio,

TABELLA A

MODELLO PICO	
Popolazione	Donne trattate per lesioni HPV-correlate
Intervento	Vaccinazione anti-HPV
Comparatore/i	Standard di riferimento
Outcomes	- Efficacia - Costi - Impatto organizzativo

- tipologia di studio non rilevante,
- informazioni non sufficienti su un qualsiasi aspetto oggetto di studio.

Processo di selezione degli studi

Gli studi sono stati classificati utilizzando un foglio di lavoro Excel (figura 2). Ad ogni studio è stato associato un codice identificativo per indicare da quale *database* provenisse. Il *database* include informazioni relative a:

- *database* in cui è stato riscontrato lo studio,

- indicazione “duplicato o no”,
- primo autore, anno di pubblicazione, titolo, citazione di riferimento e link di estrazione,
- indicazione in merito all’inclusione o all’esclusione,
- ragioni dell’esclusione.

La prima selezione, basata su titolo e abstract, è stata effettuata da due ricercatori senior in doppio cieco.

Sintesi delle evidenze

Le evidenze raccolte sono state sintetizzate utilizzando una versione esemplificata del Core Model® 3.0. di EuNetHTA (www.eunetha.eu). Gli assessment elements presi in considerazione sono elencati in Appendice II.

RISULTATI

La strategia di ricerca ha prodotto 99 risultati. Sono stati individuati 2 duplicati e quindi 97 studi sono stati sottoposti a successiva valutazione. Di questi studi, 87 record sono stati esclusi sulla base del titolo e dell’abstract. Dei 10 articoli, inclusi dopo il processo di selezione, 9 sono stati validati (tabella B). Il processo di selezione è riportato in figura 3.

FIGURA 2

FOGLIO DI LAVORO PER LA SELEZIONE DEGLI STUDI

N.	Study ID	Database	First Author	Year	Title	URL	Reference Citation	Included	Excluded	Demais 1	Demais 2	Demais 3	Other	Master
1	2	PUBMED	Pieralli A	2018	Indication of prophylactic vaccines as a tool for secondary prevention in HPV-linked disease.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30326310	Yin QF, Xu L, Fu S, Peng ML, Mccrck CA, Linton DR. Health Care Costs of Anal Cancer in a Commercially Insured Population in the United States. <i>J Manag Care Spec Pharm.</i> 2018 Nov;24(11):1155-1164. doi: 10.1055/s3998-2018-24-11155. PubMed PMID: 30262317.	Included		EFF	CUR			
2	6	PUBMED	Dion GR	2017	Adjuvant Human Papillomavirus Vaccination for Secondary Prevention: A Systematic Review.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28334393	Dion GR, Tang S, Boyd LR, Northam A, Mason-Appo C, Vieira D, Amin MR, Branchi RC. Adjuvant Human Papillomavirus Vaccination for Secondary Prevention: A Systematic Review. <i>JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.</i> 2017 Jun 1;143(6):634-632. doi: 10.1001/jamaoto.2016.4136. Review. PubMed PMID: 28334393.	Included		EFF	CUR			
3	8	PUBMED	Gustad SM	2016	Prior human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccination prevents recurrent high grade cervical intraepithelial neoplasia after definitive surgical therapy: Post-hoc analysis from a randomized controlled trial.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2741173	Gustad SM, Passosra J, Jaisraman U, Nved P, Salmeron J, Chow SN, Apter D, Castellsagué X, Teixeira JC, Skinner SR, Hodnick J, Limson G, Schwarz TF, Pappo VA, Branchi FX, de Carvalho NS, Gomez MJ, Peters K, Dul Rozario-Ruyman MD, Clouston G, Duncan D, Struyf F, Lehtinen M, Dubin G, HPV PATRICIA Study Group. Prior human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccination prevents recurrent high grade cervical intraepithelial neoplasia after definitive surgical therapy: Post-hoc analysis from a randomized controlled trial. <i>Int J Cancer.</i> 2016 Dec 15;139(12):2812-2826. doi: 10.1002/ijc.30331. Epub 2016 Sep 9. PubMed PMID: 27411737. PubMed Central PMCID: PMC5412342.	Included		EFF	CUR			

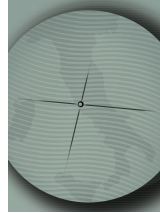


FIGURA 3

PROCESSO DI SELEZIONE DEGLI STUDI

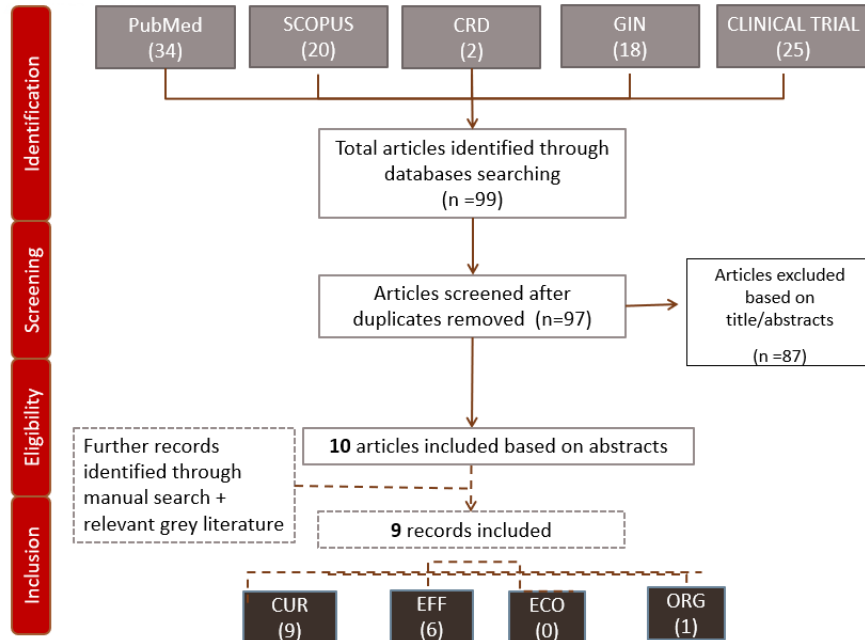


TABELLA B

STUDI SELEZIONATI DA REVISIONE SISTEMATICA DI LETTERATURA

N.	DATABASE	FIRST AUTHOR	YEAR	TITLE	REFERENCE CITATION	DOMAIN 1	DOMAIN 2	OTHER
1	PUBMED	Pieralli A.	2018	Indication of prophylactic vaccines as a tool for secondary prevention in HPV-linked disease.	Pieralli A, Bianchi C, Auzzi N, Fallani MG, Bussani C, Fambrini M, Cariti G, Scarselli G, Petraglia F, Ghelardi A. Indication of prophylactic vaccines as a tool for secondary prevention in HPV-linked disease. Arch Gynecol Obstet. 2018 Oct 10.	EFF	CUR	
2	SCOPUS	Ghelardi A.	2018	SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2+.	Alessandro Ghelardi, Fabio Parazzini, Francesca Martella, Annalisa Pieralli, Paola Bay, Arianna Tonetti, Alessandro Svelato, Gloria Bertacca, Stefania Lombardi, Elmar A. Joura. SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2+. Gynecologic Oncology 151 (2018) 229–234	EFF	CUR	ORG
3	PUBMED	Garland SM.	2016	Prior human papillomavirus-16/18 ASo4-adjuvanted vaccination prevents recurrent high grade cervical intraepithelial neoplasia after definitive surgical therapy: Post-hoc analysis from a randomized controlled trial.	Garland SM, Paavonen J, Jaisamrarn U, Naud P, Salmerón J, Chow SN, Apter D, Castellsagué X, Teixeira JC, Skinner SR, Hedrick J, Limson G, Schwarz TF, Poppe WA, Bosch FX, de Carvalho NS, Germar MJ, Peters K, Del Rosario-Raymundo MR, Catteau G, Descamps D, Struyf F, Lehtinen M, Dubin G; HPV PATRICIA Study Group. Prior human papillomavirus-16/18 ASo4-adjuvanted vaccination prevents recurrent high grade cervical intraepithelial neoplasia after definitive surgical therapy: Post-hoc analysis from a randomized controlled trial. Int J Cancer. 2016 Dec 15; 139(12):2812-2826.	EFF	CUR	

TABELLA B (CONTINUA)

STUDI SELEZIONATI DA REVISIONE SISTEMATICA DI LETTERATURA								
N.	DATABASE	FIRST AUTHOR	YEAR	TITLE	REFERENCE CITATION	DOMAIN 1	DOMAIN 2	OTHER
4	PUBMED	Kang WD.	2013	Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)?	Kang WD, Choi HS, Kim SM. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)? <i>Gynecol Oncol.</i> 2013 Aug;130(2):264-8.	EFF	CUR	
5	PUBMED	Stern PL	2012	Therapy of human papillomavirus-related disease.	Stern PL, van der Burg SH, Hampson IN, Broker TR, Fiander A, Lacey CJ, Kitchener HC, Einstein MH. Therapy of human papillomavirus-related disease. <i>Vaccine.</i> 2012 Nov 20;30 Suppl 5: F71-82.	CUR		
6	PUBMED	Joura EA.	2012	Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data.	Joura EA, Garland SM, Paavonen J, Ferris DG, Perez G, Ault KA, Huh WK, Sings HL, James MK, Haupt RM; FUTURE I and II Study Group. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. <i>BMJ.</i> 2012 Mar 27;344: e1401.	EFF	CUR	
7	SCOPUS	Maver, P.J.	2018	Progress in prophylactic human papillomavirus (HPV) vaccination in 2016: A literature review.	Maver PJ et al. Progress in prophylactic human papillomavirus (HPV) vaccination in 2016: A literature review. <i>Vaccine.</i> 2018 Aug 28;36(36):5416-5423.	CUR		

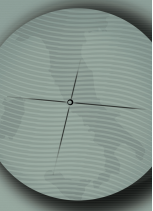


TABELLA B (CONTINUA)

STUDI SELEZIONATI DA REVISIONE SISTEMATICA DI LETTERATURA								
N.	DATABASE	FIRST AUTHOR	YEAR	TITLE	REFERENCE CITATION	DOMAIN 1	DOMAIN 2	OTHER
8	SCOPUS	Hildesheim A.	2016	Impact of human papillomavirus (HPV) 16 and 18 vaccination on prevalent infections and rates of cervical lesions after excisional treatment.	Hildesheim A et al. Impact of human papillomavirus (HPV) 16 and 18 vaccination on prevalent infections and rates of cervical lesions after excisional treatment. Am J Obstet Gynecol. 2016 Aug;215 (2): 212.e1-212.e15.	EFF	CUR	
9	GIN	AHRQ (US) - Agency for Healthcare Research and Quality	2007	Clinical manifestations and diagnosis of HPV-related disease. Canadian consensus guidelines on human papillomavirus.	Canadian consensus guidelines on human papillomavirus. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada.	CUR		



Epidemiologia delle lesioni HPV-correlate con focus sulle lesioni cervicali

Elettra Carini, Giovanna Elisa Calabrò, Paolo Bonanni

INTRODUZIONE

Il Papillomavirus Umano (*Human Papillomavirus* - HPV) è un agente causale di infezioni a trasmissione sessuale che si localizzano a livello genitale e del distretto testa-collo. Il virus si trasmette principalmente attraverso il contatto sessuale e la maggior parte degli individui si infetta poco dopo l'inizio dell'attività sessuale [1]. La trasmissione dell'HPV è talmente frequente da poter considerare le infezioni da HPV le più comuni tra quelle sessualmente trasmesse nel mondo. Si stima che l'infezione colpisca fino all'80% delle donne sessualmente attive almeno una volta nella vita [2] e, spesso, più sottotipi possono infettare, contemporaneamente o in diversi momenti della vita, una stessa persona [3].

Si tratta di un virus a DNA e, ad oggi, sono stati identificati più di 200 tipi infettanti l'uomo, di cui 40 circa infettano il tratto genitale [4].

La trasmissione avviene per via sessuale attraverso il contatto del virus con cute o mucose [2]. Una volta che un soggetto è entrato in contatto con l'agente eziologico, l'infezione può regredire o persistere, in quest'ultimo caso potendo, successivamente, progredire. Dati clinici ed epidemiologici supportano, comunque, anche modalità di trasmissione diverse, come la trasmissione verticale madre-figlio durante la gravidanza o al momento della nascita. La trasmissione orizzontale può avvenire, inoltre, con contatto stretto per inoculazione/auto-inoculazione: il virus può trasmettersi tra membri della stessa famiglia con il bacio o il contatto digitale; adulti con condilomi genitali possono trasmettere tipi di HPV genitali ai loro partners con il contatto digitale a livello genitale; i bambini possono acquisire l'infezione anche durante il lavaggio dell'area anogenitale o il cambio dei pannolini da adulti con condilomi alle mani. Possibile, anche se rara, la trasmissione attraverso strumenti contaminati non adeguatamente

sterilizzati (sonde transvaginali, colposcopi, etc.) [5].

Quando l'infezione da HPV progredisce, può determinare l'insorgenza di lesioni benigne o maligne. Nel primo caso si tratta di condilomi ano-genitali che colpiscono 157 soggetti per 100.000 ogni anno, interessando quindi lo 0,1-0,2% della popolazione [6]. Tra le lesioni maligne si distinguono le lesioni precancerose - a carico della cervice uterina, CIN (*Cervical Intraepithelial Neoplasia*); a carico della vagina, VaIN (*Vaginal Intraepithelial Neoplasia*); a carico della vulva, VIN (*Vulvar Intraepithelial Neoplasia*); a carico dell'ano, AIN (*Anal Intraepithelial Neoplasia*); a carico del pene, PeIN (*Penile Intraepithelial Neoplasia*) - e quelle cancerose [6].

La maggior parte delle infezioni da HPV è transitoria ma molto dipende dal genotipo, oltre che da altri fattori concomitanti [3]. Il 60-90% delle infezioni, sia da genotipi oncogeni che non oncogeni, si risolve spontaneamente nell'arco di 1-2 anni dal contagio anche se il tasso di clearance mensile (cioè di eliminazione) risulta essere più alto per i tipi non oncogeni [6].

L'infezione mostra un picco principale nelle giovani donne, intorno ai 25 anni di età, ed un secondo picco intorno ai 45 anni [7]. Negli uomini, invece, la prevalenza rimane costante nel corso della vita [7]. Il secondo picco di incidenza non è solo dovuto a slatentizzazione di infezioni persistenti di lunga durata ma, con ogni probabilità, anche a infezioni di nuova acquisizione [8].

In Italia si registrano ogni anno quasi 7.000 casi circa di CIN2+ che, nell'arco di 10 anni, possono evolvere in tumori della cervice uterina nel 1,6% dei casi [6]. Responsabili di queste lesioni sono principalmente i genotipi HPV 16 e 18 [6]. Le VaIN colpiscono 0,2-2 donne su 100.000 all'anno, mentre le VIN sono più comuni (2,1 casi su 100.000 all'anno). Anche in questo caso, HPV 16 è il genotipo più frequentemente isolato e il rischio di progressione risulta più

elevato rispetto alle CIN [6]. Le AIN sono rare, interessando meno dell'1% della popolazione generale senza ulteriori fattori di rischio. L'HPV viene individuato in oltre il 90% dei casi e il rischio di progressione a carcinoma anale invasivo si attesta sul 10% a 5 anni [6]. Anche le lesioni a carico del pene sono molto rare, ma probabilmente in crescita. L'HPV è coinvolto nella maggioranza dei casi e il rischio di progressione è variabile in funzione del tipo di lesione [6].

L'*International Agency for Research on Cancer* (IARC) già nel 1995 ha inserito l'HPV tra gli agenti cancerogeni per l'uomo, potendo determinare tumori a livello di più distretti: la quasi totalità di quelli della cervice uterina e, inoltre, pene, vulva, vagina, ano e distretto testa-collo (in modo particolare orofaringe). Non tutti i genotipi di HPV sono riconosciuti quali oncogeni e tra questi si distinguono **genotipi ad alto rischio** (HR-HPV: tipi 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82) e **a basso rischio** (LR-HPV: tipo 6 e 11) [7]. Questi ultimi sono generalmente responsabili di lesioni proliferative benigne o di basso grado quali epidermodisplasia verruciforme a livello cutaneo oppure condilomi a livello della mucosa genitale, oppure papillomi nelle mucose respiratoria, orale e congiuntivale [6]. I tipi di HPV 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 e 58 sono coinvolti, a livello mondiale, nella patogenesi di circa il 90% di tumori e lesioni HPV-correlate [7]. In particolare, l'HPV 16 è il più comune nelle donne HPV positive di tutto il mondo [9].

La prevalenza globale dell'infezione cervicale da HPV, nelle donne con citologia cervicale normale, è stimata attorno all'11%-12%, pur con differenze estremamente significative nei diversi paesi [10, 11, 12].

L'ampia variabilità della prevalenza dell'HPV è legata a diversi fattori quali: differenze di segnalazione, procedure e algoritmi di screening, differenti comportamenti sessuali (età media di inizio dell'attività sessuale, numero di partner) e carenza di cultura della prevenzione; fattori che, nel loro insieme, espongono precocemente all'HPV [13]. In generale, si evidenzia un rapporto di proporzionalità inversa tra tasso di incidenza del carcinoma cervicale e grado di sviluppo socio-industriale del Paese analizzato. Un altro fattore importante nell'infezione da HPV è costituito dall'età: i tassi massimi di prevalenza si riscontrano nelle donne più giovani (15-25 anni) [14]. Lo sviluppo di vaccini in grado di

prevenire le infezioni da HPV, e di conseguenza l'evoluzione a lesioni precancerose, ha offerto la possibilità, anche in ambito oncologico, di intervenire nei soggetti sani con una vera e propria prevenzione primaria [7].

IMPATTO EPIDEMIOLOGICO, IN ITALIA E NEL MONDO, DELLE PATOLOGIE HPV-CORRELATE

Il 5% circa di tutti i cancri sono causati dall'HPV, per un totale di oltre 600mila nuovi casi all'anno su scala mondiale [7]. Le sedi anatomiche per le quali lo IARC ha riconosciuto il valore causale diretto del virus, seppure con percentuali di attribuzione diverse, sono: cervice, vulva, vagina, ano, pene ed orofaringe [15].

Tra i tumori HPV-correlati il più importante è il tumore della cervice uterina. Con riferimento a quest'ultimo, se ad HPV 16 e 18 – responsabili da soli del 70% circa dei casi – si aggiungono i genotipi 45, 31, 33, 52, 58 e 35, si raggiunge oltre il 90% dei casi. Inoltre, l'HPV è responsabile del 88% dei tumori anali, del 70% dei tumori vaginali, del 50% dei tumori del pene e del 43% dei tumori vulvari [6]. Il tumore della cervice uterina ha un'incidenza di 9,9 casi per 100.000 nelle regioni del mondo più sviluppate [6]. In Italia, nel 2018, sono stati 2.400 i nuovi casi stimati (pari all' 1,3% di tutti i tumori incidenti nelle donne). Questa neoplasia è più frequente nella fascia giovanile (4% dei casi, quinta neoplasia più frequente) mentre dopo i 50 anni rappresenta complessivamente l'1% dei tumori femminili. La sopravvivenza a 5 anni è pari al 68% e mostra lievi differenze tra Nord e Sud/Isole [16].

Il tumore della vagina e quello della vulva sono entrambi rari, responsabili ciascuno del 1-2% dei tumori maligni del tratto genitale femminile. Complessivamente, nel 2018, sono stati stimati 1.400 nuovi casi. La sopravvivenza a 5 anni risulta inferiore rispetto a quella dei tumori della cervice uterina [16]. Secondo i dati AIRTUM, anche il carcinoma dell'ano può essere considerato una neoplasia rara, dal momento che la sua incidenza risulta di circa 1/100.000 abitanti per entrambi i sessi. Questo tumore colpisce più frequentemente le donne rispetto agli uomini e ha una sopravvivenza fortemente legata allo stadio di diagnosi. Complessivamente la sopravvivenza a 5 anni è intorno al 56% [16]. Il tumore del pene è raro e nel 2018 sono stati stimati circa 500 nuovi casi. La sopravvivenza a 5 anni è pari al 74% [16].

L'incidenza dei tumori del distretto testa-collo è di circa 400.000-600.000 nuovi casi all'anno a livello mondiale [6]. In Italia, nel 2018, erano attesi 1.900 nuovi casi, di cui circa 1.500 tra gli uomini. La sopravvivenza a 5 anni è pari al 39%, sebbene ci sia un'importante variabilità anche in funzione della sede del tumore [16]. L'HPV è responsabile del 26% dei tumori del distretto testa-collo ed è isolato nel 40% dei casi, con un'importante variabilità legata al sito di patologia [6].

Gli oltre 40 tipi di HPV che maggiormente infettano la mucosa e la cute umana possono essere suddivisi in tipi a basso ed alto rischio oncogeno. Le infezioni causate dai tipi a basso rischio (es. HPV 6 e 11), sono di solito associate allo sviluppo dei condilomi nella regione genitale. Le infezioni persistenti, correlate ai tipi HPV del genere α -papillomavirus, sono invece associate ai tipi ad alto rischio, quindi al pericolo di sviluppare il cancro del collo dell'utero ed altri cancri HPV-correlati. Sono considerati ad alto rischio i tipi HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82, mentre i tipi 26, 53 e 66 sono considerati come probabilmente cancerogeni. I tipi HPV 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 e 58 sono i tipi più comunemente coinvolti nella patogenesi del cancro cervicale e di altri cancri e lesioni HPV-correlate, con un contributo relativo, a livello mondiale, di circa il 90% [7, 17]. I tipi ad elevato rischio oncogeno possono essere presenti, anche in maniera silente, nei soggetti con lesioni benigne causate da ceppi a basso rischio.

A livello mondiale, il carcinoma della cervice uterina rappresenta il secondo tipo più frequente di cancro femminile, con circa 529.000 nuovi casi e più di 274.000 decessi

(prima dell'introduzione della vaccinazione anti-HPV). Di questi, circa l'86% dei casi si verificano nei paesi in via di sviluppo [7].

La tabella 1 riporta alcuni dati relativi a registri tumori Statunitensi circa il possibile peso di HPV quale agente eziologico di patologie tumorali in diversi distretti corporei. In tabella 2, invece, vengono riportati, in ordine di frequenza, i principali tipi oncogeni di HPV per sede di tumore a livello mondiale.

In Europa, ogni anno, ci sono circa 50.000 nuovi casi di cancro causati da HPV; anche se il carico maggiore è relativo al cancro cervicale, con più di 34.000 nuovi casi/anno in Europa [7]. Altre forme di tumore costituiscono quasi un terzo di tutti i casi di cancro HPV-correlato, infatti si registrano, nel maschio, circa 15.500 nuovi casi fra cancro dell'ano, del pene e della testa e collo (cavità orale, orofaringe e tonsille). Sempre in Europa, si stimano fra 267.000 e circa 510.000 nuovi casi ogni anno di lesioni precancerose del collo dell'utero, correlati a 9 tipi di HPV contenuti nel nuovo vaccino anti-HPV 9-valente [7].

In Italia si stima che circa l'8,5% di tutti i tumori riconosca un'eziologia infettiva e quasi 5.000 casi/anno sono attribuiti ad infezioni croniche da ceppi oncogeni del virus HPV, in particolare i tumori della cervice uterina e una quota variabile di quelli di ano, vagina, vulva, pene, cavità orale, faringe e laringe [16]. Tra questi, in particolare, il ruolo causale dell'HPV è riconosciuto nel 100% dei tumori della cervice uterina (2.400 nuovi casi stimati nel 2018, pari all' 1,3% di tutti i tumori incidenti nelle donne) [16]. A questi dati si aggiungono circa 120.000 nuovi casi ogni anno di lesioni genitali benigne (condilomi) in entrambi i sessi [19].

TABELLA 1

NUMERO DI TUMORI IN SEDI HPV-ASSOCIATE E NUMERO DI TUMORI ATTRIBIBILI AD HPV PER ANNO [18]

Sede	N° di casi di tumore in distretti corporei tipicamente colpiti da HPV per anno (tumori HPV-associati)	Percentuale di casi di tumore probabilmente determinati da HPV	N° di casi di tumore probabilmente determinati da HPV
Cervice	11,866	91%	10,751
Vagina	846	75%	635
Vulva	3,934	69%	2,707
Pene	1,269	63%	803
Ano	6,530	91%	5,957
Orofaringe	18,226	70%	12,885
Totale	42,671	79%	33,737

TABELLA 2

GENOTIPI DI HPV IN ORDINE DI FREQUENZA IN DIVERSI DISTRETTI CORPOREI [7]

Classifica	Cervice	Vulva	Vagina	Pene	Ano	Orofaringe
1	HPV 16	HPV 16	HPV 16	HPV 16	HPV 16	HPV 16
2	HPV18	HPV 18	HPV 40	HPV 18	HPV 18	HPV 33
3	HPV 33	HPV 33	HPV 6-11	HPV 6-11	HPV 33	HPV 35
4	HPV 45	HPV 6-11	HPV 31	HPV 22	HPV31	HPV 18
5	HPV 31	HPV 45	HPV 33	HPV 74	HPV 6-11	HPV 26
6	HPV 58	HPV 52	HPV 18	HPV 31	HPV 45	HPV 45
7	HPV 52	HPV 51	HPV 58	HPV 45		HPV 52

Dai dati di letteratura emerge anche una certa frequenza di infezioni concomitanti di diversi genotipi di HPV. Uno studio italiano ha individuato, in una popolazione di donne con confermata infezione a livello cervicovaginale, una quota del 20,4% infettata da più tipi di HPV e assenza di significativa clusterizzazione genotipica [20]. In un altro studio, sulla distribuzione di tipi di HPV ad alto rischio stratificati per età delle pazienti, è emerso che le infezioni da HR-HPV continuano ad essere presenti con il progredire dell'età, con un pattern di diminuzione non-lineare. La positività per HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58 nelle infezioni incidenti nelle due popolazioni in esame (una olandese e una italiana) era del 73,3% nella prima coorte e 68,7% nella seconda e, in particolare, nel gruppo di età 54-56 anni (con tutte le limitazioni dovute alla scarsa numerosità del sottogruppo) risultava essere, nelle due popolazioni, rispettivamente di 76,2% e 87,5%. Più in generale, in tutti i sottogruppi per età, la positività per i genotipi HPV presenti nel vaccino 9-valente si manteneva superiore al 50%, suggerendo l'importanza della vaccinazione anche nei gruppi di età adulta [9].

In uno studio italiano, condotto su un campione di popolazione proveniente dal centro Italia, è stato confermato l'atteso aumento di positività per HR-HPV all'aumentare della severità citologica, e HPV 16 è risultato il tipo più frequente per ogni tipologia di lesione (37% dei casi di H-SIL e 22% di L-SIL), prevalenza che risulta circa doppia rispetto al genotipo che si classifica secondo (HPV-31). Inoltre, la frazione di citologie positive (ASC-US+) dovute ad HPV 16 e 18 era di 11,2 % (solo HPV 16-18) fino a 15,4% (coinfezione di HPV 16-18 con altri genotipi), mentre le infezioni HPV 6-11 si attestavano su 0,2% fino a 0,7%

(in caso di coinfezione) [21]. La prevalenza registrata da uno studio italiano di HR-HPV è stata pari all' 8,4% (15,1% per il gruppo di età compresa tra 24 e 29 anni; 4,0% nel gruppo 55-60 anni), inversamente proporzionale, quindi, alla variabile età, anche se questo dato mostrava delle eterogeneità relative alla provenienza geografica del campione analizzato e probabilmente attribuibili alle differenti abitudini sessuali [8].

In un recente studio, condotto in Italia, è stata analizzata la prevalenza di tipi di HPV inclusi e non nel vaccino quadrivalente a 5-7 anni di distanza dall'implementazione del programma di vaccinazione in donne vaccinate e non. Nella popolazione in studio la prevalenza di HPV era del 9,5% e risultava maggiore nel gruppo di donne di età inferiore. La prevalenza dei tipi di HPV non inclusi nella vaccinazione era dell'8,0% mentre per i tipi del quadrivalente (HPV 6, 11, 16 e 18) risultava pari al 2,4%. Nelle donne non vaccinate il tipo più frequente risultava essere HPV 16, seguito dai tipi 42, 52, 31 e 51; nelle donne sottoposte a vaccinazione, invece, il tipo più frequente era HPV 42, seguito da 51, 39, 52, 31 e 58 [22].

Uno studio recente, seppur limitato all'assistenza ospedaliera, dimostra che le patologie HPV-correlate hanno un notevole impatto sul SSN [23]. Infatti, il carcinoma della cervice uterina e le neoplasie epiteliali cervicali severe (CIN3) determinano il 40% delle ospedalizzazioni (tasso di ospedalizzazione rispettivamente 15,6 e 17,6 per 100.000); a seguire i carcinomi del distretto testa-collo e del cavo oro-faringeo con il 24,5% dei casi (tasso di ospedalizzazione 16/100.000 nei maschi e 3,9/100.000 nelle femmine); quindi condilomi genitali con il 17,3% dei casi (tasso di ospedalizzazione 7,5/100.000 negli uomini

e 8,52/100.000 nelle donne), carcinoma anale (8,1%), genitourinario (7,7%) e del pene (2,2%).

Anche se negli ultimi vent'anni, grazie anche ai programmi di screening, la mortalità per carcinoma della cervice si è drasticamente ridotta, la vaccinazione anti-HPV può contribuire a ridurre ulteriormente l'impatto. Infatti, l'eziologia infettiva del carcinoma della cervice uterina consente di adottare una strategia preventiva non utilizzabile per nessun altro tumore (con l'unica eccezione del vaccino anti-epatite B per il tumore primitivo del fegato), grazie a tre diversi vaccini (bivalente, quadrivalente e 9-valente) che contribuiscono a prevenire le patologie HPV-correlate [24].

EPIDEMIOLOGIA DELLE LESIONI CERVICALI HPV-CORRELATE

Nelle donne sane, in assenza di alterazioni citologiche a carico dell'apparato genitale, la prevalenza dell'HPV è stata stimata intorno a 11,7% con valori più elevati in Africa subsahariana (24%), Europa orientale (21,4%) e America latina (16,1%) [10]. Il 70% delle infezioni da HPV riscontrate nelle donne sane è dovuto ai genotipi ad alto rischio e il contributo dell'HPV 16, rispetto agli altri genotipi, è rilevante: nelle donne sane HPV positive il genotipo 16 è, infatti, riscontrato in oltre il 22% dei casi. Globalmente, i cinque genotipi più diffusi in questa casistica di donne risultano il 16 (prevalenza globale pari al 3,2%), il 18 (1,4%), il 52 (0,9%), il 31 (0,8%) e il 58 (0,7%), con leggere differenze di distribuzione a livello mondiale. Il 20% delle donne con citologia normale, ma positive per HPV, presenta, inoltre, infezioni multiple da più genotipi [10].

Per quanto riguarda l'Europa, una review di 18 studi condotti in 14 paesi europei ha riportato, nella popolazione femminile con età compresa tra 30 e 64 anni, una prevalenza di HPV ad alto rischio a livello cervicale relativamente bassa (<5%) in Spagna, Grecia e Olanda, e una prevalenza maggiore (>10%) in Belgio, Francia e Danimarca. All'interno dei casi positivi per HR-HPV, la frequenza registrata di HPV 16 e HPV 18 è stata rispettivamente del 29,8% (range:19-43%) e del 12% (range: 0-22%) [25]. In Italia, dati di letteratura riferiti a donne di età compresa tra 17 e 70 anni, studiate in occasione di controlli ginecologici di routine o di programmi di screening organizzato, riportano una prevalenza di HPV compresa tra

il 7% e il 16% [26]. Una revisione degli studi italiani ha indicato un dato complessivo di prevalenza di HPV del 8% nella popolazione generale, senza differenze geografiche [27].

La prevalenza di HPV aumenta in presenza di lesioni precancerose e in relazione alla gravità delle stesse. In Italia, la prevalenza di HPV nelle donne con reperti citologici anormali si attesta tra il 35,3% e l'88,8% [28].

La persistenza dell'infezione da HPV a livello della cervice uterina può condurre all'insorgenza di lesioni precancerose, note come *cervical intra-epithelial neoplasia* (CIN) classificate, in base al grado di severità, in CIN-1, CIN-2 e CIN-3 (che include la displasia grave e il carcinoma in situ, CIS). Le stesse lesioni, secondo il sistema Bethesda, sono anche classificate in:

- lesioni a basso grado, L-SIL (*low-grade squamous intraepithelial lesion*; CIN-1);
- lesioni ad alto grado, H-SIL (*highgrade squamous intraepithelial lesion*; CIN-2 e CIN-3).

Le L-SIL tendono più frequentemente alla regressione, mentre le H-SIL tendono a persistere e a progredire [6]. Le fasi necessarie per lo sviluppo della lesione tumorale a partire dall'infezione da HPV includono la persistenza dell'infezione, la progressione a lesioni precancerose e, infine, l'invasione. La progressione è influenzata dal genotipo dell'HPV, dalla persistenza dell'infezione, dalla presenza di una co-infezione con differenti genotipi oncogeni e da concause, come l'inizio precoce dell'attività sessuale, la presenza di altre malattie sessualmente trasmesse, l'abitudine al fumo, l'uso di contraccettivi orali, l'immunosoppressione [2, 29]. La persistenza di un'infezione da HR-HPV rappresenta, tuttavia, il più importante fattore di rischio per lo sviluppo di CIN, in particolar modo se sono coinvolti i tipi HPV 16 e 33 [30, 31, 32]. I genotipi a basso rischio (6 e 11) si rilevano globalmente nel 6,2% e 2,9% delle lesioni di basso grado, nel 2,3% e 1,3% delle lesioni di alto grado e nello 0,5% e 0,4% dei tumori della cervice [33]. Nel tumore cervicale HPV 16 si riscontra nel 55,1% dei casi, HPV 18 nel 14,3% dei casi, HPV 45 nel 5% e HPV 33 nel 4,2%. Nei paesi più sviluppati, HPV 33 è il terzo genotipo riscontrato nel cancro cervicale dopo HPV 16 e 18. In particolare, riguardo al tumore della cervice, HPV 16 e HPV 18 vengono riscontrati nel 59,2% e nel 17% dei carcinomi invasivi

(64,5% e 11% dei carcinomi squamosi e 35,9% e 39% degli adenocarcinomi) [34]. Globalmente, se a HPV 16 e 18, responsabili del 70% circa dei tumori della cervice, si aggiungono i genotipi 45, 31, 33, 52, 58 e 35, si raggiunge quasi il 90% dei casi [2].

LESIONI CERVICALI PRECANCEROSE HPV-CORRELATE

Le lesioni precancerose rappresentano delle condizioni che aumentano il rischio di sviluppare neoplasie maligne, nonostante non implicano necessariamente un'evoluzione in questo senso. Le lesioni precancerose prendono la denominazione di *Cervical Intra-epithelial Neoplasia* (CIN) e se ne distinguono diversi tipi in base al grado di severità [35].

Uno studio internazionale ha stimato il tasso di incidenza delle lesioni CIN-2+ (che comprendono le CIN-2, le CIN-3 e gli adenocarcinomi in situ - AIS, che sono però notevolmente meno frequenti) a partire dai dati di cinque nazioni europee, riportando un numero di nuovi casi in Europa compreso tra 267.350 e 510.609 all'anno [36].

Tutti i casi sono attribuibili all'HPV, con il 45,5% e l'82,3% dei casi rispettivamente imputabili a genotipi virali coperti dal vaccino quadrivalente e da quello 9-valente [37].

Per quanto riguarda le CIN-1, in Italia si stima un numero annuo di 21.308 casi di CIN-1 [6]. Altri dati italiani indicano 6.982 casi di CIN-2+, di cui 3.218 CIN2, 3.518 CIN-3 e 245 AIS [38]. I genotipi HPV ad alto rischio oncogeno (HPV 16 e 18) sono riscontrati globalmente nel 41-67% delle lesioni ad alto grado e nel 16-32% delle lesioni a basso grado, come riportato dall'*Information Centre on HPV and Cancer* (ICO) [33].

