



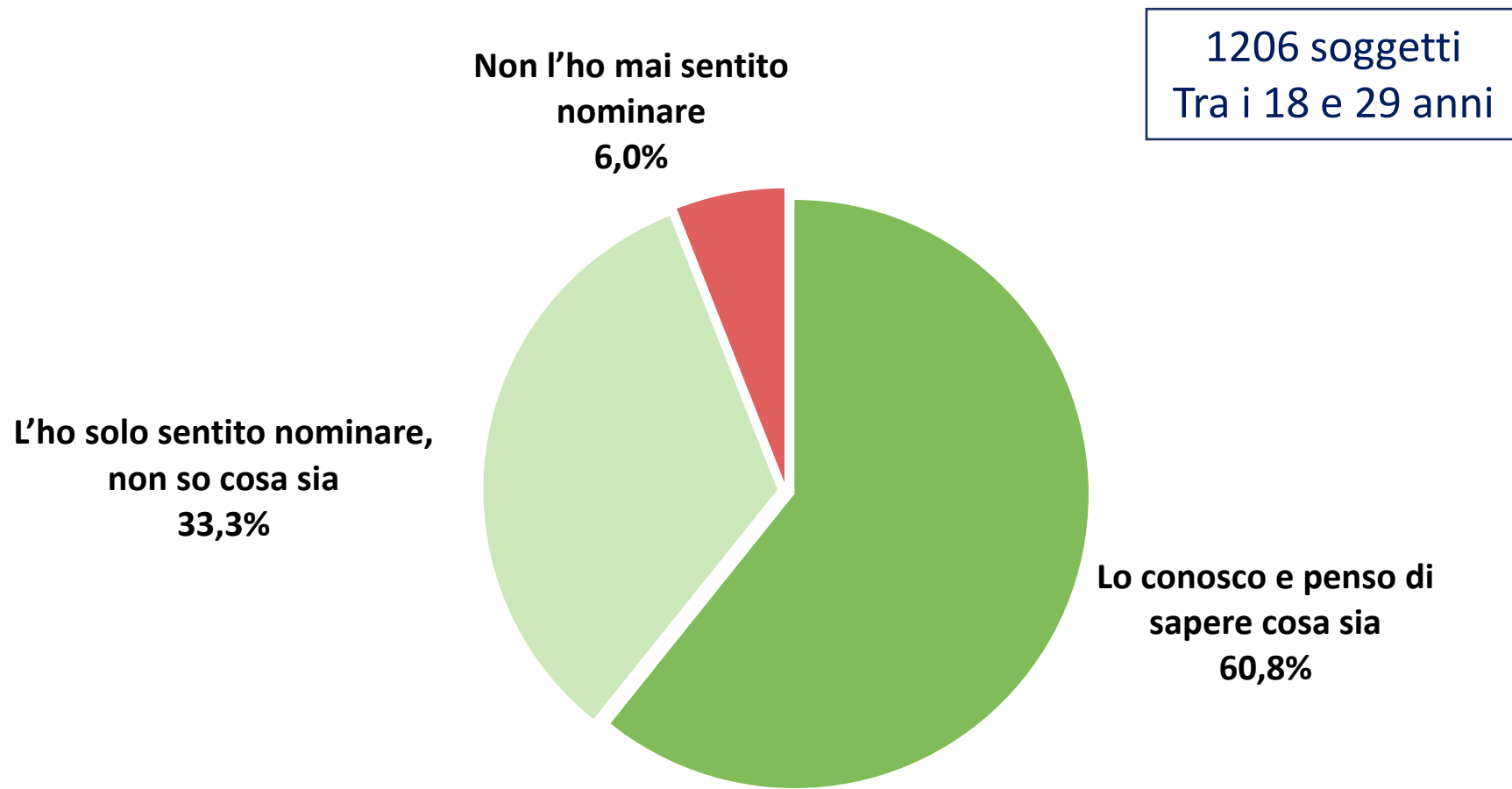
HPV e infezioni correlate
- *il punto di vista del ginecologo* -

Dr. Carlo Personeni

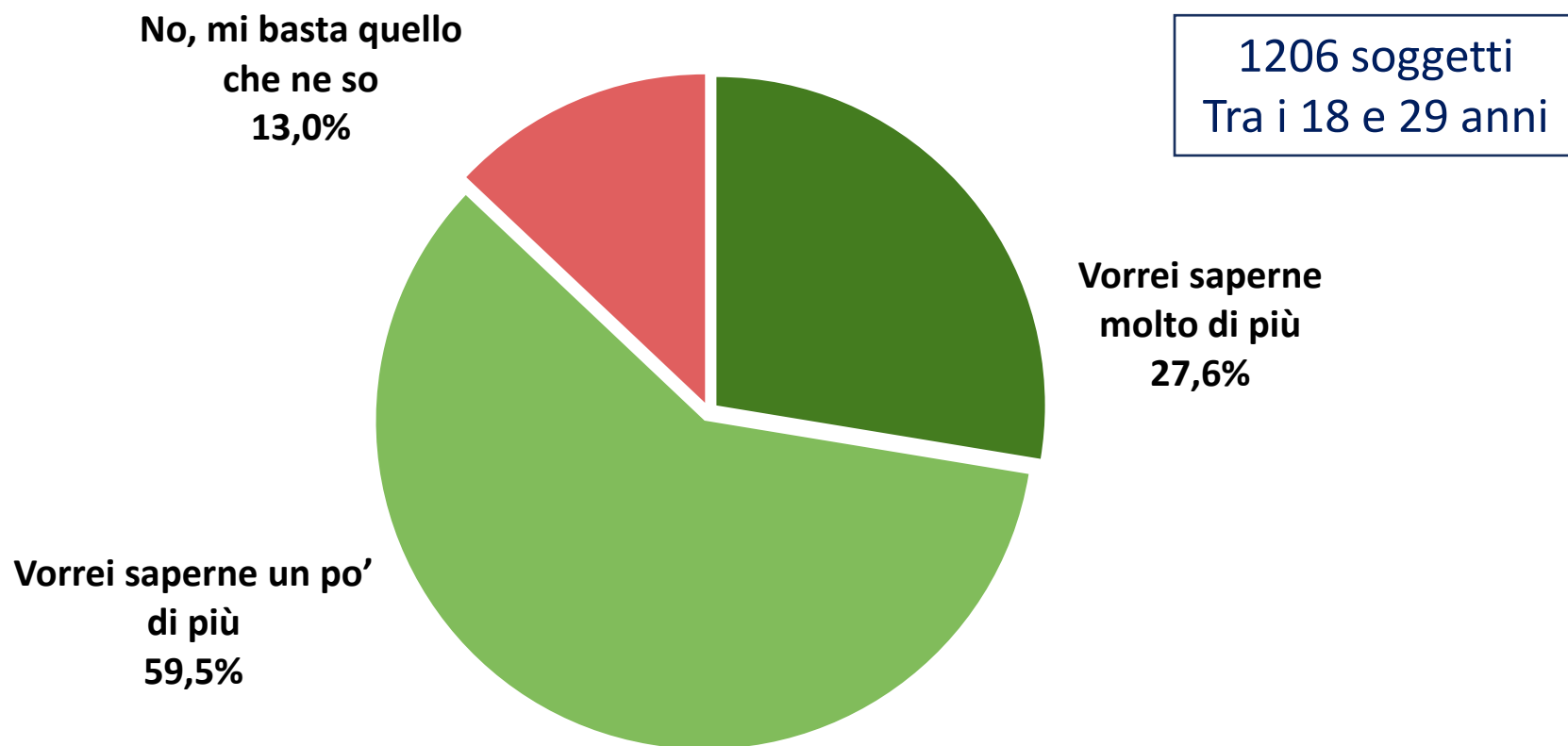
UOC Ginecologia e Ostetricia
Ospedale S. Anna – ASST Lariana

11/03/2026

Parlando di Papilloma virus, qual è il tuo grado di conoscenza del tema?



Rispetto a quanto sai adesso dell'HPV e del vaccino dell'HPV vorresti essere maggiormente informato in futuro?

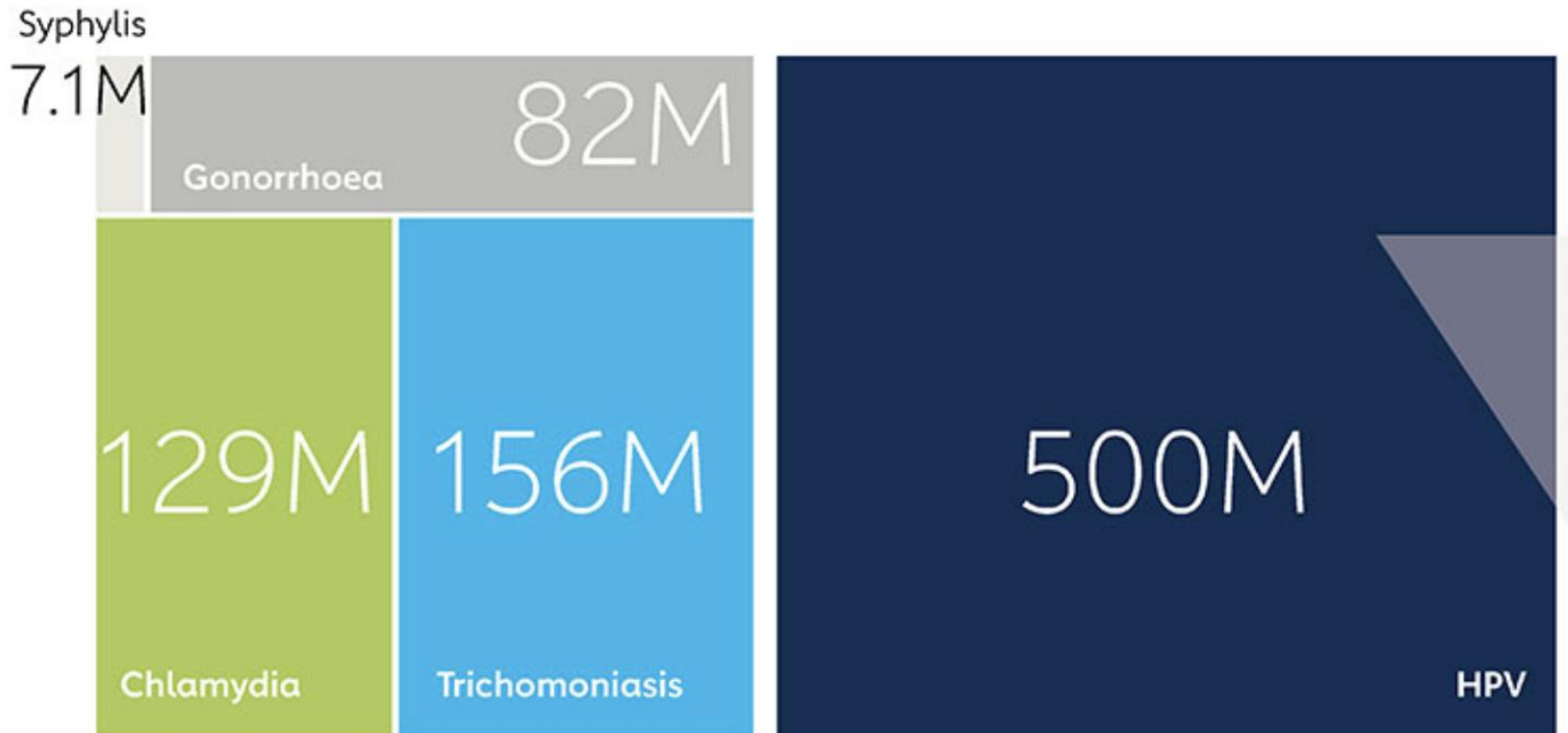


A scanning electron micrograph (SEM) of human papillomavirus (HPV) particles. The image shows a large, spherical virus particle in the foreground, composed of many smaller, hexagonal subunits. Two other similar particles are visible in the background, slightly out of focus. The background is dark, and the virus particles are illuminated, showing their intricate structure. A white curved shape on the right side of the image contains the text.

Che cos'è l'HPV?

HPV = Human Papilloma Virus

- È la più comune infezione tra quelle sessualmente trasmissibili
- Le infezioni sono trasmesse attraverso i rapporti o attraverso il contatto pelle-pelle
- Porta alla formazione di verruche sulla pelle e sulle mucose
- Esistono oltre 100 sottotipi ('ceppi virali')

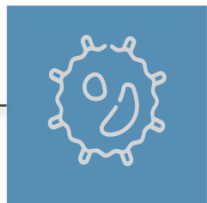


4 persone su 5
avranno una
infezione da HPV
durante la loro vita



L'infezione è più
comune tra i
soggetti **adolescenti**
fino ai 20 anni

HPV - sintomi



01

VERRUCHE

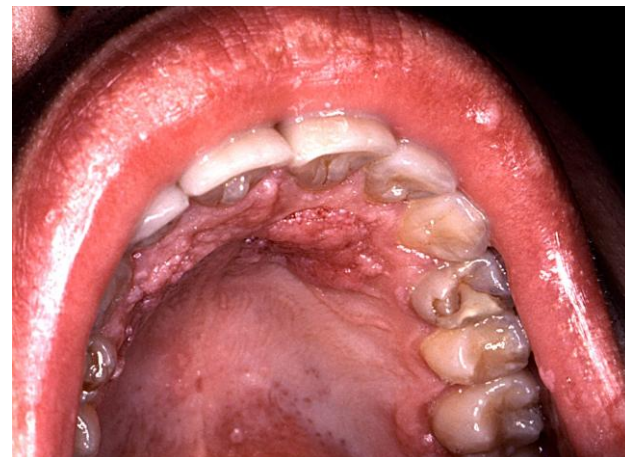


02

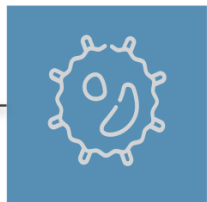


03

Diverse nella presentazione a seconda del ceppo



HPV - sintomi



01



02



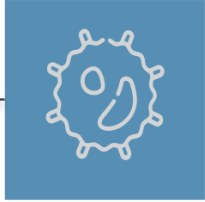
03

PRURITO GENITALE

Solitamente dove sono presenti le verruche



HPV - sintomi



01



02



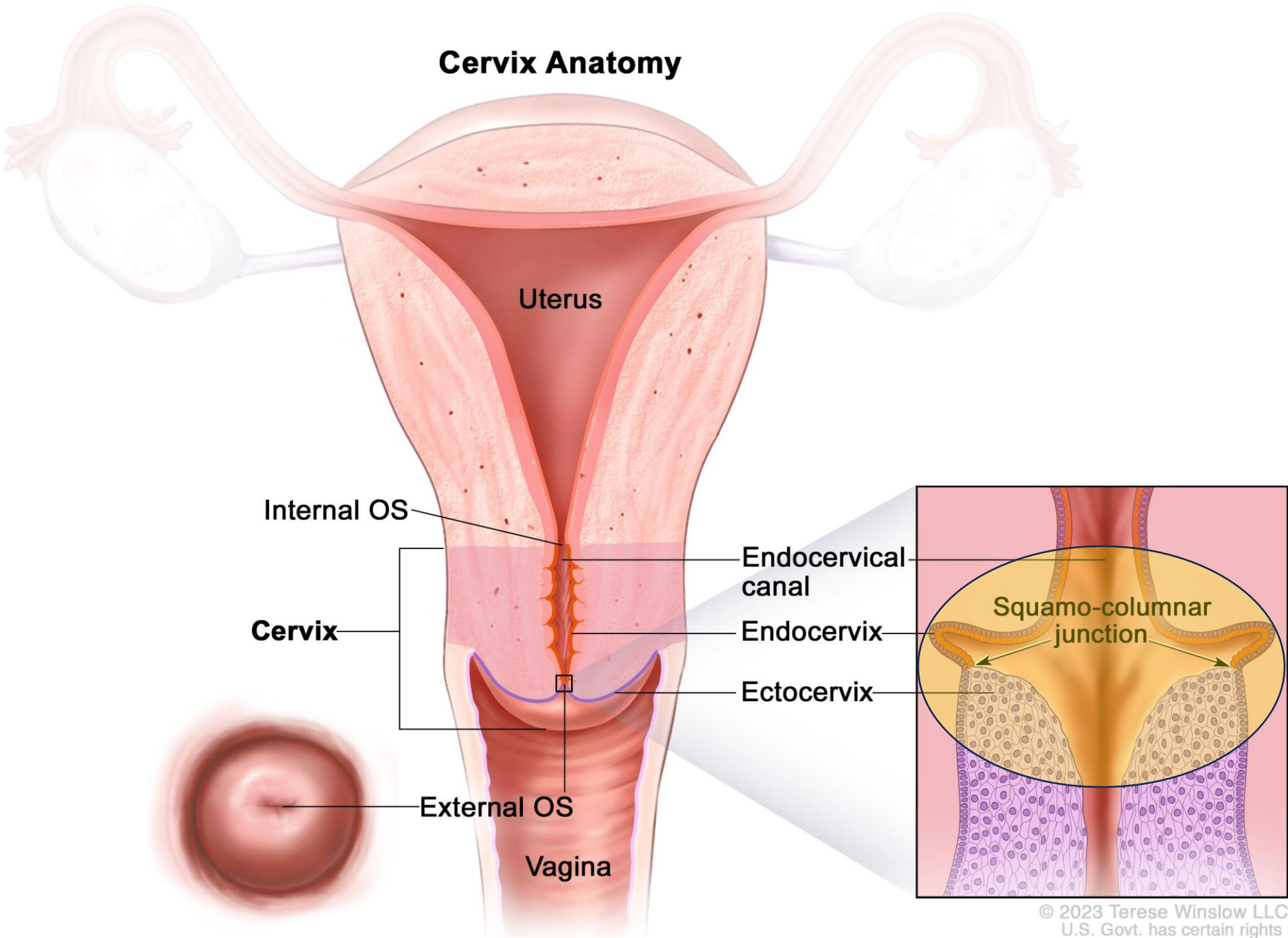
03

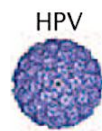
ASINTOMATICA

Nella maggior parte dei casi, l'infezione si autorisolve senza mostrare segni visibili

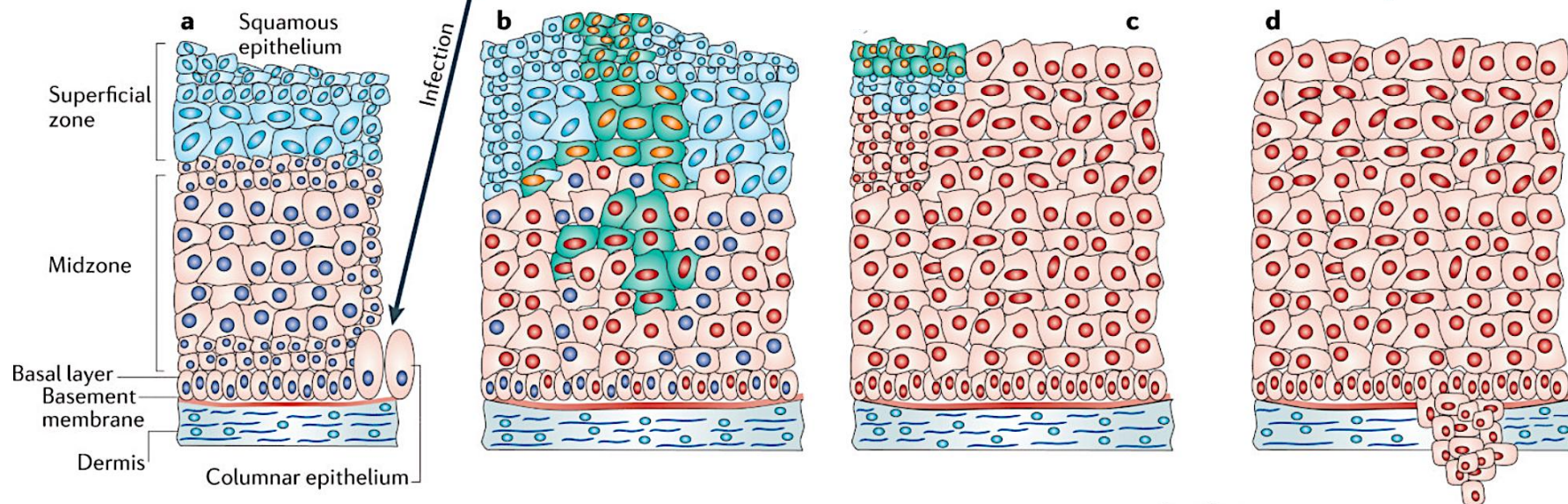


Cervix Anatomy





Sviluppo a lungo termine → cervicocarcinoma



Transformation zone

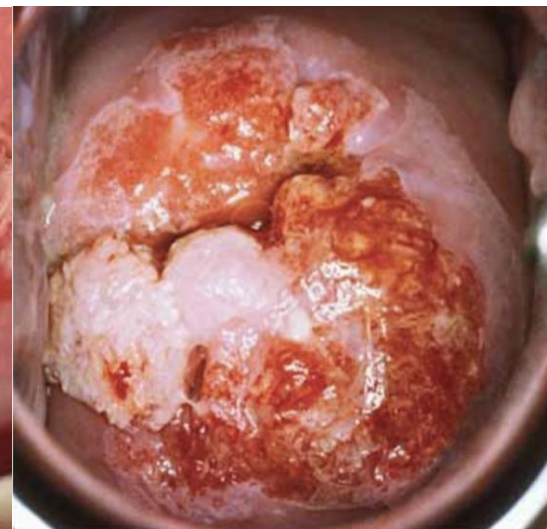
LSIL

HSIL

Invasion

Invasive cancer

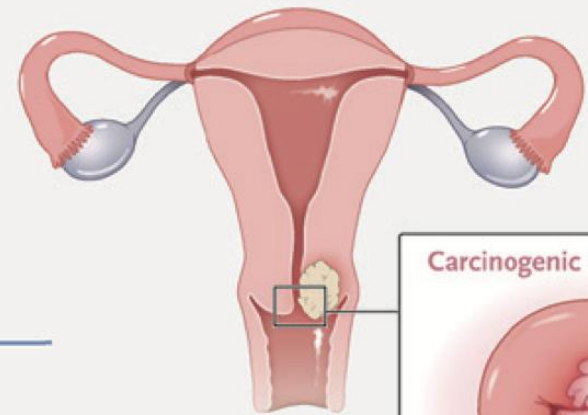
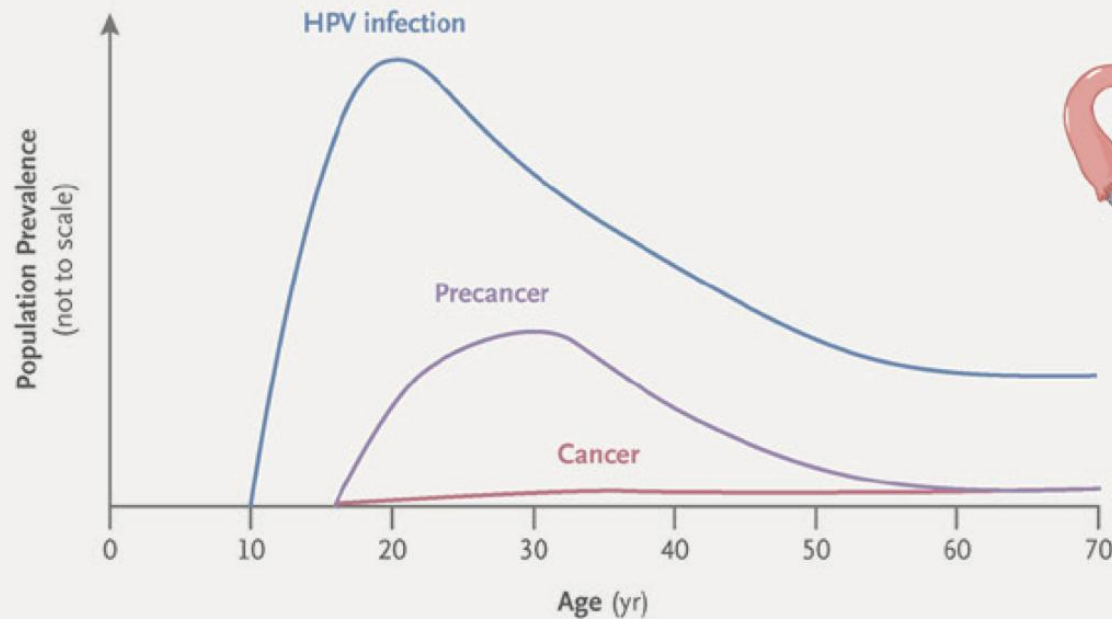
99% causato da HPV





Per ogni milione di donne infettate con un qualunque tipo di HPV:

- 100.000 svilupperanno un'anomalia citologica cervicale
- 8.000 svilupperanno un CIN3
- 1.600 svilupperanno un carcinoma della cervice