L'infezione con tipologie di HR-HPV è considerata una causa necessaria di insorgenza di tumore cervicale invasivo [22] e i tipi più rappresentati sono HPV 16 (il più frequente in assoluto) seguito da HPV 18, 45, 31 e 33 [39]. HPV 16 rappresenta, nelle CIN 2-3 e nel carcinoma in situ, il tipo a maggior prevalenza (oltre il 60%), a seguire il 31 (15%) ed il 33 (12%). Per quanto riguarda i carcinomi cervicali invasivi, quasi il 70% presenta positività per HPV 16 e 18 [7]. Per quanto riguarda invece il tipo istologico, per la maggior parte si tratta di carcinomi a cellule squamose ed adenocarcinomi. In uno studio italiano è stata essenzialmente confermata la proporzione di carcinomi HPV positivi (96,0%) rispetto ai dati

IARC (92,5%), con i genotipi 16 e 18 rilevati in oltre il 74% dei casi nei carcinomi a cellule squamose e 80% degli adenocarcinomi. Si è osservato, inoltre, che questi tipi si correlano con tipologie di carcinoma a rapida insorgenza. Gli altri genotipi, in ordine di frequenza, sono stati per i carcinomi a cellule squamose il 31 (9,5%), 45 (6,4%) e 58 (3,3%), mentre per gli adenocarcinomi il 45 (13,3%), 31, 35 e 58 (5,0%) [36]. In un altro studio, invece, si è dettagliata la distribuzione dei genotipi in base al tipo istologico di carcinoma a cellule squamose e HPV 16 e 18 (da soli o in coinfezione con altri HR-HPV) sono risultati presenti nel 63,6% dei casi di CIN2, 76,5% delle CIN3 e 80,2% dei carcinomi invasivi, con una chiara tendenza alla diminuzione età-correlata di HPV 16 e 18 nei casi di tumore invasivo (92% dei casi nelle donne sotto i 34 anni di età per passare a 73% nelle donne di età superiore ai 55 anni). I principali genotipi causa di tumore invasivo in età inferiori a 35 anni risultano, quindi, essere HPV 16 e 18 [40].

Le CIN1 regrediscono nel 60% dei casi, nel 30% persistono, nel 10% progrediscono a CIN3 e nel 1% progrediscono all'invasione. CIN2-3 presentano dei tassi di progressione a patologia tumorale invasiva di gran lunga superiori e per questo motivo il trattamento di CIN1 e CIN 2-3 è differente [41]. In particolare, si stima che l'1,6% delle CIN2-3 presentino rischio di evoluzione a tumore invasivo entro 10 anni, la probabilità aumenta se l'infezione è determinata da HPV 16 (2,4%) [42].

Viste le alte possibilità delle CIN di alto grado (CIN 2-3) di progredire a patologia tumorale invasiva, vi è indicazione di trattamento mediante escissione elettrochirurgica ad ansa (*Loop Electrosurgical Excision Procedure* - LEEP) che è la più utilizzata, oppure elettrocoagulazione, coagulazione o crioterapia [43]. Il trattamento non è, purtroppo, sempre definitivo. Infatti, una proporzione di casi rimane infettata da HR-HPV e vi può essere ricorrenza della lesione, le cui cause principali sono da attribuirsi a trattamento inadeguato, persistenza dell'infezione da HR-HPV o nuova infezione. Da una revisione del 2017 è emerso che i genotipi principali che persistono post-trattamento sono i cosiddetti tipi ad alto rischio. La procedura a seguito della quale più frequentemente si ha persistenza dell'infezione è la crioterapia (persistenza a 3, 6, 12 e 24 mesi di 48, 35, 16 e 18% rispettivamente), a seguire l'escissione (28, 21, 21, e 9%) e la conizzazione

(20, 6, 4 e 2%) [44].

La persistenza di HPV è influenzata da età, genotipo, metodo di rilevazione del virus, trattamento ma in ogni caso l'HPV tende a diminuire con l'aumentare del tempo di follow up da un massimo di 27% a 3 mesi dal trattamento per poi passare al 21% a 6 mesi, 15% a 12 mesi e 10% a 24 mesi. La revisione sistematica appena citata, rileva anche che la LEEP e la conizzazione sembrano essere associate ad una minore possibilità di persistenza del virus (maggiore clearance dell'infezione) rispetto alla crioterapia. La persistenza risulta comunque essere un fattore di rischio indipendente per ricorrenza di malattia [44].

La ricorrenza di displasia si verifica nel 5-35% dopo trattamento conservativo [45]. Il tasso di persistenza o ricorrenza dopo LEEP è del 6-7% e il 95% di questi casi è diagnosticato entro i 2 anni [46].

Uno studio italiano ha messo in evidenza come la ricorrenza non si associ in modo statisticamente significativo all'età o al grado di CIN ma sia frequentemente riscontrata in donne con infezione persistente da HPV [47]. Anche un altro studio ha sottolineato il ruolo della persistenza dell'infezione, in particolare HPV 16, dopo trattamento quale importante fattore di rischio di ricorrenza [41].

Un altro studio, condotto in Italia su gruppi di donne che erano state trattate per patologie HPV-correlate, ha messo in luce come 12 delle 89 pazienti che non avevano ricevuto una dose di vaccino post-trattamento sono incorse di nuovo in malattia (di cui quattro lesioni cervicali squamose di alto grado), mentre delle vaccinate solo 3 su 89 ha avuto ricorrenza di malattia (risultate in tutti i casi in lesioni di basso grado) [48]. Un simile risultato è stato registrato anche nel corso di un altro studio italiano (progetto SPERANZA) nel quale la ricorrenza nei due gruppi di donne studiate è stata del 6,4% nel gruppo delle non vaccinate (HPV 16 è stato il genotipo più frequentemente riscontrato e in circa la metà dei casi vi è stata coinfezione) e dell'1,2% nel gruppo delle vaccinate [49].

Questi ultimi studi, rivolti ad indagare il potenziale ruolo adiuvante del vaccino anti-HPV nella riduzione del tasso di recidiva nelle donne trattate per lesioni HPV-correlate, documentano i potenziali benefici della vaccinazione nel prevenire nuove infezioni e ridurre, con effetto adiuvante al trattamento chirurgico, il rischio di recidiva di lesioni cervicali in queste pazienti.

TUMORE DELLA CERVICE UTERINA

A livello mondiale, il tumore della cervice uterina è il quarto tumore più frequente nelle donne e il secondo più comune nella fascia di età 15-44 anni [33]. Istologicamente è rappresentato per circa l'80% da tumori a cellule squamose, nel 10-15% dei casi da adenocarcinomi e per la restante parte da forme miste e altri tumori tra cui linfomi e sarcomi. Questi ultimi, diversamente dagli altri, non sono strettamente legati all'infezione da HPV. Il tasso di incidenza standardizzato per età è pari a 14 casi su 100.000 all'anno. L'incidenza è maggiore (15,7 per 100.000) nei paesi meno sviluppati, e arriva a 42,7 e 30,6 per 100.000 nell'Africa orientale e centrale (dove il cancro cervicale è il tumore più comune registrato nelle donne), mentre si attesta attorno a 9,9 per 100.000 nelle regioni del mondo più sviluppate. Il tasso di mortalità mondiale, standardizzato per età, è pari a 6,8 per 100.000, con una differenza tra i paesi in via di sviluppo e quelli più sviluppati (8,3 e 3,3 per 100.000 rispettivamente) [33]. Tale diversità si riscontra anche per i tassi di sopravvivenza a 5 anni: meno del 20% in paesi a basso indice di sviluppo umano (*human development index*, HDI) e più del 65% in paesi ad HDI molto elevato. Nei paesi per i quali sono disponibili dati affidabili, i tassi di incidenza del tumore della cervice uterina sembrano costantemente in calo di circa il 2% all'anno, grazie alle campagne di screening e all'introduzione della vaccinazione [50]. Grazie alla diffusione dello screening cervicale e al miglioramento delle cure, infatti, le morti per cancro cervicale sono diminuite negli ultimi 30 anni. In particolare, i tassi di mortalità sono diminuiti del 31% per le donne di tutte le età, del 23% per quelle con età inferiore a 65 anni, del 48%, per quelle di età superiore a 65 anni. La sopravvivenza a 5 anni è intorno al 68%, con differenze in base allo stadio del tumore (92% se il tumore è in stadio precoce localizzato, 57% in caso di invasione regionale, 17% in caso di metastatizzazione) [51]. In Europa, ogni anno, si registrano circa 33.000 nuovi casi di tumore della cervice uterina e 15.000 morti [52]. Attualmente, una donna ogni 100 in Europa svilupperà nel corso della propria vita un tumore della cervice uterina e una su 25.000 morirà per cancro cervicale [53]. In Italia si stima che circa l'8,5% di tutti i tumori riconosca un'eziologia infettiva e quasi 5.000 casi/anno sono attribuiti ad infezioni croniche di ceppi oncogeni del

virus HPV, in particolare i tumori della cervice uterina. Tra questi, in particolare, il ruolo causale dell'HPV è riconosciuto nel 100% dei tumori della cervice uterina (2.400 nuovi casi stimati nel 2018, pari a quasi il 2% di tutti i tumori incidenti nelle donne). Si stima che il rischio di sviluppare un tumore della cervice uterina nell'arco della vita di una donna sia di 1 su 158 [16]. L'incidenza presenta gradienti Nord-Sud, con valori leggermente inferiori nel meridione. Nel 2015 sono stati 2.951 i decessi per tumore dell'utero (di cui 435 per la cervice uterina) pari al 4% dei decessi per tumore nelle donne, senza significative differenze per fasce di età. La sopravvivenza a 5 anni dei tumori del collo dell'utero, in Italia, è pari al 68%. La probabilità di sopravvivere altri 5 anni, avendo superato il primo anno dalla diagnosi, è pari

al 75% e dopo 5 anni dalla diagnosi al 93%. La sopravvivenza a 5 anni mostra lievi differenze tra Nord e Sud [16]. La sopravvivenza a 10 anni, in Italia, è pari al 61%. Nel nostro Paese, le donne che vivono con diagnosi di tumore del collo dell'utero sono circa 56.000. Il tasso di prevalenza è più alto nelle Regioni del Nord [16]. La diagnosi precoce rappresenta l'arma più efficace nella prevenzione del carcinoma della cervice uterina. In Italia la diffusione del Pap-test a livello spontaneo, a partire dagli anni '60 e, soprattutto, l'avvio dei programmi organizzati di screening (dal 2001, in Italia, inclusi nei Livelli Essenziali di Assistenza o LEA), hanno rappresentato i principali fattori di riduzione dell'incidenza e ancor più della mortalità per questa neoplasia [16].

Bibliografia

- [1] WHO. Human papillomavirus (HPV). December 2017. Disponibile online: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/vaccines-and-immunization/vaccine-preventable-diseases/human-papillomavirus-hpv2>
- [2] Epicentro. Infezioni da HPV e cervicocarcinoma. Disponibile online: <http://www.epicentro.iss.it/hpv/> (ultimo accesso: 15 febbraio 2019)
- [3] Money DM, Roy M, Scrivener J, Allen L, Brewer M, Bryson P, et al., Murphy KJ. Canadian consensus guidelines on human papillomavirus. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 2007;29(8), S1
- [4] Burd E.M. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clinical Microbiology Reviews* 2003; vol. 16 (1): 1-17
- [5] Sasidharanpillai Sabeena, Parvati Bhat, Veena Kamath and Govindakarnavar Arunkumar. Possible non-sexual modes of transmission of humanpapilloma virus. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* Vol. 43, No. 3: 429-435, March 2017
- [6] Favaretti C, Kheiraoui F, de Waure C, Poscia A, Sacchini D, De Vincenzo R, Bechini A, Boccalini S, Bonanni P, Zanella B, Conversano M, Battista T, Giorgino A, Russo C, Desiante F, Ferro A, Mennini FS, Marcellusi A, Baio G, Nardi S, Squillace A. Il vaccino anti-HPV 9-valente: report di Health Technology Assessment (HTA). *QIJPH*, 2017;6(5)
- [7] Bonanni P, Boselli F, Cristoforoni P, Costa S, De Vincenzo R, Ghelardi A, Mariani L, Origoni M, Piccoli R, Stigliano CM, Viglino S. HPV: Evidenze e nuove prospettive. *Rivista di ostetricia ginecologia pratica e medicina perinatale*. 2016;31(1)
- [8] Baussano I, Franceschi S, Gillio-Tos A, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, De Lillo M, Del Mistro A, De Marco L, Naldoni C, Pierotti P, Schincaglia P, Segnan N, Zorzi M, Giorgi-Rossi P, Ronco G. Difference in overall and age-specific prevalence of high-risk human papillomavirus infection in Italy: evidence from NTCC trial. *BMC Infect Dis.* 2013 May 24; 13:238
- [9] Veldhuijzen NJ, Berkhof J, Gillio-Tos A, De Marco L, Carozzi F, Del Mistro A, Snijders PJ, Meijer CJ, Ronco G. The age distribution of type-specific high-risk human papillomavirus incidence in two population-based screening trials. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015 Jan;24(1):111-8
- [10] Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, et al. Cervical Human Papillomavirus Prevalence in 5 Continents: Meta-Analysis of 1 Million Women with Normal Cytological Findings. *J Infect Dis* 2010;202(12):1789-99
- [11] Bruni L, et al. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). *Human Papillomavirus and Related Diseases in Italy. Summary Report 2013*; 12-16
- [12] Mariani L, et al. HPV-9 e prevenzione dei tumori HPV correlati: stato dell'arte, potenziali benefici e problemi aperti. *Ig. Sanità Pubbl* 2015; 71: 631-652
- [13] Zuccotti GV, et al. I vaccini contro HPV: evoluzione e prospettive. *RIAP.* 2015; 32-4; _ Mariani L, et al. HPV-9 e prevenzione dei tumori HPV correlati: stato

- dell'arte, potenziali benefici e problemi aperti. *Ig. Sanità Pubbl* 2015; 71: 631-652
- [14] Audisio RA, et al. La vaccinazione antiHPV universale. Valore sanitario, sociale ed economico a supporto delle decisioni di Sanità Pubblica. *Il SOLE* 24 ore Sanità. Dic 2014
- [15] De Sanjosé et al. Human papillomavirus (HPV) and related cancers in the Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI) countries. *A WHO/ICO HPV Information Centre Report*. *Vaccine* 2012; 30 Suppl. 4: D1-83
- [16] Aiom-Airtum. I numeri del cancro in Italia. Edizione 2018
- [17] Partridge J.M. et al. Genital Human Papillomavirus Infection in Men: Incidence and Risk Factors in a Cohort of University Students. *J Infect Dis* 2007; 196:11281136
- [18] <https://www.cdc.gov/cancer/hpv/statistics/cases.htm> Ultimo accesso: 16 febbraio 2019
- [19] WHO/ICO HPV Information Centre. Human Papillomavirus and Related Cancers: Summary Report Update. Third Edition. September 15, 2010. Italy
- [20] Carozzi F, Ronco G, Gillio-Tos A, De Marco L, Del Mistro A, Girlando S, Franceschi S, Plummer M, Vaccarella S; New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) Working Group. Concurrent infections with multiple human papillomavirus (HPV) types in the New Technologies for Cervical Cancer (NTCC) screening study. *Eur J Cancer*. 2012 Jul;48(11):1633-7
- [21] Giorgi Rossi P, Chini F, Bisanzi S, Burroni E, Carillo G, Lattanzi A, Angeloni C, Scalisi A, Macis R, Pini MT, Capparucci P, Guasticchi G, Carozzi FM; Prevalence Italian Working Group. HPV. Distribution of high and low risk HPV types by cytological status: a population-based study from Italy. *Infect Agent Cancer*. 2011 Jan 20; 6:2
- [22] Carozzi F, Puliti D, Ocello C, Anastasio PS, Moliterni EA, Perinetti E, Serradell L, Burroni E, Confortini M, Mantellini P, Zappa M, Dominiak-Felden G. Monitoring vaccine and non-vaccine HPV type prevalence in the post-vaccination era in women living in the Basilicata region, Italy. *BMC Infect Dis*. 2018 Jan 15;18(1):38
- [23] P Kuhdari, S Previato M Giordani, P Biavati, S Ferretti, G Gabutti. The burden of HPV-related diseases in Italy, 2001–12. *Journal of Public Health*, Volume 39, Issue 4, 1 December 2017, Pages 730–737
- [24] Fondazione GIMBE. Position Statement. Vaccino anti-HPV: prove di efficacia, profilo di sicurezza e copertura vaccinale in Italia. Luglio 2018
- [25] De Vuyst H, Clifford G, Li N, Franceschi S. HPV infection in Europe. *Eur J Cancer* 2009;45(15):2632-9
- [26] Ciofi degli Atti M, Donati S, Filia L. Epicentro, Bollettino Epidemiologico Nazionale. Gennaio 2007. Disponibile online: <http://www.epicentro.iss.it/ben/2007/gennaio/3.asp>
- [27] Giorgi Rossi P, Chini F, Borgia P, et al. [Human Papilloma Virus (HPV), cervical cancer incidence and screening uptake: differences among Northern, Central and Southern Italy]. *Epidemiol Prev* 2012;36(2):108-19
- [28] Meloni A, Pilia R, Usai A, Masia G, Caredda V, Coppola RC. Prevalence and molecular epidemiology of human papillomavirus Infection in Italian women with cervical cytological abnormalities. *J Public Health Res* 2014;3(1):157
- [29] Dugué PA, Rebolj M, Garred P, Lynge E. Immunosuppression and risk of cervical cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013;13(1):29-429
- [30] Skinner SR, Wheeler CM, Romanowski B, et al. Progression of HPV infection to detectable cervical lesions or clearance in adult women: Analysis of the control arm of the VIVIANE study. *Int J Cancer* 2016; 138:2428-38
- [31] Jaisamrarn U, Castellsague X, Garland SM, et al. Natural history of progression of HPV infection to cervical lesion or clearance: analysis of the control arm of the large, randomised PATRICIA study. *PloS One* 2013;8: e79260
- [32] Insinga RP, Perez G, Wheeler CM, et al. Incident cervical HPV infections in young women: transition probabilities for CIN and infection clearance. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20:287-96
- [33] Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, et al. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 15 December 2016
- [34] De Vuyst H, Clifford G, Li N, Franceschi S. HPV infection in Europe. *Eur J Cancer* 2009;45(15):2632-9
- [35] Kumar V, Abbas AK, Aster JC. In Robbins. *Fondamenti di Patologia e di Fisiopatologia*, 9° edizione. Edra Masson; 2013
- [36] Hartwig S, Baldauf JJ, Dominiak-Felden G, et al. Estimation of the epidemiological burden of HPV-related anogenital cancers, precancerous lesions, and genital warts in women and men in Europe: potential additional benefit of a nine-valent second-generation HPV vaccine compared to first generation HPV vaccines. *Papillomavirus Research* 2015; 1:90-100

- [37] Joura EA, Ault KA, Bosch FX, et al. Attribution of 12 high-risk human papillomavirus genotypes to infection and cervical disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prevent* 2014; 23:1997-2008
- [38] Giorgi Rossi P, Ricciardi A, Cohet C, et al. Epidemiology and costs of cervical cancer screening and cervical dysplasia in Italy. *BMC Public Health* 2009; 9:71
- [39] Giorgi Rossi P, Sideri M, Carozzi FM, Vocaturo A, Buonaguro FM, Tornesello ML, Burroni E, Mariani L, Boveri S, Zaffina LM, Chini F; HPV Prevalence Italian Working Group. HPV type distribution in invasive cervical cancers in Italy: pooled analysis of three large studies. *Infect Agent Cancer*. 2012 Oct 12;7(1):26
- [40] Carozzi FM, Tornesello ML, Burroni E, Loquercio G, Carillo G, Angeloni C, Scalisi A, Macis R, Chini F, Buonaguro FM, Giorgi Rossi P; HPV Prevalence Italian Working Group. Prevalence of human papillomavirus types in high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer in Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010 Sep;19(9):2389-400
- [41] Byun JM, Jeong DH, Kim YN, Jung EJ, Lee KB, Sung MS, Kim KT. Persistent HPV-16 infection leads to recurrence of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Dec;97(51):e13606
- [42] Vink MA, Bogaards JA, van Kemenade FJ, de Melker HE, Meijer CJ, Berkhof J. Clinical progression of high-grade cervical intraepithelial neoplasia: estimating the time to preclinical cervical cancer from doubly censored national registry data. *Am J Epidemiol*. 2013 Oct 1;178(7):1161-9
- [43] Stern PL, van der Burg SH, Hampson IN, Broker TR, Fiander A, Lacey CJ, Kitchener HC, Einstein MH. Therapy of human papillomavirus-related disease. *Vaccine*. 2012 Nov 20;30 Suppl 5: F71-82
- [44] Hoffman SR, Le T, Lockhart A, Sanusi A, Dal Santo L, Davis M, McKinney DA, Brown M, Poole C, Willame C, Smith JS. Patterns of persistent HPV infection after treatment for cervical intraepithelial neoplasia (CIN): A systematic review. *Int J Cancer*. 2017 Jul 1;141(1):8-23
- [45] Nagai Y, Maehama T, Asato T, Kanazawa K. Persistence of human papillomavirus infection after therapeutic conization for CIN 3: is it an alarm for disease recurrence? *Gynecol Oncol*. 2000 Nov;79(2):294-9
- [46] Jung Mi Byun, Dae Hoon Jeong, Young Nam Kim et al. Persistent HPV-16 infection leads to recurrence of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Medicine (2018)* 97:51(e13606)
- [47] Cecchini S, Carozzi F, Confortini M, Zappa M, Ciatto S. Persistent human papilloma virus infection as an indicator of risk of recurrence of high-grade cervical intraepithelial neoplasia treated by the loop electrosurgical excision procedure. *Tumori*. 2004 Mar-Apr;90(2):225-8
- [48] Pieralli A, Bianchi C, Auzzi N, Fallani MG, Bussani C, Fambrini M, Cariti G, Scarselli G, Petraglia F, Ghelardi A. Indication of prophylactic vaccines as a tool for secondary prevention in HPV linked disease. *Archives of Gynecology and Obstetrics (2018)* 298:1205-1210
- [49] Ghelardi A, Parazzini F, Martella F, Pieralli A, Bay P, Tonetti A, Svelato A, Bertacca G, Lombardi S, Joura EA. SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2+. *Gynecologic Oncology* 151 (2018) 229-234
- [50] Forman D, de Martel C, Lacey CJ, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine* 2012;30(Suppl 5): F12-23
- [51] American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2016. Disponibile online: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc047079.pdf>
- [52] ECDC Factsheet on HPV Vaccines. Disponibile online: http://ecdc.europa.eu/en/press/Press%20Releases/080122_PR_HP_V_Factsheet.pdf
- [53] WHO. 1 in 100 women in Europe will develop cervical cancer. Disponibile online: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/cancer/news/news/2013/04/1-in-100-women-in-europe-will-develop-cervical-cancer>



Inquadramento clinico delle principali lesioni cervicali HPV-correlate

Rosa De Vincenzo, Giovanna Elisa Calabrò

INTRODUZIONE

La persistenza dell'infezione da HPV ad alto rischio (HR) a livello della cervice uterina può condurre all'insorgenza di lesioni precancerose, note come *cervical intraepithelial neoplasia* (CIN) classificate, in base al grado di severità, in CIN-1, CIN-2 e CIN-3 (che include la displasia grave e il carcinoma in situ, CIS) [1]. Dati di letteratura evidenziano un aumento di prevalenza di HPV-DNA in presenza di anomalie citologiche cervicali, secondo un rapporto di proporzionalità con il grado della lesione: da displasia lieve, a grave, a carcinoma invasivo [2]. Nelle CIN 2-3 e nel CIS, l'HPV 16 rappresenta di gran lunga il genotipo prevalente (> il 60%) seguito dal 31 (15%), dal 33 (12%), e poi dal 52, 58, 35 e via via gli altri [3]. I carcinomi cervicali invasivi dimostrano una HPV-DNA positività superiore al 90%, con percentuali di attribuzione all'HPV16 e 18 prossima al 70%, seguiti da HPV 45, 31, 33 [4].

Lesioni squamose cervicali (*Squamous Intraepithelial Lesion, SIL*)

Le lesioni cervicali da HPV e le CIN interessano essenzialmente donne in età fertile. Il trattamento di queste lesioni deve, quindi, essere il più conservativo possibile al fine di preservare l'integrità funzionale e anatomica della cervice uterina per mantenere una buona capacità gestazionale, ma nello stesso tempo deve consentire l'asportazione completa della lesione cervicale. Il trattamento della CIN si pone l'obiettivo di eradicare lesioni cervicali con eventuale potenziale evolutivo e di identificare lesioni già microinvasive al momento della diagnosi. Di per sé, infatti, la CIN è espressione dell'infezione da HPV e, come questa, nella gran parte dei casi guarisce da sola, senza la necessità di alcun trattamento [5].

Storia naturale

Sulla base del sistema Bethesda di refertazione citologica [6], le lesioni cervicali displastiche da HPV sono classificate, ai fini prognostici e terapeutici, in due gruppi:

- lesioni di basso grado (*low-grade squamous intraepithelial lesion - L-SIL*), comprendenti i condilomi e la CIN-1;
- lesioni di alto grado (*highgrade squamous intraepithelial lesion - H-SIL*), comprendenti le CIN-2 e le CIN-3 e il CIS.

Un'infezione da HPV può rimanere latente per molti anni e una donna potrebbe non avere mai una manifestazione clinica, rimanendo probabilmente portatrice del virus, con tempi di persistenza o di eliminazione ancora oggi non chiari. Esistono tre possibilità di evoluzione dell'infezione da HPV: regressione, persistenza e progressione [7]. Le lesioni di basso grado, ricche di particelle virali, con possibilità di trasmissione durante i rapporti sessuali, sono poco evolutive: si ha infatti un peggioramento nei 12 mesi nel 8,3% dei casi, e del 10% in 24 mesi, mentre si ha risoluzione nel 60-75% dei casi. Le lesioni di alto grado, scarse produttrici di virus, per la frequente integrazione del genoma virale nella cellula ospite, tendono invece alla persistenza e sono evolutive, con progressione nel 15-20% dei casi [8]. Le donne con infezione persistente da HPV ad alto rischio sono 300 volte più soggette a sviluppare H-SIL. È stato calcolato che il rischio di sviluppare CIN-2/CIN-3 dopo 36 mesi è dello 0,08% in donne con HPV-DNA negativo, sale al 7,7% nei casi di HPV-DNA positivo e al 21,2% nei casi con HPV-DNA positivo, persistente per 2 volte a distanza di 12 mesi [9]. Nella storia naturale della malattia, l'evoluzione delle lesioni di alto grado in forme francamente invasive richiede tempi lunghi, anche 12-15 anni, ed è influenzata da fattori che agiscono sinergicamente all'infezione virale: fattori immunologici (immunodepressione)

[10], età [11], fattori ormonali [12], chimico-fisici (fumo di sigarette ed uso continuativo di estroprogestinici sul lungo periodo) [13] e infettivi (coinfezione da HIV o HSV2) [14]. Pertanto, ricostruendo la storia naturale dell'infezione da HPV, il 40-70% degli adulti sessualmente attivi è infettato dal virus. Di questi, il 10-20% sviluppa una L-SIL: il 60-80% della L-SIL regredisce spontaneamente nell'arco di 12-18 mesi; il 20-40% persiste immutata, l'11% progredisce a CIN-3, l'1% progredisce in forme invasive in 12-15 anni [8].

Diagnosi

Il sospetto diagnostico di una SIL si pone sulla base di un referto dubbio o positivo all'esame citologico cervicale (Pap test). La colposcopia è l'esame di secondo livello, in quanto valuta la cervice uterina e permette la localizzazione topografica della lesione su cui eseguire la biopsia mirata che consente di avere una diagnosi certa. Recentemente si sono rese disponibili nuove tecnologie potenzialmente applicabili allo screening cervicale: la citologia in fase liquida (*thin prep*) e i test molecolari per l'identificazione del DNA del papillomavirus umano (HPV genotipizzazione). Tra i test di genotipizzazione virale, il più utilizzato a livello mondiale è l'Hybrid Capture 2 (HC II), approvato dalla *Food And Drug Administration* (FDA) statunitense che, con tecnica di ibridizzazione molecolare a segnale amplificato, non consente di individuare il singolo tipo virale, bensì due gruppi di genotipi: a basso rischio (HPV 6, 11, 42, 43, 44) e ad alto rischio (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68). Attualmente si stanno diffondendo test con metodiche di amplificazione del DNA con tecnica di PCR che identificano il singolo genotipo virale [15]. Per quanto riguarda l'impiego del test dell'HPV come screening, diversi studi dimostrano che, rispetto alla citologia tradizionale che può avere una percentuale di falsi negativi del 25-50%, questo test ha una maggiore sensibilità nell'individuare lesioni intraepiteliali di alto grado. Perciò, l'elevato valore predittivo negativo derivante da uno screening simultaneo combinato, con Pap test e test HPV (DNA-PAP), potrebbe consentire di allungare con sicurezza gli intervalli di screening con riduzione dei costi. I primi dati italiani, infatti, pubblicati nel 2006-2007 (su un'ampia casistica di 45.307 donne suddivise per età: 33.364 nel gruppo

35-60 anni e 11.810 nel gruppo 25-34 anni), hanno dimostrato che utilizzando l'HPV-DNA test come screening e la citologia come triage nelle donne HPV positive, si ottiene, rispetto alla citologia convenzionale, un aumento di sensibilità con una minima riduzione di specificità [16]. Nel 2015 sono state pubblicate le nuove linee guida europee sullo screening del cervicocarcinoma [17] che riconoscono l'utilizzo dell'HPV-DNA test come test primario di screening nelle donne di età maggiore di 30 anni, con ripetizione a un intervallo di 5 anni in caso di risultato negativo [18].

L'impiego clinico del test dell'HPV è quindi raccomandato:

- in pazienti con referti citologici indefiniti (per esempio ASCUS - *Atypical squamous cells of undetermined significance*);
- in pazienti con stadi precancerosi lievi e moderati per prevederne la regressione, la persistenza o la progressione;
- nel follow-up, in pazienti sottoposte a trattamento per CIN e carcinomi della cervice uterina;
- nelle donne dai 30 anni in poi come screening primario del cancro del collo dell'utero, seguito da un triage citologico.

Nel documento di Consenso del Gruppo Italiano Screening per il Cervicocarcinoma (GISCI) [19], si indica la scelta del test HPV come test di screening nelle donne vaccinate nel dodicesimo anno di vita (con proposta di inizio screening a 30 anni). Per le non vaccinate, in accordo con una strategia personalizzata, viene indicato il mantenimento dell'attuale protocollo con citologia di screening nella fascia 25-29 anni e test HPV con citologia di triage da 30 a 64 anni.

Esistono, inoltre, nuovissimi test di biologia molecolare che valutano l'espressione dell'm-RNA dell'HPV ad alto rischio, segno di integrazione virale e quindi fattore prognostico di maggiore aggressività biologica ed evolutività della lesione. Sono in corso studi per valutare la validità del metodo su ampie casistiche cliniche [20, 21]. Per l'ingresso dell'HPV a livello della cervice uterina è necessaria la presenza di una microlesione che esponga la lamina basale dell'epitelio [22]. Le oncoproteine virali E6 ed E7, coinvolte nei processi di cancerogenesi virale HPV-indotta, modulano la funzione di geni oncosoppressori come p53 e pRB [23,

24] e permettono l'amplificazione del genoma durante il ciclo produttivo dell'HPV nello spessore dell'epitelio. Dal momento che il ciclo vitale di HPV dipende dalla differenziazione terminale dei cheratinociti, i livelli di E6 ed E7 sono strettamente regolati e mantenuti bassi per mantenere la differenziazione e così il conseguente ciclo vitale del virus. In vitro si è visto che la progressione delle lesioni dal basso all'alto grado è associata a un aumento di E6 ed E7 [25]. Data la rilevanza dell'inattivazione di pRb e della sovraespressione di p16INK4a, da parte dell'oncoproteina virale E7 nella carcinogenesi HPV-correlata, particolare attenzione è stata dedicata anche al possibile ruolo diagnostico di p16INK4a, una proteina inibitrice delle cicline chinasi-dipendenti che interviene nel controllo del ciclo cellulare, che è stata proposta come marcatore biologico di trasformazione neoplastica in grado di identificare le pazienti con reperti citologici/istologici ambigui, meritevoli di un approccio diagnostico e terapeutico più aggressivo. Sebbene l'eterogeneità dei criteri di valutazione dell'espressione di p16INK4a limiti notevolmente la riproducibilità della metodica, il ruolo diagnostico di p16INK4a è stato recentemente valutato in una metanalisi di oltre 60 studi clinici retrospettivi, riportando una sensibilità nell'individuazione di lesioni displastiche di alto grado del 89%, con una percentuale di falsi positivi del 12% [26, 27, 28].

Trattamento

La diffusione delle CIN/SIL in donne sempre più giovani, che non hanno ancora completato il loro iter riproduttivo, e la tendenza all'ottimizzazione del rapporto costo-beneficio hanno portato all'esecuzione di interventi sempre più conservativi. Questi sono di solito eseguiti in anestesia locale, in regime ambulatoriale o di *day surgery*, guidati colposcopicamente al fine di essere più radicali possibile sulla lesione, ma contemporaneamente più conservativi possibile sui tessuti sani. Va ricordato che il trattamento anche radicale della lesione della cervice uterina non assicura l'eliminazione dell'infezione da HPV, che è regolata da complessi meccanismi che coinvolgono l'immunità locale e generale, con diversi meccanismi di escape immunologica [10, 29]. Tra i trattamenti delle CIN/SIL si distinguono tecniche distruttive, che non permettono il riscontro istologico sul tessuto

trattato, e tecniche escissionali, che invece lo permettono. Indipendentemente dal tipo di trattamento attuato, questo deve essere eseguito sotto guida colposcopica [30].

Tra le tecniche distruttive rientrano la crioterapia, la diatermocoagulazione, la vaporizzazione laser CO2 e l'elettrofolgorazione. Tra le tecniche escissionali possono essere distinte [31]:

- tecniche con modulazione della resezione "step by step", come la conizzazione laser CO2 e la conizzazione con ago/spatola a radiofrequenza;
- tecniche con geometria della resezione decisa preventivamente, come le resezioni elettrochirurgiche ad ansa - LEEP (*Loop Electrosurgical Excisional Procedure*) o LLETZ (*Large Loop Excision of the Transformation Zone*), o mediante elettrodi a vela;
- tecniche con resezione meno modulabile sulla lesione, come la classica conizzazione a lama fredda.