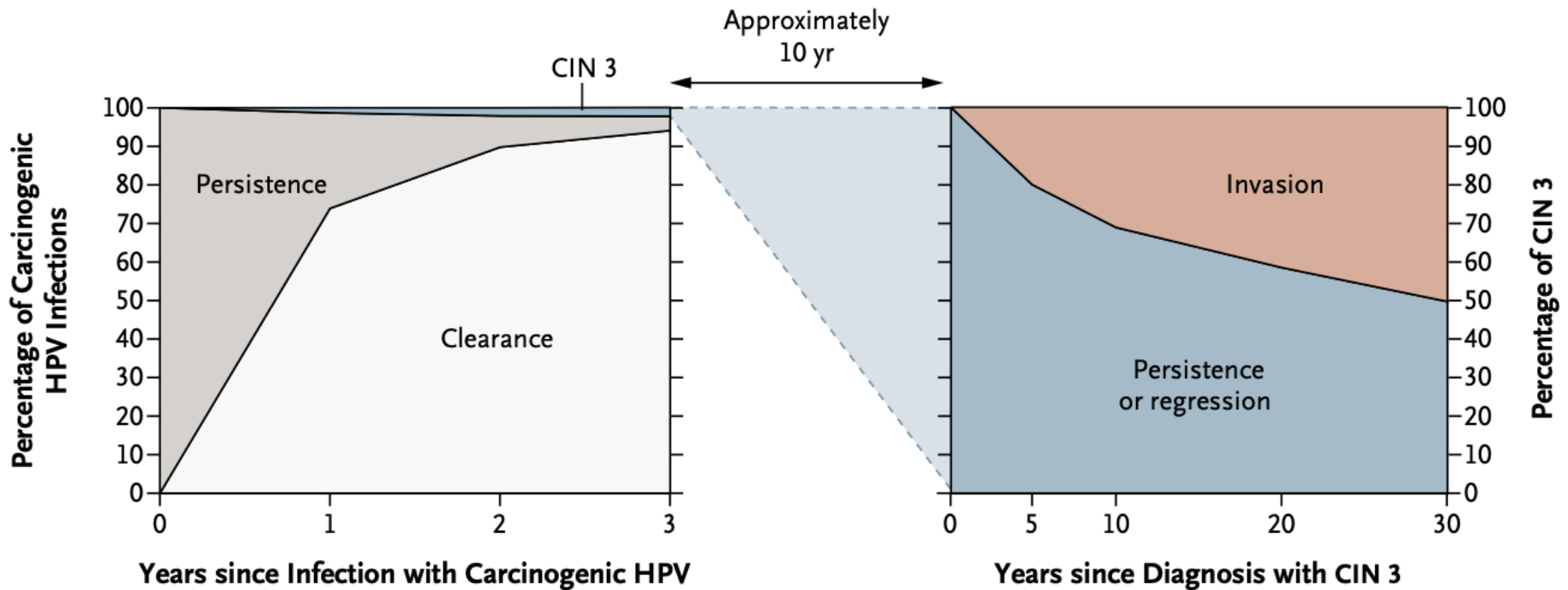
Carcinogenic HPV infection





Cervical-Cancer Screening with Human Papillomavirus and Cytologic Cotesting

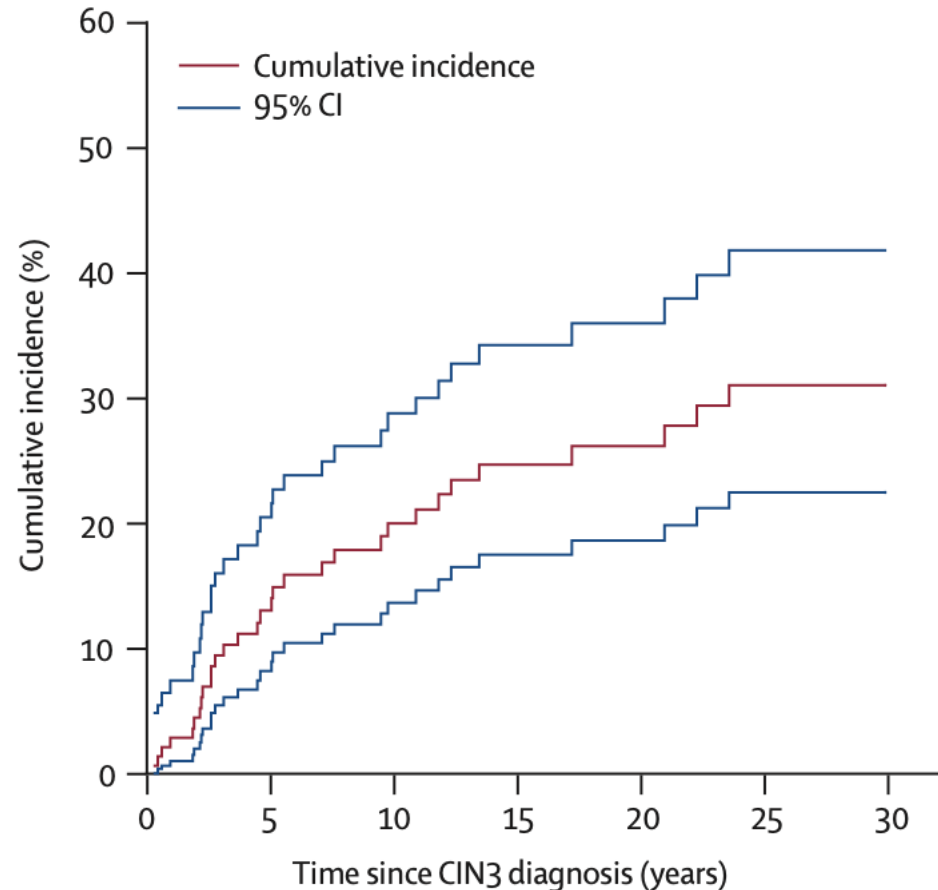
Mark Schiffman, M.D., M.P.H., and Diane Solomon, M.D.



- Il 40-70% delle infezioni si risolve in un anno
- Il 70-90% delle infezioni nelle giovani donne si risolve in 2-5 anni
- Gli uomini eliminano il 75% delle infezioni entro un anno

Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study

Margaret R E McCredie, Katrina J Sharples, Charlotte Paul, Judith Baranyai, Gabriele Medley, Ronald W Jones, David C G Skegg



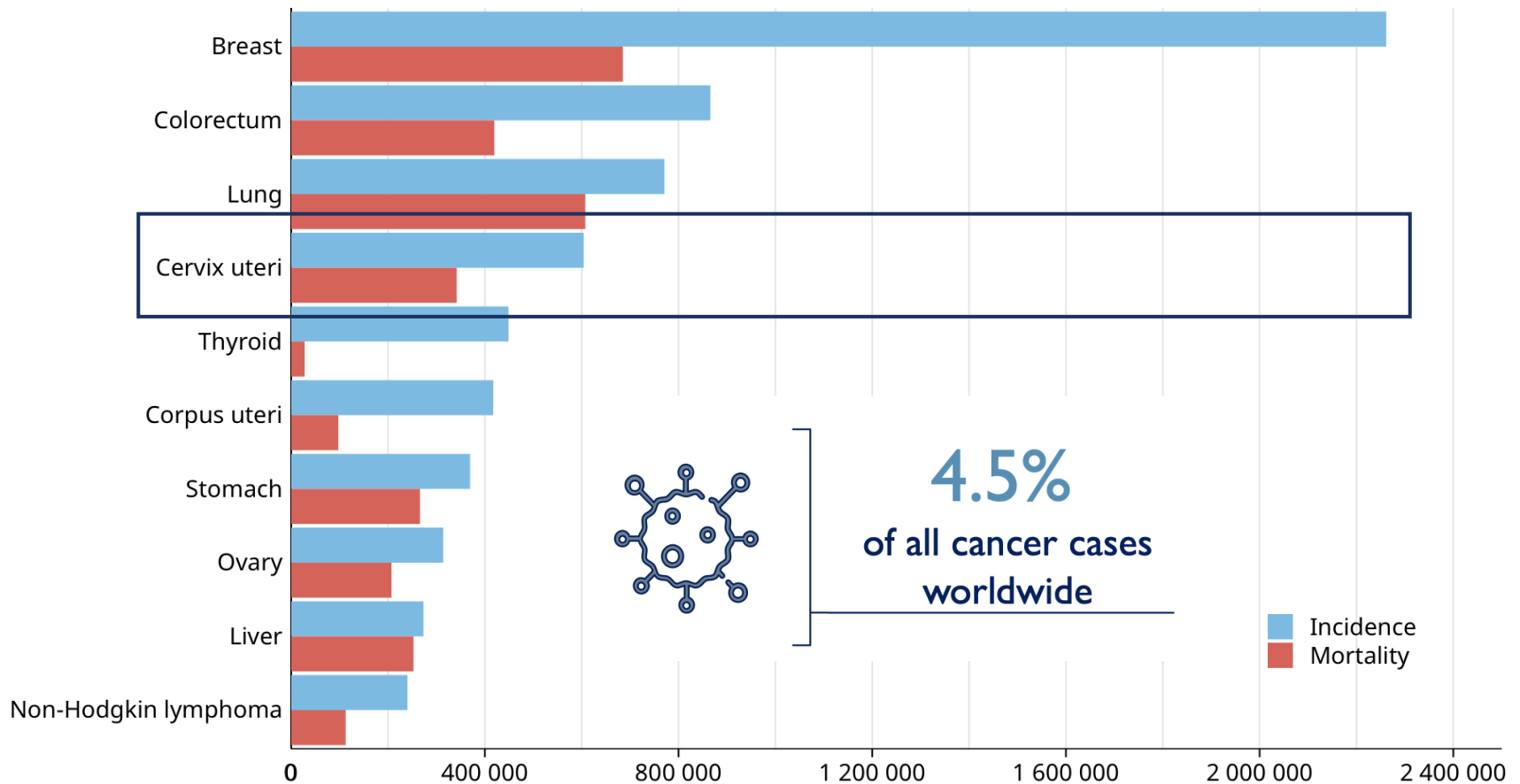
National Women's Hospital, Auckland, New Zealand
(coorte 1965 – 1974)

Campione: pz con nessun trattamento per diagnosi di CIN3

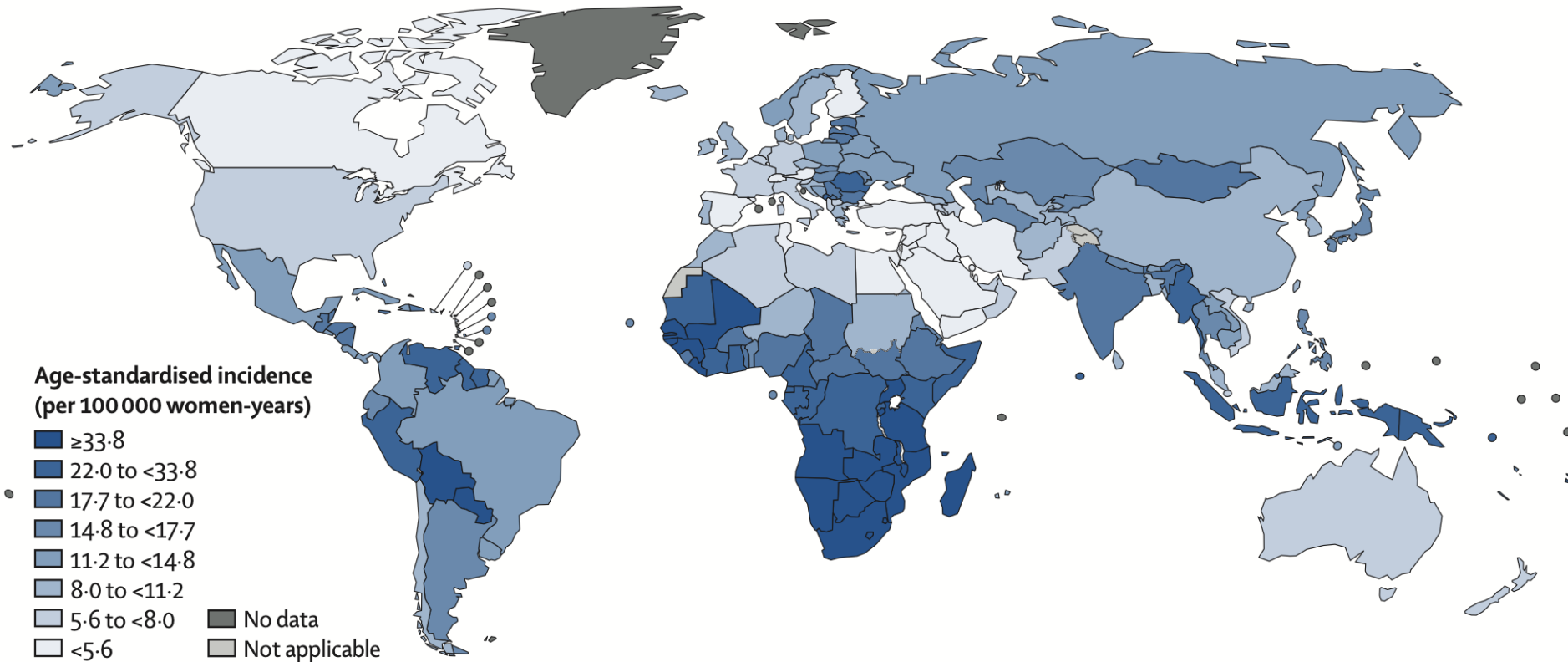
Obiettivo: tempo di progressione a cervicocarcinoma
(unethical study)

Carcinoma della cervice uterina: i numeri

Estimated number of incident cases and deaths World, females, all ages

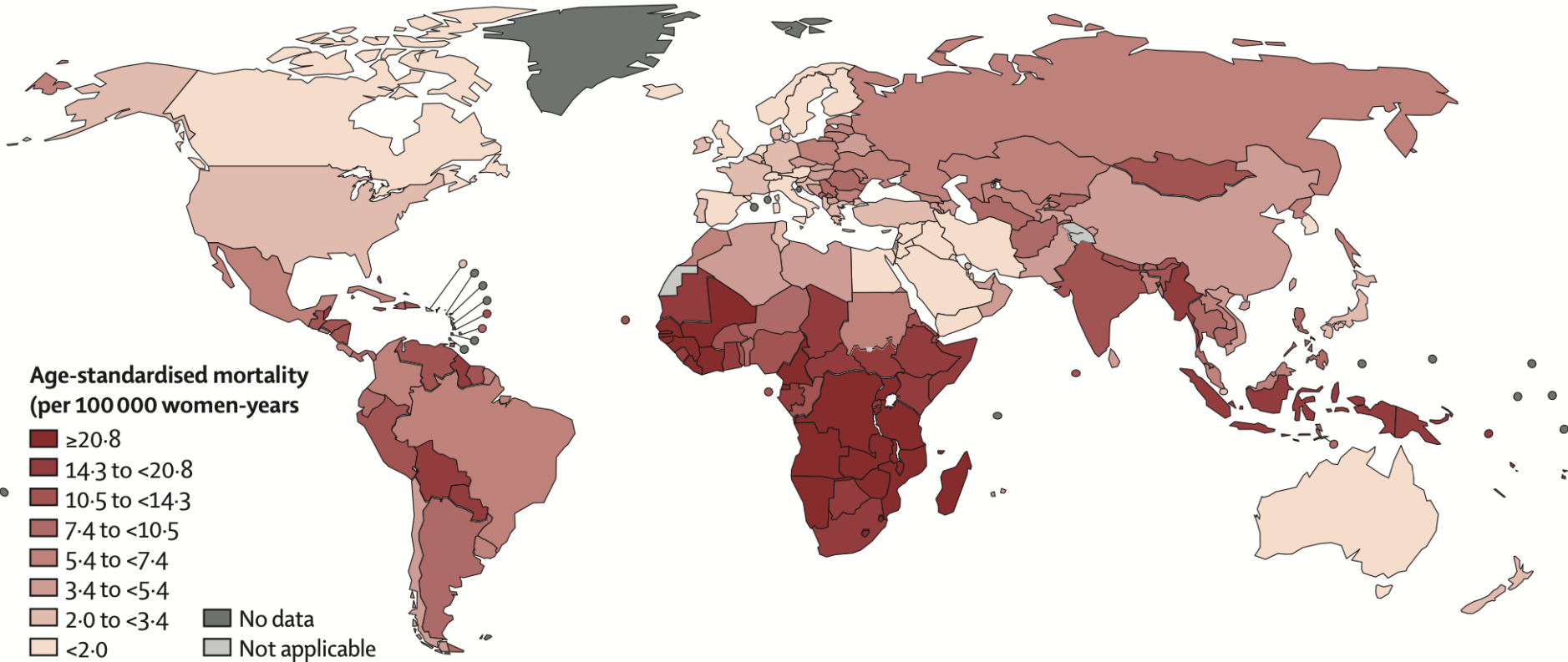


Carcinoma della cervice uterina: i numeri



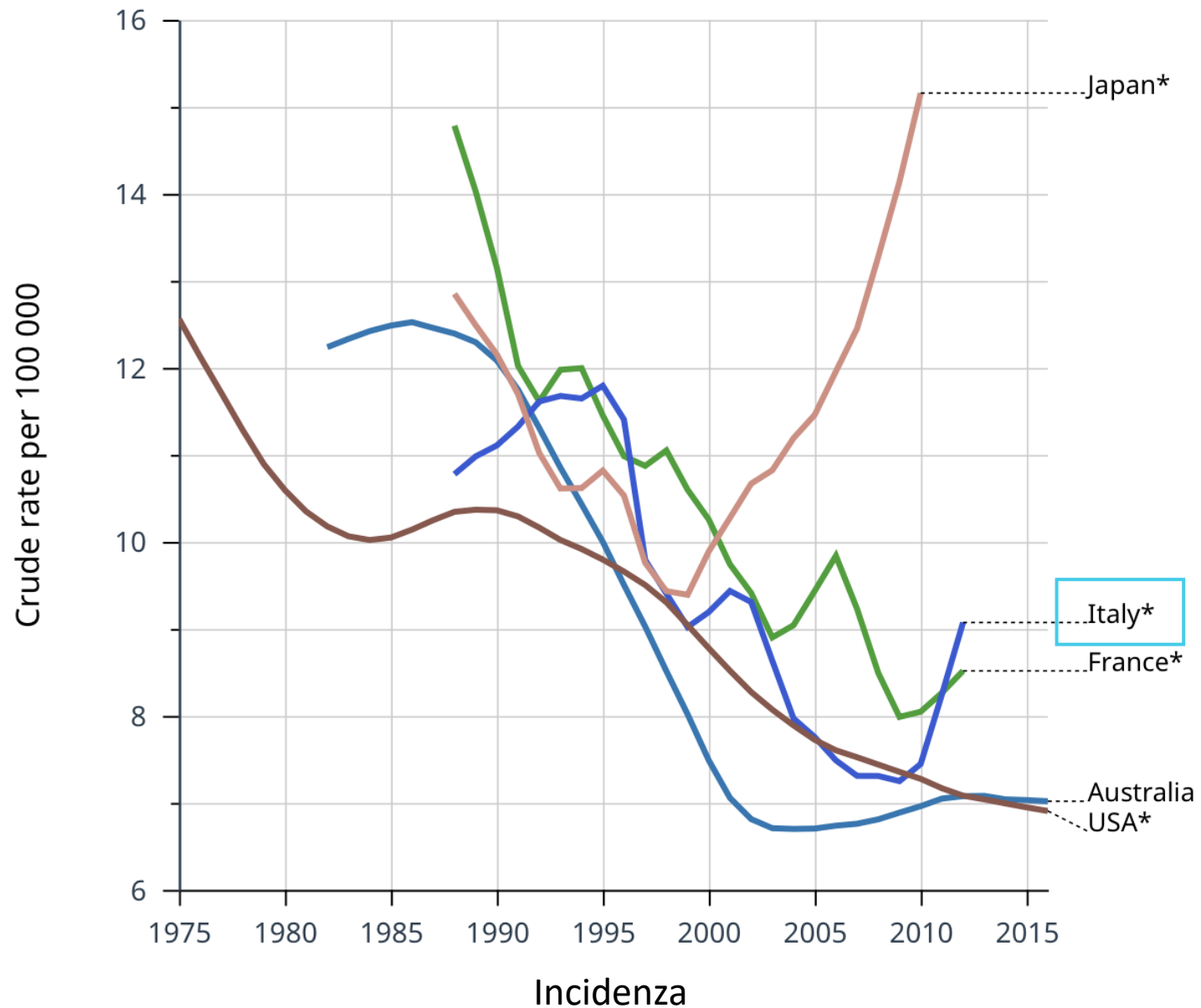
In 2020, 51% new cervical cancer cases worldwide occurred in women living in LMICs

Carcinoma della cervice uterina: i numeri

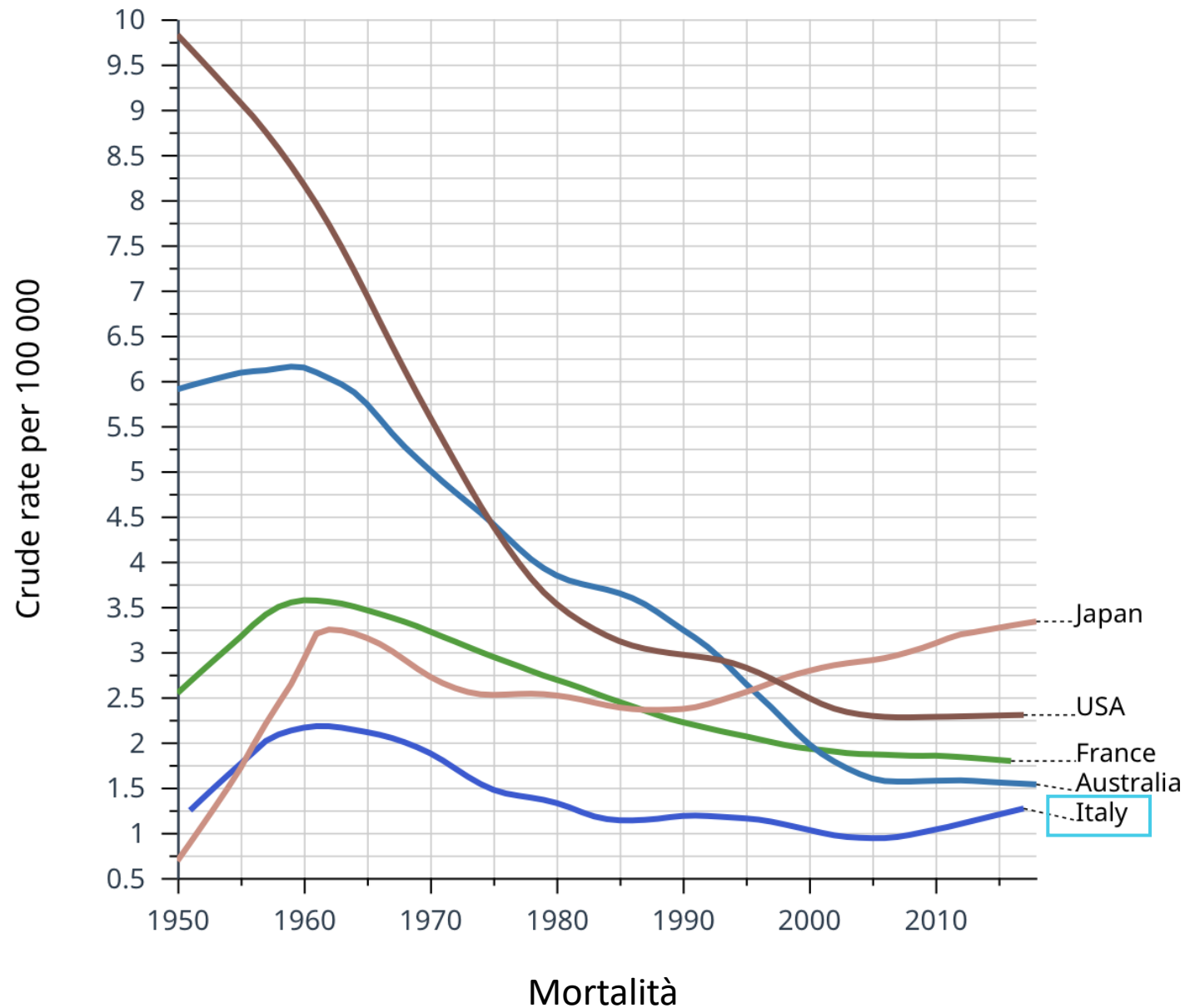


The current gaps in cervical cancer morbidity and mortality are linked to the global distribution of treatment resources as LMICs face limited health resources.

Carcinoma della cervice uterina: passi avanti?



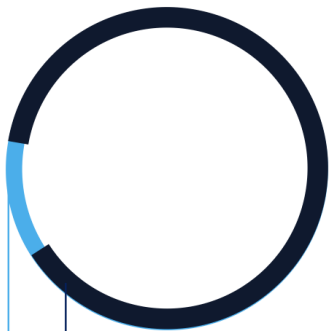
Carcinoma della cervice uterina: passi avanti?



HPV-related cancer site	Number of Incident Cases	Number Attributable to HPV
Cervix	530,000	530,000
Anus	40,000	35,000
Vulva	34,000	8,500
Vagina	15,000	12,000
Penis	26,000	13,000
Oropharynx-related	534,000	37,200
Total HPV-related sites	1,200,000	630,000