La terapia distruttiva può essere indicata nei casi di lesione di basso grado con margini completamente visibili in colposcopia, dopo adeguato campionamento bioptico rappresentativo della lesione. La gestione delle lesioni di basso grado prevede protocolli molto variabili a seconda delle varie realtà cliniche. A limitare i trattamenti in caso di lesioni di basso grado c'è la considerazione della frequentissima possibilità di regressione spontanea, fino al 75%, soprattutto in donne giovani, indipendentemente dal tipo oncogeno o meno di HPV in causa, oltre al fatto che il trattamento agisce sulla lesione e non sull'infezione da HPV. Il trattamento viene eseguito solitamente nei casi persistenti, almeno per 2 anni, soprattutto se in presenza di lesioni ampie con quadri colposcopici complessi, in cui il campionamento bioptico potrebbe non essere stato adeguato. Le linee guida della SICPCV e le nuove Raccomandazioni del 2019 della Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico Vaginale [32, 33] prevedono il trattamento di tutte le lesioni di alto grado (H-SIL o CIN2-3/CIS) per la loro possibilità evolutiva. Il trattamento in questi casi sarà escissionale, al fine di identificare sul pezzo istologico forme invasive o microinvasive misconosciute già presenti (riscontrabili fino al 8-12% dei casi nei conii eseguiti per CIN2-3/CIS). Il trattamento escissionale va riservato anche alle lesioni di basso grado, soprattutto se persistenti oltre 2

anni, che non hanno margini completamente visibili in colposcopia, o in presenza di discordanza tra citologia, colposcopia e istologia. Gli obiettivi del trattamento sono quindi: identificare la lesione (sempre sotto guida colposcopica); escludere la presenza di un cancro invasivo; prevenire l'evoluzione della displasia; preservare, se possibile, la fertilità e l'integrità anatomica e funzionale della cervice; trattare con il mezzo più efficace e meno costoso; consentire il follow up. Tra le tecniche escissionali, la LEEP in modo particolare è attualmente tra le più utilizzate a livello mondiale [7, 34, 35]. L'elettrochirurgia prevede l'impiego di uno strumento che concentra corrente alternata ad alta frequenza, facendola passare attraverso un filo metallico di sezione ridottissima, che agisce sui tessuti, tagliandoli piuttosto che cauterizzandoli. Il danno termico prodotto dalla LEEP è minimo (<300 micron) e non interferisce con la lettura istologica del pezzo. L'intervento deve essere eseguito sotto controllo colposcopico nel periodo postmestruale, con un apparecchio per l'aspirazione dei fumi, dopo applicazione di acido acetico al 5% e test di Schiller. La LEEP può essere usata anche per eseguire biopsie mirate. Permette di trattare con successo il 94-97% di pazienti affette da CIN. Il tasso di resezione in tessuto non sano, con margini positivi è del 8-10%. Il tasso di persistenza o ricorrenza dopo LEEP è del 6-7%, e il 95% di questi casi è diagnosticato entro i 2 anni; la localizzazione endocervicale, l'incompleta escissione e la persistenza dei genotipi virali di HPV ad alto rischio sono fattori di rischio di ricorrenza [5, 36]. Le complicazioni sono molto rare rispetto alle altre metodiche: 0,01% per emorragia intraoperatoria (nel cono a lama 10%, nel cono laser 1,2%); 1,8% per emorragia postoperatoria; 1,0% per stenosi cervicale (nel cono a lama 5%). Le lesioni di alto grado, con giunzione risalita a più di 10 mm nel canale cervicale, possono essere trattate con l'ansa diatermica, con una variante alla metodica classica che prevede un secondo prelievo con ansa di diametro inferiore, in profondità nel canale cervicale (tecnica del doppio prelievo). La maggior parte degli autori ritiene che l'epoca per iniziare i controlli colposcopici e citologici dopo il trattamento non debba essere inferiore a 3 mesi. Le linee guida nazionali e internazionali prevedono un primo controllo con Pap test e HPV test a 6 mesi [5, 37]. La LEEP, quindi, è attualmente la metodica più

vantaggiosa per la diagnosi e il trattamento della CIN: è una procedura economica, di facile utilizzo, con poche complicazioni, ben accettata dalle pazienti. Il danno termico può essere minimizzato con una buona tecnica e una valida apparecchiatura, riducendo il numero dei passaggi. Permette un'ottima restituito ad integrum della cervice, con la possibilità di mantenere una buona capacità gestazionale e un adeguato follow-up citologico e colposcopico [5].

Carcinoma della cervice uterina

A livello mondiale, il tumore della cervice uterina è il quarto tumore più frequente nelle donne e il secondo più comune nella fascia di età 15-44 anni [38]. In Europa, ogni anno, si registrano circa 33.000 nuovi casi di tumore della cervice uterina e 15.000 morti [39]. Attualmente, una donna ogni 100 in Europa svilupperà nel corso della propria vita un tumore della cervice uterina e una su 25.000 morirà per cancro cervicale [40]. In Italia sono stati 2.400 i nuovi casi stimati nel 2018, pari a quasi il 2% di tutti i tumori incidenti nelle donne. Si stima che, nel nostro Paese, il rischio di sviluppare un tumore della cervice uterina nell'arco della vita di una donna sia di 1 su 158 [41]. La persistenza dell'infezione da HPV è strettamente correlata all'insorgenza del cervicocarcinoma; in particolare i tipi HPV 16 e 18 rappresentano il 70% circa di tutti quelli riscontrati nei carcinomi cervicali [42, 43].

Stadiazione

Secondo la FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*), la stadiazione del carcinoma della cervice si basa essenzialmente sulla valutazione clinica, mediante visita ginecologica, colposcopia e biopsia della cervice. Un ruolo "ancillare" è attribuito invece agli altri esami diagnostici non invasivi. Questi includono la visita in narcosi, la radiografia del torace, l'urografia, il clisma opaco, la cistoscopia e la rettosigmoidoscopia. Altre metodiche diagnostiche, come la tomografia computerizzata (TC), la risonanza magnetica (RM), l'ecografia e, più recentemente, la tomografia a emissione di positroni impiegata unitamente alla TC (PETTC) vengono utilizzate ormai da anni in molti centri di ginecologia

oncologica, ma non sono ancora considerate tra gli esami previsti dalla stadiazione internazionale [44-47]. I parametri necessari per la stadiazione FIGO sono classicamente: il diametro tumorale, l'infiltrazione parametricale, l'estensione alla vagina, l'interessamento della mucosa vescicale e/o rettale, l'idroureteronefrosi, le metastasi a distanza. La precedente stadiazione FIGO del 2009 [48] non includeva alcuni parametri tumorali riconosciuti ormai come fattori prognostici significativi, come la presenza di linfonodi metastatici [49], che sono invece stati introdotti nella recentissima nuova stadiazione FIGO, rivista a fine 2018. La Tabella 1 riporta la nuova stadiazione FIGO del 2018 [50].

Numerosi studi hanno ormai dimostrato la superiorità delle metodiche di diagnostica per immagini rispetto alla stadiazione clinica, ma quest'ultima resta ancora oggi l'unico strumento riconosciuto a livello mondiale, perché utilizzabile anche nei paesi con limitate risorse economiche dove la prevalenza di questa neoplasia è ancora elevata. Tuttavia, la diffusa applicazione delle metodiche di diagnostica per immagini e l'ampio riconoscimento del contributo diagnostico da esse fornito hanno fatto sì che linee guida internazionali, per esempio quelle elaborate dal *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) [51] abbiano incluso, negli stadi di grado uguale o superiore a IB, oltre alla radiografia del torace la TC, la PET-TC e la RM. La stadiazione strumentale che ne deriva consente un'accurata pianificazione del trattamento. Inoltre la nuova stadiazione FIGO che considera l'interessamento dei linfonodi, tale da far assegnare la paziente al III stadio C di malattia, richiede di specificare *r* (imaging) o *p* (istologico) per indicare i dati utilizzati per stadiazione la paziente come IIIC. Ad esempio: se l'imaging segnala metastasi ai linfonodi pelvici, lo stadio dovrebbe essere IIIC1r; se confermato istologicamente, sarebbe IIIC1p. Il tipo di imaging o la metodica istopatologica utilizzata deve sempre essere documentata. Con questi nuovi concetti la stadiazione potrebbe diventare anche strumentale/chirurgica, con eventuale infoadenectomia laparoscopia di staging o utilizzo del linfonodo sentinella [52].

Carcinoma microinvasivo (MIC)

È la forma di cervicocarcinoma non macroscopicamente evidenziabile, diagnosticabile solo a livello istopatologico. Secondo la definizione

della nuova stadiazione FIGO (Tabella 1), che non considera più estensione superficiale fino a 7 mm, la microinvasione nello stadio IA viene suddivisa in:

- IA1 (invasione stromale fino a 3 mm di profondità);
- IA2 (invasione stromale tra 3 e 5 mm di profondità).

Fondamentali per la gestione diagnostico-terapeutica del microcarcinoma della cervice sono due criteri istopatologici: la profondità di invasione e l'invasione degli spazi linfovaskolari (ISLV), correlati al rischio di metastasi linfonodali/parametricali, di ripresa di malattia e di sopravvivenza [50].

La scelta del trattamento dipende, quindi, oltre che dai suddetti fattori istopatologici di prognosi, dalle caratteristiche della paziente: età, storia riproduttiva, desiderio gravidico, patologia ginecologiche associate (per esempio fibromatosi uterina, menometrorragie, endometriosi), consenso informato e dichiarata disponibilità al follow-up. In pazienti giovani desiderose di prole la conizzazione (a lama fredda o elettroconizzazione) è un trattamento sufficiente nei casi IA1, se i margini del cono sono liberi da malattia e senza ISLV. Nei casi IA2, con motivato desiderio di prole, adeguato consenso informato (rischio di recidiva 5%, di metastasi linfonodali 2%, di mortalità 2%), margini di resezioni negativi, non ISLV, potrebbe essere considerato un trattamento conservativo (conizzazione o trachelectomia), eventualmente associato ad una linfoadenectomia pelvica laparoscopica [30].

Carcinoma iniziale (Early)

Il carcinoma invasivo iniziale della cervice uterina comprende i tumori confinati alla portio (IB) che hanno una profondità di invasione superiore a 5 mm. La nuova stadiazione FIGO [50] ha suddiviso lo stadio IB, in IB1, carcinoma invasivo con invasione stromale ≥ 5 mm in profondità e < 2 cm di diametro massimo, IB2 ≥ 2 cm e < 4 cm e IB3 ≥ 4 cm. Sono comunemente incluse in questa categoria anche le forme tumorali con iniziale coinvolgimento del terzo superiore della vagina (IIA1). Il carcinoma invasivo nella fase iniziale è asintomatico, finché non penetra nel tessuto stromale. Il sintomo più comune è il sanguinamento saltuario, al di fuori della mestruazione, spesso dopo rapporti sessuali. Solo nelle fasi più avanzate

TABELLA 1

NUOVA STADIAZIONE FIGO (2018) DEL CARCINOMA CERVICALE (50)

Stadio	Descrizione
I	Carcinoma strettamente confinato alla cervice uterina (l'estensione al corpo dell'utero non deve essere considerata)
IA	Carcinoma invasivo che può essere diagnosticato solo microscopicamente, con invasione massima <5 mm ^a in profondità
IA ₁	Invasione stromale <3 mm in profondità
IA ₂	Invasione stromale ≥ 3 e < 5 mm in profondità
IB	Carcinoma invasivo con invasione ≥ 5 mm in profondità (maggiore rispetto allo stadio I A), lesione limitata alla cervice uterina ^b
IB ₁	Carcinoma invasivo con invasione stromale ≥ 5 mm in profondità e < 2 cm di diametro massimo
IB ₂	Carcinoma invasivo ≥ 2 cm e < 4 cm di diametro massimo
IB ₃	Carcinoma invasivo ≥ 4 cm di diametro massimo
II	Carcinoma invasivo che si estende oltre l'utero, senza giungere al terzo inferiore della vagina o alla parete pelvica
IIA	Estensione limitata ai due terzi superiori della vagina senza coinvolgimento parametrico
IIA ₁	Carcinoma invasivo < 4 cm di diametro massimo
IIA ₂	Carcinoma invasivo ≥ 4 cm di diametro massimo
IIB	Coinvolgimento parametrico, senza giungere alla parete pelvica
III	Carcinoma che coinvolge il terzo inferiore della vagina e/o si estende alla parete pelvica e/o causa idronefrosi o rene non funzionante e/o interessa i linfonodi pelvici e/o para-aortici
IIIA	Coinvolgimento del terzo inferiore della vagina, senza estensione alla parete pelvica
IIIB	Estensione alla parete pelvica e/o idronefrosi o rene non funzionante (a meno che il rene non sia escluso per altre cause note)
IIIC	Interessamento dei linfonodi pelvici e/o para-aortici, indipendentemente dalle dimensioni del tumore e dalla sua estensione (menzionando r e p) ^c
IIIC ₁	Metastasi linfonodali pelviche, senza interessamento dei linfonodi para-aortici
IIIC ₂	Metastasi linfonodali para-aortiche
IV	Il tumore si estende oltre la piccola pelvi o ha coinvolto (diagnosi biotipica) la mucosa della vescica o del retto. (L'edema bolloso, come tale, non consente di assegnare lo stadio IV)
IVA	Infiltrazione degli organi adiacenti
IVB	Metastasi a distanza

Nei casi dubbi, va applicato lo stadio più basso.

^aImaging ed istologico possono essere utilizzati, quando disponibili, a completamento dei dati clinici, considerando le dimensioni e l'estensione tumorale in tutti gli stadi.

^bIl coinvolgimento degli spazi linfo/vascolari non cambia lo stadio. L'estensione laterale della lesione non viene più considerata.

^cSpecificare r (imaging) o p (istologico) per indicare i dati utilizzati per stadare la paziente come IIIC. Ad esempio: se l'imaging segnala metastasi ai linfonodi pelvici, lo stadio dovrebbe essere IIIC₁r; se confermato istologicamente, sarebbe IIIC₁p. Il tipo di imaging o la metodica istopatologica utilizzata deve sempre essere documentata.

si osservano perdite maleodoranti, legate alla necrosi tumorale, emorragie o un dolore pelvico irradiato alla coscia. Non sempre le lesioni sono clinicamente rilevabili a occhio nudo ed è necessario eseguire un esame colposcopico con biopsia mirata. Il carcinoma invasivo clinico appare come una lesione che altera la forma

della cervice uterina, mostrandosi come un tessuto neoformato a grappolo o "a cavolfiore", friabile e sanguinante o come un'ulcera scavata con margini irregolari, duri, e necrosi centrale. Esistono anche forme endofitiche, con sviluppo endocervicale della lesione tumorale, tipiche dell'adenocarcinoma cervicale, che non alterano

la forma esterna della portio ma solo il profilo. Numerose evidenze hanno dimostrato una diversa prognosi di questi tumori iniziali sulla base delle dimensioni della lesione tumorale, per cui sono stati ulteriormente suddivisi in due categorie con differenti strategie terapeutiche (con dimensioni <4 cm – stadio FIGO IB2, IIA1-, suscettibili di chirurgia in prima istanza, o >4 cm -stadio FIGO IB3, IIA2, sottoposti a trattamenti neoadiuvanti prima della chirurgia o a chemioradioterapia concomitante esclusiva) [53]. La metastatizzazione per via linfatica interessa anche gli stadi iniziali di malattia ed è legata alle dimensioni della lesione tumorale: circa il 15% (9-29%) delle pazienti ha metastasi ai linfonodi pelvici nello stadio IB, il 7-38% nello stadio IIA. Le metastasi linfonodali aortiche sono poco frequenti (3-6%) nello stadio IB, mentre sono praticamente assenti le metastasi endoaddominali. In generale, il carcinoma spinocellulare rappresenta il 90% dei carcinomi, mentre il rimanente 8-10% è costituito da adenocarcinomi. Istotipi rari (carcinoma adenosquamoso, *glassy cell*, indifferenziato, a piccole cellule, sarcoma) sono presenti in piccola misura. L'adenocarcinoma, che risulta in aumento nelle pazienti giovani (con meno di 35 anni di età) [54], probabilmente per il maggior uso di contraccettivi orali in questa fascia di età, si manifesta per lo più negli stadi iniziali di malattia (nel 85% circa dei casi nello stadio IB) e non presenta sostanziali differenze in termini di sopravvivenza con i tumori squamosi allo stesso stadio. Tuttavia, è più difficile da diagnosticare (per la crescita endocanale che può sfuggire anche alla citologia iniziale) ed è frequentemente associato all'HPV 18; contrariamente ai tumori squamosi, può dare metastasi addominali e ovariche anche negli stadi iniziali (per cui è necessaria la annessiectomia bilaterale) [30].

Trattamento Conservativo

È da ricordare, inoltre, che pazienti giovani con lesioni < 2 cm, desiderose di prole, possono beneficiare di un trattamento chirurgico conservativo (cd “*Fertility Sparing*”) rappresentato dall'intervento chirurgico di Trachelectomia, secondo Dargent, che prevede una linfoadenectomia pelvica laparoscopica e un'ampia escissione locale del tumore permettendo la conservazione dell'utero per una futura funzione riproduttiva [55]. Le ormai

numerose casistiche in letteratura riportano un buon successo del trattamento conservativo sia in termini di risultati oncologici sia ostetrici [56]. Negli ultimi anni le innovazioni delle tecniche hanno portato ad evoluzione degli approcci chirurgici con possibilità di Trachelectomia addominale, laparoscopica e robotica [57]. Inoltre, l'utilità della resezione parametricale nei primi stadi del carcinoma cervicale è discussa in recentissimi aggiornamenti di letteratura. Numerosi studi dimostrano che meno dell'1% delle pazienti con un carcinoma in stadio iniziale con diametro della neoplasia < 2 cm, linfonodi negativi ed istotipo favorevole, presenta un coinvolgimento dei parametri. Alla luce di questi dati, in tali pazienti sono state utilizzate tecniche chirurgiche meno radicali quali trachelectomia semplice o conizzazione, associate entrambe con linfoadenectomia pelvica. Infine, studi recentissimi in centri oncologici di riferimento, in donne giovani fortemente motivate e desiderose di prole, con tumori di volume tra 2 e 4 cm (Stadio FIGO IB2, secondo la nuova classificazione), stanno valutando la possibilità di chemioterapia neoadiuvante per ridurre il volume del tumore e permettere poi un approccio chirurgico conservativo [58].

Carcinoma localmente avanzato (*locally advanced cervical cancer, LACC*)

I tumori IB3-IIA2 “bulky”, cioè di dimensioni superiori a 4 cm, sono caratterizzati da una maggiore incidenza di metastasi linfonodali ed un minor controllo locale della malattia. Per tale motivo sono stati compiuti numerosi sforzi per definire la migliore strategia terapeutica, utilizzando le opzioni a disposizione (chirurgia, radioterapia e chemioterapia) in associazione tra loro, in modo da ottenere il massimo effetto terapeutico e il minimo effetto tossico. Il ruolo della chemioterapia è stato largamente dibattuto negli ultimi anni, sia per la capacità di potenziare il danno indotto dalle radiazioni (effetto radiosensibilizzante) sia per la capacità di ridurre il volume del tumore prima della chirurgia radicale.

Il trattamento radiochemioterapico concomitante esclusivo è quello che ha dato i migliori tassi di risposta e di sopravvivenza; di solito il regime chemioterapico più utilizzato è il cisplatino settimanale [58]. Secondo alcune indicazioni di scuola europea e italiana si può

effettuare un trattamento radiochemioterapico neoadiuvante seguito da chirurgia radicale [30].

Recidiva

Il trattamento della malattia recidivante è in relazione al trattamento primario e alla sede della recidiva. Si distinguono recidive locali, regionali e a distanza [30].

Purtroppo, la recidiva di malattia ha un forte impatto sulla qualità di vita delle pazienti a causa del dolore pelvico per infiltrazione dei plessi nervosi, dell'insufficienza renale con necessità di nefrostomia o a volte di dialisi, delle fistole retto-vaginali e vescico-vaginali con

necessità di stomie, della metrorraggia severa con necessità di trasfusioni fino alla radioterapia emostatica, della terapia di palliazione nella fase terminale. In modo schematico, il trattamento delle malattie locali può avere un intento curativo o palliativo. In ambito curativo, la chemioradioterapia è il trattamento elettivo della recidiva dopo chirurgia. L'approccio chirurgico demolitivo (eviscerazione) è, invece, riservato al trattamento della recidiva dopo radioterapia. Nell'ambito della palliazione, la scelta terapeutica può consistere nella chemioterapia o nel trattamento chemioradiante, in interventi di derivazione viscerale, oppure nella chirurgia di eviscerazione pelvica, accompagnata o meno da radioterapia intraoperatoria [30].

Bibliografia

- [1] Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J, Heller DS, Henry MR, Luff RD, McCalmont T, Nayar R, Palefsky JM, Stoler MH, Wilkinson EJ, Zaino RJ, Wilbur DC; Members of the LAST Project Work Groups. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Int J Gynecol Pathol.* 2013 Jan;32(1):76-115
- [2] Joura EA, et al. A 9valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in women. *NEJM.* 2015; 711-723
- [3] Pretet JL, et al. The EDITH study group Human papillomavirus genotype distribution in high grade cervical lesions (CIN 2/3) in France: EDITH study. *Int J Cancer* 2008; 122, 424- 427
- [4] Mariani L, et al. Human Papilloma Virus prevalence and type-specific relative contribution in invasive cervical cancer specimens from Italy. *BMC Cancer.* 2010; 10:259; ___Munoz N, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus type associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518-27
- [5] Favaretti C, Kheiraoui F, de Waure C, Poscia A, Sacchini D, De Vincenzo R, Bechini A, Boccalini S, Bonanni P, Zanella B, Conversano M, Battista T, Giorgino A, Russo C, Desiante F, Ferro A, Mennini FS, Marcellusi A, Baio G, Nardi S, Squillace A. Il vaccino anti-HPV 9-valente: report di Health Technology Assessment (HTA). *QIJPH,* 2017:6(5)
- [6] The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. National Cancer Institute Workshop. *JAMA* 1989;262(7):931-4
- [7] The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Clinical manifestations and diagnosis of HPV-related disease. Canadian consensus guidelines on human papillomavirus. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada.* 2007
- [8] Schlecht NF, Platt RW, Duarte-Franco E, et al. Human papillomavirus infection and time to progression and regression of cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 2003;3;95(17):1336-43
- [9] Bory JP, Cucherousset J, Lorenzato M, et al. Recurrent human papillomavirus infection detected with the hybrid capture II assay selects women with normal cervical smears at risk for developing high grade cervical lesions: a longitudinal study of 3,091 women. *Int J Cancer* 2002;102(5):519-25
- [10] Stanley MA, Sterling JC. Host responses to infection with human papillomavirus. *Curr Probl Dermatol.* 2014; 45:58-74
- [11] Bekos C, Schwameis R, Heinze G, Gärner M, Grimm C, Joura E, Horvat R, Polterauer S, Polterauer M. Influence of age on histologic outcome of cervical intraepithelial neoplasia during observational management: results from large cohort, systematic review, meta-analysis. *Sci Rep.* 2018 Apr 23;8(1):6383
- [12] Roura E, Travier N, Waterboer T, de Sanjosé S, Bosch FX, Pawlita M, et al. (2016) The Influence of Hormonal Factors on the Risk of Developing Cervical Cancer and Pre-Cancer: Results from the

- EPIC Cohort. *PLoS ONE* 11(1)
- [13] Vaccarella S, Herrero R, Snijders PJ, Dai M, Thomas JO, Hieu NT, Ferreccio C, Matos E, Posso H, de Sanjosé S, Shin HR, Sukvirach S, Lazcano-Ponce E, Muñoz N, Meijer CJ, Franceschi S; IARC HPV Prevalence Surveys (IHPS) Study Group. Smoking and human papillomavirus infection: pooled analysis of the International Agency for Research on Cancer HPV Prevalence Surveys. *Int J Epidemiol*. 2008 Jun;37(3):536-46
- [14] Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997; 102:3-8
- [15] Burd EM. Human papillomavirus laboratory testing: the changing paradigm. *Clin Microbiol Rev* 2016;29(2):291-319
- [16] Ronco G, Brezzi S, Carozzi F, et al. The New Technologies for Cervical Cancer Screening randomised controlled trial. An overview of results during the first phase of recruitment. *Gynecol Oncol* 2007;107(1 Suppl 1): S230-2
- [17] Anttila A, Arbyn M, De Vuyst H, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition, Supplements. 2015. Office for Official Publications of the European Union, Luxembourg, 2015
- [18] Huh WK, Ault KA, Chelmow D, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. *Gynecol Oncol* 2015;136(2):178-82
- [19] Gruppo Italiano Screening per il Cervicocarcinoma (GISCI). Consensus Conference per la definizione del percorso di screening del cervicocarcinoma nelle donne vaccinate contro l'HPV. 22 Aprile 2016. Disponibile online: https://www.gisci.it/documenti/documenti_gisci/consensus-conference.pdf
- [20] Burger EA, Kornør H, Klemp M, et al. HPV mRNA tests for the detection of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2011;120(3):430-8
- [21] Haedicke J, Iftner T. A review of the clinical performance of the Aptima HPV assay. *J Clin Virol*. 2016;76(Suppl 1): S40-8
- [22] Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002; 2:342-50
- [23] Narisawa-Saito M, Kiyono T. Basic mechanisms of highrisk human papillomavirus induce carcinogenesis: Roles of E6 and E7 proteins. *Cancer Sci* 2007; 98:1505-11
- [24] Bravo IG, Féllez-Sánchez M. Papillomaviruses: viral evolution, cancer and evolutionary medicine. *Evol Med Public Health* 2015;2015(1):32-51
- [25] Yang EJ, Quick MC, Hanamornroongruang S, et al. Microanatomy of the cervical and anorectal squamocolumnar junctions: a proposed model for anatomical differences in HPV-related cancer risk. *Mod Pathol* 2015;28(7):994-1000
- [26] Tsoumpou I, Arbyn M, Kyrgiou M, et al. p16(INK4a) immunostaining in cytological and histological specimens from the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2009; 35:210-20
- [27] Han YD, Wang XB, Cui NH, et al. Associations of P16INK4a promoter hypermethylation with squamous intra-epithelial lesion, cervical cancer and their clinicopathological features: a meta-analysis. *Oncotarget* 2017;8(1):1871-83
- [28] Savone D, Carrone A, Riganelli L, et al. Management of HPV-related cervical disease: role of p16INK4a immunochemistry. Review of the literature. *Tumori* 2016;102(5):450-8
- [29] Beachler DC, Jenkins G, Safaeian M, Kreimer AR, Wentzensen N. Natural Acquired Immunity Against Subsequent Genital Human Papillomavirus Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Infect Dis*. 2016 May 1;213(9):1444-54
- [30] Rosa De Vincenzo. Patologie HPV-correlate. In "Il vaccino anti-HPV 9-valente: report di Health Technology Assessment (HTA)". *QJPH*, 2017;6(5)
- [31] Sopracordevole F. Neoplasia cervicale intraepiteliale: protocolli terapeutici. *Patologia Genitale Infettiva e Neoplastica* 2006; 2:16-22
- [32] Raccomandazioni SICPCV, 2019 http://www.colposcopiaitaliana.it/pdf07/Capitolo_1_Gestione_delle_lesioni_citologiche.pdf,
- [33] Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico Vaginale (SICPCV). Gestione della paziente con Pap test anormale. Linee Guida Edizione 2006. La Colposcopia in Italia, anno XXI – N. 1, dicembre 2006
- [34] Peter L. Sterna, Sjoerd H. van der Burg, Ian N. Hampson et al. Therapy of Human Papillomavirus-Related Disease. *Vaccine*. 2012 November 20; 30(5): F71-F82.
- [35] Santesso N, Mustafa RA, Schünemann HJ, Arbyn M, Blumenthal PD, Cain J, Chirenje M, Denny L, De Vuyst H, Eckert LO, Forhan SE, Franco EL, Gage JC, Garcia F, Herrero R, Jeronimo J, Lu ER, Luciani S, Quek SC, Sankaranarayanan R, Tsu V, Broutet N; Guideline Support Group. World Health Organization Guidelines for treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2-3 and screen-and-treat strategies to prevent cervical cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016 Mar;132(3):252-8. Wright JD, Up to Date, 2019?

- [36] Jung Mi Byun, Dae Hoon Jeong, Young Nam Kim et al. Persistent HPV-16 infection leads to recurrence of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Medicine* (2018) 97:51(e13606)
- [37] Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, Solomon D, Wentzensen N, Lawson HW; 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis*. 2013 Apr;17(5 Suppl 1): S1-S27
- [38] Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, et al. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 15 December 2016
- [39] ECDC Factsheet on HPV Vaccines. Disponibile online: http://ecdc.europa.eu/en/press/Press%20Releases/080122_PR_HPV_Factsheet.pdf
- [40] WHO. 1 in 100 women in Europe will develop cervical cancer. Disponibile online: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/cancer/news/news/2013/04/1-in-100-women-in-europe-will-develop-cervical-cancer>
- [41] Aiom-Airtum. I numeri del cancro in Italia. Edizione 2018
- [42] Franco EL, Schlecht NF, Saslow D. The epidemiology of cervical cancer. *Cancer J*. 2003;9(5):348-59
- [43] Maucort-Boulch D, Franceschi S, Plummer M, et al. International correlation between human papillomavirus prevalence and cervical cancer incidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17(3):717-20
- [44] Gold MA, Tian C, Whitney CW, et al. Surgical versus radiographic determination of para-aortic lymph node metastases before chemoradiation for locally advanced cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 2008;112(9):1954-63
- [45] Moore DH. Surgical staging and cervical cancer: after 30 years, have we reached a conclusion? *Cancer* 2008;112(9):1874-6
- [46] Park JY, Kim EN, Kim DY, et al. Comparison of the validity of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in the preoperative evaluation of patients with uterine corpus cancer. *Gynecol Oncol* 2008;108(3):486-92
- [47] Boughanim M, Leboulleux S, Rey A, et al. Histologic results of para-aortic lymphadenectomy in patients treated for stage IB2/II cervical cancer with negative [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography scans in the para-aortic area. *J Clin Oncol* 2008;26(15): 2558-61
- [48] Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105(2):107-8
- [49] Balleyguier C, Sala E, Da Cunha T, et al. Staging of uterine cervical cancer with MRI: guidelines of the European Society of Urogenital Radiology. *Eur Radiol* 2011; 21:1102-10
- [50] Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018 Oct;143 Suppl 2:22-36
- [51] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Cervical Cancer, Version 2.2015
- [52] Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M. et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019 Apr;145(1):129-135
- [53] Bonadonna G, Robustelli Della Cuna G, Valagussa P. In: *Medicina Oncologica VII edizione*. Masson 2003;1111-2
- [54] Adegoke O, Kulasingam S, Virnig B. Cervical cancer trends in the United States: a 35-year population-based analysis. *J Womens Health (Larchmt)*. 2012;21(10):1031-7
- [55] Dargent B, Brun JL, Roy M, et al. Pregnancies following radical trachelectomy for invasive cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1994; 52: 105
- [56] Zhang Q, Li W, Kanis MJ, Qi G, Li M, Yang X, Kong B. Oncologic and obstetrical outcomes with fertility-sparing treatment of cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017 Jul 11;8(28):46580-46592
- [57] Medlin EE, Kushner DM, Barroilhet L. Robotic surgery for early stage cervical cancer: Evolution and current trends. *J Surg Oncol*. 2015 Dec;112(7):772-81
- [58] Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N; ESMO Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018 Oct 1;29(Supplement_4)



Dati di efficacia della vaccinazione anti-HPV nelle donne trattate per lesioni HPV-correlate

Alessandro Ghelardi, Giovanna Elisa Calabrò

INTRODUZIONE

L'infezione da Papillomavirus umano (HPV) è l'infezione sessualmente trasmessa più diffusa in entrambi i sessi. La persistenza di tipi HPV ad alto rischio è la causa necessaria del carcinoma della cervice uterina, primo tumore ad oggi riconosciuto dall'OMS come riconducibile ad una infezione [1, 2]. L'HPV è stato, inoltre, individuato come una delle cause di neoplasia a carico di vagina, vulva, ano, distretto testa-collo, nonché responsabile delle lesioni condilomatose a carico dell'apparato anogenitale [3, 4]. I dati di prevalenza dell'infezione da HPV nelle donne, dimostrano un primo picco di infezione intorno ai 25 anni che diminuisce con il progredire dell'età ripresentandosi, con un secondo picco, intorno ai 45 anni [5]. Nei maschi, invece, dai 18 fino ai 70 anni di età si evidenzia una prevalenza complessiva dell'infezione del 65,2%, che rimane costante nel corso della vita [6].

La maggior parte delle infezioni da HPV è transitoria, poiché il virus viene eliminato dal sistema immunitario prima di sviluppare un effetto patogeno. Il 60-90% delle infezioni da HPV si risolve spontaneamente entro 1-2 anni dal contagio [7]. Tuttavia, un'infezione virale persistente con genotipi di HPV ad alto rischio rappresenta la principale causa del cancro della cervice uterina. I genotipi HPV ad alto rischio 16 e 18 causano circa il 70% di tutti i tumori cervicali e i tipi 31, 33, 45, 52 e 58 ne causano un ulteriore 20%. Mentre, i tipi di HPV 6 e 11 causano circa il 90% dei condilomi anogenitali [8, 9].

La vaccinazione anti-HPV è stata protagonista della storia della moderna vaccinologia dell'ultimo decennio. Lo sviluppo di vaccini in grado di prevenire le infezioni da HPV, e di conseguenza l'evoluzione a lesioni

precancerose, ha offerto la possibilità, per la prima volta in oncologia, di intervenire nei soggetti sani con una vera e propria prevenzione primaria [4]. I vaccini resi disponibili per la prevenzione delle infezioni da HPV sono [4]:

- il vaccino bivalente (Cervarix) che protegge dai genotipi 16 e 18,
- il vaccino quadrivalente (Gardasil) che protegge dai genotipi HPV 6, 11, 16 e 18;
- il vaccino nonavalente (Gardasil 9) che, oltre ai tipi HPV 6, 11, 16, e 18, include i tipi 31, 33, 45, 52 e 58, cioè quelli a elevato rischio oncogeno più diffusi, in ordine di frequenza, dopo i tipi 16 e 18.

Nel 2007, l'Italia è stato il primo paese Europeo ad avviare una strategia vaccinale anti-HPV raccomandando una vaccinazione selettiva per sesso (strategia mono-genero) [10].

Oggi, il PNPV 2017-2019 raccomanda la vaccinazione anti-HPV [11]:

- nel dodicesimo anno di vita per tutta la popolazione (femmine e maschi). Sulla base delle nuove e importanti evidenze scientifiche, infatti, la sanità pubblica oggi si pone come obiettivo l'immunizzazione di adolescenti di entrambi i sessi, per la massima protezione da tutte le patologie HPV-correlate direttamente prevenibili con la vaccinazione;
- nelle donne al 25° anno di età, anche utilizzando l'occasione opportuna della chiamata al primo screening per la citologia cervicale (Pap-test);
- nei soggetti a rischio per determinati comportamenti o condizioni (*Men who have Sex with Men* – MSM).

Le evidenze scientifiche sono concordi

nel dimostrare che i maggiori benefici dalla vaccinazione anti-HPV, in un'ottica di sanità pubblica, possono essere ottenuti dalla vaccinazione dei soggetti più giovani, prima dell'inizio dell'attività sessuale. Tuttavia, anche la vaccinazione anti-HPV individuale in soggetti di età più adulta può portare specifici vantaggi [12]. Le donne adulte (25-45 anni) HPV-DNA negative possono ottenere benefici dalla vaccinazione anti-HPV: l'efficacia dei vaccini bivalente e quadrivalente nelle donne fino a 45-50 anni di età è risultata elevata e paragonabile a quella riportata per le donne *naive per-protocol* più giovani [13, 14]. Poiché i tumori nelle donne adulte sono attribuibili in una frazione maggiore ai tipi HPV 31, 33, 52 e 58, la vaccinazione con vaccino 9-valente può determinare ulteriori benefici specifici [12]. D'altra parte, le evidenze scientifiche dimostrano che le donne già infettate da un tipo HPV incluso nel vaccino possono comunque avere beneficio dalla vaccinazione, grazie alla protezione restante verso i tipi HPV da cui non sono state infettate [12]. Inoltre, l'immunizzazione anti-HPV conferisce nelle donne vaccinate una duratura risposta verso possibili infezioni successive dello stesso tipo HPV, diversamente da quanto accade con l'immunità naturale scaturita a seguito di un'infezione dove, negli anni, può presentarsi una perdita dell'efficacia immunitaria [12]. Quindi, nonostante il vaccino abbia la massima efficacia se somministrato prima dell'esposizione al virus, anche le donne sessualmente attive possono beneficiare dall'immunizzazione anti-HPV. In particolare, nelle donne già sessualmente attive non ancora infettate da tipi presenti nei vaccini, si otterrà il massimo beneficio dalla vaccinazione [12], mentre nelle altre il beneficio sarà sempre presente anche nei confronti di infezione avvenuta e superata in virtù di una pronta e rinnovata produzione anticorpale contro lo stesso antigene incontrato [15, 16].

Allo stato attuale è noto che i maggiori benefici correlati alla vaccinazione anti-HPV sono legati all'adesione ai programmi universali nella fascia pre-adolescenziale (12enni). Tuttavia, si avverte la necessità di capire quali siano gli spazi di utilizzo ed i benefici della vaccinazione individuale in età adulta [4]. La vaccinazione anti-HPV può essere utilizzata, infatti, anche con lo scopo di prevenire le recidive nei pazienti precedentemente trattati per una patologia HPV-correlata e, in particolare, nelle donne già trattate per

lesioni cervicali [9, 17, 18, 19, 20, 21]. In quest'ultimo specifico target, la vaccinazione anti-HPV associata alla chirurgia ha dimostrato una riduzione dell'incidenza delle recidive di patologie HPV-correlate in pazienti trattate [17].

Benché siano necessari ulteriori studi, soprattutto di costo-efficacia, il vaccino anti-HPV può essere raccomandato anche nelle donne trattate per lesioni HPV-correlate, in quanto queste donne, sensibilizzate dalla loro storia personale qualora adeguatamente informate circa i dati emergenti, accettano volentieri l'opportunità di vaccinarsi [4].

Dati di efficacia della vaccinazione anti-HPV nelle donne trattate per lesioni HPV-correlate

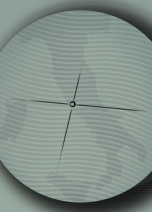
Diversi studi [9, 17, 18, 19, 20, 21] rivolti ad indagare il potenziale ruolo del vaccino anti-HPV nella riduzione del tasso di recidiva nelle donne trattate per lesioni HPV-correlate mostrano potenziali benefici della vaccinazione nel prevenire nuove infezioni e ipotizzano un ruolo preventivo del vaccino nel meccanismo di riattivazione virale in queste pazienti.

La tabella 1 sintetizza le principali evidenze relative all'efficacia della vaccinazione anti-HPV nella popolazione target oggetto di approfondimento.

Nel 2012, Joura et al. [17] hanno dimostrato che la vaccinazione anti-HPV con vaccino quadrivalente si associa ad un'importante riduzione del tasso di recidive delle lesioni cervicali di alto grado nelle donne precedentemente trattate per malattia HPV-correlata.

Obiettivo principale dello studio era quello di valutare l'efficacia del vaccino quadrivalente anti-HPV sul rischio di recidiva post-trattamento escissionale per neoplasia intraepiteliale cervicale (CIN) o diagnosi di condilomi genitali, neoplasia intraepiteliale vulvare o vaginale. La recidiva di malattia HPV-correlata è stata definita come qualsiasi lesione rilevata almeno 60 giorni dopo il trattamento o la diagnosi per/ di lesione cervicale HPV-correlata.

È stata, pertanto, condotta un'analisi retrospettiva di dati provenienti da due studi internazionali, in doppio cieco, controllati con placebo, condotti per valutare l'efficacia del vaccino quadrivalente anti-HPV (FUTURE I e FUTURE II) [22, 23]. In entrambi gli studi, i partecipanti sono stati randomizzati (1: 1) a ricevere iniezioni intramuscolari di vaccino



ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

TABELLA 1

EVIDENZE RELATIVE ALL'EFFICACIA DELLA VACCINAZIONE ANTI-HPV NELLE DONNE TRATTATE PER LESIONI HPV-CORRELATE

Primo autore, anno	Setting	Intervento (I)/ Comparatore (C)	Tipologia di studio	Outcomes	Numero pazienti	Durata	Risultati
Joua EA, 2012 [17]	Studio multicentrico (Centri di assistenza primaria e strutture ospedaliere/ universitarie in 24 Paesi)	Tre dosi di vaccino quadrivalente anti-HPV vs placebo al 1° giorno, al 2° mese e al 6° mese post-trattamento.	Analisi retrospettiva di dati provenienti da due studi RCT di fase III (FUTURE I, +FUTURE II), condotti su un totale di 17.622 donne di età compresa tra 15 e 26 anni	Incidenza di nuove lesioni HPV-correlate a partire dal 60° giorno post-trattamento	2054 (SU17622) sono state sottoposte a trattamento escissionale per lesione cervicale o hanno ricevuto diagnosi di condilomi genitali, neoplasia intraepiteliale vulvare o neoplasia intraepiteliale vaginale.	La recidiva è stata misurata a partire dal 60° giorno post-trattamento o la diagnosi (follow up < 4 anni)	L'incidenza di patologie HPV-correlate è stata rispettivamente di 6,6 e 12,2 nei soggetti vaccinati e in quelli sottoposti a placebo. La vaccinazione è stata associata ad un rischio significativamente ridotto di recidiva post-chirurgia cervicale, indipendentemente dal tipo di HPV causale, pari al 46,2% (IC del 95% da 22,5% a 63,2%). La vaccinazione anti-HPV è stata associata ad un rischio significativamente ridotto di sviluppare una successiva CIN1 o di grado maggiore, pari al 48,3% (IC del 95% dal 19,1% al 67,6%) e di sviluppare recidive di malattia cervicale di alto grado (CIN2 o grado maggiore), pari al 64,9% (20,1% a 86,3 %). Nel gruppo di pazienti con diagnosi di condilomi genitali, neoplasia intraepiteliale vulvare, o neoplasia intraepiteliale vaginale, l'incidenza di recidiva per malattia HPV-correlata è stata di 20,1 e 31,0 nei vaccinati e nel gruppo placebo rispettivamente (riduzione del 35,2% (13,8% a 51,8%)).
Kang WD, 2013 [18]	Studio monocentrico (Department of Obstetrics and Gynecology of Chonnam National University Hospital - CNUH)	Vaccinazione anti-HPV, con vaccino quadrivalente, post-trattamento (LEEP) vs No vaccinazione	Analisi retrospettiva	Numero di recidive di CIN2-3 post-LEEP	737 pazienti di età compresa tra 20 e 45 anni con CIN2-3 confermate istologicamente e trattate con LEEP	Tempo medio di follow-up pari a 3,5 anni	Novembre delle 360 pazienti (2,5%) del gruppo vaccinato hanno sviluppato una recidiva di malattia e 27 su 377 pazienti (7,2%) nel gruppo non vaccinato hanno sviluppato malattie ricorrenti. Tutti le 36 pazienti che hanno presentato recidiva sono risultate positive per lo stesso genotipo HR-HPV mediante HDC (HPV DNA chip test). Il rischio di recidiva è stato più alto per le pazienti che non avevano ricevuto il vaccino (HR = 2,840, intervallo di confidenza del 95% [CI], 1,335-6,042, p < 0,01), con coinvolgimento dei margini del collo (HR = 4,869; 95% CI, 2,365-10,221; p < 0,01)
Hildebrandt A, 2016 [20]	Studio multicentrico (2 province del Costa Rica)	Vaccino bivalente anti-HPV vs vaccino anti-epatite A (gruppo di controllo)	RCT di fase III	Per la valutazione delle infezioni e delle lesioni verificatesi tra le donne infette al momento dell'arruolamento: clearance virale HPV tipo-specifica; sviluppo di lesioni cervicali CIN1 + e CIN2+. Per la valutazione delle donne trattate con LEEP: infezione da HPV, infezione persistente da HPV, nuova lesione intraepiteliale squamosa (SIL) e CIN2+.	1.711 donne, tra 118 e 125 anni di età, con infezione da HPV e 311 donne di età simile sottoposte a trattamento per lesione precancerosa HPV-correlata	Follow-up mediano di 5,6,7 mesi (donne con infezione da HPV) e di 27,3 mesi (donne trattate).	L'efficacia del vaccino per la clearance dei genotipi 16/18 di HPV e la progressione dell'infezione da HPV16/18 in lesioni CIN2+ è stata di -5,4% (IC al 95% -19, 10) e 0,3% (IC al 95% -69, 41), rispettivamente. Non è emerso alcun effetto misurabile della vaccinazione sulla clearance o sulla progressione delle infezioni prevalenti HPV-correlate. Tra le donne trattate, rispettivamente, il 34,1% presentava un'infezione oncogenica e l'1,6% una CIN2+ diagnosticate dopo il trattamento, e di queste il 69,8% e il 20,6% erano il risultato di nuove infezioni. Non è stato osservato alcun effetto significativo della vaccinazione sui tassi di infezione/lesioni dopo il trattamento. Le stime di efficacia del vaccino per l'infezione persistente associata a HPV16/18 e CIN 2+ dopo il trattamento sono state del 34,7% (IC al 95% -131,82) e -211% (IC al 95% -2901, 68), rispettivamente. È stato osservato un effetto protettivo parziale ma non significativo della vaccinazione contro nuove infezioni assenti prima del trattamento. Per l'HPV incidente 16/18, i genotipi 31/33/45 e le infezioni oncogeniche da HPV post-trattamento, le stime di efficacia del vaccino sono state del 57,9% (IC al 95% -44, 88), 72,9% (IC al 95% -29, 90) e 36,7% (IC al 95% -15, 59), rispettivamente.

TABELLA 1 (CONTINUA)

EVIDENZE RELATIVE ALL'EFFICACIA DELLA VACCINAZIONE ANTI-HPV NELLE DONNE TRATTATE PER LESIONI HPV-CORRELATE

Primo autore, anno	Setting	Intervento (I)/ Comparatore (C)	Tipologia di studio	Outcomes	Numero pazienti	Durata	Risultati
Garland SM, 2016 [19]	Studio multicentrico (135 centri in 14 paesi dell'Asia Pacifico, Europa, America Latina e Nord America)	Vaccino bivalente anti-HPV vs vaccino anti-epatite A (gruppo di controllo)	Analisi post-hoc di dati finali RCT di fase III (PATRICIA)	Incidenza di nuove CIN2+ da HPV, 60 giorni o più, dopo l'intervento + Incidenza di CIN1+ da HPV e di VIN/Vain, 60 giorni o più, dopo l'intervento.	454 donne di età compresa tra i 15 e i 25 anni, sottoposte ad intervento escisionale per lesioni cervicali HPV-correlate	Follow up di 4 anni	L'efficacia a 60 giorni o più dopo intervento chirurgico, era 88,2% (IC 95%: 14,8, 99,7) per le lesioni CIN2+ e 42,6% (22,1, 74,1) per le CIN1+. Nessuna VIN è stata segnalata e una donna, in ciascun gruppo, ha presentato una ValN2+, 60 giorni o più dopo l'intervento chirurgico.
Pieralli A, 2018 [9]	Studio multicentrico (Unità di Chirurgia Laser Coloscopica dell'Osp. Careggi di Firenze + Azienda USL di Massa e Carrara)	Vaccino quadrivalente anti-HPV vs No vaccinazione post-trattamento per lesioni cervicali HPV correlate	Trial controllato randomizzato prospettico	N° di recidive di lesioni HPV correlate post-trattamento + tasso di citologia anormale e persistenza di citologia anormale durante il periodo di follow-up	178 trattate	Follow up di almeno 3 anni	Il 3,4% (3/89) delle pazienti vaccinate post-trattamento ha sviluppato una recidiva durante il periodo di follow-up. Tutte le recidive erano lesioni intraepiteliali squamose cervicali di basso grado. Nel gruppo delle non vaccinate, il 13,5% (12/89) ha sviluppato recidive: 8 lesioni squamose intraepiteliali di basso grado e 4 lesioni cervicali squamose intraepiteliali di alto grado. Il tempo medio di comparsa della recidiva era di 14,5 mesi (range 6-24) nel gruppo non vaccinato e 28 mesi (intervallo 12-24) nel gruppo sottoposto a vaccinazione. La differenza tra i due gruppi non è risultata statisticamente significativa (p = 0,29). La vaccinazione con il vaccino quadrivalente anti-HPV è risultato essere uno strumento efficace nel ridurre l'incidenza di recidiva della malattia HPV-correlata nelle donne precedentemente trattate per lesioni intraepiteliali squamose del collo dell'utero. La genotipizzazione dell'HPV eseguita in caso di recidiva nel gruppo vaccinato, ha evidenziato i tipi di HPV ad alto rischio (HR) in tutti i casi (HPV 16, 18, 33, 33). Nel gruppo delle non vaccinate, dei tre casi di recidive vulvari e vaginali, due erano correlati ad un LR-HPV (HPV 6 -53) ed un caso si correlava ad un HR-HPV (tipo 52) + LR HPV (tipo 55). Durante il periodo di follow-up, 23 pazienti (25,8%) avevano un Pap test anormale nel gruppo non vaccinato e 7 (7,9%) pazienti avevano un Pap test anormale nel gruppo vaccinato. Dei Pap test anormali nel gruppo vaccinato, 5 erano LSIL correlati ad HR-HPV e 2 erano ASCUS correlati ad HR-HPV e LR-HPV. Dei 23 Pap test anormali nel gruppo non vaccinato, 1 era ASCH, 1 era AGC, 8 LSIL e 13 erano ASCUS. Delle citologie anormali 18 erano correlati ad HR-HPV, 4 a LR-HPV ed 1 ad un test HPV negativo. Il tempo medio durante il quale i Pap test risultavano anormali nel periodo di follow-up era di 11,20 mesi (range 6-24) nel gruppo non vaccinato e 16,29 mesi (intervallo 12-24) nel gruppo vaccinato, non mostrando una significatività statistica per tale differenza tra i due gruppi di studio (p = 0,07). Nel gruppo vaccinato, l'anomalia dei 7 Pap test non è stata confermata, in nessun caso, alla successiva visita di follow-up (a 6 mesi). Mentre nel gruppo non vaccinato, l'anomalia dei Pap test è stata confermata in 9 casi (39,1%) alla visita di controllo (a 6 mesi). La vaccinazione è stata in grado di ridurre sia il tasso di anomalità al Pap test sia il tasso di citologia cervicale anormale persistente (p < 0,05).

TABELLA 1 (CONTINUA)

EVIDENZE RELATIVE ALL'EFFICACIA DELLA VACCINAZIONE ANTI-HPV NELLE DONNE TRATTATE PER LESIONI HPV-CORRELATE							
Primo autore, anno	Setting	Intervento (I)/Comparatore (C)	Tipologia di studio	Outcomes	Numero pazienti	Durata	Risultati
Ghelandri A, 2018 [21]	Studio monocentrico (Clinica di vaccinazione anti-HPV- Dipartimento di Ginecologia ed Ostetricia dell'Azienda USL-1 di Massa Carrara)	Vaccino quadrivalente anti-HPV vs No vaccinazione post-trattamento per lesioni cervicali HPV-correlate	Studio prospettico caso-controllo	N° di recidive dopo vaccinazione anti-HPV post-trattamento chirurgico (LEEP), in donne con neoplasia intraepiteliale cervicale di alto grado e carcinoma cervicale microinvasivo.	344, di età compresa tra i 18 e i 45 anni	Follow-up di 4 anni (follow-up mediano di 36 mesi, range 6-48).	<p>La recidiva di malattia è stata osservata in 11 casi (6,4%) del gruppo NV mentre nel gruppo V sono stati registrati solo 2 casi ricorrenti (4,2%).</p> <p>La vaccinazione è stata associata ad un rischio significativamente ridotto di successiva CIN ad alto grado HPV-correlata, dopo chirurgia cervicale pari all'81,2% (IC 95%: 34,3-95,7).</p> <p>Nel gruppo NV, i tipi di HPV identificati erano 11, 6, 18, 31, 33, 45, 53, 82. Il tipo HPV più frequentemente osservato nel gruppo NV era l'HPV16, identificato nel 63,6% delle recidive. Nel gruppo NV 6 pazienti su 11 hanno mostrato una co-infezione da HPV con uno o più tipi di virus al momento della recidiva.</p> <p>Nel gruppo V sono stati rilevati solo 2 casi di recidive e sono stati associati, rispettivamente, ai virus HPV 33 e 82. Nessuno dei tipi di HPV contenuti nel vaccino quadrivalente è stato rilevato nelle recidive cliniche del gruppo V.</p> <p>Non è stato documentato nessun caso di successive CIN di alto grado correlate ai genotipi del virus presenti nel vaccino (6, 11, 16 o 18) post-intervento chirurgico cervicale: dato di efficacia del 100%.</p>

quadrivalente anti-HPV o placebo al 1° giorno, al 2° mese e al 6° mese post-trattamento/diagnosi. Tra 17.622 donne di età compresa tra 15 e 26 anni sottoposte a randomizzazione 1: 1 a vaccino o placebo, 2.054 sono state sottoposte a chirurgia cervicale o hanno ricevuto diagnosi di condilomi genitali, neoplasia intraepiteliale vulvare o neoplasia intraepiteliale vaginale. L'escissione elettrochirurgica è stata il principale metodo utilizzato per il trattamento

delle lesioni HPV indotte. Altri metodi includevano la conizzazione della cervice, la crioterapia e l'elettro-cauterizzazione. Le frequenze di ciascuna tecnica chirurgica erano le seguenti: escissione elettrochirurgica (84,7%), conizzazione cervicale (12,5%), crioterapia (0,7%) e altro (2,1%). La gestione della malattia vulvare o vaginale includeva la terapia chirurgica o topica.

Un totale di 1.350 pazienti (587 vaccinate

e 763 riceventi il placebo) è stato sottoposto a chirurgia cervicale. L'incidenza di patologie HPV-correlate è stata rispettivamente di 6,6 e 12,2 nei soggetti vaccinati e in quelli sottoposti a placebo. La vaccinazione è stata associata ad un rischio significativamente ridotto di qualsiasi successiva malattia correlata all'HPV dopo chirurgia cervicale, indipendentemente dal tipo di HPV causale, pari al 46,2% (IC del 95% da 22,5% a 63,2%). Nello specifico, la vaccinazione anti-HPV è stata associata ad un rischio significativamente ridotto di sviluppare una successiva CIN1 o di grado maggiore, pari al 48,3% (IC del 95% dal 19,1% al 67,6%) e di sviluppare recidive di malattia cervicale di alto grado (CIN2 o grado maggiore), pari al 64,9% (20,1% a 86,3%). L'impatto sulla malattia vulvare o vaginale è stato principalmente determinato dalla riduzione dell'incidenza dei condilomi genitali. Un totale di 229 soggetti appartenenti al gruppo dei vaccinati e 475 al gruppo placebo, avevano ricevuto diagnosi di condilomi genitali, neoplasia intraepiteliale vulvare o neoplasia intraepiteliale vaginale. In questo gruppo di pazienti, l'incidenza di recidiva per malattia HPV-correlata è stata di 20,1 e 31,0 nei vaccinati e nel gruppo placebo rispettivamente (riduzione del 35,2% (13,8% a 51,8%)).

I risultati dell'analisi condotta da Joura et al. hanno dimostrato, dunque, che la vaccinazione anti-HPV con vaccino quadrivalente HPV si associa ad una ridotta incidenza delle recidive di neoplasie intraepiteliali cervicali, vulvare e vaginale e condilomi genitali in donne precedentemente diagnosticate e curate per malattia cervicale, vulvare o vaginale HPV-correlata. Tale rischio di recidiva, tuttavia risulta essere ridotto non soltanto nelle pazienti precedentemente esposte al vaccino pre-operatorio, ma anche in pazienti alle quali si offra la possibilità di una vaccinazione anti-HPV post-trattamento.

Kang WD et al. [18], nel 2013, hanno pubblicato i dati di uno studio il cui obiettivo era quello di determinare se la vaccinazione con il vaccino quadrivalente anti-HPV, dopo procedura di escissione elettrochirurgica ad ansa (LEEP) per neoplasia intraepiteliale cervicale di alto grado (CIN2-3), fosse efficace nel prevenire le recidive di lesioni cervicali CIN2-3.

È stata condotta un'analisi retrospettiva su 737 pazienti di età compresa tra i 20 e i 45 anni e con diagnosi di CIN2-3, trattate mediante LEEP e seguite in follow up per un minimo di 2 anni. Le pazienti incluse nello studio non

avevano ricevuto il vaccino anti-HPV, prima della diagnosi di CIN2-3.

Trecentosessanta pazienti hanno, pertanto, ricevuto la vaccinazione anti-HPV con vaccino quadrivalente post-operatoria e 377 pazienti non sono state sottoposte a vaccinazione (gruppo non vaccinato) dopo LEEP per CIN2-3. Le pazienti vaccinate hanno ricevuto la prima dose del vaccino una settimana post-LEEP e le rimanenti due dosi, rispettivamente, al 2° e 6° mese dopo l'intervento. Le pazienti sono state sottoposte a visita post-operatoria a 3, 6, 12, 18 e 24 mesi durante i primi 2 anni e, successivamente, ogni anno. Ad ogni visita post-LEEP, sono stati eseguiti, su tutte le pazienti, l'HPV DNA test e l'esame citologico, mentre il prelievo colposcopico/endocervicale è stato eseguito in caso di positività dell'HPV DNA test o di citologia di significato indeterminato o patologico.

I criteri per la definizione di malattia residua o ricorrente erano basati sulla positività dell'esame istologico. Le pazienti con CIN2-3 confermata istologicamente al follow-up, dopo 3 mesi dal trattamento, sono state considerate affette da malattia residua. Le pazienti con diagnosi di CIN2-3 (esame istologico positivo) effettuata durante il follow-up post-intervento (dal 6° mese in poi) sono state considerate come affette da recidiva di malattia.

L'età media delle 737 pazienti arruolate era di 36,7 anni. Di queste, 36 pazienti (4,9%) avevano un'età compresa tra 20 e 26 anni, 255 pazienti (34,6%) un'età compresa tra 27 e 35 anni e 446 pazienti (60,5%) un'età compresa tra 36 e 45 anni. Per quanto concerne la frequenza di CIN2 e 3 nella popolazione in studio, 125 pazienti avevano una CIN2 e 612 pazienti una CIN3. Il tempo medio di follow-up è stato pari a 3,5 anni. Delle 737 pazienti, 36 (4,9%) hanno sviluppato una recidiva durante il periodo di follow-up; l'esame istologico ha documentato 6 casi di CIN2 (24,3%) e 30 casi di CIN3 (75,7%). Il tempo di latenza medio tra la LEEP e la diagnosi di malattia ricorrente era di 14,8 mesi (intervallo, 6-48 mesi).

Delle 360 pazienti del gruppo vaccinato, 9 (2,5%) hanno sviluppato una recidiva durante il periodo di follow-up. Cinque (4 HPV-16 e 1 HPV-18) di 197 pazienti (2,5%) erano correlate a HPV 16 o 18, mentre 4 su 163 pazienti (2,5%), non correlate a HPV 16 o 18, hanno sviluppato una recidiva. Delle 377 pazienti nel gruppo non vaccinato, 27 (7,2%) hanno sviluppato una recidiva durante il periodo di follow-up. Diciotto

(13 HPV-16 e 5 HPV-18) di 211 pazienti (8,5%) erano correlate a HPV 16 o 18, ma 9 su 166 pazienti (5,4%) che non erano correlate a HPV 16 o 18, hanno sviluppato recidive. Per quanto riguarda le pazienti affette da lesioni correlate ai genotipi di HPV presenti nel vaccino, il gruppo non vaccinato ha avuto un tasso di ricorrenza significativamente più alto rispetto al gruppo vaccinato (8,5% e 2,5%, rispettivamente, $p < 0,05$). Per quanto riguarda le pazienti con lesioni non correlate ai genotipi HPV presenti nel vaccino, il gruppo non vaccinato ha avuto un tasso di recidiva leggermente più alto rispetto al gruppo vaccinato, ma i tassi di recidiva non erano significativamente differenti tra i due gruppi di pazienti (5,4% e 2,5%, rispettivamente; $p = 0,257$). Tutte le 36 pazienti che hanno sviluppato recidive sono risultate positive per lo stesso genotipo HPV correlato alla lesione cervicale pre-intervento con LEEP. Nessuna delle 22 pazienti risultate positive ad entrambi i genotipi HPV, 16 e 18, ha sviluppato una recidiva.

Lo studio di Kang et al. è stato in grado di dimostrare l'efficacia, statisticamente significativa ($p < 0,01$), della vaccinazione anti-HPV con il vaccino quadrivalente, post-trattamento (LEEP), nel prevenire la recidiva di malattia CIN2-3 in pazienti di età compresa tra i 20 e i 45 anni di età.

In un altro studio del 2016 di Hildesheim A et al. [20] gli autori si ponevano come obiettivo quello di valutare gli effetti, terapeutico e profilattico, della vaccinazione anti-HPV con vaccino bivalente e, nello specifico:

1. l'effetto terapeutico sull'infezione residua, direttamente o tramite riduzione della capacità del virus residuo di infettare nuove cellule (effetto "secondario");
2. il beneficio della vaccinazione su lesioni primarie, causate da una nuova infezione da HPV post-trattamento (effetto profilattico).

Lo studio, riprende i dati di un precedente RCT (*Randomized Controlled Trial*) condotto dagli autori su una comunità rurale del Costa Rica [24]. Lo studio precedente è stato ampliato valutando l'effetto della vaccinazione sulla clearance dell'HPV in un numero maggiore di pazienti, seguiti per un intervallo temporale più lungo. In secondo luogo, è stato valutato l'impatto della vaccinazione sul tasso di progressione dell'infezione prevalente in lesioni precancerose e, infine, è stato valutato

l'impatto della vaccinazione sul tasso di nuove infezioni/recidive di malattia dopo trattamento escissionale per lesioni cervicali HPV-correlate. Per quest'ultima analisi, è stato ulteriormente valutato se le lesioni derivassero da una precedente infezione non risolta e/o da nuove infezioni insorte dopo il trattamento, al fine di comprendere meglio il meccanismo sottostante un qualsiasi effetto del vaccino (ad esempio, recidiva causata da un'infezione residua vs prevenzione primaria).

Il presente studio ha incluso 1.711 donne, tra i 18 e i 25 anni di età, con infezione da HPV e 311 donne di età simile sottoposte a trattamento per lesione precancerosa HPV-correlata. Le pazienti, nel precedente studio, erano state randomizzate in due gruppi: gruppo vaccinato con vaccino bivalente anti-HPV e gruppo di controllo vaccinato con vaccino anti-epatite A. Per le analisi, riferite al presente studio ed incentrate sulla valutazione dell'efficacia del vaccino tra le donne con infezione da HPV al momento della vaccinazione, sono stati considerati 2 gruppi. Il primo comprendeva le pazienti che, al momento dell'ingresso nello studio, erano state infettate da uno o più dei 12 tipi di HPV oncogeni (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) e che erano state randomizzate, vaccinate e seguite per un periodo di circa 4,75 anni (follow-up mediano 56,7 mesi, intervallo interquartile 52,4-66,5). Il secondo comprendeva pazienti randomizzate e vaccinate che durante il follow-up erano state sottoposte ad intervento con LEEP per lesioni cervicali precancerose e seguite dopo il trattamento (follow-up mediano di 27,3 mesi, range interquartile 15,3-39,8).

Il follow-up prevedeva visite annuali, o più frequenti in caso di segni/sintomi clinici degni di nota, esecuzione di colposcopia in presenza di lesioni di basso grado persistenti e lesioni di alto grado, trattamento mediante LEEP quando clinicamente indicato e follow-up citologico e virologico post-trattamento.

Un totale del 31,4% delle donne infette aveva più di 1 tipo di HPV all'arruolamento. Sono state valutate le seguenti classi di HPV: HPV-16/18, HPV-31/33/45 e tipi oncogeni (uno qualsiasi dei 12 tipi di HPV oncogeni considerati).

Per la valutazione delle infezioni e delle lesioni verificatesi tra le donne infette al momento dell'arruolamento, sono stati presi in considerazione i seguenti risultati: clearance virale specifica del genotipo HPV e sviluppo

di lesioni cervicali confermate istologicamente (CIN1 + e CIN2 +). In una sottoanalisi, limitata alle donne infette con citologia normale, è stato anche considerato come risultato lo sviluppo di lesioni citologicamente evidenti (lesione intraepiteliale squamosa di basso grado+ e lesione intraepiteliale squamosa di alto grado+).

Per la valutazione delle donne trattate con LEEP, sono stati presi in considerazione i seguenti risultati post-trattamento: infezione da HPV, infezione persistente da HPV (definita come rilevazione di uno specifico genotipo HPV, a 2 o più visite consecutive dopo il trattamento), lesione intraepiteliale squamosa (SIL) e CIN2+. Sono state condotte anche analisi secondarie che hanno considerato separatamente i risultati associati ai tipi di HPV presenti e assenti prima del trattamento.

Per quanto riguarda l'impatto della vaccinazione HPV 16/18 sulle infezioni prevalenti al momento della vaccinazione, non è stata documentata l'efficacia della stessa (vaccinazione anti-HPV 16/18) sul decorso dell'infezione da HPV presente al momento della vaccinazione. Nella valutazione delle infezioni da HPV 16/18, ad esempio, l'efficacia del vaccino è stata pari a -5,4% (95% CI -19, 10) per clearance, -15,5% (95% CI -86, 28) per progressione a CIN1+ e 0,3 % (95% CI -69, 41) per progressione verso CIN2+ nella coorte di donne con infezione da HPV ma senza lesioni precancerose. Un'analoga mancanza di effetto vaccinale è stata osservata quando sono state valutate le infezioni da HPV 31/33/45 o le infezioni correlate a qualsiasi altro tipo di HPV oncogeno. Pertanto, non è emerso alcun effetto misurabile della vaccinazione sulla clearance o sulla progressione delle infezioni prevalenti HPV-correlate, confermando il ruolo preventivo e non terapeutico del vaccino.

Per quanto riguarda, invece, l'impatto della vaccinazione HPV 16/18 sulla percentuale di infezioni da HPV e le lesioni cervicali post-trattamento, è emerso quanto segue: complessivamente, il 34,1% delle 311 donne incluse in questa analisi ha avuto una o più infezioni da HPV oncogeni e l'1,6% ha presentato una CIN2+ dopo il trattamento, rispettivamente. Tra questi sottogruppi, il 69,8% delle infezioni e il 20,0% delle lesioni CIN2 + erano il risultato di nuove infezioni da HPV, assenti prima del trattamento. Questi risultati evidenziano l'efficacia della LEEP come trattamento per le lesioni precancerose della cervice e il fatto che la recidiva di malattia rappresenti un evento

raro dopo tale procedura. Una risposta al basso tasso di recidiva può essere ipotizzata per le caratteristiche del campione, visto che ben il 75% delle pazienti ha ricevuto una procedura di conizzazione entro i 27 anni probabilmente conducendo ad una sovradiagnosi di CIN2+, con un'alta probabilità di lesioni verosimilmente involutive durante il follow-up.

Peraltro oltre il 60% dei casi trattati risulta all'arruolamento con lesioni derivanti da virotipi non correlati ad infezione HPV 16-18, gli unici riguardanti il vaccino in studio. Osservando i dati da un altro punto di vista è importante sottolineare come nel caso delle recidive CIN2+ l'80% delle ricadute di malattia derivi da infezioni persistenti dopo la chirurgia. In fase di arruolamento il braccio vaccino vede un campione comprendente 2,1% di pazienti virgo vs il 8,9% del gruppo placebo, ed una citologia negativa del 40% delle vaccinate contro il 57% del placebo. All'arruolamento le lesioni citologiche di alto grado (H-SIL) risultavano nel 23% del placebo contro il 33% del gruppo vaccino. La diversa prevalenza delle lesioni nei due gruppi conferisce un maggior rischio di persistenza nel gruppo vaccino, l'esiguo numero delle recidive non consente di trarre dati solidi, inoltre il lavoro non fornisce dati circa lo stato dei margini al momento dell'intervento, i quali, specie qualora endocervicali, sono un noto ed importante fattore di rischio per la persistenza di malattia. Nonostante le differenze riportate nei due gruppi non è stato osservato alcun effetto significativo della vaccinazione sui tassi di infezione/lesioni dopo il trattamento. Le stime di efficacia del vaccino per l'infezione persistente associata a HPV 16/18 e CIN 2+ dopo il trattamento sono state del 34,7% (IC al 95% -131,82) e -211% (IC al 95% -2901, 68), rispettivamente.

È stato osservato un effetto protettivo parziale ma non significativo della vaccinazione contro nuove infezioni assenti prima del trattamento. In una sottoanalisi è stato documentato che per HPV incidente 16/18, genotipi 31/33/45 e infezioni oncogeniche da HPV post-trattamento, le stime di efficacia del vaccino sono state del 57,9% (IC al 95% -44, 88), 72,9% (IC al 95% 29, 90) e 36,7% (IC al 95% 1,5, 59), rispettivamente. Gli autori concludono affermando che non vi sono differenze nei tassi di clearance virale o di progressione tra le donne infette al momento della vaccinazione. In secondo luogo, è stata riportata evidenza di

una riduzione dei tassi di infezioni e/o malattia post-LEEP dopo la vaccinazione soltanto nei confronti di infezioni de novo, ossia donne esposte a nuove infezioni da HPV dopo il trattamento. Ammettendo, tuttavia, fra i punti deboli del disegno lo squilibrio creatosi nel gruppo vaccino durante il follow-up per l'alta efficacia profilattica e l'esiguo conseguente numero di casi trattati. Per questo sottogruppo, la valutazione condotta ha documentato un'efficacia significativa del vaccino verso lo sviluppo di nuove infezioni associate ad HPV 31/33/45 e infezioni oncogene e un'evidenza non significativa, ma indicativa, dell'efficacia del vaccino contro nuove infezioni associate a HPV 16/18.

In conclusione, gli autori non sono riusciti a dimostrare in modo convincente una protezione simile contro le lesioni cervicali (SIL e CIN2+) associate a queste nuove infezioni da HPV, dato il piccolo numero di tali eventi nel corso dello studio; tuttavia, le stime di efficacia del vaccino hanno suggerito una protezione dalle lesioni causate da nuove infezioni da HPV post-trattamento, argomento che merita ulteriori approfondimenti con studi mirati, con una adeguata valutazione del campione disegnati ad hoc per l'argomento in analisi.

In un altro studio pubblicato nel 2016, Garland SM et al. [19] hanno valutato l'efficacia del vaccino bivalente anti-HPV nella prevenzione delle malattie HPV-correlate, dopo intervento chirurgico per lesioni cervicali associate all'infezione del virus.

Le donne, precedentemente trattate o sottoposte a trattamento per lesioni cervicali, rappresentano un gruppo ad alto rischio per il successivo sviluppo di cancro cervicale (da 2 a 6 volte più elevato rispetto alle donne con citologia normale). Questo perché le donne trattate presentano un rischio maggiore di sviluppare nuove infezioni da HPV oppure a causa di una lesione displastica residua a seguito di una terapia ablativa incompleta [25]. Inoltre, il trattamento ablativo di una lesione non elimina necessariamente un'infezione presente nelle zone limitrofe alla stessa, né un'infezione latente che può riattivarsi e manifestarsi come infezione attiva in un secondo momento. Pertanto, risulta importante sapere se le donne precedentemente non vaccinate e sottoposte a trattamento per lesioni cervicali HPV-correlate, possano beneficiare della vaccinazione.

È stata, pertanto, condotta un'analisi post-hoc dei dati finali del trial PATRICIA

(PApilloma TRIal against Cancer In young Adults; NCT00122681) [26], al fine di valutare se il vaccino bivalente HPV-16/18 AS04-adiuvato riducesse l'incidenza di lesioni cervicali successive, post-trattamento escissionale per una prima lesione confermata istologicamente dopo la vaccinazione.

Un totale di 18.644 donne sane di età compresa tra 15 e 25 anni sono state randomizzate (1:1) a ricevere il vaccino bivalente anti-HPV o, nel gruppo di controllo, il vaccino anti-epatite A, al mese 0, 1 e 6. Le pazienti sono state seguite in follow up per 4 anni.

L'analisi post-hoc condotta ha valutato l'efficacia della vaccinazione anti-HPV in un sottogruppo di donne sottoposte ad una procedura di escissione per lesioni cervicali dopo la vaccinazione. Su un totale di 454 donne sottoposte ad intervento, 190 afferivano al gruppo vaccinato anti-HPV e 264 al gruppo di controllo. L'outcome principale era rappresentato dall'incidenza di successive neoplasie intraepiteliali cervicali HPV-correlate di grado 2 o superiore (CIN2+), 60 giorni o più dopo l'intervento. Altri esiti hanno incluso l'incidenza di CIN1+ legata ad infezione da HPV e di neoplasia intraepiteliale vulvare o vaginale (VIN/VaIN) 60 giorni o più, dopo l'intervento. Della coorte totale vaccinata nel trial PATRICIA (18.644 donne: gruppo vaccino anti-HPV 59.319, gruppo controllo 59.325), 454 donne (gruppo vaccino 190, gruppo controllo 264) sono state sottoposte ad una procedura escissionale di lesione cervicale durante lo studio. L'efficacia a 60 giorni o più dopo intervento chirurgico, era 88,2% (IC 95%: 14,8, 99,7) per le lesioni CIN2+ e 42,6% (221,1, 74,1) per le CIN1+. Nessuna VIN è stata segnalata e una donna in ciascun gruppo ha presentato una VaIN2+, 60 giorni o più dopo l'intervento chirurgico.