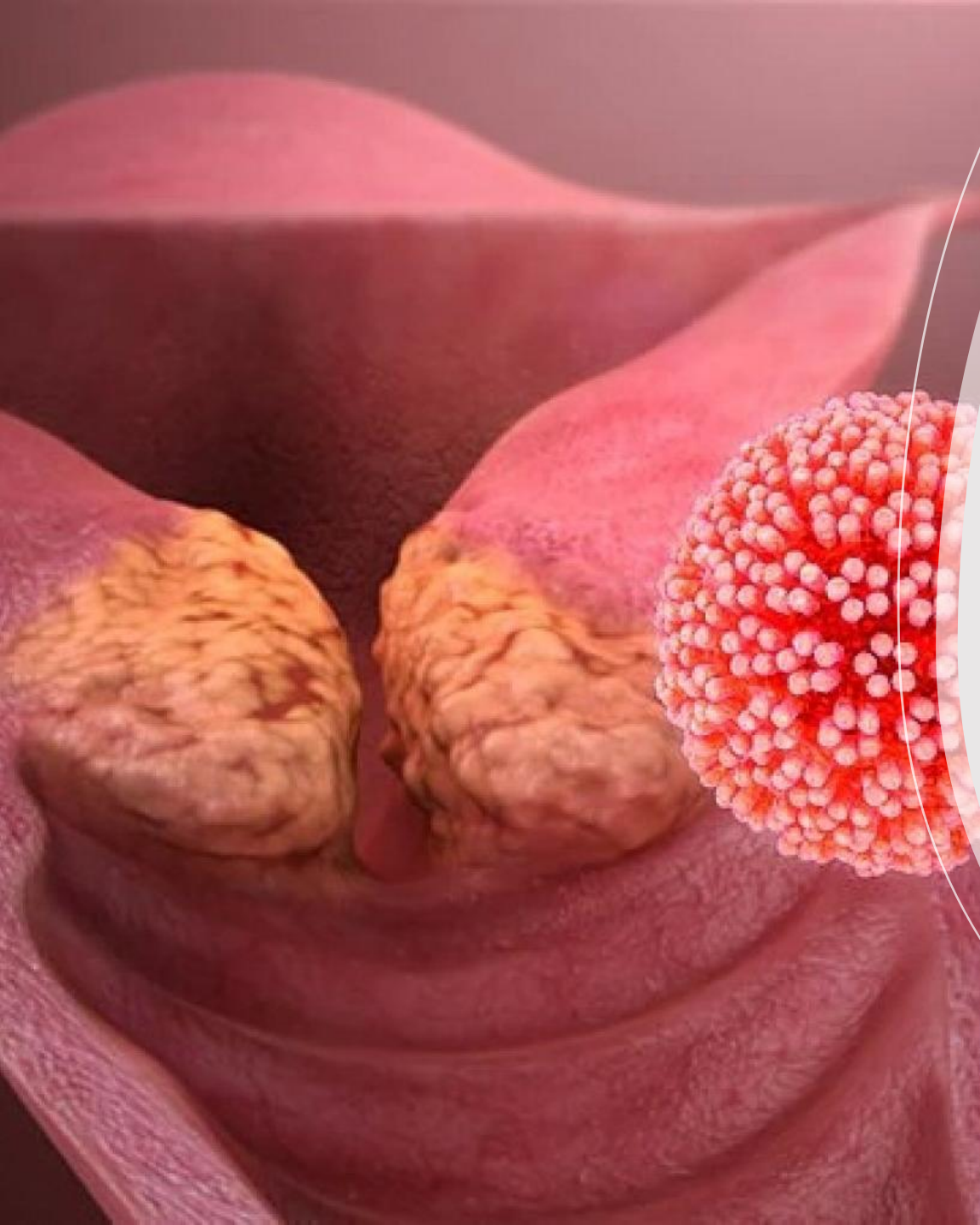
GENDER



90.4% Female

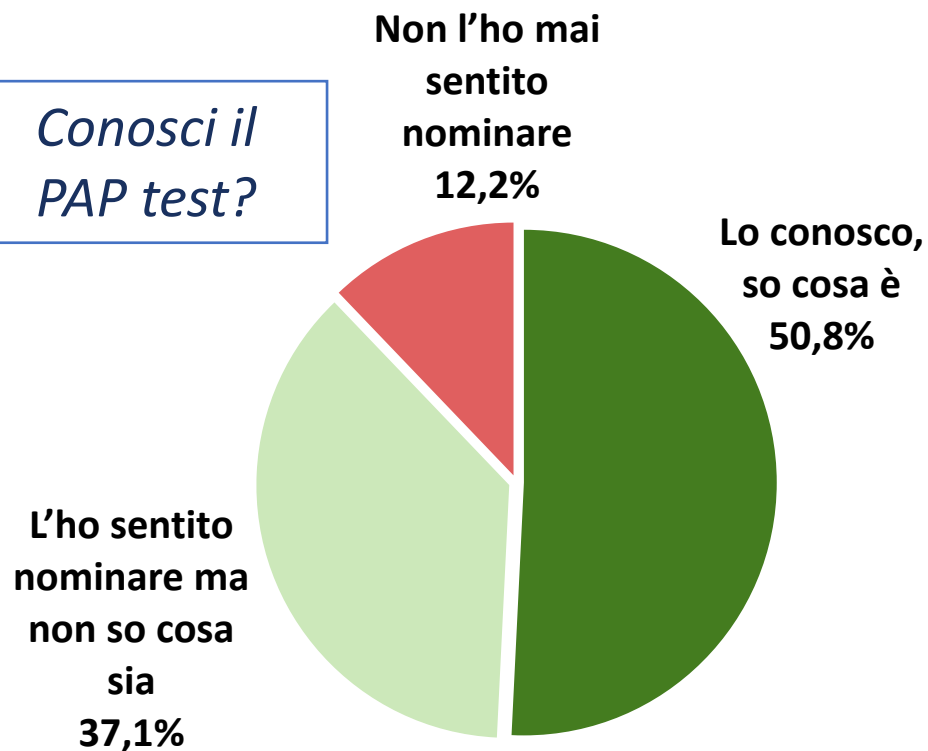
9.6% Male



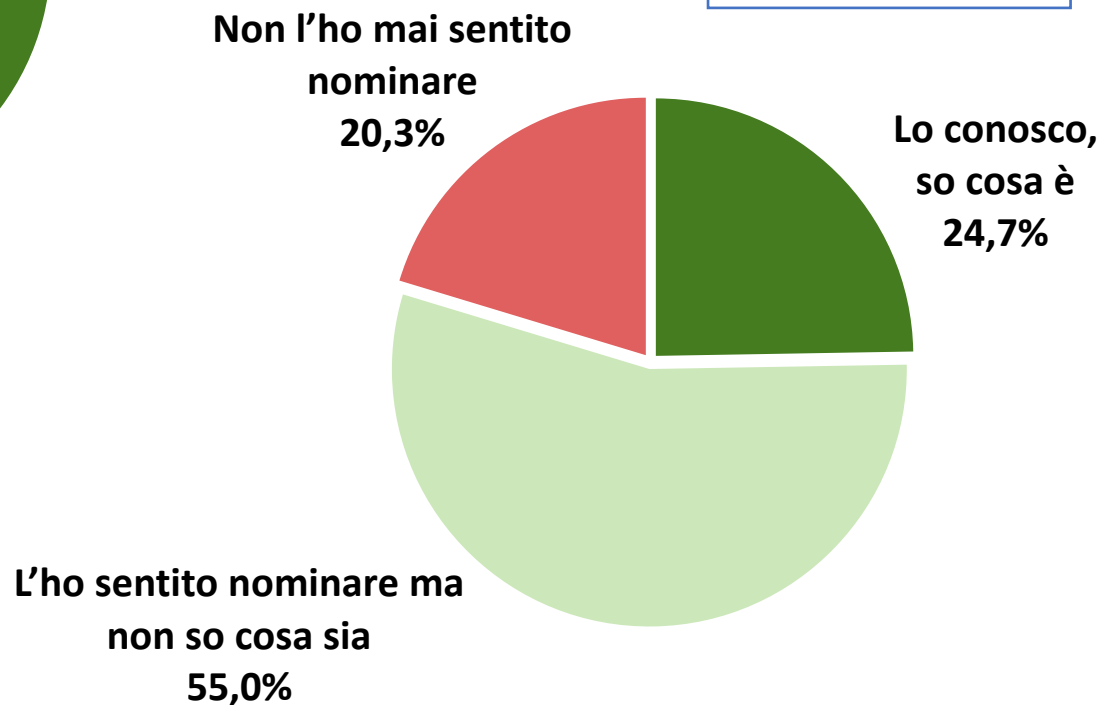


Quali sono gli
strumenti di
diagnosi?

*Conosci il
PAP test?*



*Conosci l'HPV
test?*



Agli albori della
diagnosi...

American Journal of Obstetrics and Gynecology

VOL. 42

AUGUST, 1941

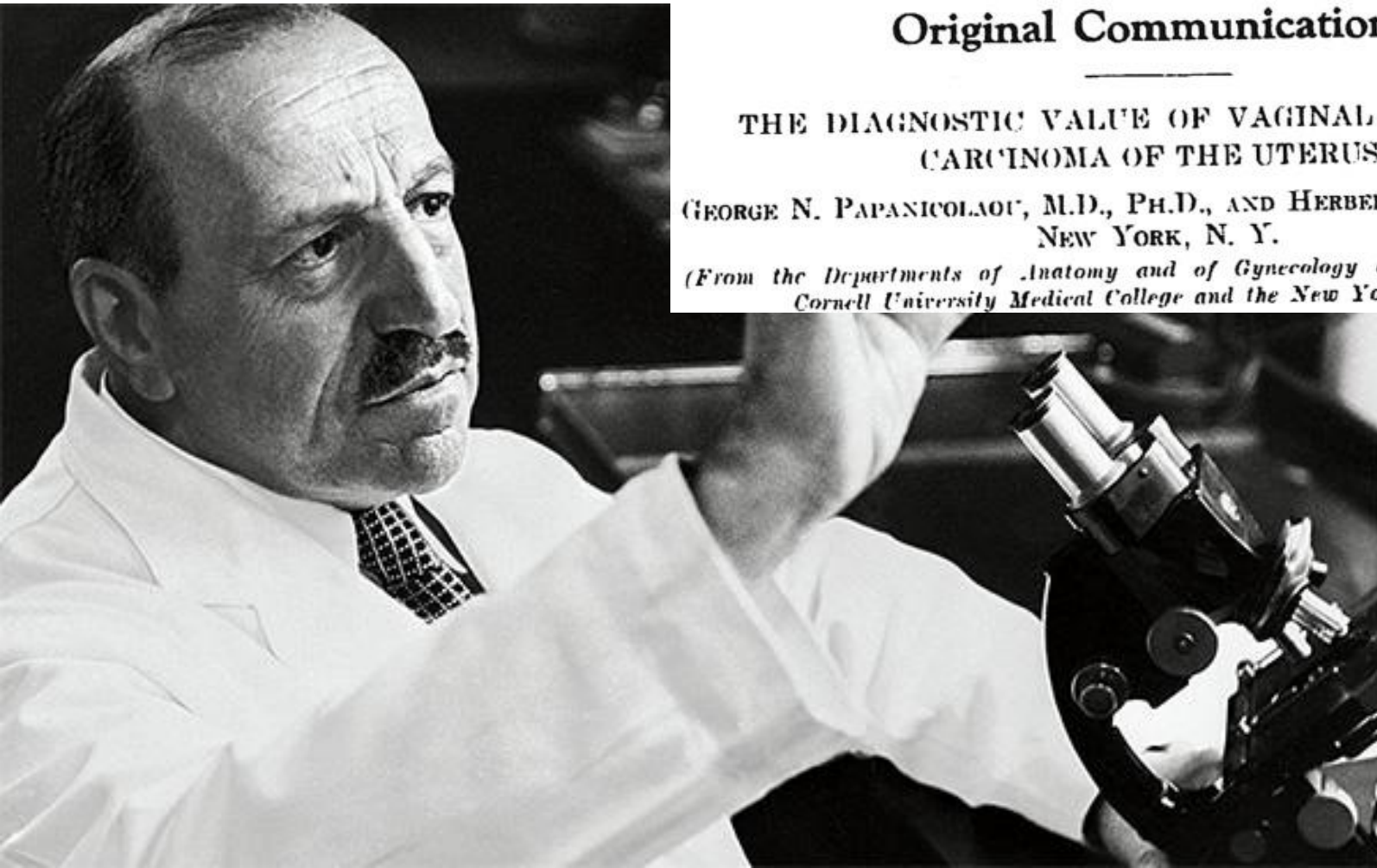
No. 2

Original Communications

THE DIAGNOSTIC VALUE OF VAGINAL SMEARS IN CARCINOMA OF THE UTERUS*

GEORGE N. PAPANICOLAOU, M.D., PH.D., AND HERBERT F. TRAUT, M.D.,
NEW YORK, N. Y.

*(From the Departments of Anatomy and of Gynecology and Obstetrics of the
Cornell University Medical College and the New York Hospital)*

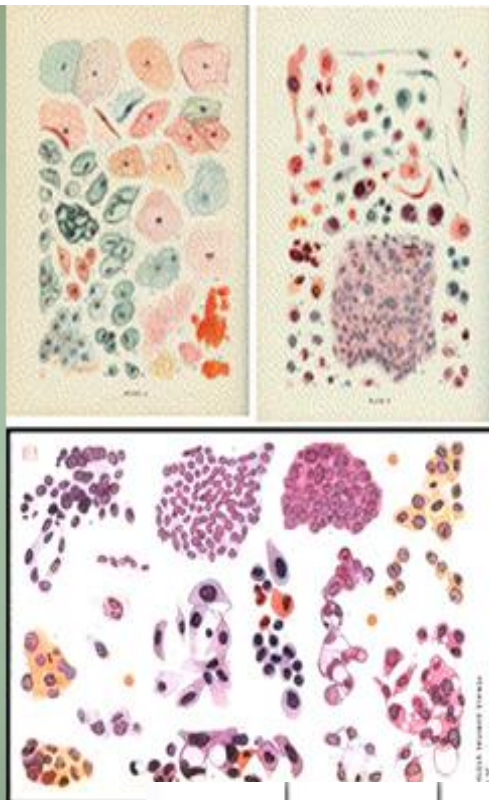


DIAGNOSIS OF UTERINE CANCER BY THE VAGINAL SMEAR

GEORGE N. PAPANICOLAOU, M.D., Ph.D.
Department of Anatomy, Cornell University Medical College

HERBERT F. TRAUT, M.D.
*Department of Obstetrics and Gynecology, Cornell
University Medical College and the New York Hospital*

NEW YORK: THE COMMONWEALTH FUND
1943

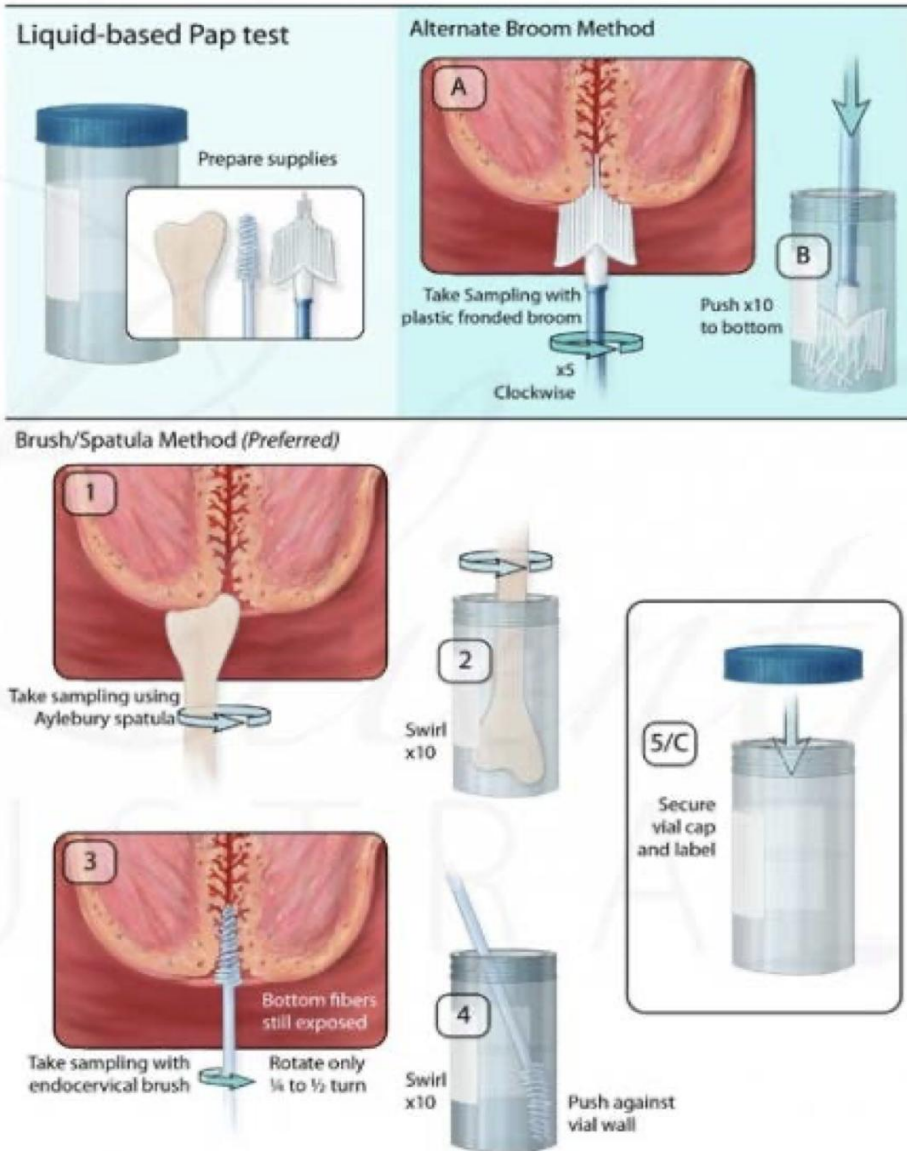


- tecniche per il prelievo delle cellule cervicali
- tecniche di colorazione cellulare
- criteri per riconoscimento delle alterazioni cellulari
- training per patologi e citologi

Diminuzione della mortalità per cervicocarcinoma negli Stati Uniti!