Dai risultati dello studio è emerso che le donne sottoposte a terapia chirurgica per lesioni cervicali HPV-correlate, dopo la vaccinazione anti-HPV con vaccino bivalente, possono continuare a beneficiare della protezione del vaccino, con un rischio ridotto di sviluppare una lesione CIN2+ successiva.

Recentemente è stato pubblicato un lavoro di Pieralli et al. [9] finalizzato alla valutazione dell'efficacia della vaccinazione anti-HPV con vaccino quadrivalente, nel ridurre la recidiva di malattia in donne di età inferiore a 45 anni, già trattate per lesioni HPV-correlate.

È stato condotto un trial controllato

randomizzato prospettico reclutando pazienti dall'Unità di Chirurgia Laser Coloscopica dell'Ospedale Careggi di Firenze e dall'Azienda USL di Massa e Carrara. Sono state arruolate tutte le donne di età inferiore a 45 anni, trattate per lesioni intraepiteliali squamose del collo dell'utero e con test HPV, citologia e colposcopia negative, 3 mesi dopo il trattamento. Alla prima visita di controllo, 3 mesi dopo il trattamento, le pazienti che non soddisfacevano i criteri di esclusione (test HPV positivo, citologia cervicale anormale o patologia correlata all'HPV evidente alla colposcopia; donne positive per HIV, HBV, HCV e altre condizioni che influenzano la risposta del sistema immunitario, stato di gravidanza all'arruolamento) sono state assegnate in modo casuale (1: 1), in base alla lesione trattata, in due gruppi: un gruppo è stato sottoposto solo a follow-up e l'altro gruppo ha ricevuto il vaccino quadrivalente anti-HPV a 0, 2 e 6 mesi. Le visite di controllo sono state effettuate ogni 6 mesi per una durata di almeno 3 anni. Ogni visita consisteva in un Pap test, test HPV e colposcopia. In caso di sospetta lesione da HPV, durante colposcopia, si procedeva con prelievo biotipico. I risultati istologici positivi durante il follow-up sono stati considerati come malattia ricorrente. Le malattie ricorrenti sono state trattate con trattamenti ablativi o escissionali in base al grado della lesione. L'endpoint primario dello studio è stato valutare se il vaccino fosse efficace nel ridurre la recidiva di malattia mediante il confronto della sopravvivenza globale libera da malattia (*overall disease-free survival*). Obiettivi secondari erano verificare se la vaccinazione fosse in grado di ridurre il tasso di citologia anormale e la persistenza di citologia anormale durante il periodo di follow-up. La citologia cervicale anormale persistente è stata definita come la rilevazione di Pap test anormale in due campioni cervicali consecutivi raccolti a distanza di 6 mesi. In presenza di recidiva di malattia HPV-correlata è stata eseguita la genotipizzazione dell'HPV per verificare i tipi di virus coinvolti.

Da novembre 2013 a ottobre 2014, è stato arruolato un totale di 178 donne. Di queste, 30 sono state trattate per lesioni intraepiteliali squamose di basso grado e 148 hanno ricevuto un trattamento di conizzazione per una diagnosi di lesione intraepiteliale squamosa di alto grado. Le pazienti seguite solo in follow up sono state 89 (età media 31,8 anni, range 23-44) e 89 sono state le

pazienti (età media 32,1 anni, range 23-44) che hanno ricevuto il vaccino quadrivalente anti-HPV. Delle 89 pazienti nel gruppo vaccinato, 3 (3,4%) hanno sviluppato recidiva durante il periodo di follow-up. Tutte le recidive erano lesioni intraepiteliali squamose cervicali di basso grado. Nel gruppo delle non vaccinate, 12 (13,5%) hanno sviluppato recidive: 8 lesioni squamose intraepiteliali di basso grado (3 che colpivano la vulva e la vagina e 5 che interessavano la cervice) e 4 lesioni cervicali squamose intraepiteliali di alto grado. Il tempo medio di comparsa della recidiva era di 14,5 mesi (range 6-24) nel gruppo non vaccinato e 18 mesi (intervallo 12-24) nel gruppo sottoposto a vaccinazione. La differenza tra i due gruppi non è risultata statisticamente significativa ($p = 0,29$). Dalle analisi statistiche condotte, la vaccinazione con il vaccino quadrivalente anti-HPV è risultato essere uno strumento efficace nel ridurre l'incidenza di recidiva della malattia HPV-correlata nelle donne precedentemente trattate per lesioni intraepiteliali squamose del collo dell'utero. La genotipizzazione dell'HPV, eseguita in caso di recidiva nel gruppo vaccinato, ha evidenziato i tipi di HPV ad alto rischio (HR) in tutti i casi: uno positivo all'HPV tipo 16, uno positivo ai tipi HPV 18 e 33 e uno positivo all'HPV tipo 31. Nel gruppo delle non vaccinate, dei tre casi di recidive vulvari e vaginali, due erano correlati ad un HPV a basso rischio (LR) (un caso da HPV di tipo 6 e uno da HPV di tipo 53) ed un caso si correlava ad un HR-HPV (tipo 52) ed un LR HPV (tipo 55). Durante il periodo di follow-up, 23 pazienti (25,8%) avevano un Pap test anormale nel gruppo non vaccinato e 7 (7,9%) pazienti avevano un Pap test anormale nel gruppo vaccinato. Dei Pap test anormali nel gruppo vaccinato, 5 erano LSIL (lesione intraepiteliale squamosa di basso grado) correlati ad HR-HPV e 2 erano ASCUS (cellula squamosa atipica di significato indeterminato) correlati ad HR-HPV e LR-HPV. Dei 23 Pap test anormali nel gruppo non vaccinato, 1 era ASCH (cellula squamosa atipica, ma che non può escludere lesioni intraepiteliali squamose di alto grado), 1 era AGC (cellule ghiandolari atipiche non altrimenti specificate), 8 LSIL e 13 erano ASCUS. Delle citologie anormali 18 (1 ASCH, 1 AGC, 6 LSIL e 10 ASCUS) erano correlati ad HR-HPV, 4 (2 LSIL e 2 ASCUS) a LR-HPV e 1 (ASCUS) ad un test HPV negativo. Il tempo medio durante il quale i Pap test risultavano anormali nel periodo di follow-up era di 11,20 mesi (range

6-24) nel gruppo non vaccinato e 16,29 mesi (intervallo 12-24) nel gruppo vaccinato, non mostrando una significatività statistica per tale differenza tra i due gruppi di studio ($p = 0,07$). Nel gruppo vaccinato, l'anomalia dei sette Pap test non è stata confermata, in nessun caso, alla successiva visita di follow-up, a 6 mesi. Mentre nel gruppo non vaccinato, l'anormalità del Pap test è stata confermata in 9 casi (39,1%) alla visita di controllo dei 6 mesi. Quindi, la vaccinazione è stata in grado di ridurre sia il tasso di anormalità al Pap test sia il tasso di citologia cervicale anormale persistente ($p < 0,05$). La differenza è risultata statisticamente significativa per entrambi gli endpoint secondari ($p < 0,001$ e $p < 0,002$, rispettivamente).

Lo studio di Pieralli et al. è il primo lavoro che valuta l'impatto diretto della vaccinazione anti-HPV su donne con pregressa storia di malattia HPV-correlata senza recidiva/malattia residua, citologia negativa e test HPV positivo all'arruolamento. I risultati presentati in questo studio confermano i benefici della vaccinazione anti-HPV dopo il trattamento per malattia correlata all'HPV; infatti, il tasso di recidiva è risultato più alto nel gruppo non vaccinato rispetto al gruppo vaccinato durante il periodo di follow-up (13,5% vs 3,4%; $p < 0,05$).

Questo studio, insieme agli altri studi descritti in letteratura, suggerisce che la popolazione target delle donne trattate per lesioni HPV-correlate può trarre beneficio da una vaccinazione anti-HPV secondaria.

Nello studio di Pieralli et al., inoltre, il vaccino quadrivalente anti-HPV è risultato efficace nel ridurre le anormalità nei Pap test. Infatti, durante il periodo di follow-up, il 7,9% degli strisci era anormale nel gruppo vaccinato rispetto al 25,8% degli strisci Pap risultanti anormali nel gruppo non vaccinato. Il risultato interessante è che l'anomalia rispetto al Pap test non è stata confermata nella successiva visita di follow-up nel gruppo vaccinato rispetto al gruppo non vaccinato, in cui l'anomalia del Pap test è stata confermata nel 39,1% dei casi. Questi dati suggeriscono che le implicazioni della vaccinazione post-trattamento sono molto importanti in quanto possono influenzare la gestione post-trattamento delle malattie HPV-correlate.

Il follow-up post-trattamento potrebbe essere modificato nelle pazienti sottoposte a vaccinazione dopo il trattamento per malattia correlata all'HPV. Numerosi studi hanno suggerito che il test HPV è più sensibile

della citologia e ha un valore predittivo negativo di quasi il 100% per il rilevamento di CIN2+ [27, 28, 29]. Si suggerisce che il test "doppio negativo" del DNA dell'HPV e della citologia cervicale indichi un'elevata sicurezza prognostica contro il rischio di future lesioni squamose intraepiteliali di alto grado e possa tranquillamente consentire intervalli di follow-up più lunghi per tali donne [30].

Pertanto, in casi di test HPV post-trattamento e citologia cervicale negativi, la frequenza del follow-up potrebbe essere ridotta e potrebbe essere pianificato un ritorno precoce allo screening. Nello studio di Pieralli et al., tra i pazienti vaccinati nel 92,1% (82/89) dei casi, il test HPV e la citologia cervicale erano entrambi negativi durante il periodo di follow-up, pertanto poteva essere già pianificato un ritorno precoce allo screening due anni dopo il trattamento. La scelta del ritorno allo screening due anni dopo il trattamento è rafforzata dal fatto che il tempo medio tra la data di iscrizione e la data di recidiva e di Pap test anormale si è verificato entro due anni dopo il trattamento.

La genotipizzazione virale, eseguita in caso di recidiva, ha mostrato nella maggior parte dei casi la presenza di tipi di HPV contenuti nell'ultimo vaccino 9-valente. Pertanto, anche nello studio di Pieralli et al., la vaccinazione con il vaccino 9-valente avrebbe potuto ridurre il tasso di recidiva in entrambi i gruppi. Tenendo conto del contributo dei genotipi HPV, la vaccinazione con il vaccino 9-valente espande il potenziale per prevenire la malattia da HPV e sarà quindi uno strumento importante non solo per la prevenzione primaria ma anche per la prevenzione secondaria delle malattie HPV-correlate. In due casi di recidive nel gruppo vaccinale, la genotipizzazione virale ha rilevato la presenza di HPV-HR 16 e 18, pertanto la vaccinazione non ha portato una protezione del 100%. La causa è probabilmente correlata alla variabilità della risposta del sistema immunitario al vaccino. Questi sono i rari casi di mancata risposta alla vaccinazione o alle donne che rispondono alla vaccinazione con una produzione di anticorpi insufficiente (non responders).

In conclusione, il vaccino anti-HPV può essere raccomandato nelle donne trattate per malattie HPV-correlate, data la significativa riduzione dell'incidenza di recidiva di tali patologie e dell'anormalità del Pap test nel gruppo vaccinale. La vaccinazione contro l'HPV non ha portato ad un cambiamento

statisticamente significativo rispetto al gruppo non vaccinato al momento del verificarsi di una recidiva di malattia anormalmente al Pap test. Lo studio di Pieralli et al. dimostra che l'introduzione della vaccinazione anti-HPV durante il follow-up post-trattamento per la malattia HPV-correlata può essere raccomandata per ridurre il rischio di recidiva. Inoltre, nel gruppo vaccinale non sono stati segnalati eventi avversi o reazioni avverse, a dimostrazione della sicurezza del vaccino.

Ulteriori dati a supporto della riduzione del rischio di recidiva di malattia mediante vaccinazione anti-HPV nelle donne trattate per lesioni HPV-correlate sono state pubblicate nel 2018 con i risultati del progetto SPERANZA [21], studio italiano condotto con l'obiettivo principale di verificare l'efficacia clinica della vaccinazione anti-HPV dopo trattamento chirurgico (LEEP), in donne con neoplasia intraepiteliale cervicale di alto grado e carcinoma cervicale microinvasivo.

Nel gennaio 2013 l'Azienda USL-1 Massa e Carrara (denominata Azienda Toscana Nord Ovest (ATNO) ex USL1 dal 2016) ha istituito una Clinica comprendente un "ambulatorio vaccinale" per patologie HPV indotte in donne adulte di età compresa tra 18 e 45 anni, presso il Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia, con lo scopo di valutare il ruolo della vaccinazione anti-HPV, post-trattamento chirurgico per lesioni HPV-correlate, al fine di prevenire le recidive nelle donne trattate per lesioni precancerose cervicali da HPV (CIN2+). Questa attività vaccinale si basa sulla cooperazione interdisciplinare del Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia e l'Unità di Prevenzione e Promozione della Salute. Il progetto è stato nominato studio SPERANZA (SPERimentazione ANti HPV Zona Apuana).

Dal gennaio 2013 tutte le donne trattate per CIN2+ presso il Dipartimento di Ginecologia ed Ostetricia dell'Azienda USL-1 Toscana, sono state indirizzate alla Clinica di vaccinazione anti-HPV.

SPERANZA è uno studio prospettico caso-controllo. Le pazienti che avevano firmato il consenso informato e desiderato ricevere la vaccinazione sono state incluse nel braccio trattamento chirurgico+vaccino (Casi: gruppo-V), mentre le donne che avevano firmato il consenso informato ma non volevano ricevere la vaccinazione sono state arruolate nel braccio solo chirurgia, gruppo controllo (gruppo Non Vaccinate).

Nel gruppo V, tutte le donne hanno

ricevuto il vaccino quadrivalente anti-HPV, con la prima dose iniettata immediatamente dopo il counseling (30 giorni dopo la conizzazione) e le restanti due dosi, 2 e 6 mesi dopo.

Il programma di follow-up post-operatorio è stato lo stesso in entrambi i gruppi: HPV test of cure (TOC) a 6 mesi dopo l'intervento chirurgico, citologia a base liquida e colposcopia. Successivamente, le pazienti sono state seguite con test HPV, colposcopia e Pap test ogni 6 mesi nei primi due anni e successivamente ogni anno fino al 4° anno successivo al trattamento.

Tutte le aree sospette di recidiva della malattia riscontrate durante l'esame colposcopico sono state sottoposte a biopsia cervicale e considerate come recidiva se il grado di malattia era almeno CIN2+. In caso di risultato del Pap test per HSIL con colposcopia negativa, è stato eseguito un curettage endocervicale.

La recidiva clinica di malattia HPV-correlata è stata definita in presenza di una o più lesioni CIN2+, confermate istologicamente, durante il periodo di follow-up di 4 anni. Le pazienti con malattia CIN2+ confermata istologicamente 6 mesi dopo il trattamento, sono state considerate affette da malattia persistente, mentre le lesioni CIN2+ diagnosticate con biopsia durante una visita di follow-up ≥ 12 mesi sono state considerate associate a patologie ricorrenti. La malattia persistente alla visita di follow-up a 6 mesi post-trattamento, è stata considerata un criterio di uscita dallo studio. Tutte le recidive sono state sottoposte alla tipizzazione HPV. Tutte le lesioni sono state confermate istologicamente.

Da gennaio 2013 a marzo 2017, 536 pazienti hanno firmato il consenso informato per essere incluse nello studio SPERANZA. Di queste 172 pazienti sono state incluse nel gruppo V e 172 nel gruppo NV.

Il follow-up mediano è stato di 36 mesi (range 6-48). La recidiva di malattia è stata osservata in 11 casi (6,4%) del gruppo NV mentre nel gruppo V sono stati registrati solo 2 casi ricorrenti (1,2%). Secondo la procedura Kaplan e Mayer, la probabilità a 4 anni di recidiva clinica era del 6,4% (IC 95% 3,9-12,4) nel gruppo NV e 1,2% (IC 95% 0,3-4,6) nel gruppo V (test log rank: $p = 0,0112$). La vaccinazione è stata associata ad un rischio significativamente ridotto di successiva CIN ad alto grado HPV-correlata, dopo chirurgia cervicale pari all'81,2% (IC 95%, 34,3-95,7). Nel gruppo NV, i tipi di HPV identificati erano 11,16,18,31,33,45,53,82. Il tipo HPV più

frequentemente osservato nel gruppo NV era l'HPV16, identificato nel 63,6% delle recidive. Nel gruppo NV 6 pazienti su 11 hanno mostrato una co-infezione da HPV con uno o più tipi di virus al momento della recidiva. Nel gruppo V sono stati rilevati solo 2 casi di recidive e sono stati associati, rispettivamente, ai virus HPV 33 e 82. Nessuno dei tipi di HPV contenuti nel vaccino quadrivalente è stato rilevato nelle recidive cliniche del gruppo V. Non è stato documentato nessun caso di successive CIN di alto grado correlate ai genotipi del virus presenti nel vaccino (6, 11, 16 o 18) post-intervento chirurgico cervicale: questo dato si traduce in un'efficacia del 100%.

CONCLUSIONI

Il vaccino anti-HPV è altamente efficace nelle donne se somministrato prima del debutto sessuale, cioè prima dell'esposizione iniziale al virus. Tuttavia, è attuale il dibattito scientifico sul beneficio del vaccino nelle donne trattate per malattia HPV-correlata. Recenti studi hanno dimostrato che la vaccinazione è in grado di ridurre il rischio di recidive in donne sottoposte a chirurgia per lesioni HPV-correlate.

È quindi ragionevole discutere sui potenziali benefici della vaccinazione in questo specifico target di pazienti. Tuttavia, le donne devono essere informate che la vaccinazione non tratterà le aree già esistenti di infezione o la malattia associata al virus, né preverrà tutte le future infezioni da HPV e che pertanto l'adesione al follow-up e lo screening futuro rimangono importanti. Altrettanto importante, alla luce di questi dati, è informare le pazienti di questa opzione, offrendo la possibilità di vaccinarsi, impattando sulla probabilità di recidiva, evitando il verificarsi di una mancata opportunità offerta alla donna.

Da un punto di vista della salute pubblica,

la vaccinazione anti-HPV rappresenta una fondamentale strategia di prevenzione primaria del tumore della cervice e numerose altre lesioni HPV-correlate, giustificando le risorse destinate al raggiungimento di un grado di copertura elevato di precise coorti di popolazione [31].

Come dimostrato dallo studio SPERANZA [21], la vaccinazione anti-HPV in donne sottoposte a terapia chirurgica per lesioni cervicali CIN2+ riduce il rischio di malattia ricorrente nell'ordine dell'80%. I dati dello studio hanno sostenuto l'efficacia clinica della vaccinazione anti-HPV dopo il trattamento con LEEP nelle lesioni cervicali di alto grado e nel carcinoma cervicale inizialmente invasivo. Le conseguenze cliniche di questa strategia, quindi, possono influenzare la gestione post-trattamento delle malattie HPV-correlate. Ciò non implica un effetto terapeutico dei vaccini, ma ne sottolinea il ruolo adiuvante al trattamento chirurgico [21].

La pregressa diagnosi e/o trattamento di una lesione HPV-correlata non rappresenta una controindicazione alla vaccinazione. Pertanto, risulta doveroso rispondere alle frequenti domande di questo rilevante gruppo di donne nei termini più corretti e scientifici: vaccinarsi non aiuta a guarire/risolvere l'infezione in atto ma protegge – come in tutte le altre donne – da nuove infezioni da parte di ceppi virali inclusi nel vaccino, o può ridurre il rischio di recidiva [4]. Il beneficio, quindi, resta, anche se non è da un punto di vista di “costo-efficacia” così vantaggioso come per la vaccinazione universale dell'adolescente, e merita di essere discusso e considerato nei suoi più vari aspetti, incluso quello economico. Tuttavia queste donne, sensibilizzate dalla loro storia personale, accettano volentieri questa opportunità, se adeguatamente informate dal curante: la vaccinazione sarebbe quindi per loro raccomandabile per gli innegabili vantaggi che esse potrebbero riceverne [31].

Bibliografia

- [1] Bosch FX, et al. Vaccines. Comprehensive Control of Human Papillomavirus Infections and Related Diseases 2013; 31 Suppl 7:H1-31
- [2] Bonanni P, et al. Human papilloma virus vaccination: impact and recommendation across the world. *Ther Adv Vaccines* 2015; 31 (1),3-12
- [3] Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Canadian Consensus Guidelines on Human Papillomavirus. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2007

- [4] Bonanni P. et al. HPV: Evidenze e nuove prospettive. *Rivista di ostetricia ginecologia pratica e medicina perinatale*. Vol. XXXI, N.1/2016
- [5] Baseman JG, et al. The epidemiology of human papilloma virus infections. *J Clin Virol* 2005; 32 (Suppl 1): S16–S24
- [6] Giuliano A.R. et al. The human papillomavirus infection in men study: Human papillomavirus prevalence and type distribution among men residing in Brazil, Mexico, and the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17(8): 2036–43
- [7] Epicentro. Infezioni da HPV e cervicocarcinoma. Disponibile online: <http://www.epicentro.iss.it/hpv/> (ultimo accesso: 15 febbraio 2019)
- [8] Li N, Franceschi S, Howell-Jones R et al (2010) Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancer world wide: variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer* 128:927–935
- [9] Annalisa Pieralli, Claudia Bianchi, Noemi Auzzi, Maria Grazia Fallani, Cecilia Bussani, Massimiliano Fambrini, Giuseppe Cariti, Gianfranco Scarselli, Felice Petraglia, Alessandro Ghelardi. Indication of prophylactic vaccines as a tool for secondary prevention in HPV-linked disease. *Archives of Gynecology and Obstetrics* (2018) 298:1205–1210
- [10] Intesa tra il Governo, le Regioni e le Province autonome concernente “Strategie per l’offerta attiva del vaccino contro l’infezione da HPV in Italia” del 20 dicembre 2007. Disponibile online: http://www.statoregioni.it/Documenti/DOC_016696_264%20csr.pdf
- [11] Ministero della Salute. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale PNPV 2017-2019. 17 gennaio 2017. Disponibile online: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf
- [12] Favaretti et al. Il vaccino anti-HPV 9-valente: report di Health Technology Assessment (HTA). *QIJPH* - 2017, Volume 6, Number 5
- [13] Skinner SR, Szarewski A, Romanowski B, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 4-year interim follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *Lancet* 2014;384(9961):2213–27
- [14] Muñoz N, Manalastas R Jr, Pitisuttithum, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24–45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009; 373:1949–57
- [15] Villa LL, Ault K, Giuliano AR, Costa RLR, Petta CA, Andrade RP, et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18. *Vaccine* 2006; 24:5571–83
- [16] Olsson S-E, Villa LL, Costa R, Petta C, Andrade R, Malm C, et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like-particle vaccine. *Vaccine* 2007; 25:4931–9
- [17] Joura EA, Garland SM, Paavonen J, FUTURE I and II Study Group et al (2012) Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ* 344: e1401
- [18] Kang WD, Choi HS, Kim SM (2013) Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)? *Gynecol Oncol* 130(2):264–268
- [19] Garland SM, Paavonen J, Jaisamrarn U, HPV PATRICIA Study Group et al (2016) Prior human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccination prevents recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after definitive surgical therapy: Posthoc analysis from a randomized controlled trial. *Int J Cancer* 139(12):2812–2826
- [20] Allan Hildesheim, Paula Gonzalez, Aimee R. Kreimer, Sholom Wacholder, John Schussler, Ana C. Rodriguez, Carolina Porras, Mark Schiffman, Mary Sidawy, John T. Schiller, Douglas R. Lowy, and Mr. Rolando Herrero for the Costa Rica HPV Vaccine Trial (CVT) G. Impact of human papillomavirus (HPV) 16 and 18 vaccination on prevalent infections and rates of cervical lesions after excisional treatment. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 August; 215(2): 212.e1–212.e15
- [21] Alessandro Ghelardi, Fabio Parazzini, Francesca Martella, Annalisa Pieralli, Paola Bay, Arianna Tonetti, Alessandro Svelato, Gloria Bertacca, Stefania Lombardi, Elmar A. Joura. SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2+. *Gynecologic Oncology* 151 (2018) 229–234
- [22] Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, et al. Quadrivalent vaccine against human papilloma virus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007; 356:1928–43
- [23] The FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papilloma virus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007; 356:1915–27

- [24] Hildesheim A, Herrero R, Wacholder W, et al. Effect of human papillomavirus 16/18 L1 virus-like particle vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial. *JAMA*. 2007; 298:743–53
- [25] Rebolj M, Helmerhorst T, Habbema D, et al. Risk of cervical cancer after completed post-treatment follow-up of cervical intraepithelial neoplasia: population-based cohort study. *BMJ* 2012;345: e685
- [26] Paavonen J, Naud P, Salmeron J, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)216/18 AS04adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009;374: 301–14
- [27] Bais AG, Eijkemans MJ, Rebolj M et al (2009) Post-treatment CIN: randomised clinical trial using hrHPV testing for prediction of residual/recurrent disease. *Int J Cancer* 124(4):889–895
- [28] Kocken M, Uijterwaal MH, de Vries AL et al (2012) High-risk human papillomavirus testing versus cytology in predicting posttreatment disease in women treated for high-grade cervical disease: a systematic review and meta-analysis. *Gynaecol Oncol* 125(2):500–507
- [29] Kreimer AR, Guido RS, Solomon D et al (2006) Human papillomavirus testing following loop electrosurgical excision procedure identifies women at risk for post-treatment cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 disease. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 15(5):908–911
- [30] Lőrincz AT (2003) Screening for cervical cancer: new alternatives and research. *Salud Publica Mex* 45(Suppl 3): S376–S387
- [31] Mario G. Sideri, Roberto Piccoli, Paolo M. Cristoforoni, Carlo M. Stigliano, Fabio Parazzini, Sarah Igdbashian, Nadia Caroppo Venturini, Alessandro Ghelardi. Principi e raccomandazioni per la gestione delle donne già trattate per lesioni genitali HPV-correlate. *Raccomandazioni AOGOI*. Settembre 2014. Disponibile online: <https://www.aogoi.it/linee-guida/raccomandazioni-aogoi/>



Vaccinazione anti-HPV nelle donne trattate per lesioni HPV-correlate: analisi di budget impact

Michele Basile, Giovanna Elisa Calabrò, Americo Cicchetti

OBIETTIVO

La presente analisi mira a stimare l'impatto, in termini di risorse sanitarie assorbite, determinato dall'estensione della vaccinazione anti-HPV, con vaccino 9-valente, alle pazienti con pregressa lesione HPV-correlata già clinicamente trattata.

METODI

Popolazione Target

Per la realizzazione della presente analisi è stato utilizzato un modello di Budget Impact al fine di misurare l'impatto sul budget determinato dall'estensione della vaccinazione anti-HPV con vaccino 9-valente a questa popolazione, nel setting sanitario Italiano, considerando la prospettiva della società e un orizzonte temporale pari a 5 anni. I dati utilizzati per il popolamento del modello economico sono stati validati da un panel di clinici di comprovata esperienza nell'ambito della gestione di donne con lesioni HPV-correlate.

La popolazione target è stata individuata a partire da pregressi studi epidemiologici disponibili in letteratura scientifica [1, 2] e i cui dati di incidenza sono stati adattati al setting Italiano. Il target di pazienti iniziali, individuato mediante tale analisi, è pari a 13.423 donne affette da patologie HPV-correlate quali le *Cervical Intraepithelial Neoplasia* - CIN (in particolare CIN1 persistenti, CIN2 e CIN3) (Tabella 1).

Le assunzioni considerate nel modello economico e relative a costo del vaccino, strategia vaccinale (dosi del vaccino) e percentuale di copertura vaccinale sono riportate in tabella 2. In accordo con lo studio

Speranza [3], è stata considerata la probabilità di recidiva nelle donne trattate per lesione HPV-correlata e sottoposte o meno a vaccinazione con il vaccino quadrivalente.

I risultati dell'analisi sono espressi in termini di differenziale di assorbimento delle risorse dato dal confronto tra due scenari alternativi:

- **scenario 1:** scenario che non prevede la vaccinazione post-trattamento e che considera le donne che andranno incontro a nuova recidiva con una probabilità pari al 6,4% [3];
- **scenario 2:** scenario che prevede la vaccinazione post-trattamento e che considera le donne che, beneficiando dell'efficacia del vaccino, andranno incontro a nuova recidiva con una probabilità pari all'1,2% [3].

La tabella 3 riporta la popolazione iniziale dei due scenari oggetto di analisi.

All'interno del modello decisionale in entrambi gli scenari, la popolazione fluisce in un albero probabilistico che ripercorre la storia naturale della patologia per i 5 anni considerati.

Gestione lesioni HPV-correlate e follow-up

Per la gestione delle lesioni HPV-correlate sono stati considerati una serie di trattamenti con frequenze e percentuali d'uso diverse a seconda della gravità della lesione stessa (Tabella 4). In particolare, per la gestione delle lesioni di tipo CIN1 è stato fatto riferimento allo studio di Rossi et al. (2009) [2], in cui si riporta che la maggior parte delle lesioni di questo tipo è trattata mediante ricorso a LEEP (*Loop Electrosurgical Excision Procedure*) o conizzazione chirurgica (45,14%), una

TABELLA 1

POPOLAZIONE CON LESIONE PRECANCEROSA HPV-CORRELATA			
VARIABILI	VALORE	CASI	FORTE
Popolazione femminile Italiana da 25 ai 64 anni (1° Gennaio 2018)	18.012.085		[1]
Incidenza di CIN 1	0,089%	4.831*	[2]
Incidenza di CIN 2	0,023%	4.107	[2]
Incidenza di CIN 3	0,025%	4.485	[2]
Totale donne con lesioni precancerose per anno		13.423	

(*) La popolazione eleggibile considera le sole pazienti con lesione CIN-1 persistente (pari al 30%) [4]

TABELLA 2

PARAMETRI CONSIDERATI NEL MODELLO ECONOMICO E RELATIVI A: COSTO VACCINO, STRATEGIA VACCINALE E COPERTURA VACCINALE STIMATA	
Costo del Vaccino	€63/dose
Numero dosi	3
Copertura vaccinale stimata	95%

percentuale inferiore mediante vaporizzazione laser (38,95%) ed una quota più esigua mediante ricorso alla diatermocoagulazione (15,91%). Per la gestione delle lesioni cervicali di tipo CIN 2-3, è stata considerata l'indicazione riferita dai clinici coinvolti nell'analisi, i quali hanno riportato che la totalità delle lesioni di questo tipo è gestita, nella pratica clinica, mediante ricorso a procedura LEEP. Per la stima del costo medio associato alla gestione di ciascun tipo di lesione si è fatto riferimento al Tariffario delle Prestazioni Specialistiche Ambulatoriali [5]. All'erogazione dei trattamenti per la gestione delle lesioni è stato, inoltre, associato il costo del DRG 364 per il *day hospital* e pari a €1.019.

È stata assunta - sulla base della *expert opinion* - una frequenza annuale pari a due follow-up (uno ogni sei mesi) [3] per le donne a seguito del trattamento ed è stata calcolata la spesa degli esami previsti: pap-test, HPV-test e colposcopia, indipendentemente dalla gravità della lesione, per un costo annuale medio stimato pari a €207 (Tabella 5). È stato anche assunto che, a partire dal terzo anno successivo al trattamento, il numero di pap-test, HPV-test e colposcopie si riduce ad uno all'anno [3].

Gestione gravidanza pretermine

Al fine di determinare l'impatto complessivo anche in termini di variazione del

numero di casi di gravidanze pretermine nella popolazione di riferimento, il modello ha preso in considerazione le fasce di popolazione in età fertile nonché il tasso di fertilità in ciascuna fascia considerata (Tabella 6). L'analisi ha portato alla determinazione di 341 casi di gravidanza.

Per quanto riguarda i costi relativi alla gestione e al follow-up successivo alla dimissione del paziente pediatrico nato prematuramente, è stato considerato lo studio condotto da Cavallo et al. (2015) [8] che prende in considerazione i costi diretti sostenuti dal SSN nonché i costi *out-of-pocket* sostenuti dal paziente e le perdite di produttività considerati nei seguenti periodi:

- dalla nascita alla dimissione;
- dalla dimissione ai 6 mesi successivi;
- dai 6 mesi post- dimissione in poi.

Tali costi, riferiti all'anno 2015 sono stati attualizzati utilizzando l'indice ISTAT dell'1,01 (Tabella 7).

Alla gestione di ciascun parto pretermine è stato associato un costo di gestione pari a €32.784,60 [8]. A tali costi sono stati associati tassi di insorgenza delle complicazioni considerate, in accordo con quelli riferiti alla popolazione generale estrapolati dalla Linee Guida SIGO 2015 [9], incrementati del 20% [10] per rispecchiare l'aumentato rischio di andare incontro ad una gravidanza pretermine in donne affette da lesione HPV-correlata (Tabella 8).

RISULTATI

Sulla base dei costi calcolati secondo la metodologia descritta e delle quote di donne che si distribuiscono nei bracci degli alberi probabilistici nei due scenari oggetto di analisi, i risultati riportati nel modello dimostrano che l'estensione della vaccinazione anti-HPV, con

TABELLA 3

POPOLAZIONE DI PARTENZA DEI DUE SCENARI OGGETTO DI ANALISI			
TOTALE DONNE CON LESIONI PRECANCEROSE PER ANNO = 13.423			
SCENARIO	PARAMETRI PER CALCOLO POPOLAZIONE TARGET PER SINGOLO SCENARIO	CALCOLO PER POPOLAZIONE TARGET	N° DONNE (PER ANNO) PER SCENARIO
SCENARIO 1 "SENZA VACCINAZIONE"	Totale donne con lesioni precancerose per anno * Probabilità di recidiva di lesione HPV-correlata post-trattamento ¹	13.423 * 6,4%	859
SCENARIO 2 "CON VACCINAZIONE"	Totale donne con lesioni precancerose per anno * Probabilità di recidiva di lesione HPV-correlata post-trattamento ¹ * Percentuale di donne non coperte da vaccino ²	(13.423 * 6,4%) *5%=43 donne	196
	Totale donne con lesioni precancerose per anno * Probabilità di recidiva di lesione HPV-correlata dopo vaccinazione anti-HPV, post-trattamento ³ * % di copertura vaccinale pari al 95%	(13.423 * 1,2%) *95%= 153 donne	

¹ Pari a 6,4% (fonte: studio SPERANZA [3]);

² Pari al 5% (nel modello, infatti, si è assunta una copertura vaccinale pari al 95%);

³ Pari a 1,2% (fonte studio SPERANZA [3]).

TABELLA 4

COSTO UNITARIO DELLE ALTERNATIVE TERAPEUTICHE PER LA GESTIONE DELLE LESIONI HPV-CORRELATE E PERCENTUALE D'USO PER TRATTAMENTO PER GRADO DI LESIONE							
	Costo unitario	CIN 1		CIN 2		CIN 3	
		% uso [2]	Frequenza	% uso*	Frequenza	% uso*	Frequenza
Leep e conizzazione chirurgica	€ 1.469,00 [6, 7]	45,14%	1	100,00%	1	100,00%	1
Vaporizzazione laser	€ 60,00 [6]	38,95%	1	0,00%	0	0,00%	0
Diatermocoagulazione	€ 44,64 [5]	15,91%	1	0,00%	0	0,00%	0
Totale		100,00%	€ 693,51	100,00%	€ 1.469,00	100,00%	€ 1.469,00

(*) Expert Opinion

TABELLA 5

COSTO ANNUALE PER IL FOLLOW-UP PER GRADO DI LESIONE HPV-CORRELATA				
	Costo Unitario	CIN 1	CIN 2	CIN 3
Pap test	€ 11,16 [5]	2	2	2
HPV Test	€ 81,60 [2]	2	2	2
Colposcopia	€ 10,74 [5]	2	2	2
Totale		€ 207,00	€ 207,00	€ 207,00

TABELLA 6

N° CASI DI GRAVIDANZE STIMATE IN DONNE CON LESIONE HPV-CORRELATA PER FASCIA D'ETÀ				
Nati 2017 [1]:				458.151
Popolazione Italiana 2018 (femmine) (25-49 anni) [1]:				9.916.174
Rapporto (25-49 anni):				4,62%
Range di età	N° di donne per fascia d'età [1]	Donne in età fertile con lesione HPV-correlata	Tasso di natalità pesato*	N° di gravidanze stimate nelle donne con lesione HPV-correlata
25-29	1.587.513	1.183	7,95%	94
30-34	1.682.623	1.254	10,53%	132
35-39	1.901.851	1.417	6,28%	89
40-44	2.287.490	1.705	1,41%	24
45-49	2.456.697	1.831	0,11%	2
Totale		7.390		341

(*) Tasso di natalità pesato per il tasso di fertilità per fascia d'età (standardizzato al 100%)

il vaccino 9-valente, alle donne con pregressa lesione HPV-correlata, comporterebbe una significativa riduzione dei costi generali di gestione delle pazienti dal secondo anno di analisi, pari a €419.678,52. Il risparmio complessivo nel periodo di analisi risulta essere pari a €108.373,62 (Tabella 11).

In particolare, dal confronto tra le risorse assorbite nei due scenari, si evince come il differenziale maggiore si riscontri proprio al secondo anno di analisi, anno in cui le risorse assorbite passano da €543.713,06 dello scenario senza vaccinazione (Tabella 9) a €124.034,54 dello scenario *con vaccinazione* (Tabella 10), ed è principalmente dovuto al minor numero di recidive nonché al ridotto numero di parti prematuri che si riscontrano nello scenario con vaccinazione.

Lo studio ha, altresì, previsto la realizzazione di un'analisi di sensitività univariata al fine di determinare la robustezza dei risultati ottenuti e di caratterizzare l'incertezza nei parametri rispetto allo scenario base. In particolare, è stata assunta una deviazione standard associata a ciascun parametro incluso nel modello di Budget Impact pari al 25%.

Dall'analisi è emerso che il parametro la cui variazione determina l'impatto maggiore in termini di scostamento dei risultati di budget è il numero di dosi del vaccino; a seguire il tasso di recidive legato alle lesioni HPV-correlate.

Come si evince dalla Figura 3 gli altri parametri considerati nell'analisi di sensibilità deterministica sono caratterizzati da una minore incertezza e la loro variazione determina un impatto marginale sui risultati dell'analisi.

CONCLUSIONI

Da un punto di vista della salute pubblica, la vaccinazione anti-HPV rappresenta una fondamentale opportunità di prevenzione primaria del tumore della cervice e di numerose altre lesioni HPV-correlate. La persistenza da HPV, infatti, può condurre all'insorgenza di lesioni precancerose HPV-correlate. Ad oggi, vi sono diverse strategie di trattamento delle pazienti che sviluppano una lesione HPV-correlata, tra cui la LEEP, la vaporizzazione laser, la diatermocoagulazione, la crioterapia e la conizzazione chirurgica, che vengono impiegate con frequenze diverse a seconda dello stato di avanzamento della lesione da trattare. L'insorgenza di lesioni HPV-correlate, inoltre, si correla con un maggior rischio di parti pretermine a loro volta associati ad una gestione complessa del neonato prematuro che comporta pesanti aggravati dal punto di vista dell'assorbimento delle risorse destinate al SSN, un importante impegno economico per le famiglie e una considerevole perdita di produttività per la società.

In un contesto come quello attuale, caratterizzato da realtà sanitarie con risorse disponibili limitate, risulta imperativa la determinazione e la realizzazione di soluzioni che consentano un abbattimento delle spese di gestione del fabbisogno di salute, a parità di *outcome* raggiungibile per il paziente.

La presente analisi ha calcolato il possibile risparmio ottenibile in caso di estensione della vaccinazione anti-HPV, con vaccino 9-valente,

TABELLA 7

COSTI DI GESTIONE DEL PARTO PRETERMINE (PRE E POST DIMISSIONE) [8]		
GESTIONE DEL PARTO PRETERMINE – PRE-DIMISSIONE		
Costi sostenuti dal Servizio Sanitario Nazionale		
Ospedalizzazione iniziale (nascita)		€ 20.707,02
Costi sostenuti dal paziente		
Spese di viaggio		€ 2.375,52
Perdite di produttività		€ 9.702,06
Costo totale dell'ospedalizzazione iniziale (dalla nascita alla dimissione)		€ 32.784,60
GESTIONE DEL PARTO PRETERMINE – POST-DIMISSIONE		
Costo totale sostenuto dal Servizio Sanitario Nazionale	Costi (1 - 6 mesi)	Costi (6 mesi —>)
Altre ospedalizzazioni	€ 811,03	€ 470,66
Consulenze mediche (pediatra)	€ 71,71	€ 78,78
Visite specialistiche (Follow-up in regime ambulatoriale)	€ 90,90	€ 74,74
Altre visite specialistiche	€ 53,53	€ 33,33
Farmaci	€ 283,81	€ 105,04
Test di laboratorio	€ 14,14	€ 10,10
Test di imaging	€ 107,06	€ 33,33
Terapia di riabilitazione	€ 10,10	€ 13,13
Supporto psicologico	€ 5,05	€ 9,09
Costo totale	€ 1.447,33	€ 828,20
Costi sostenuti dalle famiglie	Costi (1 - 6 mesi)	Costi (6 mesi —>)
Farmaci	€ 271,69	€ 110,09
Visite pediatriche	€ 57,57	€ 132,31
Altre visite specialistiche	€ 5,05	€ 4,04
Test di laboratorio e di imaging	€ 1,01	€ 1,01
Terapia di riabilitazione	€ -	€ -
Assistenza informale (con compartecipazione)	€ 164,63	€ 1.194,83
Assistenza informale (senza compartecipazione)	€ 1.121,10	€ 3.653,17
Spese di viaggio	€ 96,96	€ 69,69
Perdite di produttività	€ 10.348,46	€ 6.386,23
Costi totali sostenuti dalle famiglie e perdite di produttività	€ 12.066,47	€ 11.551,37
Costo sociale totale	€ 13.513,80	€ 12.379,57
	€ 25.893,37	

anche alle donne trattate per pregressa lesione HPV-correlata. Tale estensione comporterebbe, infatti, una minore spesa per il SSN pari a €108.373,62 nell'intervallo temporale considerato (5 anni), dovuta alla ridotta insorgenza di lesioni HPV-correlate a seguito della vaccinazione nonché alla minore insorgenza di parti pretermine dovuti alla

lesione da HPV. Tale risultato è da ritenersi conservativo in quanto basato sul tasso di recidiva post-vaccinazione dello studio di Ghelardi et al. (2018) [3] e relativo al vaccino anti-HPV quadrivalente, dal momento che non è ad oggi disponibile un dato di efficacia da letteratura scientifica associabile al vaccino 9-valente oggetto della presente analisi. Inoltre,

TABELLA 8

TASSO DI INCIDENZE DELLE COMPLICAZIONI	
	Tasso di incidenza
Neonati gravemente immaturi o con sindrome da distress respiratorio	1,08% [9, 10]
Prematurità con affezioni maggiori	3,42% [9, 10]
Prematurità senza affezioni maggiori	3,42% [9, 10]
Totale	7,92%

TABELLA 9

ASSORBIMENTO DI RISORSE SSN NELLO SCENARIO "SENZA VACCINAZIONE"						
	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 4	Anno 5	Totale
Gestione della recidiva	€ 1.086.222,89	€ 226.382,61	€ 178.499,90	€ 95.937,63	€ 89.012,41	€ 1.676.055,44
Gestione del parto pretermine	€ 317.330,45	€ 317.330,45	€ 317.330,45	€ 317.330,45	€ 317.330,45	€ 1.586.652,23
Vaccino	€ -	€ -	€ -	€ -	€ -	€ -
Costi totali	€ 1.403.553,33	€ 543.713,06	€ 495.830,35	€ 413.268,07	€ 406.342,86	€ 3.262.707,67

TABELLA 10

ASSORBIMENTO DI RISORSE SSN NELLO SCENARIO "CON VACCINAZIONE"						
	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 4	Anno 5	Totale
Gestione della recidiva	€ 247.794,60	€ 51.643,53	€ 40.720,29	€ 21.885,77	€ 20.305,96	€ 382.350,15
Gestione del parto pretermine	€ 72.391,01	€ 72.391,01	€ 72.391,01	€ 72.391,01	€ 72.391,01	€ 361.955,04
Vaccino	€ 2.410.028,861	0	0	0	0	€ 2.410.028,861
Costi totali	€ 2.730.214,47	€ 124.034,54	€ 113.111,30	€ 94.276,78	€ 92.696,96	€ 3.154.334,05

TABELLA 11

ANALISI DIFFERENZIALE DEGLI SCENARI CONSIDERATI						
	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 4	Anno 5	Totale
Gestione della recidiva	-€ 838.428,29	-€ 174.739,08	-€ 137.779,61	-€ 74.051,86	-€ 68.706,45	-€ 1.293.705,29
Gestione del parto pretermine	-€ 244.939,44	-€ 244.939,44	-€ 244.939,44	-€ 244.939,44	-€ 244.939,44	-€ 1.224.697,19
Vaccino	€ 2.410.028,861	€ -	€ -	€ -	€ -	€ 2.410.028,861
Costi totali	€ 1.326.661,13	-€ 419.678,52	-€ 382.719,05	-€ 318.991,29	-€ 313.645,89	-€ 108.373,62

FIGURA 1

RISULTATI ANALISI DI BUDGET IMPACT DEGLI SCENARI CON E SENZA VACCINAZIONE ANTI-HPV

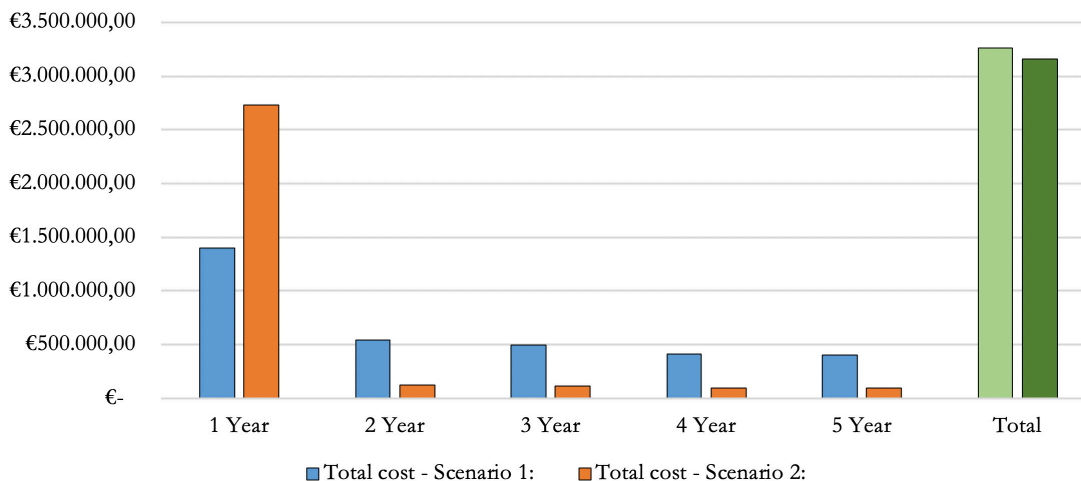
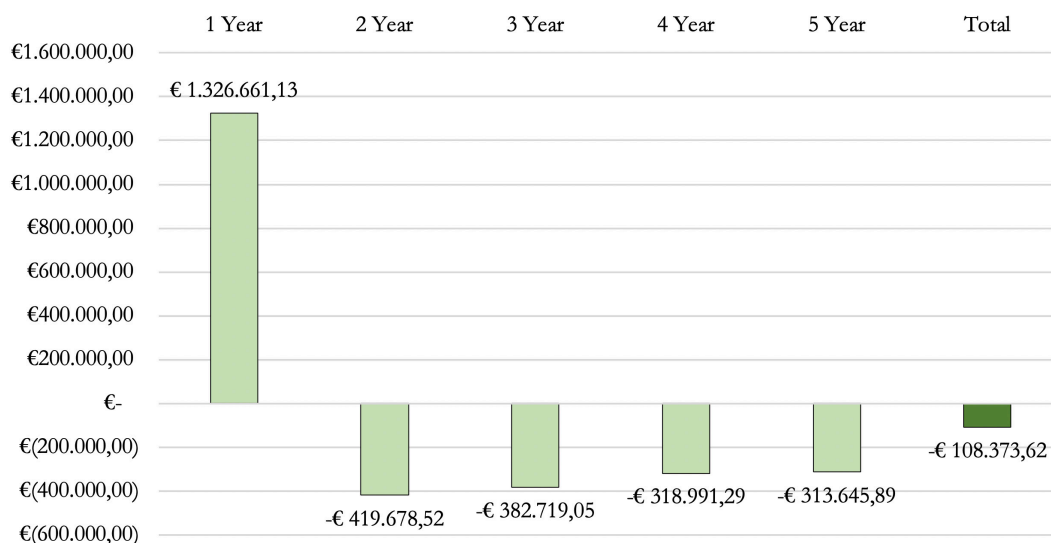


FIGURA 2

RISULTATI DIFFERENZIALI NELL'ANALISI DI BUDGET IMPACT DEGLI SCENARI CON E SENZA VACCINAZIONE



dallo studio SPERANZA [3] si evince che le recidive a cui sono andate incontro le donne trattate per lesioni HPV-correlate e successivamente sottoposte alla vaccinazione anti-HPV, sono state causate da infezioni da HPV 82 e 33. Dal momento che il vaccino 9-valente immunizza anche dalle infezioni dovute al sierotipo 33, è lecito supporre che il tasso di recidiva post-somministrazione di tale vaccino sia inferiore all'1,2% assunto nella presente analisi.

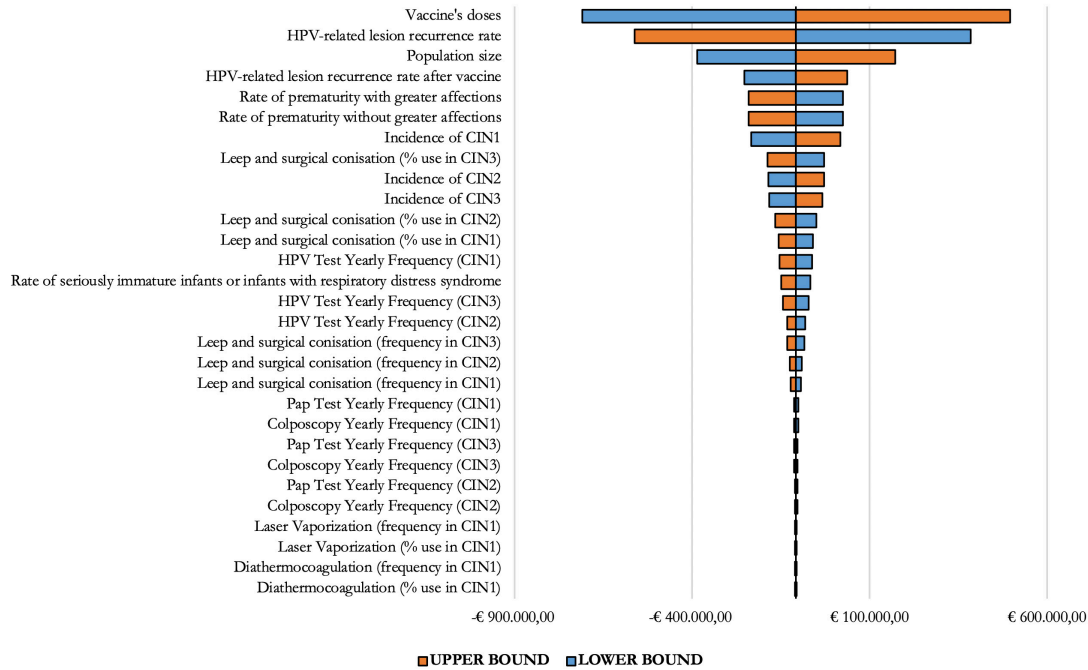
Recenti studi hanno dimostrato che la vaccinazione anti-HPV è in grado di ridurre il rischio di recidive in donne sottoposte a

chirurgia per lesioni HPV-correlate. È quindi ragionevole discutere sui potenziali benefici della vaccinazione in questo specifico target di pazienti.

Come anche esplicitato nel PNPV 2017-2019 [11] lo Stato ha il dovere di garantire la tutela della salute di tutti i cittadini, sia salvaguardando l'individuo malato che necessita di cure sia tutelando l'individuo sano. L'Art. 32 della Costituzione sancisce infatti che "la Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività, e garantisce cure gratuite agli indigenti".

FIGURA 3

RISULTATI ANALISI DETERMINISTICA



La vaccinazione rappresenta uno degli interventi più efficaci, costo/efficaci e sicuri in Sanità Pubblica e le Istituzioni, pertanto, dovrebbero programmare, organizzare e gestire l'offerta vaccinale, garantendo equità e universalità nell'accesso tramite, ad esempio, l'attivazione di programmi specifici per le fasce di popolazione più vulnerabili, in osservanza dei diritti fondamentali del cittadino.

In un periodo in cui la sostenibilità dei sistemi sanitari rappresenta uno dei temi attuali più rilevanti, che si inserisce in un quadro di evoluzione del contesto epidemiologico, di transizione demografica e grandi trasformazioni sociali, la prevenzione rappresenta uno strumento fondamentale anche se, purtroppo, "vittima" delle scarse risorse economiche [11]. Tuttavia, l'evidenza del ruolo sociale e del valore etico delle vaccinazioni risulta fondamentale per riconsiderare la prevenzione come un sistema di "investimento" in salute [11].

Da un punto di vista della salute pubblica, la vaccinazione anti-HPV rappresenta, come già detto, una fondamentale strategia di prevenzione primaria del tumore della cervice e di numerose altre lesioni HPV-correlate, giustificando le risorse destinate al raggiungimento di un grado di copertura elevato di precise coorti di popolazione, ivi compresa quella delle donne

trattate per pregresse lesioni HPV-correlate e, comunque, a rischio di sviluppare nuove infezioni e recidive post-trattamento [12].

La presente analisi economica ha dimostrato che l'estensione della vaccinazione anti-HPV alle donne trattate per pregressa lesione HPV-correlata comporterebbe una minore spesa per il SSN dovuta non solo alla ridotta incidenza di tali lesioni a seguito della vaccinazione ma anche alla minore insorgenza di parti pretermine. Il nostro modello, infatti, ha, per la prima volta in Italia e non solo, considerato, in un'ottica di Sanità Pubblica, anche i possibili benefici della vaccinazione nel ridurre le complicanze ostetriche legate alla presenza di lesioni HPV-correlate. La manifestazione di tali lesioni, infatti, si correla con un maggior rischio di parti pretermine a loro volta associati ad una gestione complessa del neonato prematuro nonché a pesanti aggravati dal punto di vista dell'assorbimento delle risorse destinate al SSN e alla società.

Alla luce dei risultati ottenuti è possibile, quindi, affermare come sia auspicabile un incremento dell'utilizzo della vaccinazione anti-HPV, con vaccino 9-valente, anche nelle donne trattate per lesioni HPV-correlate, nonché un incremento nel tasso di utilizzo di tale strategia vaccinale nel contesto di prevenzione Italiano.

Bibliografia

- [1] Istituto Italiano di Statistica (ISTAT) [2018] – Disponibile a: www.istat.it;
- [2] Rossi, P. G., Ricciardi, A., Cohet, C., Palazzo, F., Furnari, G., Valle, S., ... & Federici, A. (2009). Epidemiology and costs of cervical cancer screening and cervical dysplasia in Italy. *BMC Public Health*, 9(1), 71;
- [3] Ghelardi, A., Parazzini, F., Martella, F., Pieralli, A., Bay, P., Tonetti, A., ... & Joura, E. A. (2018). SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2. *Gynecologic oncology*, 151(2), 229;
- [4] Ho, G. Y., Einstein, M. H., Romney, S. L., Kadish, A. S., Abadi, M., Mikhail, M., ... & Trim, S. (2011). Risk Factors for Persistent Cervical Intraepithelial Neoplasia Grades 1 and 2 Managed by Watchful Waiting. *Journal of lower genital tract disease*, 15(4), 268;
- [5] Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) - Tariffario delle Prestazione Specialistiche Ambulatoriali – Disponibile online: http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=1767&area=programmazioneSanitariaLea&menu=lea;
- [6] Tariffario FASCHIM, Disponibile online: http://www.faschim.it/pdf/pdf_pdf_602180006.pdf;
- [7] Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) - Tariffario delle prestazioni di Assistenza Specialistica per Acuti – Disponibile online: http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italia-no&id=1349&rea=ricoveriOspedalieri&menu=sistema;
- [8] Cavallo, M. C., Gugliatti, A., Fattore, G., Gerzeli, S., Barbieri, D., & Zanini, R. (2015). Cost of care and social consequences of very low birth weight infants without premature-related morbidities in Italy. *Italian journal of pediatrics*, 41(1), 59;
- [9] Linee Guida SIGO (Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia – Gestione del parto pretermine, Disponibile online: <https://www.sigo.it/wp-content/uploads/2016/03/Gestione-del-Parto-Pretermine.pdf>;
- [10] Weinmann, S., Naleway, A., Swamy, G., Krishnarajah, G., Arondekar, B., Fernandez, J., & Myers, E. (2017). Pregnancy outcomes after treatment for cervical cancer precursor lesions: An observational study. *PloS one*, 12(1), e0165276
- [11] Ministero della Salute. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale PNPV 2017-2019. 17 gennaio 2017. Disponibile online: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf
- [12] Mario G. Sideri, Roberto Piccoli, Paolo M. Cristoforoni, Carlo M. Stigliano, Fabio Parazzini, Sarah Igidbashian, Nadia Caroppo Venturini, Alessandro Ghelardi. Principi e raccomandazioni per la gestione delle donne già trattate per lesioni genitali HPV-correlate. Raccomandazioni AOGOI. Settembre 2014. Disponibile online: <https://www.aogoi.it/linee-guida/raccomandazioni-aogoi/>



Analisi dell'attuale approccio organizzativo alla vaccinazione delle pazienti trattate per lesioni HPV-correlate

Silvio Tafuri

IL MODELLO ORGANIZZATIVO PER LA VACCINAZIONE DELL'ADULTO A RISCHIO IN ITALIA

In Italia, il *framework* delle vaccinazioni vede il ruolo centrale dei Servizi di Sanità Pubblica nella offerta e nella somministrazione e che sono, con diversi modelli regionali, coadiuvati dai medici di assistenza primaria (Medici di Medicina Generale e Pediatri di Libera Scelta). Ai Servizi di Sanità Pubblica è demandata l'offerta attiva dei vaccini obbligatori e raccomandati per l'età pediatrica e per gli adolescenti, mentre ai medici di assistenza primaria è delegata l'offerta attiva e gratuita della vaccinazione anti-influenzale, anti-pneumococcica e anti-Herpes Zoster. La vaccinazione dell'adulto e del soggetto a rischio, per condizione occupazionale o in quanto affetto da patologia cronica, ad oggi non si appoggia ad un network definito a livello normativo né regolamentare. Questa assenza di un modello organizzativo è abbastanza stridente rispetto a quanto stabilito sia in sede di programmazione nazionale, con l'adozione del Calendario Vaccinale per la Vita che prevede offerta di vaccinazioni anche agli adulti e ai soggetti a rischio [1], sia con diverse raccomandazioni internazionali [2].

L'assenza di un *network* definito per la vaccinazione del soggetto a rischio determina anche una importante lacuna nel dato relativo alle coperture per le vaccinazioni raccomandate in questi gruppi. Gli unici dati relativi alla vaccinazione nei soggetti a rischio sono disponibili da studi *ad hoc*. Ad esempio, uno studio relativo alla vaccinazione anti-influenzale e anti-pneumococcica effettuato in Italia nel 2014 tra 412 pazienti a rischio ha

evidenziato coperture del tutto insoddisfacenti (22,8% e 7,2% rispettivamente) [3].

Inoltre, la vaccinazione del soggetto a rischio è spesso gravata da una certa diffidenza o ingiustificata cautela, anche all'interno dei Servizi di Sanità Pubblica. Alcuni studi internazionali hanno evidenziato, ad esempio, che tra adolescenti affetti da malattie croniche venivano raggiunte coperture vaccinali più basse per la vaccinazione anti-HPV e che il rischio di non essere vaccinato aumentava all'aumentare del numero di accessi a prestazioni sanitarie, ritenuto *proxy* della gravità della condizione clinica [4].

BEST PRACTICES PER LA VACCINAZIONE DEI SOGGETTI A RISCHIO

La letteratura identifica alcune barriere nel raggiungimento di elevate coperture vaccinali nei soggetti a rischio, come la giovane età, il sesso maschile, il basso livello di istruzione, il consumo di alcol, l'abitudine tabagica, le difficoltà di accesso alle strutture sanitarie [5].

La mancata raccomandazione da parte del medico di assistenza primaria e l'assenza di un chiaro circuito comunicativo tra medico di assistenza primaria e specialista di branca rappresentano i principali ostacoli nell'accesso di questi pazienti alle vaccinazioni. Tra le ragioni di queste "opportunità mancate" figura la inadeguata conoscenza sul tema del rischio infettivo e sulle raccomandazioni ufficiali in materia di profilassi vaccinale in questi sottogruppi [6-9], che sono certamente più complesse rispetto a quelle previste per la popolazione generale.

Il paziente affetto da malattia cronica tende ad identificare lo specialista di branca come “il proprio medico” o “il medico più importante” anche se raramente si confronta con lui su temi di salute che non attengono alla sua area di specializzazione, come la profilassi vaccinale [10-12].

In un modello assistenziale frammentato (in cui il paziente si divide tra medico di assistenza primaria e medico specialista), potrebbe non essere chiaro a chi spetta la responsabilità di raccomandare la vaccinazione e qual è il setting assistenziale idoneo alla somministrazione dei vaccini. Ad esempio, uno studio pubblicato nel 2006 ha individuato come uno dei più importanti deterrenti per la vaccinazione anti-influenzale nei pazienti a rischio per patologia d'organo era proprio il coinvolgimento nell'atto vaccinale di un medico diverso dallo specialista di branca [13].

Diversi studi hanno indicato l'ospedale come il *setting* ideale per l'offerta attiva della vaccinazione nei pazienti a rischio, innanzitutto in quanto luogo di “passaggio obbligato” del paziente, in occasione di ricoveri o prestazioni ambulatoriali [14-16].

Il *setting* ospedaliero venne sperimentato come scenario dell'offerta vaccinale, in uno studio pilota rimasto per lungo tempo orfano, già nel 1994 [17].

Uno studio svolto in Francia ha evidenziato che l'offerta attiva della vaccinazione anti-pertussica ai genitori (strategia Cocoon) da parte delle strutture di assistenza materno-infantile aveva determinato un importante incremento delle coperture vaccinali, che erano passate nelle madri dal 20% (dato rilevato prima dell'avvio dell'offerta attiva intraospedaliera) al 77% e nei padri dal 13% al 57% [18].

Uno studio svolto in Australia ha evidenziato come la valutazione sistematica dello stato vaccinale nei bambini a rischio al momento del ricovero in ospedale e l'offerta della vaccinazione durante la degenza rappresentassero una ottimale strategia di *catch-up* [19]. Inoltre, uno studio pubblicato nel 2010 ha evidenziato come l'offerta attiva della vaccinazione anti-influenzale ai contatti stretti dei neonati potesse essere ritenuta una buona pratica [20].

La creazione di un servizio dedicato alla vaccinazione dei pazienti sottoposti a trapianto autologo di midollo osseo, in un centro oncologico australiano, ha determinato un

incremento delle coperture vaccinali dall'86% al 98% in questa categoria di pazienti [21].

Gli splenectomizzati rappresentano un sottogruppo di pazienti portatori di una condizione cronica (non una vera e propria patologia) che richiede un celere intervento di vaccinazione per la riduzione del rischio infettivo. Uno studio italiano ha evidenziato che il modello classico, che prevedeva l'affidamento del paziente da parte del chirurgo al medico di medicina generale e da questo ai servizi vaccinali, determinava una adesione molto bassa alle vaccinazioni raccomandate (5,7%); l'attivazione di un percorso clinico terapeutico, che prevede l'offerta della vaccinazione post-splenectomia durante la degenza ospedaliera, ha determinato un incremento delle coperture vaccinali, che ad un anno di distanza dall'avvio delle attività hanno raggiunto il 66,7% [22].

Le esperienze citate convergono nell'evidenziare che la raccomandazione dell'operatore sanitario specialista di branca e la corretta percezione del rischio rappresentano i principali determinanti dell'adesione alla vaccinazione. Infatti, nel *setting* ospedaliero la raccomandazione alla vaccinazione viene formulata da parte o quanto meno d'intesa con lo specialista di branca, che in corso di acuzia guadagna il ruolo di “*main physician*” [10-12]. Anche la prossimità dell'intervento (al letto del paziente) è un importante valore nel raggiungimento di elevate coperture vaccinali [23].

VACCINAZIONE ANTI-HPV DI DONNE TRATTATE PER LESIONI HPV-CORRELATE: È L'OSPEDALE UN SETTING IDONEO?

La letteratura ha evidenziato, come documentato in altre sezioni di questo report, che la vaccinazione anti-HPV in donne trattate per lesioni cervicali HPV-correlate riduce il rischio di recidiva o nuova infezione [24]. Da un punto di vista organizzativo, la strategia per l'offerta della vaccinazione a questo sottogruppo si colloca nel contesto generale della vaccinazione dei soggetti a rischio per condizione o patologia.

La donna accede alla diagnosi e al trattamento di lesioni HPV-correlate all'esito di un percorso di *screening*, ovvero di controlli eseguiti su iniziativa personale

che comportano, comunque, l'accesso a prestazioni di secondo livello (esempio, colposcopia), per lo più erogate in ambito ospedaliero (ambulatorio o *day service*). La donna che riceve un risultato di Pap-test o HPV-test anomalo riporta spesso una reazione di ansia, panico e stress. La donna ricerca conforto nel proprio medico e, spesso, rimane preoccupata nonostante le rassicurazioni ricevute dallo stesso [25]. Tra l'altro, anche la qualità delle informazioni ricevute dal medico è spesso inadeguata e questo la porta a cercare informazioni da internet o altre fonti poco affidabili, che potrebbero indurre la donna a rifiutare provvedimenti di provata efficacia come le vaccinazioni [26].

L'offerta delle vaccinazioni nello stesso *setting* dell'ospedale (in cui la donna ha effettuato la colposcopia e probabilmente anche gli esami di primo livello) potrebbe avere le stesse potenzialità di garantire una profilassi vaccinale precoce e una buona adesione che si sono registrati per altri pazienti a rischio, come gli splenectomizzati [22] o i pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo [21].

Recenti studi sembrano evidenziare una buona inclinazione dei ginecologi a consigliare la vaccinazione anti-HPV [27] e questo è un fattore essenziale perché il medico, in questo contesto, esercita una autorità epistemica assolutamente determinante. Infatti, il paziente si aspetta un'indicazione sulla necessità o l'inopportunità della profilassi vaccinale, che sarà fondamentale nella scelta di vaccinarsi o no [28].

Gli studi evidenziano, tuttavia, che il livello di conoscenze e attitudini sulla pratica vaccinale dei ginecologi potrebbe non raggiungere gli standard richiesti per una somministrazione autonoma da parte degli stessi [29, 30]. Un limite importante delle esperienze riportate è legato al *setting* di svolgimento delle *survey*, nessuna delle quali ha riguardato Paesi Europei. Gli stessi studi riportano che la gratuità della vaccinazione è un elemento chiave per l'adesione delle donne [28, 31, 32]. Altro elemento cruciale è la capacità di rassicurare la donna (già reduce da una diagnosi di malattia che potrebbe determinare l'evoluzione verso il cancro) in ordine alla sicurezza della

vaccinazione [33, 34].

Questo porta a considerare il ruolo del ginecologo come cruciale nell'indicare la vaccinazione, mentre induce a valutare, nella costruzione di un percorso diagnostico terapeutico, la presenza di un "esperto vaccinologo" che possa rassicurare la donna, da un punto di vista più tecnico, sul profilo di sicurezza e sull'efficacia della vaccinazione da somministrare.

Non sono disponibili in letteratura studi sul modello organizzativo della vaccinazione in ospedale delle donne trattate per lesioni HPV-correlate. Tuttavia, proprio lo studio SPERANZA illustra un possibile modello di azione, che prevede il reclutamento da parte del ginecologo, un'attività di *counselling* al momento del ritiro del referto istologico completamente gratuita, la somministrazione del vaccino e il follow-up. L'adesione finale al protocollo (66,8% dei soggetti reclutati) evidenzia una buona sostenibilità del modello [24].

CONCLUSIONI

Pur in assenza di sperimentazioni del modello organizzativo per la vaccinazione in ospedale delle donne con lesioni HPV-correlate, l'ampia disponibilità di studi su altri sottogruppi di soggetti a rischio e l'analisi del percorso paziente fanno propendere per una attesa "good fitness" di questo framework.

Tra l'altro, questa considerazione viene svolta anche alla luce di un attuale dato deludente di compliance alla vaccinazione anti-HPV registrato nella popolazione generale in Italia, che pone l'urgenza di elaborare modelli alternativi di offerta di questa vaccinazione; infatti, nella coorte 2005 la copertura vaccinale raggiunta è inferiore al 50% [35].

In un momento storico caratterizzato dalla necessità dell'efficientamento, la sostenibilità di questo modello organizzativo (vaccinazione gratuita in ospedale con stretto raccordo tra specialista di branca e medico vaccinologo) passa dalla possibilità di concentrare in una unica "*hospital vaccination clinic*" diversi percorsi diagnostico-terapeutici che prevedano la vaccinazione dei soggetti a rischio per patologie o condizioni speciali.