Citologia in fase liquida (1999)



The Pap Test and Bethesda 2014

SPECIMEN TYPE:

Indicate conventional smear (Pap smear) vs. liquid-based preparation vs. other

SPECIMEN ADEQUACY

- ☐ Satisfactory for evaluation (describe presence or absence of endocervical/transformation zone component and any other quality indicators, e.g., partially obscuring blood, inflammation, etc.)
- ☐ Unsatisfactory for evaluation . . . (specify reason)
 - ☐ Specimen rejected/not processed (specify reason)
 - ☐ Specimen processed and examined, but unsatisfactory for evaluation of epithelial abnormality because of (specify reason)

INTERPRETATION/RESULT

NEGATIVE FOR INTRAEPITHELIAL LESION OR MALIGNANCY

(When there is no cellular evidence of neoplasia, state this in the General Categorization above and/or in the Interpretation/Result section of the report--whether or not there are organisms or other non-neoplastic findings)

Non-Neoplastic Findings (optional to report)

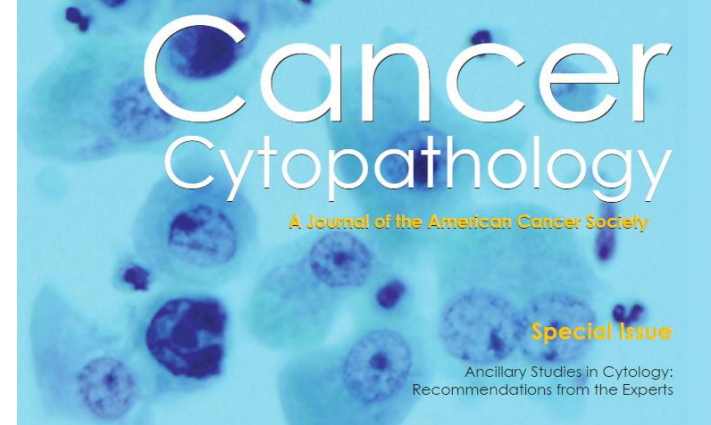
- ☐ Non-neoplastic cellular variations
 - Squamous metaplasia
 - Keratotic changes
 - Tubal metaplasia
 - Atrophy
 - Pregnancy-associated changes
- ☐ Reactive cellular changes associated with:
 - Inflammation (includes typical repair)
 - Lymphocytic (follicular) cervicitis
 - Radiation
 - Intrauterine contraceptive device (IUD)
- ☐ Glandular cells status post hysterectomy

Organisms

- ☐ *Trichomonas vaginalis*
- ☐ Fungal organisms morphologically consistent with *Candida* spp.
- ☐ Shift in flora suggestive of bacterial vaginosis
- ☐ Bacteria morphologically consistent with *Actinomyces* spp.
- ☐ Cellular changes consistent with herpes simplex virus
- ☐ Cellular changes consistent with cytomegalovirus

OTHER

- Endometrial cells (in a woman ≥ 45 years of age)



EPITHELIAL CELL ABNORMALITIES

SQUAMOUS CELL

- Atypical squamous cells
 - of undetermined significance (ASC-US)
 - cannot exclude HSIL (ASC-H)
- Low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)
(encompassing: HPV/mild dysplasia/CIN 1)
- High-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)
(encompassing: moderate and severe dysplasia, CIS; CIN 2 and CIN 3)
 - with features suspicious for invasion (if invasion is suspected)
- Squamous cell carcinoma

GLANDULAR CELL

- Atypical
 - endocervical cells (NOS or specify in comments)
 - endometrial cells (NOS or specify in comments)
 - glandular cells (NOS or specify in comments)
- Atypical
 - endocervical cells, favor neoplastic
 - glandular cells, favor neoplastic
- Endocervical adenocarcinoma in situ
- Adenocarcinoma
 - endocervical
 - endometrial
 - extrauterine
 - not otherwise specified (NOS)

OTHER MALIGNANT NEOPLASMS: (specify)

...fino ai giorni nostri

GYNECOLOGIC ONCOLOGY **12**, S124–S128 (1981)

Papillomavirus Infections and Human Genital Cancer

HARALD ZUR HAUSEN, ETHEL-MICHELE DE VILLIERS, AND LUTZ GISSMANN



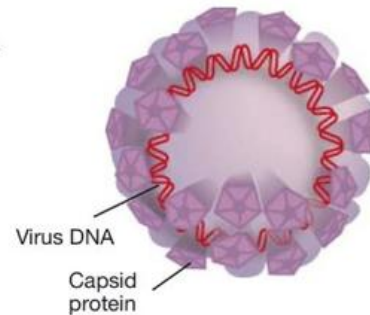
L'evoluzione dello screening



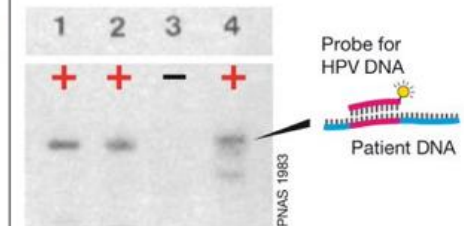
HPV – human papilloma virus

HPV has a circular, double stranded DNA, protected by capsid proteins.

More than 100 HPV-types are known. HPV16 and 18 cause 70% of all cervix cancers.



Discovery of HPV DNA in cancer cells



Harald zur Hausen found HPV DNA in patient DNA (+).

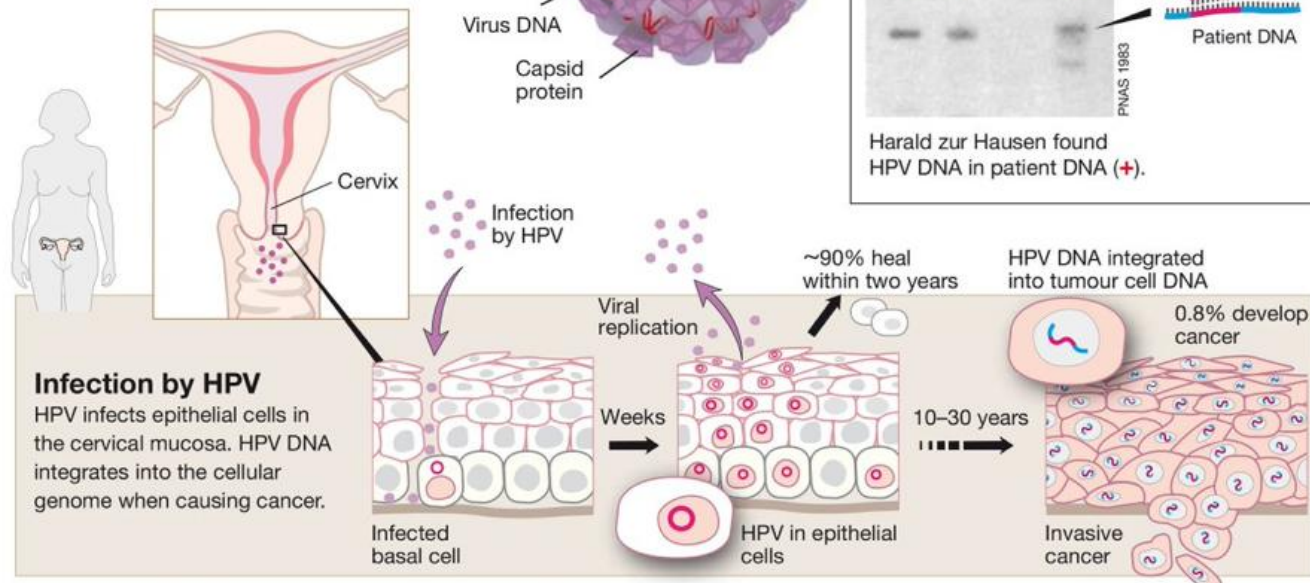
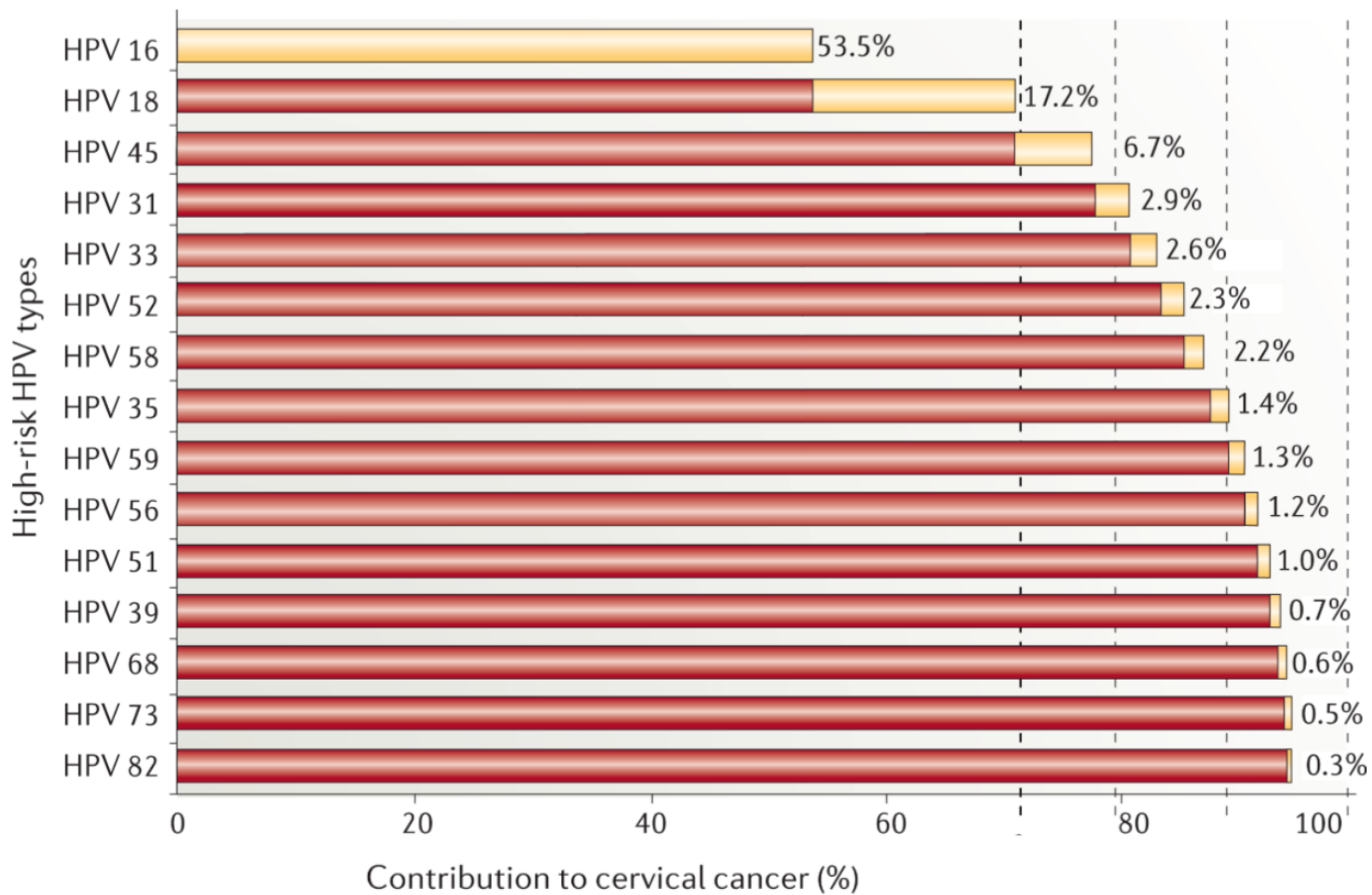


Illustration by Annika Röhl for the Nobel Committee for Physiology or Medicine, 2008



Sottotipo HPV e rischio di CIN3+

HPV 16

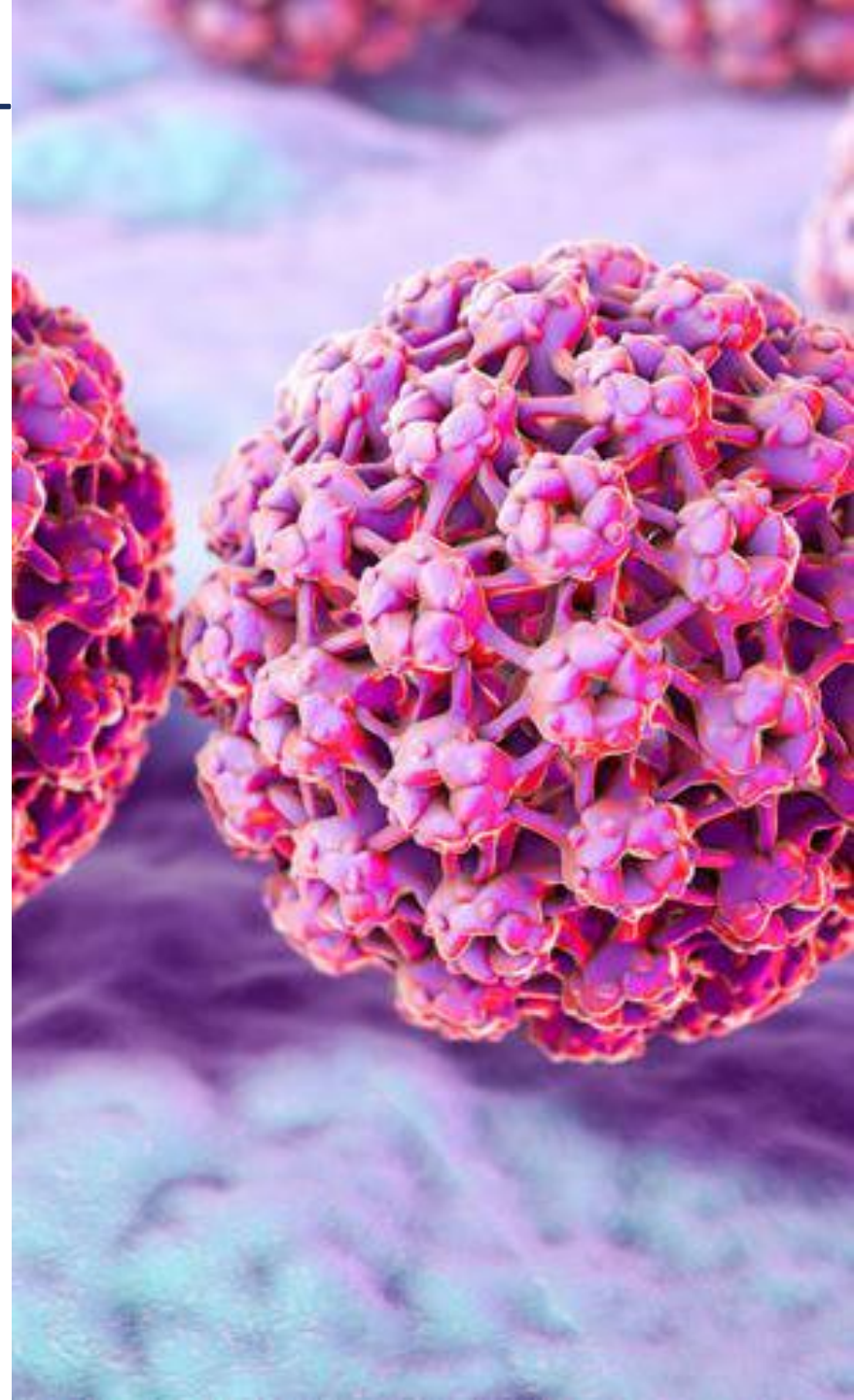
- sottotipo più frequente in carcinomi e CIN2+
- sottotipo più persistente
- PPV maggiore per carcinoma e CIN2+

HPV 18

- relativamente più frequente in carcinomi che in CIN2/3
- associato con l'adenocarcinoma e le lesioni nel canale endocervicale
- sottotipo più frequente, insieme ad HPV16, in campioni con diagnosi di AGC
- PPV per CIN2+ simile ai tipi non-HPV 16

HPV 33 (e 31)

- Molto meno prevalenti di HPV 16
- PPV per CIN2+ più alto di altri tipi ad alto rischio (simile a quello di HPV 16)
- Meno associato a carcinomi dei tipi 16 e 18



Gynecologic Oncology

Stratified risk of high-grade cervical disease using onclarity HPV extended genotyping in women, ≥25 years of age, with NILM cytology

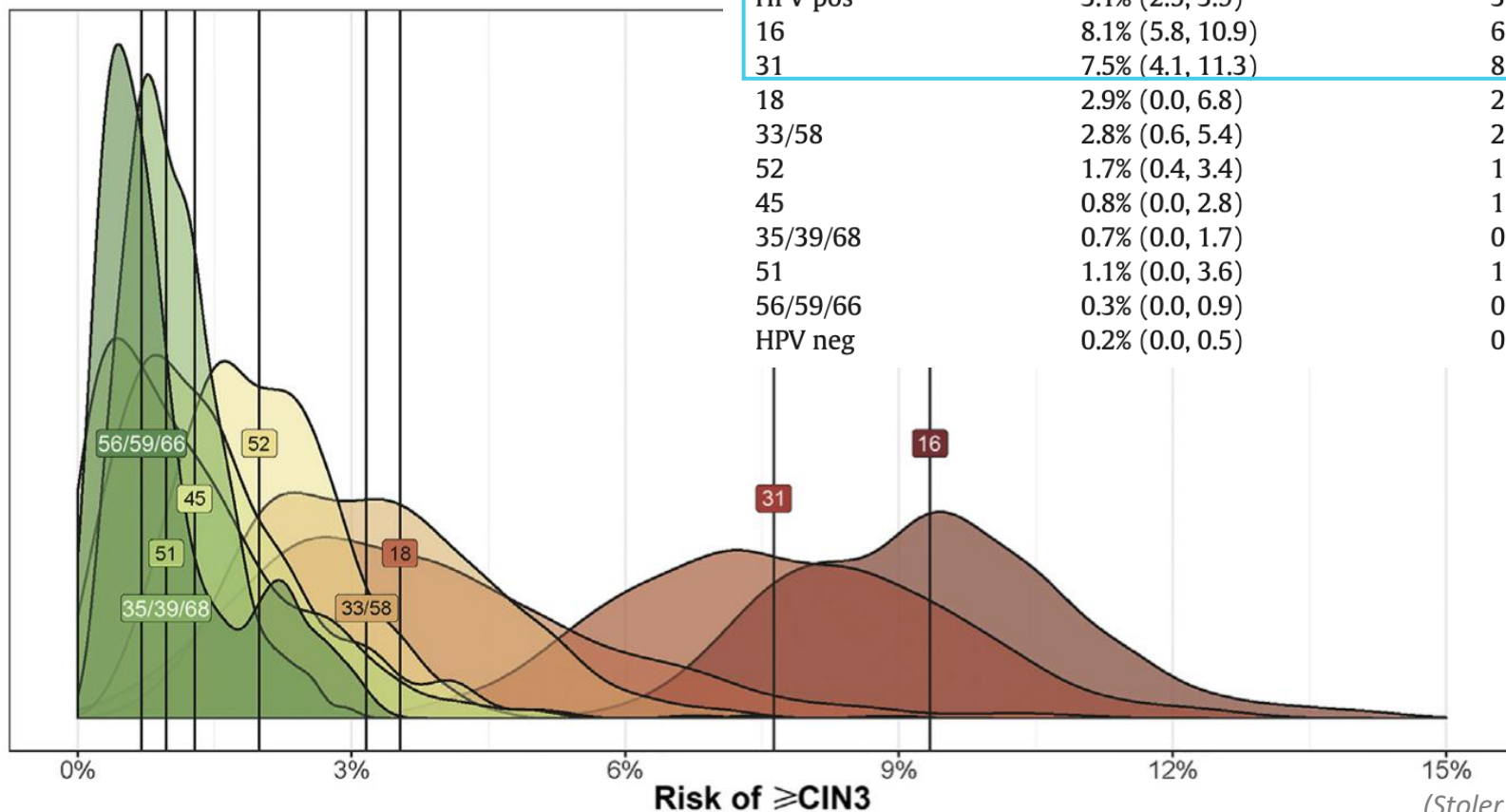
Mark H. Stoler ^{a,*}, Thomas C. Wright Jr ^b, Valentin Parvu ^c, Karen Yanson ^c, Charles K. Cooper ^c, Jeffrey Andrews ^{c,**}

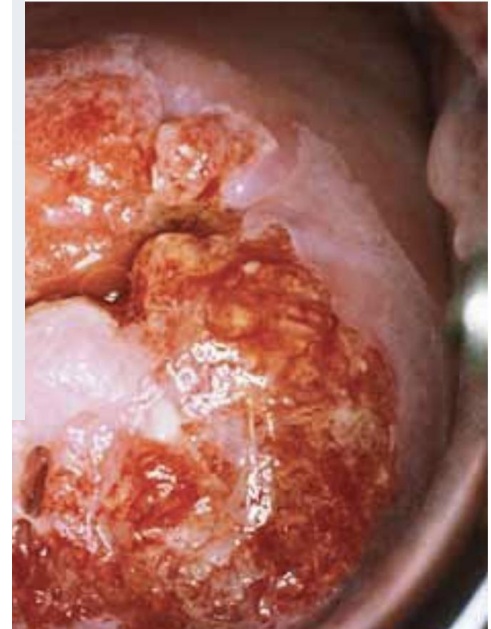
27,037 donne con pap test normale e HPV test positivo → inviate a biopsia

Table 3

Risk of cervical disease by HPV genotype in women with NILM cytology^a.

Genotype ^{b,c}	≥CIN3	
	≥ 25 years (95% CI)	≥ 30 years (95% CI)
HPV pos	3.1% (2.5, 3.9)	3.0% (2.1, 3.9)
16	8.1% (5.8, 10.9)	6.9% (3.8, 10.2)
31	7.5% (4.1, 11.3)	8.4% (4.4, 13.7)
18	2.9% (0.0, 6.8)	2.6% (0.0, 6.7)
33/58	2.8% (0.6, 5.4)	2.3% (0.0, 5.3)
52	1.7% (0.4, 3.4)	1.2% (0.0, 3.3)
45	0.8% (0.0, 2.8)	1.2% (0.0, 4.1)
35/39/68	0.7% (0.0, 1.7)	0.7% (0.0, 1.9)
51	1.1% (0.0, 3.6)	1.8% (0.0, 5.9)
56/59/66	0.3% (0.0, 0.9)	0.4% (0.0, 1.3)
HPV neg	0.2% (0.0, 0.5)	0.1% (0.0, 0.3)





Cos'è la colposcopia?

Un esame di approfondimento per la visualizzazione del collo dell'utero (cervice), eseguito con uno strumento ottico chiamato colposcopio.

Non invasiva

Non entra nell'utero. Il medico osserva dall'esterno con ingrandimento ottico.

Breve durata

L'esame dura circa 10–15 minuti e si svolge in ambulatorio, senza anestesia.

Non fa male

Può esserci un lieve fastidio — come un Pap test — ma non è dolorosa.



⚠ Dover eseguire una colposcopia non significa avere un tumore. È un passo di approfondimento diagnostico!

Perché viene prescritta?

01 Pap test anomalo

Risultato ASC-US, LSIL, HSIL o altri rilievi citologici che richiedono conferma.

02 HPV positivo persistente

Positività al virus HPV ad alto rischio confermata in più di un controllo.

03 Lesioni visibili

Il medico ha osservato aree anomale durante una visita ginecologica di routine.

04 Follow-up post-trattamento

Controllo dopo un precedente trattamento per lesioni cervicali.

Come si svolge l'esame?

1

Posizione

La paziente si posiziona come per una visita ginecologica con l'utilizzo di uno speculum.

2

Acido acetico

Si applica una soluzione di acido acetico diluito anomale.

3

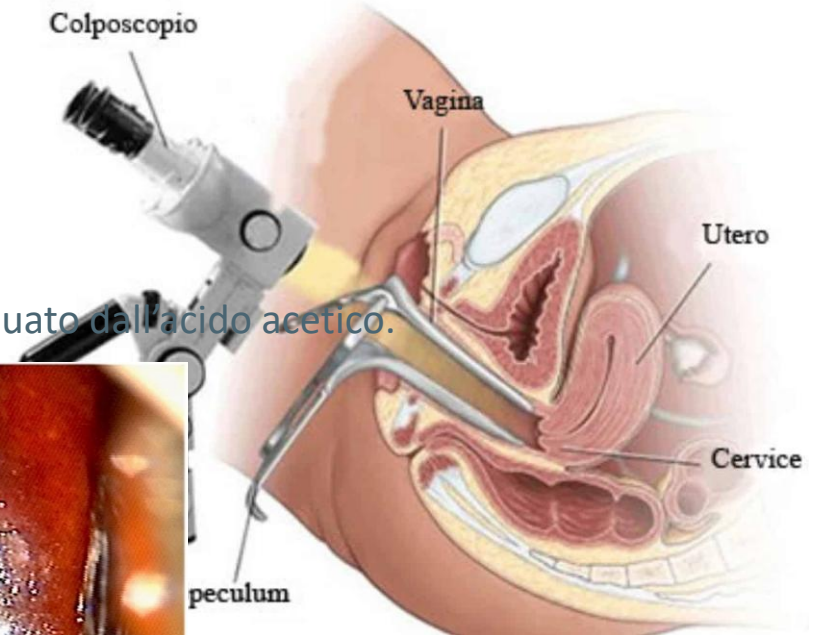
Soluzione di Lugol

Ulteriore colorante che conferma quanto individuato dall'acido acetico.

4

Biopsia (se necessario)

In presenza di



La biopsia: facciamo chiarezza

MITO *"è un'operazione chirurgica"*

REALTÀ No. È un prelievo millimetrico eseguito in ambulatorio, senza anestesia generale.

MITO *"fa molto male"*

REALTÀ Si può avvertire un piccolo pizzico o crampo. La maggior parte delle donne la tollera bene.

MITO *" Conferma che ho il cancro "*

REALTÀ No. Serve per analizzare le cellule al microscopio e ottenere una diagnosi precisa.

MITO *" Dovrò stare a riposo "*

REALTÀ No. Si può tornare alle normali attività subito, può dare solo qualche perdita ematica.



Dopo la colposcopia

Cosa aspettarsi nelle ore e nei giorni successivi all'esame:

1–2

giorni di piccole
perdite ematiche
(normale)

2–3

settimane per
ricevere il referto
bioptico

24h

e puoi tornare alle
attività abituali

0

limitazioni
significative nella
gran parte dei casi

✓ Si può fare

Attività quotidiane normali

Doccia

Assumere antidolorifico se necessario

✗ Da evitare (48–72h)

Rapporti sessuali

Tamponi interni

Piscina o bagno caldo

Attività fisica intensa

I risultati: cosa significano?

NORMALE

Nessuna azione richiesta

La cervice appare sana. Continuare con i controlli di routine.

CIN 1 · LSIL

Alterazione lieve

Cellule lievemente anomale. Nella maggior parte dei casi regredisce spontaneamente. Monitoraggio periodico.