Bibliografia

- [1] Bonanni P, Chiamenti G, Conforti G, Maio T, Odone A, Russo R, Scotti S, Signorelli C, Villani A; Scientific Board of "Lifetime Immunization Schedule. The 2016 Lifetime Immunization Schedule, approved by the Italian scientific societies: A new paradigm to promote vaccination at all ages. *Hum Vaccin Immunother.* 2017 Nov 2;13(11):2531-2537.
- [2] CDC. Adults immunization schedule. Disponibile on-line su <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult-compliant.html>
- [3] Gallone MS, Infantino V, Ferorelli D, Stefanizzi P, De Nitto S, Tafuri S. Vaccination coverage in patients affected by chronic diseases: A 2014 cross-sectional study among subjects hospitalized at Bari Policlinico General Hospital. *Am J Infect Control.* 2018 Jan;46(1): e9-e11.
- [4] Hofstetter AM, Camargo S, Natarajan K, Rosenthal SL, Stockwell MS. Vaccination Coverage of Adolescents with Chronic Medical Conditions. *Am J Prev Med.* 2017 Nov;53(5):680-688.
- [5] Hsu DJ, North CM, Brode SK, Celli BR. Identification of Barriers to Influenza Vaccination in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Analysis of the 2012 Behavioral Risk Factors Surveillance System. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2016;3(3):620-627.
- [6] Esposito S, Marchisio P, Droghetti R, Lambertini L, Faelli N, Bosis S, Tosi S, Begliatti E, Principi N. Influenza vaccination coverage among children with high-risk medical conditions. *Vaccine* Jun 12 2006; 24(24):5251-5;
- [7] Daley MF, Beaty BL, Barrow J, Pearson K, Crane LA, Berman S, Kempe A. Missed opportunities for influenza vaccination in children with chronic medical conditions. *Arch Ped Adolesc Med* Oct 2005; 159(10):986-91
- [8] Mirza A, Subedar A, Fowler SL, Murray DL, Arnold S, Tristram D, Abuelreish M, Wludyka P, Chiu TT, Rathore MH. Influenza vaccine: awareness and barriers to immunization in families of children with chronic medical conditions other than asthma. *South Med J* Nov 2008; 101(11):1101-5
- [9] Melmed GY, Ippoliti AF, Papadakis KA, Tran TT, Birt JL, Lee SK, Frenc RW, Targan SR, Vasiliauskas EA. Patients with inflammatory bowel disease are at risk for vaccine-preventable illnesses. *Am J Gastroenterol* Aug 2006; 101(8):1834-40
- [10] Britto MT, Garrett JM, Dugliss MA, Johnson CA, Majure JM, Leigh MW. Preventive services received by adolescents with cystic fibrosis and sickle cell disease. *Arch Pediat Adolesc Med* Jan 1999
- [11] Palfrey JS, Levy JC, Gilbert KL. Use of primary care facilities by patients attending specialty clinics. *Pediatrics* Mar 1980; 65(3):567-72
- [12] Carroll G, Massarelli E, Opzoomer A, Pেকেles G, Pedneault M, Frappier JY, Onetto N. Adolescents with chronic disease. Are they receiving comprehensive health care? *J Adolesc Health Care* Dec 1983; 4(4):261-5
- [13] Rickert D, Santoli J, Shefer A, Myrick A, Yusuf H. Influenza vaccination of high-risk children: what the providers say. *Am J Prev Med* Feb 2006; 30(2):111-8
- [14] Di Nardo F, Calabrò GE, Ianuale C, Poscia A, Azzolini E, Volpe M, de Waure C. Capturing the chance for pneumococcal vaccination in the hospital setting. *Ann Ist Super Sanita.* 2017 Oct-Dec;53(4):291-298.
- [15] Pelton SI, Shea KM, Weycker D, Farkouh RA, Strutton DR, Edelsberg J. Rethinking risk for pneumococcal disease in adults: the role of risk stacking. *Open Forum Infect Dis* 2015;2(1): ofv020.
- [16] Vila-Corcoles A, Hospital I, Ochoa-Gondar O, de Diego C, Satue E, Aragon M. Prevalence of High-Risk Underlying conditions for Pneumococcal disease among people over 50 years in Catalonia, Spain. *Primary Health Care* 2016; 6:3.
- [17] Crouse BJ, Nichol K, Peterson DC, Grimm MB. Hospital-based strategies for improving influenza vaccination rates. *J Fam Pract.* 1994 Mar;38(3):258-61.
- [18] Decréquy A, de Vienne C, Bellot A, Guillois B, Dreyfus M, Brouard J. [Cocooning strategy: Effectiveness of a pertussis vaccination program for parents in the maternity unit of a university hospital]. *Arch Pediatr.* 2016 Aug;23(8):787-91.
- [19] Elia S, Perrett K, Newall F. Providing opportunistic immunisations for at-risk inpatients in a tertiary paediatric hospital. *J Spec Pediatr Nurs.* 2017 Jan;22(1).
- [20] Walter EB, Allred NJ, Swamy GK, Hellkamp AS, Dolor RJ. Influenza vaccination of household contacts of newborns: a hospital-based strategy to increase vaccination rates. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010 Oct;31(10):1070-3.
- [21] Teh BW, Joyce T, Slavin MA, Thursky KA, Worth LJ. Impact of a dedicated post-transplant vaccination service at an Australian cancer centre. *Bone Marrow Transplant.* 2017 Dec;52(12):1681-1683.
- [22] Gallone MS, Martino C, Quarto M, Tafuri S; Bari Policlinico General Hospital. Active offer of vaccinations during hospitalization improves coverage among splenectomized patients: An Italian

- experience. *Am J Infect Control*. 2017 Aug 1;45(8): e87-e89.
- [23] Davis JW, Fujimoto RY, Chan H, Juarez DT. Factors affecting the influenza vaccination of high-risk adults in Hawaii. *Hawaii Med J*. 2009 Apr;68(3):50-4.
- [24] Ghelardi A, Parazzini F, Martella F, Pieralli A, Bay P, Tonetti A, Svelato A, Bertacca G, Lombardi S, Joura EA. SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2. *Gynecol Oncol*. 2018 Nov;151(2):229-234.
- [25] Monsonego J, Cortes J, da Silva DP, Jorge AF, Klein P. Psychological impact, support and information needs for women with an abnormal Pap smear: comparative results of a questionnaire in three European countries. *BMC Womens Health*. 2011 May 25; 11:18
- [26] Monsonego J, Cortés J, Pereira da Silva D, Jorge AF, Klein P. [Perception and psychological impact of an abnormal Pap smear. Results of a comparative European survey]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2012 Apr;40(4):213-8.
- [27] Stamenkovic Z, Matejic B, Djikanovic B, Zaric M. Gynecologists' Knowledge, Attitudes, and Intentions Toward Human Papillomavirus Vaccination in Serbia. *J Low Genit Tract Dis*. 2017 Jan;21(1):9-11.
- [28] Bar-Tal Y, Stasiuk K, Maksymiuk RA. Patients' perceptions of physicians' epistemic authority when recommending flu inoculation. *Health Psychol*. 2013 Jun;32(6):706-9.
- [29] Mazzadi A, Paolino M, Arrossi S. [HPV vaccine acceptability and knowledge among gynecologists in Argentina]. *Salud Publica Mex*. 2012 Oct;54(5):515-22.
- [30] Lataifeh I, Obeidat N, Al-Mehaisen L, Khriesat W, Tadros R, Khader Y, Al-Sukhun S. A survey of Jordanian obstetricians and gynecologists' knowledge and attitudes toward human papillomavirus infection and vaccination. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2014;35(4):429-32.
- [31] Young JL, Bernheim RG, Korte JE, Stoler MH, Guterbock TM, Rice LW. Human papillomavirus vaccination recommendation may be linked to reimbursement: a survey of Virginia family practitioners and gynecologists. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2011 Dec;24(6):380-5.
- [32] Jaspan DM, Dunton CJ, Cook TL. Acceptance of human papillomavirus vaccine by gynecologists in an urban setting. *J Low Genit Tract Dis*. 2008 Apr;12(2):118-21
- [33] Wong MC, Lee A, Ngai KL, Chor JC, Chan PK. Knowledge, attitude, practice and barriers on vaccination against human papillomavirus infection: a cross-sectional study among primary care physicians in Hong Kong. *PLoS One*. 2013 Aug 21;8(8): e71827.
- [34] Tafuri S, Fortunato F, Gallone MS, Stefanizzi P, Calabrese G, Boccalini S, Martinelli D, Prato R. Systematic causality assessment of adverse events following HPV vaccines: Analysis of current data from Apulia region (Italy). *Vaccine*. 2018 Feb 14;36(8):1072-1077.
- [35] Epicentro. Vaccini e vaccinazioni. Copertura vaccinale in Italia. Papillomavirus (HPV). Disponibile on line su https://www.epicentro.iss.it/vaccini/dati_Ita#hpv



Strategie di offerta della vaccinazione anti-HPV nelle pazienti trattate per lesioni HPV-correlate: l'esperienza della ASL Taranto

Michele Conversano

STRATEGIE DI OFFERTA VACCINALE NELLA REGIONE PUGLIA

L'utilizzo del vaccino anti-HPV è stato approvato e raccomandato in tutti i Paesi Occidentali [1]. In Italia, il Consiglio Superiore di Sanità, coerentemente con le raccomandazioni della *World Health Organization* (WHO), nel 2007 ha indicato l'età pre-adolescenziale (12 anni) come quella più indicata per effettuare la vaccinazione (target primario), lasciando alle singole Regioni la facoltà di estendere l'offerta anche ad altre fasce di età (target secondario) [2].

La Puglia, come altre Regioni, ha disposto l'ampliamento dell'offerta attiva e gratuita della vaccinazione, in particolare per le ragazze nel corso del diciottesimo anno di vita (D.G.R. n. 2068 del 28 settembre 2010) e nel 2014 ha rivisto ulteriormente le raccomandazioni sui programmi di immunizzazione contro l'HPV includendo le donne venticinquenni e gli adolescenti maschi nel dodicesimo anno [3] (D.G.R. n. 958 del 20 maggio 2014).

La vaccinazione universale anti-HPV rappresenta, pertanto, la scelta ottimale e con maggiore valore di costo-efficacia se confrontata con il solo programma di screening o con la vaccinazione del target femminile. Il rapporto costo-beneficio della vaccinazione anti-HPV varia notevolmente in rapporto alla durata dell'effetto protettivo indotto dalla vaccinazione e alle coperture raggiunte nella popolazione femminile [4, 5]. Oggi il vaccino 9-valente ha dimostrato la sua efficacia nel prevenire complessivamente il 90% circa dei tumori HPV-correlati [6, 7].

Un approccio promettente per aumentare l'adesione alla vaccinazione anti-HPV nelle donne 25enni è l'invito alla vaccinazione

nell'ambito della chiamata attiva legata allo screening del cervicocarcinoma, eseguita dai consultori familiari e presso gli ambulatori ginecologici.

L'estensione delle strategie di vaccinazione di routine alle donne fino a 30 anni in combinazione con almeno un test di screening HPV possono anche accelerare l'impatto nel ridurre l'incidenza del cancro [8].

In alcune zone del Regno Unito e in Australia, il programma nazionale di screening primario basato su PCR HPV test - per la possibilità di autocampionamento e l'esecuzione ogni 5 anni nelle donne di età superiore ai 30 anni - unitamente alla presenza di vaccini nonavalenti ha aumentato l'efficacia dell'intervento preventivo, potendo determinare, secondo gli attuali modelli matematici, una riduzione drastica dei tumori del collo dell'utero [9].

Considerate queste premesse, la Regione Puglia ha sperimentato una strategia di proposta della vaccinazione anti-HPV, che prevede un protocollo condiviso per le vaccinazioni delle donne in età fertile, tra tutti i professionisti sanitari - Ginecologi, Medici di Medicina Generale (MMG), Medici Igienisti, Ostetriche, Infermieri, Assistenti Sanitari - che sono presenti sul territorio e che promuovono la salute femminile.

Sulla base dei buoni rapporti istituzionali e informali instaurati con i Reparti di Ginecologia ed Ostetricia e con i Consultori, il Dipartimento di Prevenzione coinvolge, ogni anno, il personale medico ed ostetrico impegnato nello screening, in incontri informativi sulle vaccinazioni per le donne in età fertile - con particolare riguardo alla modalità di offerta attiva e gratuita della vaccinazione anti-HPV e ai risultati raggiunti.

In queste riunioni è stata approvata anche la lettera di chiamata attiva prevista per lo screening cervicale e per la vaccinazione anti-HPV (solo per le donne non ancora vaccinate) e il materiale informativo della campagna da distribuire in occasione degli esami diagnostici e degli incontri divulgativi.

Attraverso tali percorsi condivisi sono previsti incontri con le donne nei diversi contesti di vita e di lavoro, come già avviene anche per le future mamme che frequentano i Corsi di Accompagnamento alla Nascita, in cui il Medico Igienista esplicita il razionale del Calendario per la vita.

Tale percorso rappresenta un importante primo punto di contatto tra la popolazione femminile e la strategia vaccinale, utile per contrastare il fenomeno della esitazione vaccinale e per instaurare un rapporto fiduciario e di rete tra le diverse organizzazioni sanitarie territoriali che accolgono il cittadino-utente.

Questo genere di attività è in linea con i dati presenti in letteratura, secondo i quali i programmi di vaccinazione delle donne in età fertile sono associati al raggiungimento di coperture elevate, e indica chiaramente come il coinvolgimento del ginecologo, del medico di famiglia e degli operatori sanitari, se supportato da adeguate campagne comunicative, può rappresentare un modello organizzativo vincente per ottenere una più ampia partecipazione ai programmi di immunizzazione per l'età adulta.

Il programma di vaccinazione delle ragazze e delle donne pugliesi ha permesso di fondere il concetto di prevenzione primaria – tipico della vaccinazione dell'adolescenza – con quello di prevenzione secondaria previsto nello screening del cervicocarcinoma. L'insieme di queste attività ha creato un clima favorevole e attento alla promozione della vaccinazione tra tutti gli attori sanitari, determinando come effetto una cultura vaccinale diffusa. Tale strategia, che si è dimostrata di indubbia efficacia nell'incrementare le coperture anche nelle donne adulte, è di fondamentale importanza anche per implementare la vaccinazione nel post-trattamento delle lesioni HPV-correlate.

Infatti le emergenti e sempre più consolidate evidenze secondo cui l'introduzione della vaccinazione anti-HPV durante il follow-up post-trattamento per le patologie HPV-correlate riduce il rischio di recidiva impongono un adeguamento dell'approccio strategico della Sanità Pubblica [10].

L'ESPERIENZA DELLA ASL TARANTO

In Italia non esiste un modello organizzativo che preveda una strategia vaccinale per le donne trattate per lesioni HPV-correlate; altresì, tale modalità preventiva non risulta ancora prevista nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA). Anche alla luce di alcune esperienze che si vedono delineare in alcune realtà italiane si potrebbe tracciare un percorso che preveda una strategia condivisa tra la rete dei professionisti e che ponga al centro la donna trattata.

Un possibile modello organizzativo è quello adottato nella ASL di Taranto e in altre realtà pugliesi, che prevede che le donne siano invitate alla vaccinazione anti-HPV con prescrizione da parte del ginecologo e l'inserimento in sedute vaccinali dedicate presso l'ambulatorio vaccinale che prevedano il counselling e l'esecuzione della vaccinazione stessa.

Nel clima di collaborazione i Ginecologi impegnati nel trattamento delle lesioni HPV-correlate possono fornire, previo consenso, agli Operatori Sanitari dei centri vaccinali coinvolti, gli elenchi anagrafici delle donne trattate, in modo da poter prevedere un recall in caso di mancato appuntamento.

Gli incontri vaccinali dedicati prevedono quindi l'organizzazione di opportuni incontri di counselling vaccinale anti-HPV, ai quali sono invitate le donne, sensibilizzate dalla loro storia personale, che accettano l'opportunità di vaccinarsi se adeguatamente informate.

Nel corso di tali incontri di counselling vaccinale occorre distribuire il materiale informativo in forma cartacea e i moduli di consenso informato propedeutici alla vaccinazione; inoltre, vengono fissate le date delle sedute vaccinali successive in modo da poter garantire un accesso facilitato e programmato per questo target di utenti.

La somministrazione della prima dose è programmata entro 10 giorni dalla diagnosi e dal trattamento da parte del ginecologo, mentre le sedute vaccinali successive sono programmate secondo lo schema 0, 2, 6 mesi.

Per le donne che sfuggono alla vaccinazione, per assenza, rifiuto o a causa di controindicazioni temporanee alla vaccinazione, è prevista la possibilità di recupero ambulatoriale secondo appuntamento dedicato.

La responsabilità delle sedute vaccinali è affidata ad un team multiprofessionale formato da un Medico Specialista in Igiene e Medicina Preventiva e da un'Assistente Sanitario/Infermiere

Professionale, che si occupano rispettivamente delle attività di necessaria informazione e somministrazione dei vaccini. Le pratiche di vaccinazione ambulatoriale rispondono a requisiti conformi ai migliori standard di sicurezza: il Team Vaccinale, infatti, rispetta un tempo minimo di osservazione successivo alla somministrazione di 20', ed è obbligatoriamente in possesso di certificazioni BLS-D aggiornate, nonché di un kit di presidi di primo soccorso per il trattamento delle emergenze.

La vaccinazione delle donne trattate si inserisce in una strategia multicomponente di contrasto delle patologie HPV-correlate. Il successo delle campagne vaccinali, dunque, non può prescindere da altre azioni di sostegno delle coperture vaccinali, quali campagne informative sul tema delle prevenzione delle malattie sessualmente trasmesse (MST), interventi sinergici con i Professionisti Sanitari (Ginecologi, MMG, Ostetriche, Infermieri, Assistenti Sanitari), chiamata attiva per il catch-up in tutte le coorti oggetto di offerta (in particolare dai 25 ai 30 anni), costante monitoraggio delle attività svolte attraverso l'anagrafe vaccinale informatizzata.

Risulta importante delineare una opportuna e necessaria modifica del percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) delle pazienti con lesioni HPV-correlate che preveda una totale "presa in carico" della donna che consapevolmente sceglie la strada della prevenzione.

CONCLUSIONI

Sulla scorta delle evidenze descritte, la Regione Puglia sta estendendo progressivamente l'applicazione del modello organizzativo di prevenzione primaria e secondaria per le

donne tra i 25 e i 30 anni.

In alcune realtà la vaccinazione della donna trattata è stata introdotta nel percorso diagnostico terapeutico previsto dal Centro di secondo livello dello screening del cervicocarcinoma, cui converge la popolazione femminile in caso di lesioni HPV-correlate.

L'analisi preliminare di processo, dovrà essere rapportata ai risultati della vaccinazione ambulatoriale con chiamata attiva da parte dei ginecologi e successivo invio presso l'ambulatorio vaccinale, valutando l'impatto nell'adozione di questa strategia.

In conclusione, l'esperienza della Regione Puglia suggerisce che il network tra sanità pubblica e rete dei ginecologi ospedalieri e territoriali, è determinante per l'integrazione di tutti gli attori coinvolti e delle possibili azioni di promozione della salute e prevenzione secondaria nelle donne che eseguono screening. È questo il contesto ideale per ottenere un'ampia adesione ai programmi di immunizzazione vaccinale contro l'HPV.

La convergenza delle diverse dimensioni di intervento in ambito ospedaliero e territoriale, da quella organizzativa a quella tecnico-professionale e comunicativa, se improntate a criteri di qualità e al continuo monitoraggio nell'ottica del miglioramento, può restituire indicazioni interessanti sulla strada del raggiungimento di obiettivi di salute ottimali.

L'applicazione su larga scala del modello organizzativo proposto in contesti differenti può consolidare queste evidenze, al fine di un'adozione estensiva di strategie di coinvolgimento attivo delle donne in un contesto organizzativo che può prevedere un percorso diagnostico terapeutico assistenziale delle donne trattate per lesioni da HPV che preveda anche la vaccinazione nell'ambito delle attività di prevenzione delle recidive.

Bibliografia

- [1] Bonanni, P., Levi, M., Latham, N., Bechini, A., Tiscione, E., Lai, P. et al. (2011) An overview on the implementation of HPV vaccination in Europe. *Hum Vaccin* 7(Suppl.): 128-135.
- [2] Consiglio Superiore di Sanità Sessione XLVI - Sezioni congiunte I e II - Seduta del 11 gennaio 2007
- [3] D.G.R. n. 958 del 20 maggio 2014
- [4] Kim JJ, Goldie SJ. Health and economic implications of HPV vaccination in the United States. *N Engl J Med*. 2008 Aug 21;359(8):821-32.
- [5] Bonanni P, Bechini A, Donato R, Capei R, Sacco C, Levi M, Boccalini S. Human papilloma virus

- vaccination: impact and recommendations across the world. *Ther Adv Vaccines*. 2015 Jan;3(1):3-12.
- [6] Hartwig S et al. Estimation of the overall burden of cancers, precancerous lesions, and genital warts attributable to 9 valent HPV vaccine types in women and men in Europe *Infectious Agents and Cancer* 2017; 12: 19
- [7] Il Sole 24 Ore Sanità-Quaderni, Prevenzione oncologica con il vaccino anti-papillomavirus umano: Domande e ...Risposte, allegato al numero 40, 7 Novembre 2017;
- [8] Stern P, Roden BR Opportunities to improve immune-based prevention of HPV-associated cancers *Papillomavirus research* 2019 <https://doi.org/10.1016/j.pvr.2019.04.010>
- [9] Morris BJ. The advent of human papillomavirus detection for cervical screening. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2019 doi: 10.1097/GCO.0000000000000542
- [10] Ghelardi A, Parazzini F, Martella F, Pieralli A, Bay P, Tonetti A, Svelato A, Bertacca G, Lombardi S, Joura EA, SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2+ *Gynecologic Oncology* 151 (2018) 229–234



Elementi chiave per il processo decisionale

Giovanna Elisa Calabrò, Elettra Carini, Paolo Bonanni, Rosa De Vincenzo, Alessandro Ghelardi, Michele Basile, Americo Cicchetti, Silvio Tafuri, Michele Conversano, Carlo Favaretti

Al fine di supportare il decisore nell'allocazione delle risorse, si ritiene utile sintetizzare in questo breve capitolo gli elementi principali emersi da questo rapporto di *Health Technology Assessment* (HTA).

INFEZIONE DA HPV E LESIONI HPV-CORRELATE

L'infezione da Papillomavirus Umano (HPV) è l'infezione sessualmente trasmessa più diffusa in entrambi i sessi [1]. Sebbene la maggior parte delle infezioni da HPV decorra in maniera transitoria e asintomatica, la persistenza dell'infezione può determinare l'insorgenza di lesioni benigne e maligne della cute e delle mucose [2, 3]. Il 60-90% delle infezioni, sia da genotipi oncogeni che non oncogeni, si risolve spontaneamente nell'arco di 1-2 anni dal contagio anche se il tasso di clearance mensile risulta essere più alto per i tipi non oncogeni [3]. L'infezione mostra un picco principale intorno ai 25 anni di età ed un secondo picco intorno ai 45 anni [2]. Il secondo picco di incidenza non è solo dovuto a slatentizzazione di infezioni persistenti di lunga durata ma, con ogni probabilità, anche a infezioni di nuova acquisizione [4]. Il box 1 riporta il *burden* clinico-epidemiologico delle lesioni HPV-correlate in Italia.

DATI DI EFFICACIA DELLA VACCINAZIONE ANTI-HPV NELLE DONNE TRATTATE PER LESIONI HPV-CORRELATE

Lo sviluppo di vaccini in grado di prevenire le infezioni da HPV, e di conseguenza l'evoluzione a lesioni precancerose, ha offerto la possibilità,

per la prima volta in oncologia, di intervenire nei soggetti sani con una vera e propria prevenzione primaria [2]. Allo stato attuale è noto che i maggiori benefici correlati alla vaccinazione anti-HPV sono legati all'adesione ai programmi universali nella fascia pre-adolescenziale (12enni). Tuttavia, si avverte la necessità di capire quali siano gli spazi di utilizzo ed i benefici della vaccinazione individuale in età adulta [2]. La vaccinazione anti-HPV può essere utilizzata, infatti, anche con lo scopo di prevenire le recidive nei pazienti precedentemente trattati per una patologia HPV-correlata e, in particolare, nelle donne già trattate per lesioni cervicali [15, 16, 19, 20, 21, 22]. Come dimostrato dallo studio SPERANZA [16], la vaccinazione anti-HPV in donne sottoposte a terapia chirurgica per lesioni cervicali CIN2+ riduce il rischio di malattia ricorrente nell'ordine dell'80%. I dati dello studio hanno sostenuto l'efficacia clinica della vaccinazione anti-HPV dopo il trattamento con LEEP nelle lesioni cervicali di alto grado e nel carcinoma cervicale inizialmente invasivo. Le conseguenze cliniche di questa strategia, quindi, possono influenzare la gestione post-trattamento delle malattie HPV-correlate. Ciò non implica un effetto terapeutico dei vaccini, ma ne sottolinea il ruolo adiuvante al trattamento chirurgico [16].

Il box 2 e il box 3 riportano, rispettivamente, un focus sulla vaccinazione anti-HPV in Italia e sulle principali evidenze di efficacia della vaccinazione nelle donne trattate per lesioni HPV-correlate.

VACCINAZIONE ANTI-HPV NELLE DONNE TRATTATE PER LESIONI HPV-CORRELATE: ANALISI DI BUDGET IMPACT

Il *burden* economico delle malattie HPV-correlate risulta rilevante. Infatti, le patologie

BOX 1

BURDEN CLINICO-EPIDEMIOLOGICO DELLE LESIONI HPV-CORRELATE IN ITALIA

- L'*International Agency for Research on Cancer* (IARC) nel 1995 ha inserito l'HPV tra gli agenti cancerogeni per l'uomo, potendo determinare tumori a livello di più distretti: la quasi totalità di quelli della cervice uterina e, inoltre, pene, vulva, vagina, ano e distretto testa-collo. Non tutti i genotipi di HPV sono riconosciuti quali oncogeni e tra questi si distinguono **genotipi ad alto rischio** (HR-HPV: tipi 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82) e **a basso rischio** (LR-HPV: tipo 6 e 11) [2]. Questi ultimi sono generalmente responsabili di lesioni proliferative benigne o di basso grado quali epidermodisplasia verruciforme a livello cutaneo oppure condilomi a livello della mucosa genitale, oppure papillomi nelle mucose respiratoria, orale e congiuntivale [3]. I tipi di HPV 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 e 58 sono coinvolti, a livello mondiale, nella patogenesi di circa il 90% di tumori e lesioni HPV-correlate [2]. In particolare, l'HPV 16 è il più comune nelle donne HPV positive di tutto il mondo [5].
- Quando l'infezione da HPV progredisce, può determinare l'insorgenza di lesioni benigne o maligne.** Nel primo caso si tratta di condilomi ano-genitali che colpiscono lo 0,1-0,2% della popolazione [4]. Tra le lesioni maligne si distinguono le lesioni precancerose - a carico della cervice uterina, CIN (*Cervical Intraepithelial Neoplasia*); a carico della vagina, VaIN (*Vaginal Intraepithelial Neoplasia*); a carico della vulva, VIN (*Vulvar Intraepithelial Neoplasia*); a carico dell'ano, AIN (*Anal Intraepithelial Neoplasia*); a carico del pene, PeIN (*Penile Intraepithelial Neoplasia*) - e quelle cancerose [4].
- In Italia, dati di letteratura, riferiti a donne di età compresa tra 17 e 70 anni, riportano una prevalenza di HPV compresa tra il 7% e il 16% [6]. La prevalenza di HPV aumenta in presenza di lesioni precancerose e in relazione alla gravità delle stesse. In Italia, la prevalenza di HPV nelle donne con reperti citologici anormali si attesta tra il 35,3% e l'88,8% [7].**
- Le VaIN colpiscono 0,2-2 donne su 100.000 all'anno, mentre le VIN sono più comuni (2,1 casi su 100.000 all'anno). Anche in questo caso, HPV 16 è il genotipo più frequentemente isolato e il rischio di progressione risulta più elevato rispetto alle CIN [3]. Le AIN sono rare, interessando meno dell'1% della popolazione generale senza ulteriori fattori di rischio [3]. Anche le lesioni a carico del pene sono molto rare, ma probabilmente in crescita [3].
- In Italia si stima un numero annuo di 21.308 casi di CIN1 [3]. Altri dati italiani indicano 6.982 casi di CIN2+, di cui 3.218 CIN2, 3.518 CIN3 e 245 AIS [8]. Responsabili di queste lesioni sono principalmente i genotipi HPV 16 e 18 [3]. Le CIN1 regrediscono nel 60% dei casi, nel 30% persistono, nel 10% progrediscono a CIN3 e nel 1% progrediscono all'invasione.** CIN2-3 presentano dei tassi di progressione a patologia tumorale invasiva di gran lunga superiori e per questo motivo il trattamento di CIN1 e CIN 2-3 è differente [9]. In particolare, si stima che l'1,6% delle CIN2-3 presentino rischio di evoluzione a tumore invasivo entro 10 anni; la probabilità aumenta se l'infezione è determinata da HPV 16 [10].
- La persistenza di HPV** è influenzata da età, genotipo, metodo di rilevazione del virus, trattamento ma in ogni caso l'HPV tende a diminuire con l'aumentare del tempo di follow up da un massimo di 27% a 3 mesi dal trattamento per poi passare al 21% a 6 mesi, 15% a 12 mesi e 10% a 24 mesi. La LEEP (Loop Electrosurgical Excision Procedure) e la conizzazione sembrano essere associate ad una minore possibilità di persistenza del virus (maggiore clearance dell'infezione) rispetto alla crioterapia [11]. **La ricorrenza di displasia si verifica nel 5-35% dopo trattamento conservativo [12]. Il tasso di persistenza o ricorrenza dopo LEEP è del 6-7%, e il 95% di questi casi è diagnosticato entro i 2 anni [13].**
- Uno studio italiano ha messo in evidenza come la ricorrenza non si associ in modo statisticamente significativo all'età o al grado di CIN ma sia frequentemente riscontrata in donne con infezione persistente da HPV [14]. Un altro studio, condotto in Italia, su gruppi di **donne che erano state trattate per patologie HPV-correlate** ha messo in luce come 12 delle 89 pazienti che non avevano ricevuto una dose di vaccino post-trattamento sono incorse di nuovo in malattia (di cui 4 lesioni cervicali squamose di alto grado), mentre delle vaccinate solo 3 su 89 ha avuto ricorrenza di malattia (risultate in tutti i casi in lesioni di basso grado) [15]. Un simile risultato è stato registrato anche nel corso di un altro studio italiano (progetto SPERANZA) nel quale la ricorrenza nei due gruppi di donne studiate è stata del 6,4% nel gruppo delle non vaccinate (HPV 16 è stato il genotipo più frequentemente riscontrato e in circa la metà dei casi vi è stata coinfezione) e dell'1,2% nel gruppo delle vaccinate [16].
- Secondo l'edizione del 2018 del volume Aiom-Airtum "I numeri del cancro in Italia", si stima che in Italia circa l'8,5% di tutti i tumori riconosca un'eziologia infettiva e quasi 5.000 casi/anno sono attribuiti ad infezioni croniche di ceppi oncogeni del virus HPV, in particolare i tumori della cervice uterina e una quota variabile di quelli di ano, vagina, vulva, pene, cavità orale, faringe e laringe. Tra questi, in particolare, il ruolo causale dell'HPV è riconosciuto nel 100% dei tumori della cervice uterina (2.400 nuovi casi stimati nel 2018, pari a quasi il 2% di tutti i tumori incidenti nelle donne) [17].
- Uno studio recente, seppur limitato all'assistenza ospedaliera, dimostra che le patologie HPV-correlate hanno un notevole impatto sul SSN [18].** Infatti, il carcinoma della cervice uterina e le neoplasie epiteliali cervicali severe (CIN3) determinano il 40% delle ospedalizzazioni (tasso di ospedalizzazione rispettivamente 15,6 e 17,6 per 100.000); a seguire i carcinomi del distretto testa-collo e del cavo oro-faringeo con il 24,5% dei casi (tasso di ospedalizzazione 16/100.000 nei maschi e 3,9/100.000 nelle femmine); quindi condilomi genitali con il 17,3% dei casi (tasso di ospedalizzazione 7,5/100.000 negli uomini e 8,52/100.000 nelle donne), carcinoma anale (8,1%), genitourinario (7,7%) e del pene (2,2%).

BOX 2

LA VACCINAZIONE ANTI-HPV IN ITALIA

- **I vaccini disponibili per la prevenzione delle infezioni da HPV sono [2]:** il vaccino bivalente (Cervarix) che protegge dai genotipi 16 e 18; il vaccino quadrivalente (Gardasil) che protegge dai genotipi HPV 6, 11, 16 e 18; il vaccino 9-valente (Gardasil 9) che, oltre ai tipi HPV 6, 11, 16, e 18, include i tipi 31, 33, 45, 52 e 58, cioè quelli a elevato rischio oncogeno più diffusi, in ordine di frequenza, dopo i tipi 16 e 18.
- **Oggi, il PNPV 2017-2019 raccomanda la vaccinazione anti-HPV [23]:** nel dodicesimo anno di vita per tutta la popolazione (femmine e maschi); nelle donne al 25° anno di età, anche utilizzando l'occasione opportuna della chiamata al primo screening per la citologia cervicale (Pap-test); nei soggetti a rischio per determinati comportamenti o condizioni (*Men who have Sex with Men* – MSM).
- I maggiori benefici dalla vaccinazione anti-HPV possono essere ottenuti dalla vaccinazione dei soggetti più giovani, prima dell'inizio dell'attività sessuale. Tuttavia, **anche la vaccinazione anti-HPV individuale in soggetti di età più adulta può portare specifici vantaggi [3]. Le donne adulte (25-45 anni) HPV-DNA negative possono ottenere benefici dalla vaccinazione anti-HPV:** l'efficacia dei vaccini bivalente e quadrivalente nelle donne fino a 45-50 anni di età è risultata elevata e paragonabile a quella riportata per le donne *naive per-protocol* più giovani [24, 25]. **Poiché i tumori nelle donne adulte sono attribuibili in una frazione maggiore ai tipi HPV 31, 33, 52 e 58, la vaccinazione con vaccino 9-valente può determinare ulteriori benefici specifici [3].** Le evidenze scientifiche dimostrano che le donne già infettate da un tipo HPV incluso nel vaccino possono comunque avere beneficio dalla vaccinazione, grazie alla protezione restante verso i tipi HPV da cui non sono state infettate [3]. Inoltre, l'immunizzazione anti-HPV conferisce nelle donne vaccinate una duratura risposta verso possibili infezioni successive dello stesso tipo HPV, diversamente da quanto accade con l'immunità naturale scaturita a seguito di un'infezione, dove negli anni può presentarsi una perdita dell'efficacia immunitaria [3].
- **Nonostante il vaccino abbia la massima efficacia se somministrato prima dell'esposizione al virus, anche le donne sessualmente attive possono beneficiare dall'immunizzazione anti-HPV.** In particolare, nelle donne già sessualmente attive non ancora infettate da tipi presenti nei vaccini, si otterrà il massimo beneficio dalla vaccinazione [3], mentre nelle altre il beneficio sarà sempre presente anche nei confronti di infezione avvenuta e superata in virtù di una pronta e rinnovata produzione anticorpale contro lo stesso antigene incontrato [26, 27].

HPV-correlate sono gravate da costi diretti - rappresentati dalla diagnostica di approfondimento (colposcopia, biopsie), dalle visite di controllo, dai trattamenti e dalle eventuali ospedalizzazioni - e costi indiretti - che si riferiscono alle giornate di lavoro perse dai pazienti e dai loro familiari e dal carico assistenziale - considerevoli [2]. In un recente studio, pubblicato su *The European Journal of Health Economics*, è stato stimato il *burden* economico delle patologie HPV-correlate in Italia, prendendone in considerazione i costi medici diretti, al fine di fornire dati associati all'onere attribuibile alle infezioni da HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58. Da questo studio si evince che, nel 2018, i costi diretti totali ammontavano, in Italia, a 542,7 milioni di euro all'anno, con un range di 346,7- 782,0 milioni di euro [28].

L'analisi economica riportata nel presente report, mira a stimare l'impatto, in termini di risorse sanitarie assorbite, determinato dall'estensione della vaccinazione anti-HPV, con vaccino 9-valente, alle pazienti con pregressa lesione HPV-correlata già clinicamente trattata. Per l'analisi è stata considerata la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

Il box 4 riporta i principali risultati ottenuti dall'analisi di budget impact condotta.

APPROCCIO ORGANIZZATIVO ALLA VACCINAZIONE DELLE PAZIENTI TRATTATE PER LESIONI HPV-CORRELATE

Da un punto di vista organizzativo, la strategia per l'offerta della vaccinazione alle donne trattate per lesioni HPV-correlate si colloca nel contesto generale della vaccinazione dei soggetti a rischio per condizione o patologia. Recenti studi sembrano evidenziare una buona inclinazione dei ginecologi a consigliare la vaccinazione anti-HPV [30] e questo è un fattore essenziale perché il medico, in questo contesto, esercita una autorità epistemica assolutamente determinante. Infatti il paziente si aspetta una indicazione sulla necessità o l'inopportunità della profilassi vaccinale, che sarà fondamentale nella scelta di vaccinarsi o no [31]. Gli studi evidenziano tuttavia che il livello di conoscenze e attitudini sulla pratica vaccinale dei ginecologi potrebbe non raggiungere gli standard richiesti per una somministrazione autonoma da parte degli stessi [32, 33]. Questo porta a considerare il ruolo del ginecologo come cruciale nell'indicare la vaccinazione, mentre induce a valutare, nella costruzione di un percorso diagnostico terapeutico, la presenza di un "esperto vaccinologo" che possa

BOX 3

PRINCIPALI EVIDENZE RELATIVE ALL'EFFICACIA DELLA VACCINAZIONE ANTI-HPV NELLE DONNE TRATTATE PER LESIONI HPV-CORRELATE (TABELLA 1 - CAPITOLO 3)

- **Diversi studi [15, 16, 19, 20, 21, 22]** rivolti ad indagare il potenziale ruolo del vaccino anti-HPV nella riduzione del tasso di recidiva nelle donne trattate per lesioni HPV-correlate mostrano potenziali benefici della vaccinazione nel prevenire nuove infezioni e ipotizzano un ruolo preventivo del vaccino nel meccanismo di riattivazione virale in queste pazienti.
- **Joura et al. [19]** hanno dimostrato che la vaccinazione anti-HPV con vaccino quadrivalente si associa ad un'importante riduzione del tasso di recidive delle lesioni cervicali di alto grado nelle donne precedentemente trattate per malattia HPV-correlata.
- **Lo studio di Kang et al. [20]** è stato in grado di dimostrare l'efficacia, statisticamente significativa ($p < 0,01$), della vaccinazione anti-HPV con il vaccino quadrivalente, post-trattamento (LEEP), nel prevenire la recidiva di malattia CIN2-3 in pazienti di età compresa tra i 20 e i 45 anni di età.
- **Garland SM et al. [21]** hanno valutato l'efficacia del vaccino bivalente anti-HPV nella prevenzione delle malattie HPV-correlate, dopo intervento chirurgico per lesioni cervicali associate all'infezione del virus. Dai risultati dello studio è emerso che le donne sottoposte a terapia chirurgica per lesioni cervicali HPV-correlate, dopo la vaccinazione anti-HPV con vaccino bivalente, possono continuare a beneficiare della protezione del vaccino, con un rischio ridotto di sviluppare una lesione CIN2+ successiva.
- **Nello studio di Hildesheim A et al. [22]** è stato dimostrato che non vi sono differenze nei tassi di clearance virale o di progressione tra le donne infette al momento della vaccinazione. È stata, inoltre, riportata evidenza di una riduzione dei tassi di infezioni e/o malattia post-LEEP dopo la vaccinazione soltanto nei confronti di infezioni de novo, ossia donne esposte a nuove infezioni da HPV dopo il trattamento.
- Nel 2018 è stato pubblicato **un lavoro di Pieralli et al. [15]** finalizzato alla valutazione dell'efficacia della vaccinazione anti-HPV con vaccino quadrivalente, nel ridurre la recidiva di malattia in donne di età inferiore a 45 anni, già trattate per lesioni HPV-correlate. I risultati presentati confermano i benefici della vaccinazione anti-HPV dopo il trattamento per malattia correlata all'HPV; infatti, il tasso di recidiva è risultato più alto nel gruppo non vaccinato rispetto al gruppo vaccinato durante il periodo di follow-up (13,5% vs 3,4%; $p < 0,05$). Inoltre, il vaccino quadrivalente anti-HPV è risultato efficace nel ridurre le anomalie nei Pap test. I risultati di questo studio suggeriscono che le implicazioni della vaccinazione post-trattamento sono molto importanti in quanto possono influenzare la gestione post-trattamento delle malattie HPV-correlate.
- **Ulteriori dati a supporto della riduzione del rischio di recidiva di malattia mediante vaccinazione anti-HPV nelle donne trattate per lesioni HPV-correlate sono state pubblicate nel 2018 con i risultati del progetto SPERANZA [21]**, studio italiano condotto con l'obiettivo principale di verificare l'efficacia clinica della vaccinazione anti-HPV dopo trattamento chirurgico (LEEP), in donne con neoplasia intraepiteliale cervicale di alto grado e carcinoma cervicale microinvasivo. Nella popolazione in studio, la recidiva di malattia è stata osservata nel 6,4% del gruppo Non Vaccinato (NV) e nel 1,2% nel gruppo Vaccinato (V). La vaccinazione è stata associata ad un rischio significativamente ridotto di successiva CIN ad alto grado HPV-correlata, dopo chirurgia cervicale pari all'81,2%. Nel gruppo NV, i tipi di HPV identificati erano 11,16,18,31,33,45,53,82. Il tipo HPV più frequentemente osservato nel gruppo NV era l'HPV16, identificato nel 63,6% delle recidive. Nel gruppo V sono stati rilevati solo 2 casi di recidive e sono stati associati, rispettivamente, ai virus HPV 33 e 82 (genotipi del virus non presenti nel vaccino quadrivalente).

rassicurare la donna, da un punto di vista più tecnico, sul profilo di sicurezza e sull'efficacia della vaccinazione da somministrare.

Non sono disponibili in letteratura studi sul modello organizzativo della vaccinazione in ospedale delle donne trattate per lesioni HPV-correlate. Tuttavia, lo studio SPERANZA illustra un possibile modello di azione, che prevede il reclutamento da parte del ginecologo, un'attività di counselling al momento del ritiro del referto istologico completamente gratuita, la somministrazione del vaccino e il follow-up. L'adesione finale al protocollo (66,8% dei soggetti reclutati) evidenzia una buona sostenibilità del modello [16].

Il dato deludente di compliance alla vaccinazione anti-HPV, registrato nella

popolazione generale in Italia - nella coorte 2005 la copertura vaccinale raggiunta è inferiore al 50% [34] -, pone l'urgenza di elaborare modelli alternativi di offerta di questa vaccinazione.

In un momento storico caratterizzato dalla necessità dell'efficientamento, la sostenibilità di un modello organizzativo che preveda la vaccinazione gratuita in ospedale, con stretto raccordo tra specialista di branca e medico vaccinologo, passa dalla possibilità di concentrare in un'unica "hospital vaccination clinic" diversi percorsi diagnostico-terapeutici che prevedano la vaccinazione dei soggetti a rischio per patologie o condizioni speciali.

In Italia, una strategia di offerta della vaccinazione anti-HPV nelle donne

BOX 4

PRINCIPALI RISULTATI OTTENUTI DALL'ANALISI DI BUDGET IMPACT RELATIVA ALL'ESTENSIONE, NEL CONTESTO DI CURA ITALIANO, DELLA VACCINAZIONE ANTI-HPV, CON VACCINO 9-VALENTE, ALLE PAZIENTI TRATTATE PER LESIONI HPV-CORRELATE

- **Il target di pazienti iniziali, individuato mediante analisi di letteratura, è pari a 13.423 donne affette da patologie HPV-correlate** quali le CIN (in particolare CIN1 persistenti, CIN2 e CIN3). Il costo unitario del vaccino inserito nel modello è pari a € 63,00/dose. La strategia considerata nel modello prevede la somministrazione di tre dosi di vaccino. In accordo con lo studio SPERANZA [16], è stata considerata la probabilità di recidiva nelle donne trattate per lesione HPV-correlata e sottoposte o meno a vaccinazione con il vaccino quadrivalente. Si è altresì assunta una copertura vaccinale pari al 95%.
- **I risultati dell'analisi sono espressi in termini di differenziale di assorbimento delle risorse dato dal confronto tra due scenari alternativi:** uno scenario che non prevede la vaccinazione post-trattamento e che considera le donne che andranno incontro a nuova recidiva con una probabilità pari al 6,4% [16]; uno scenario che prevede la vaccinazione post-trattamento e che considera le donne che, beneficiando dell'efficacia del vaccino, andranno incontro a nuova recidiva con una probabilità pari all'1,2% [16].
- Per la gestione delle lesioni HPV-correlate sono stati considerati una serie di trattamenti con frequenze e percentuali d'uso diverse a seconda della gravità della lesione stessa. Per la stima del costo medio associato alla gestione di ciascun tipo di lesione si è fatto riferimento al Tariffario delle Prestazioni Specialistiche Ambulatoriali. All'erogazione dei trattamenti per la gestione delle lesioni è stato, inoltre, associato il costo del DRG 364 per il *day hospital* e pari a € 1.019. È stata assunta - sulla base della *expert opinion* - una frequenza annuale pari a due follow-up (uno ogni sei mesi) per le donne a seguito del trattamento e calcolata la spesa degli esami previsti: pap-test, HPV-test e colposcopia, indipendentemente dalla gravità della lesione, per un costo annuale medio stimato pari a € 207. È stato anche assunto che, a partire dal terzo anno successivo al trattamento, il numero di pap-test, HPV-test e colposcopie si riduce ad uno all'anno.
- Al fine di determinare l'impatto complessivo anche in termini di variazione del numero di casi di gravidanze pretermine nella popolazione di riferimento, il modello ha preso in considerazione le fasce di popolazione in età fertile nonché il tasso di fertilità in ciascuna fascia considerata. L'analisi ha portato alla determinazione di 341 casi di gravidanza.

Per quanto riguarda i costi relativi alla gestione e al follow-up successivo alla dimissione del paziente pediatrico nato prematuramente, è stato considerato lo studio condotto da Cavallo et al. [29] che prende in considerazione i costi diretti sostenuti dal SSN nonché i costi *out-of-pocket* sostenuti dal paziente e le perdite di produttività considerati nei seguenti periodi: dalla nascita alla dimissione; dalla dimissione ai 6 mesi successivi; dai 6 mesi post- dimissione in poi. Tali costi, riferiti all'anno 2015 sono stati aggiornati utilizzando l'indice ISTAT dell'1,01. Alla gestione di ciascun parto pretermine è stato associato un costo di gestione pari a € 32.784,60. A tali costi sono stati associati tassi di insorgenza delle complicazioni considerate incrementati del 20% per rispecchiare l'aumentato rischio di andare incontro ad una gravidanza pretermine in donne affette da lesione HPV-correlata

- **I risultati riportati nel modello dimostrano che l'estensione della vaccinazione anti-HPV, con il vaccino 9-valente, alle donne con pregressa lesione HPV-correlata comporterebbe una significativa riduzione dei costi generali di gestione delle pazienti dal secondo anno di analisi, pari a €419.678,52. Il risparmio complessivo nel periodo di analisi risulta essere pari a €108.373,62.**

In particolare, dal confronto tra le risorse assorbite nei due scenari, si evince come il differenziale maggiore si riscontri proprio al secondo anno di analisi, anno in cui le risorse assorbite passano da € 543.713,06 dello scenario senza vaccinazione a € 124.034,54 dello scenario con vaccinazione, ed è principalmente dovuto al minor numero di recidive nonché al ridotto numero di parti prematuri che si riscontrano nello scenario con vaccinazione.

- **Il risultato dell'analisi economica è da ritenersi conservativo in quanto basato sul tasso di recidiva post-vaccino dello studio di Ghelardi et al. [16]e relativo al vaccino anti-HPV quadrivalente, dal momento che non è ad oggi disponibile un dato di efficacia da letteratura scientifica associabile al vaccino 9-valente oggetto della presente analisi.** Dallo studio SPERANZA [16] si evince che le recidive a cui erano andate incontro le pazienti trattate per lesioni HPV-correlate e successivamente sottoposte alla vaccinazione anti-HPV, erano state causate da infezioni da HPV 82 e 33. Dal momento che il vaccino 9-valente immunizza anche dalle infezioni dovute ad HPV 33, è lecito supporre che il tasso di recidiva post- somministrazione di tale vaccino sia inferiore all'1,2% assunto nella presente analisi.

trattate per lesioni HPV-correlate è stata sperimentata anche nella Regione Puglia. La stessa prevede un protocollo condiviso per le vaccinazioni delle donne in età fertile, tra tutti i professionisti sanitari - Ginecologi, Medici di Medicina Generale (MMG), Medici Igienisti, Ostetriche, Infermieri, Assistenti Sanitari - che sono presenti sul territorio e che promuovono

la salute femminile. Sulla base dei buoni rapporti istituzionali e informali instaurati con i Reparti di Ginecologia ed Ostetricia e con i Consultori, il Dipartimento di Prevenzione coinvolge, ogni anno, il personale medico ed ostetrico impegnato nello screening, in incontri informativi sulle vaccinazioni per le donne in età fertile - con particolare riguardo

alla modalità di offerta attiva e gratuita della vaccinazione anti-HPV e ai risultati raggiunti. In queste riunioni è stata approvata anche la lettera di chiamata attiva prevista per lo screening cervicale e per la vaccinazione anti-HPV (solo per le donne non ancora vaccinate) e il materiale informativo della campagna da distribuire in occasione degli esami diagnostici e degli incontri divulgativi. Attraverso tali percorsi condivisi sono previsti incontri con le donne nei diversi contesti di vita e di lavoro.

Tale strategia, che si è dimostrata di indubbia efficacia nell'incrementare le coperture anche nelle donne adulte, è di fondamentale importanza anche per implementare la vaccinazione nel post-trattamento delle lesioni HPV-correlate. Infatti le emergenti e sempre più consolidate evidenze secondo cui l'introduzione della vaccinazione anti-HPV durante il follow-up post-trattamento per le patologie HPV-correlate riduce il rischio di recidiva impongono un adeguamento dell'approccio strategico della sanità pubblica [16].

Il box 5 riporta l'esperienza della ASL

Taranto nella sperimentazione di una strategia di offerta della vaccinazione anti-HPV nella popolazione target oggetto di approfondimento.

RACCOMANDAZIONI

Recenti studi hanno dimostrato che la vaccinazione anti-HPV è in grado di ridurre il rischio di recidive in donne sottoposte a chirurgia per lesioni HPV-correlate. È quindi ragionevole discutere sui potenziali benefici della vaccinazione in questo specifico target di pazienti. Come dimostrato dallo studio SPERANZA [16], la vaccinazione anti-HPV in donne sottoposte a terapia chirurgica per lesioni cervicali CIN2+ riduce il rischio di malattia ricorrente nell'ordine dell'80%. I dati dello studio hanno sostenuto l'efficacia clinica della vaccinazione anti-HPV dopo il trattamento con LEEP nelle lesioni cervicali di alto grado e nel carcinoma cervicale inizialmente invasivo. Le conseguenze cliniche di questa strategia, quindi, possono influenzare la gestione post-

BOX 5

STRATEGIE DI OFFERTA VACCINALE NELLA REGIONE PUGLIA: L'ESPERIENZA DELLA ASL TARANTO

- **In Italia non esiste un modello organizzativo che preveda una strategia vaccinale per le donne trattate per lesioni HPV-correlate. Un possibile modello organizzativo è quello adottato nella ASL di Taranto e in altre realtà pugliesi, che prevede che le donne siano invitate alla vaccinazione anti-HPV con prescrizione da parte del ginecologo e l'inserimento in sedute vaccinali dedicate presso l'ambulatorio vaccinale che prevedano il counselling e l'esecuzione della vaccinazione stessa.**
- I Ginecologi impegnati nel trattamento delle lesioni HPV-correlate possono fornire, previo consenso, agli Operatori Sanitari dei centri vaccinali coinvolti, gli elenchi anagrafici delle donne trattate, in modo da poter prevedere un recall in caso di mancato appuntamento.

Gli incontri vaccinali dedicati prevedono quindi l'organizzazione di opportuni incontri di *counselling* vaccinale HPV, ai quali sono invitate le donne, sensibilizzate dalla loro storia personale, che accettano l'opportunità di vaccinarsi se adeguatamente informate. Nel corso di tali incontri di *counselling* vaccinale occorre distribuire il materiale informativo in forma cartacea e i moduli di consenso informato propedeutici alla vaccinazione; inoltre, vengono fissate le date delle sedute vaccinali successive in modo da poter garantire un accesso facilitato e programmato per questo target di utenti.

La somministrazione della prima dose è programmata entro 10 giorni dalla diagnosi e dal trattamento da parte del ginecologo, mentre le sedute vaccinali successive sono programmate secondo lo schema 0, 2, 6 mesi. Per le donne che sfuggono alla vaccinazione, per assenza, rifiuto o a causa di controindicazioni temporanee alla vaccinazione, è prevista la possibilità di recupero ambulatoriale secondo appuntamento dedicato.

La responsabilità delle sedute vaccinali è affidata ad un team multiprofessionale formato da un Medico Specialista in Igiene e Medicina Preventiva e da un'Assistente Sanitario/Infermiere Professionale, che si occupano rispettivamente delle attività di necessaria informazione e somministrazione dei vaccini. Le pratiche di vaccinazione ambulatoriale rispondono a requisiti conformi ai migliori standard di sicurezza: il Team Vaccinale, infatti, rispetta un tempo minimo di osservazione successivo alla somministrazione di 20', ed è obbligatoriamente in possesso di certificazioni BLS-D aggiornate, nonché di un kit di presidi di primo soccorso per il trattamento delle emergenze.

- **La vaccinazione delle donne trattate si inserisce in una strategia multicomponente di contrasto delle patologie HPV-correlate.** Il successo delle campagne vaccinali, dunque, non può prescindere da altre azioni di sostegno delle coperture vaccinali, quali campagne informative sul tema delle prevenzioni delle malattie sessualmente trasmesse (MST), interventi sinergici con i Professionisti Sanitari (Ginecologi, MMG, Ostetriche, Infermieri, Assistenti Sanitari), chiamata attiva per il catch-up in tutte le coorti oggetto di offerta (in particolare dai 25 ai 30 anni), costante monitoraggio delle attività svolte attraverso l'anagrafe vaccinale informatizzata.

trattamento delle malattie HPV-correlate. Ciò non implica un effetto terapeutico dei vaccini, ma ne sottolinea il ruolo adiuvante al trattamento chirurgico [16]. Pertanto, le donne devono essere informate che la vaccinazione non tratterà le aree già esistenti di infezione o la malattia associata al virus, né preverrà tutte le future infezioni da HPV e che pertanto l'adesione al follow-up e lo screening futuro rimangono importanti. Altrettanto importante, alla luce di questi dati, è informare le pazienti di questa opzione, offrendo la possibilità di vaccinarsi, impattando sulla probabilità di recidiva, evitando il verificarsi di una mancata opportunità offerta alla donna.

Da un punto di vista della salute pubblica, la vaccinazione anti-HPV rappresenta una fondamentale strategia di prevenzione primaria del tumore della cervice e di numerose altre lesioni HPV-correlate, giustificando le risorse destinate al raggiungimento di un grado di copertura elevato di precise coorti di popolazione, ivi compresa quella delle donne trattate per pregresse lesioni HPV-correlate e, comunque, a rischio di sviluppare nuove infezioni e recidive post-trattamento [35]. Questa popolazione "speciale" di donne potrebbe beneficiare di un'estensione della raccomandazione alla vaccinazione anti-HPV.

L'insorgenza di lesioni HPV-correlate, inoltre, si correla con un maggior rischio di parti pretermine a loro volta associati ad una gestione complessa del neonato prematuro che comporta pesanti aggravati dal punto di vista dell'assorbimento delle risorse destinate al SSN, un importante impegno economico per le famiglie e una considerevole perdita di produttività per la società.

In un contesto come quello attuale, caratterizzato da realtà sanitarie con risorse disponibili limitate, risulta imperativa la determinazione e la realizzazione di soluzioni che consentano un abbattimento delle spese di gestione del fabbisogno di salute, a parità di *outcome* raggiungibile per il paziente.

Dall'analisi economica effettuata è stato possibile calcolare il risparmio ottenibile in caso di estensione della raccomandazione alla vaccinazione anti-HPV, con vaccino 9-valente, anche alle pazienti trattate per pregressa lesione HPV-correlata. Tale estensione comporterebbe, infatti, una minore spesa per il SSN pari a €108.373,62 nell'intervallo temporale considerato (5 anni), dovuta alla ridotta insorgenza di lesioni HPV-correlate a

seguito della vaccinazione nonché alla minore insorgenza di parti pretermine dovuti alla lesione da HPV. Tale risultato è da ritenersi, comunque, conservativo in quanto basato sul tasso di recidiva post-vaccinazione dello studio di Ghelardi et al. (2018) [16] e relativo al vaccino anti-HPV quadrivalente, dal momento che non è ad oggi disponibile un dato di efficacia da letteratura scientifica associabile al vaccino 9-valente.

Alla luce di tali risultati è possibile affermare come sia auspicabile un incremento dell'utilizzo della vaccinazione anti-HPV, con vaccino 9-valente, anche nelle donne trattate per lesioni HPV-correlate, nonché un incremento nel tasso di utilizzo di tale strategia vaccinale nel contesto di prevenzione Italiano.

In Italia non esiste un modello organizzativo che preveda una strategia vaccinale per le donne trattate per lesioni HPV-correlate; altresì, tale modalità preventiva non risulta ancora prevista nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA). Anche alla luce di alcune esperienze che si vedono delineare in alcune realtà italiane si potrebbe tracciare un percorso che preveda una strategia condivisa tra la rete dei professionisti e che ponga al centro la donna trattata.

Non sono disponibili in letteratura studi sul modello organizzativo della vaccinazione in ospedale delle donne trattate per lesioni HPV-correlate. Tuttavia, proprio lo studio SPERANZA illustra un possibile modello di azione, che prevede il reclutamento da parte del ginecologo, un'attività di counselling al momento del ritiro del referto istologico completamente gratuita, la somministrazione del vaccino e il follow-up. L'adesione finale al protocollo evidenzia una buona sostenibilità del modello [16].

Un possibile modello organizzativo è quello adottato nella ASL di Taranto e in altre realtà pugliesi, che prevede che le donne siano invitate alla vaccinazione anti-HPV con prescrizione da parte del ginecologo e l'inserimento in sedute vaccinali dedicate presso l'ambulatorio vaccinale che prevedano il *counselling* e l'esecuzione della vaccinazione stessa. L'esperienza della Regione Puglia suggerisce che il *network* tra sanità pubblica e rete dei ginecologi ospedalieri e territoriali, è determinante per l'integrazione di tutti gli attori coinvolti e delle possibili azioni di promozione della salute e prevenzione secondaria nelle donne che eseguono screening.

La convergenza delle diverse dimensioni di intervento in ambito ospedaliero e

territoriale, da quella organizzativa a quella tecnico-professionale e comunicativa, se improntate a criteri di qualità e al continuo monitoraggio nell'ottica del miglioramento, può restituire indicazioni interessanti sulla strada del raggiungimento di obiettivi di salute ottimali. L'applicazione su larga scala del modello organizzativo proposto in contesti

differenti può consolidare queste evidenze, al fine di un'adozione estensiva di strategie di coinvolgimento attivo delle donne in un contesto organizzativo che può prevedere un percorso diagnostico terapeutico assistenziale delle donne trattate per lesioni da HPV che preveda anche la vaccinazione nell'ambito delle attività di prevenzione delle recidive.

Bibliografia

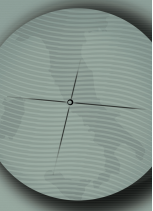
- [1] Donahue KL, et al. Human papillomavirus vaccine initiation among 9-13-yearold in the United States. *Prev Med Rep* 2015; 2:892898
- [2] Bonanni P, Boselli F, Cristoforoni P, Costa S, De Vincenzo R, Ghelardi A, Mariani L, Origoni M, Piccoli R, Stigliano CM, Viglino S. HPV: Evidenze e nuove prospettive. *Rivista di ostetricia ginecologia pratica e medicina perinatale*. 2016;31(1)
- [3] Favaretti C, Kheiraoui F, de Waure C, Poscia A, Sacchini D, De Vincenzo R, Bechini A, Boccalini S, Bonanni P, Zanella B, Conversano M, Battista T, Giorgino A, Russo C, Desiante F, Ferro A, Mennini FS, Marcellusi A, Baio G, Nardi S, Squillace A. Il vaccino anti-HPV 9-valente: report di Health Technology Assessment (HTA). *QIIPH*, 2017;6(5)
- [4] Baussano I, Franceschi S, Gillio-Tos A, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, De Lillo M, Del Mistro A, De Marco L, Naldoni C, Pierotti P, Schincaglia P, Segnan N, Zorzi M, Giorgi-Rossi P, Ronco G. Difference in overall and age-specific prevalence of high-risk human papillomavirus infection in Italy: evidence from NTCC trial. *BMC Infect Dis*. 2013 May 24; 13:238
- [5] Veldhuijzen NJ, Berkhof J, Gillio-Tos A, De Marco L, Carozzi F, Del Mistro A, Snijders PJ, Meijer CJ, Ronco G. The age distribution of type-specific high-risk human papillomavirus incidence in two population-based screening trials. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015 Jan;24(1):111-8
- [6] Ciofi degli Atti M, Donati S, Filia L. Epicentro, *Bollettino Epidemiologico Nazionale*. Gennaio 2007. Disponibile online: <http://www.epicentro.iss.it/ben/2007/gennaio/3.asp>
- [7] Meloni A, Pilia R, Usai A, Masia G, Caredda V, Coppola RC. Prevalence and molecular epidemiology of human papillomavirus Infection in Italian women with cervical cytological abnormalities. *J Public Health Res* 2014;3(1):157
- [8] Giorgi Rossi P, Ricciardi A, Cohet C, et al. Epidemiology and costs of cervical cancer screening and cervical dysplasia in Italy. *BMC Public Health* 2009; 9:71
- [9] Byun JM, Jeong DH, Kim YN, Jung EJ, Lee KB, Sung MS, Kim KT. Persistent HPV-16 infection leads to recurrence of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Dec;97(51):e13606
- [10] Vink MA, Bogaards JA, van Kemenade FJ, de Melker HE, Meijer CJ, Berkhof J. Clinical progression of high-grade cervical intraepithelial neoplasia: estimating the time to preclinical cervical cancer from doubly censored national registry data. *Am J Epidemiol*. 2013 Oct 1;178(7):1161-9
- [11] Hoffman SR, Le T, Lockhart A, Sanusi A, Dal Santo L, Davis M, McKinney DA, Brown M, Poole C, Willame C, Smith JS. Patterns of persistent HPV infection after treatment for cervical intraepithelial neoplasia (CIN): A systematic review. *Int J Cancer*. 2017 Jul 1;141(1):8-23
- [12] Nagai Y, Maehama T, Asato T, Kanazawa K. Persistence of human papillomavirus infection after therapeutic conization for CIN 3: is it an alarm for disease recurrence? *Gynecol Oncol*. 2000 Nov;79(2):294-9
- [13] Jung Mi Byun, Dae Hoon Jeong, Young Nam Kim et al. Persistent HPV-16 infection leads to recurrence of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Medicine (2018)* 97:51(e13606)
- [14] Cecchini S, Carozzi F, Confortini M, Zappa M, Ciatto S. Persistent human papilloma virus infection as an indicator of risk of recurrence of high-grade cervical intraepithelial neoplasia treated by the loop electrosurgical excision procedure. *Tumori*. 2004 Mar-Apr;90(2):225-8
- [15] Pieralli A, Bianchi C, Auzzi N, Fallani MG, Bussani C, Fambrini M, Cariti G, Scarselli G, Petraglia F, Ghelardi A. Indication of prophylactic vaccines as a tool for secondary prevention in HPVlinked disease. *Archives of Gynecology and Obstetrics (2018)* 298:1205-1210

- [16] Ghelardi A, Parazzini F, Martella F, Pieralli A, Bay P, Tonetti A, Svelato A, Bertacca G, Lombardi S, Joura EA. SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2+. *Gynecologic Oncology* 151 (2018) 229–234
- [17] Aiom-Airtum. I numeri del cancro in Italia. Edizione 2018
- [18] P Kuhdari, S Previato M Giordani, P Biavati, S Ferretti, G Gabutti. The burden of HPV-related diseases in Italy, 2001–12. *Journal of Public Health*, Volume 39, Issue 4, 1 December 2017, Pages 730–737
- [19] Joura EA, Garland SM, Paavonen J, FUTURE I and II Study Group et al (2012) Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ* 344: e1401
- [20] Kang WD, Choi HS, Kim SM (2013) Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)? *Gynecol Oncol* 130(2):264–268
- [21] Garland SM, Paavonen J, Jaisamrarn U, HPV PATRICIA Study Group et al (2016) Prior human papillomavirus-16/18 AS04adjuvanted vaccination prevents recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after definitive surgical therapy: Posthoc analysis from a randomized controlled trial. *Int J Cancer* 139(12):2812–2826
- [22] Allan Hildesheim, Paula Gonzalez, Aimee R. Kreimer, Sholom Wacholder, John Schussler, Ana C. Rodriguez, Carolina Porras, Mark Schiffman, Mary Sidawy, John T. Schiller, Douglas R. Lowy, and Mr. Rolando Herrero for the Costa Rica HPV Vaccine Trial (CVT) G. Impact of human papillomavirus (HPV) 16 and 18 vaccination on prevalent infections and rates of cervical lesions after excisional treatment. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 August; 215(2): 212.e1–212.e15
- [23] Ministero della Salute. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale PNPV 2017-2019. 17 gennaio 2017. Disponibile online: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf
- [24] Skinner SR, Szarewski A, Romanowski B, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 4-year interim follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *Lancet* 2014;384(9961):2213-27
- [25] Muñoz N, Manalastas R Jr, Pitisuttithum, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24–45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009; 373:1949-57
- [26] Villa LL, Ault K, Giuliano AR, Costa RLR, Petta CA, Andrade RP, et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18. *Vaccine* 2006; 24:5571-83
- [27] Olsson S-E, Villa LL, Costa R, Petta C, Andrade R, Malm C, et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like-particle vaccine. *Vaccine* 2007; 25:4931-9
- [28] F. S. Mennini, Gianluca Fabiano, G. Favato, P. Sciattella, P. Bonanni, C. Pinto, A. Marcellusi. Economic burden of HPV9-related diseases: a real-world cost analysis from Italy. *The European Journal of Health Economics.* March 2019
- [29] Cavallo, M. C., Gugiatti, A., Fattore, G., Gerzeli, S., Barbieri, D., & Zanini, R. (2015). Cost of care and social consequences of very low birth weight infants without premature-related morbidities in Italy. *Italian journal of pediatrics*, 41(1), 59;
- [30] Stamenkovic Z, Matejic B, Djikanovic B, Zaric M. Gynecologists' Knowledge, Attitudes, and Intentions Toward Human Papillomavirus Vaccination in Serbia. *J Low Genit Tract Dis.* 2017 Jan;21(1):9-11.
- [31] Bar-Tal Y, Stasiuk K, Maksymiuk RA. Patients' perceptions of physicians' epistemic authority when recommending flu inoculation. *Health Psychol.* 2013 Jun;32(6):706-9.
- [32] Mazzadi A, Paolino M, Arrossi S. [HPV vaccine acceptability and knowledge among gynecologists in Argentina]. *Salud Publica Mex.* 2012 Oct;54(5):515-22.
- [33] Lataifeh I, Obeidat N, Al-Mehaisen L, Khriesat W, Tadros R, Khader Y, Al-Sukhun S. A survey of Jordanian obstetricians and gynecologists' knowledge and attitudes toward human papillomavirus infection and vaccination. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2014;35(4):429-32.
- [34] Epicentro. Vaccini e vaccinazioni. Copertura vaccinale in Italia. Papillomavirus (HPV). Disponibile on line su https://www.epicentro.iss.it/vaccini/dati_Ita#hpv
- [35] Mario G. Sideri, Roberto Piccoli, Paolo M. Cristoforoni, Carlo M. Stigliano, Fabio Parazzini, Sarah Igidbashian, Nadia Caroppo Venturini, Alessandro Ghelardi. Principi e raccomandazioni

per la gestione delle donne già trattate per lesioni
genitali HPV-correlate. Raccomandazioni AOGOI.

Settembre 2014. Disponibile online: <https://www.aogoi.it/linee-guida/raccomandazioni-aogoi/>





APPENDICE I

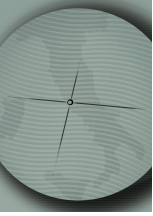
Strategia di ricerca

DATABASE	KEYWORDS/STRINGA DI RICERCA	FILTRI
Pubmed	((("papillomavirus vaccines"[MeSH Terms] OR ("papillomavirus"[All Fields] AND "vaccines"[All Fields]) OR "papillomavirus vaccines"[All Fields]) OR ((HPV[All Fields] OR ("papillomaviridae"[MeSH Terms] OR "papillomaviridae"[All Fields])) AND (("vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccination"[All Fields]) OR ("immunisation"[All Fields] OR "vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccination"[All Fields] OR "immunization"[All Fields] OR "immunization"[MeSH Terms]))) AND (((("aftercare"[MeSH Terms] OR "aftercare"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) OR ("aftercare"[MeSH Terms] OR "aftercare"[All Fields] OR ("after"[All Fields] AND "treatment"[All Fields]) OR "after treatment"[All Fields])) AND ((HPV[All Fields] OR ("papillomaviridae"[MeSH Terms] OR "papillomaviridae"[All Fields])) AND ((related[All Fields] OR Linked[All Fields]) AND ("disease"[MeSH Terms] OR "disease"[All Fields])))	Language: English Field: Title/Abstract Publication date from 2006/01/01 to 2018/12/31
Scopus	(TITLE-ABS-KEY (papillomavirus OR HPV) AND TITLE-ABS-KEY (vaccines OR vaccination) AND TITLE-ABS-KEY ("cervical disease" OR "cervical lesions") AND TITLE-ABS-KEY ("After Care" OR "After Treatment" OR "Post Treatment")) AND PUBYEAR > 2005	Language: English Field: Title/Abstract PUBYEAR > 2005
CRD	(Papillomavirus Vaccines) [MeSH TERMS] AND ((HPV Related Disease) OR (HPV Linked Disease))	N. A.
GIN	Human Papillomavirus	N. A.
ClinicalTrials.gov	Vaccination Treated HPV disease	N.A.

APPENDICE II

Conceptual framework: Da Core Model Eunethhta 3.0

Domain	Topic	Assessment ID	Issue
Health Problem and Current Use of the Technology (CUR)	Target Population	A0007	What is the target population in this assessment?
	Target Population	A0023	How many people belong to the target population?
	Target Condition	A0002	What is the disease or health condition in the scope of this assessment?
	Target Condition	A0003	What are the known risk factors for the disease or health condition?
	Target Condition	A0004	What is the natural course of the disease or health condition?
	Target Condition	A0005	What are the symptoms and the burden of disease or health condition for the patient?
	Target Condition	A0009	What aspects of the consequences / burden of disease are targeted by the technology?
	Current Management of the Condition	A0018	What are the other typical or common alternatives to the current technology?
	Current Management of the Condition	A0024	How is the disease or health condition currently diagnosed according to published guidelines and in practice?
	Current Management of the Condition	A0025	How is the disease or health condition currently managed according to published guidelines and in practice?
	Utilisation	A0001	For which health conditions and populations, and for what purposes is the technology used?
Clinical Effectiveness (EFF)	Mortality	D0001	What is the expected beneficial effect of the technology on mortality?
	Morbidity	D0005	How does the technology affect symptoms and findings (severity, frequency) of the disease or health condition?
	Morbidity	D0006	How does the technology affect progression (or recurrence) of the disease or health condition?
	Health-related Quality of life	D0012	What is the effect of the technology on generic health-related quality of life?
	Patient satisfaction	D0017	Were patients satisfied with the technology?
	Benefit-harm balance	D0029	What are the overall benefits and harms of the technology in health outcomes?



Domain	Topic	Assessment ID	Issue
Costs and economic evaluation (ECO)	Resource utilisation	E0001	What types of resources are used when delivering the assessed technology and its comparators (resource-use identification)?
	Resource utilisation	E0002	What amounts of resources are used when delivering the assessed technology and its comparators (resource-use measurement)?
	Resource utilisation	E0009	What were the measured and/or estimated costs of the assessed technology and its comparator(s) (resource-use valuation)?
	Resource utilisation	D0023	How does the technology modify the need for other technologies and use of resources?
	Resource utilisation	G0007	What are the likely budget impacts of implementing the technologies being compared?
	Measurement and estimation of outcomes	E0005	What is (are) the measured and/or estimated health-related outcome(s) of the assessed technology and its comparator(s) (outcome identification, measurement and valuation)?
	Examination of costs and outcomes	E0006	What are the estimated differences in costs and outcomes between the technology and its comparator(s)?
	Validity of the model(s)	E0013	What methodological assumptions were made in relation to the technology and its comparator(s)?
	Validity of the model(s)	E0012	To what extent can the estimates of costs, outcomes or economic evaluation(s) be considered as providing valid descriptions of the technology and its comparator(s)?
Organisational aspects (ORG)	Health delivery process	G0001	How does the technology affect the current work processes?
	Health delivery process	G0100	What kind of patient/participant flow is associated with the new technology?
	Health delivery process	G0002	What kind of involvement has to be mobilized for patients/participants and important others and/or caregivers?
	Health delivery process	G0003	What kind of process ensures proper education and training of staff?
	Health delivery process	G0004	What kind of co-operation and communication of activities have to be mobilised?
	Health delivery process	G0012	In what way is the quality assurance and monitoring system of the new technology organised?
	Structure of health care system	G0005	How do de-centralisation or centralisation requirements influence the implementation of the technology?
	Structure of health care system	G0101	What are the processes ensuring access to the new technology for patients/participants?
	Process-related costs	G0006	What are the costs of processes related to acquisition and setting up the new technology?
	Process-related costs	D0023	How does the technology modify the need for other technologies and use of resources?
	Process-related costs	G0007	What are the likely budget impacts of implementing the technologies being compared?
	Management	G0008	What management problems and opportunities are attached to the technology?
	Culture	G0010	How is the technology accepted?
	Culture	G0011	How are the other interest groups taken into account in the planning/implementation of the technology?