CIN 2–3 · HSIL

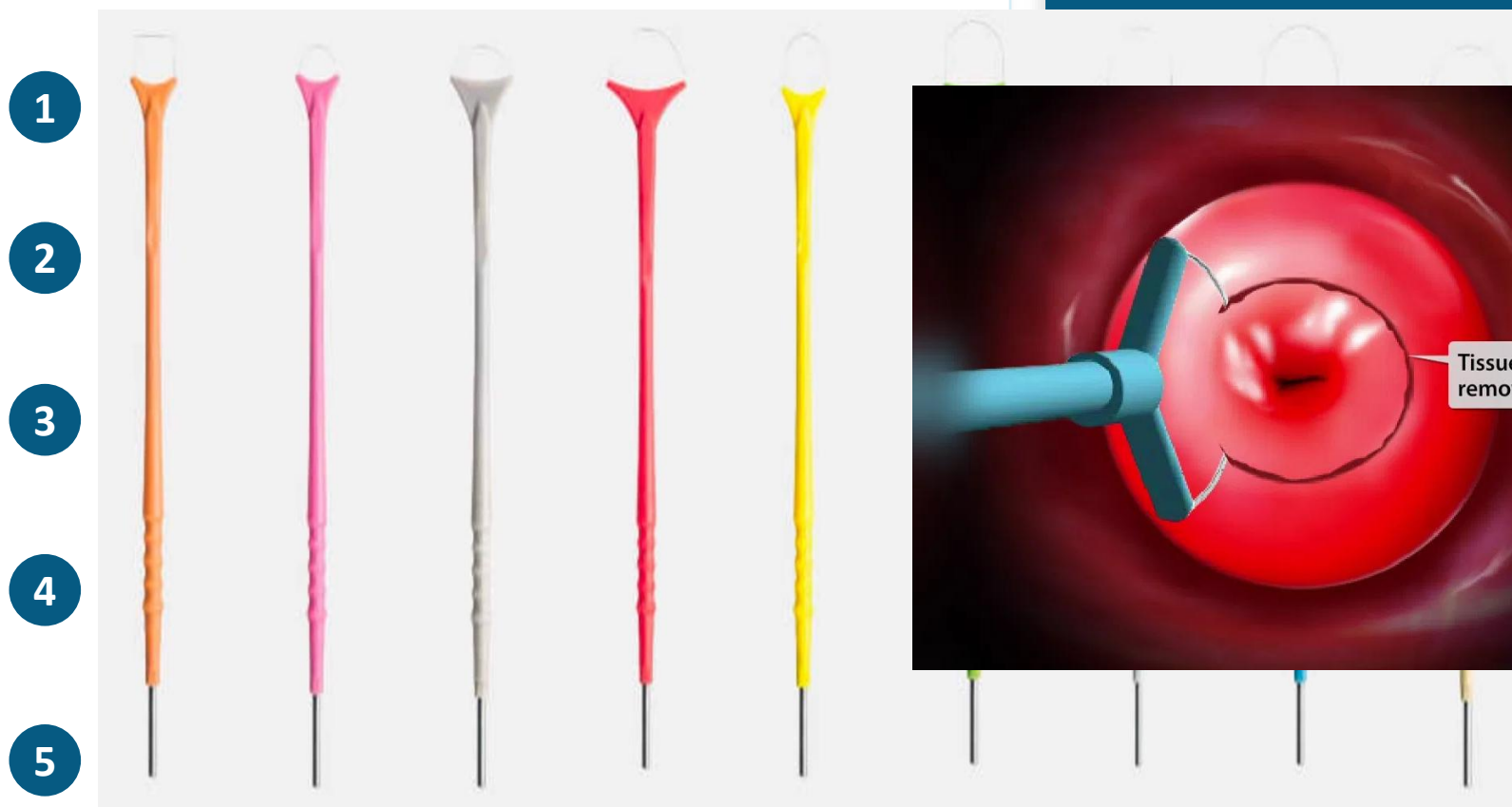
*Alterazione
moderata/severa*

Richiede trattamento, ma è curabile con procedure semplici (LEEP/conizzazione). No panic!

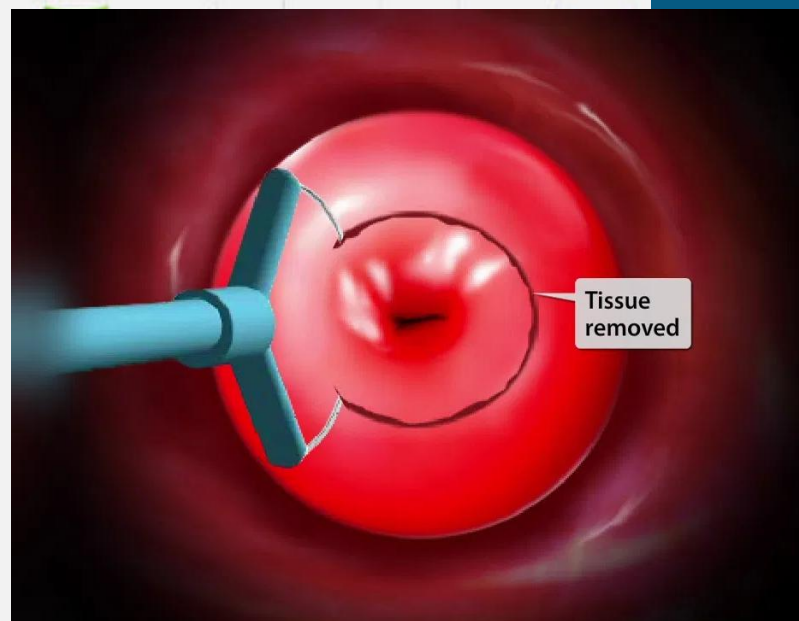
La conizzazione LEEP

Loop Electrosurgical Excision Procedure — come funziona

Come si svolge



In sintesi:



mpo

LEEP: Indicazioni cliniche, obiettivi terapeutici e diagnostici

Indicazioni

- CIN 2 e CIN 3 confermati istologicamente
- CIN 1 persistente da oltre 18–24 mesi
- Discordanza citologico-colposcopica
- Lesione non completamente visibile
- Sospetto di invasione alla colposcopia

Doppio obiettivo

- TERAPEUTICO: asportazione completa della lesione
- DIAGNOSTICO: analisi istologica del pezzo asportato
- Margini liberi = guarigione nell'80–95% dei casi
- Margini interessati: possibile secondo trattamento
- HPV test a 6 mesi: il miglior marker di guarigione

LEEP: dopo la procedura

**Nelle prime
24–48 ore**



Possibile lieve perdita ematica rosso-bruna e crampi lievi. Normale. Usare assorbenti, non tamponi.

**Entro 2–4
settimane**



Evitare rapporti sessuali, tamponi, bagni in vasca, piscina, mare. Preferire la doccia.

A 6 mesi



Controllo con Pap test + HPV test. È il momento chiave per valutare la risposta al trattamento.

**A 12 mesi
e oltre**



Controllo annuale per almeno 2–3 anni. Se negativi: rientro nello screening standard.

HPV, fertilità e gravidanza

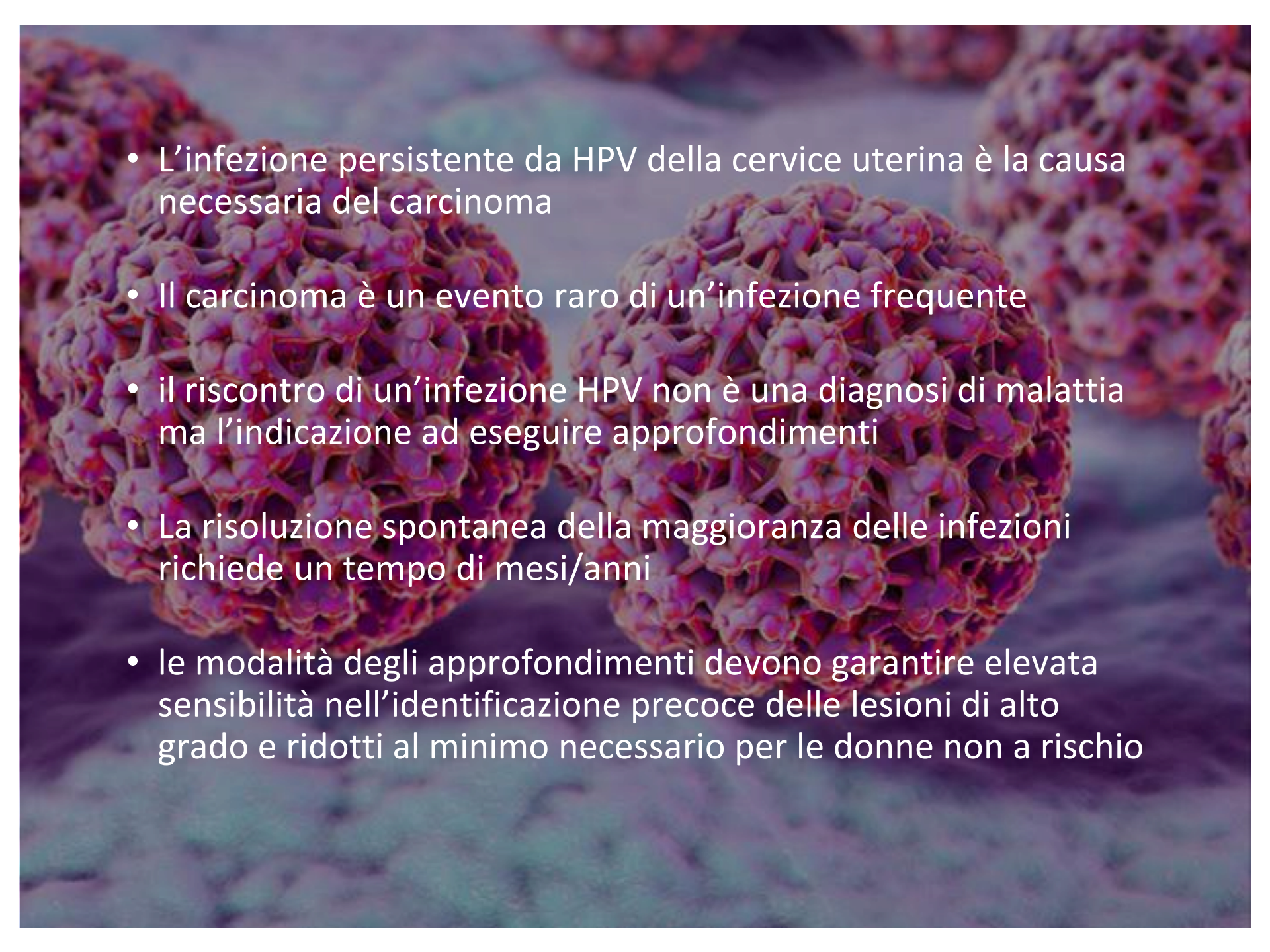
Domande frequenti nella pratica clinica ginecologica

HPV e fertilità

- L'infezione da HPV non causa infertilità diretta
- La LEEP può ridurre la competenza cervicale
- Rischio aumentato di parto pretermine dell'1%
- La tecnica moderna minimizza il tessuto asportato
- Gravidanza possibile in tutti i casi di trattamento conservativo

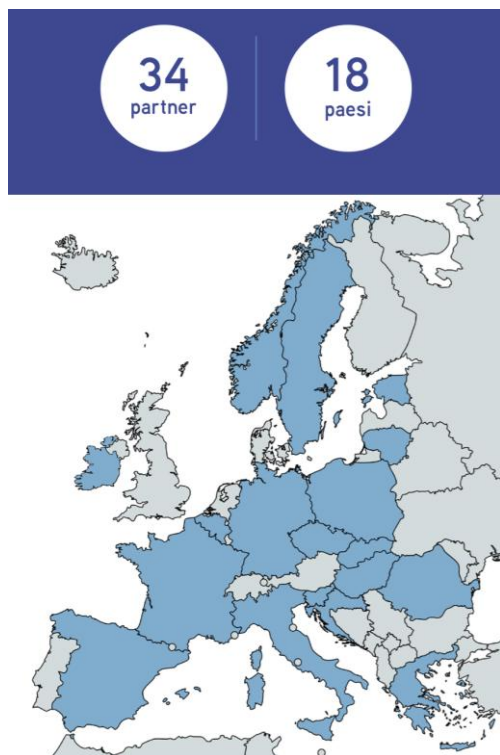
HPV in gravidanza

- In gravidanza può avvenire la progressione transitoria di CIN
- La colposcopia è sicura in gravidanza
- Biopsia solo se si sospetta tumore invasivo
- Il parto vaginale non è controindicato in presenza di CIN
- Rivalutazione a 40-60 giorni dal parto

- 
- A microscopic image showing several spherical HPV virus particles. The particles have a complex, textured surface with many small protrusions and indentations, giving them a bumpy appearance. They are colored in shades of purple and pink against a dark, blurred background.
- L'infezione persistente da HPV della cervice uterina è la causa necessaria del carcinoma
 - Il carcinoma è un evento raro di un'infezione frequente
 - il riscontro di un'infezione HPV non è una diagnosi di malattia ma l'indicazione ad eseguire approfondimenti
 - La risoluzione spontanea della maggioranza delle infezioni richiede un tempo di mesi/anni
 - le modalità degli approfondimenti devono garantire elevata sensibilità nell'identificazione precoce delle lesioni di alto grado e ridotti al minimo necessario per le donne non a rischio

‘Ogni 2 minuti nel mondo una donna muore per cancro alla cervice...
Ognuna è una tragedia, ma possiamo impedirlo’

(T. Ghebreyesus, 2018, WHO)



90%

delle ragazze
vaccinate con tutti i
richiami anti-HPV
previsti entro i
15 anni di età.

70%

delle donne
sottoposte a
screening
entro i 35 anni
e nuovamente
entro i 45 anni
di età.

90%

delle donne
con diagnosi di
tumore della
cervice uterina
sottoposte a
trattamento.

Raggiungere gli obiettivi 90-70-90 entro il 2030 si tradurrebbe in oltre
62 milioni di cervicali decessi per cancro evitati entro il 2120



Le 100 DOMANDE sull'HPV



...RISPOSTE!



OSSERVATORIO
NAZIONALE
SCREENING

GISCI

Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma

Caratteristiche di uno screening

Programmi di screening: percorsi organizzati di prevenzione secondaria offerti dal sistema sanitario per individuare precocemente un tumore, o i suoi precursori, permettendo di intervenire tempestivamente.

- rivolti a malattia **curabile** o, comunque, dal decorso modificabile grazie alla diagnosi precoce;
- **sostenibili** dal punto di vista economico per il sistema sanitario;
- **sicuri**: il più basso livello possibile di effetti collaterali e rischi;
- **accettabili**: non dovrebbero essere fastidiosi o complessi;
- **attendibili**: non devono diagnosticare erroneamente una malattia in non affetto;
- si rivolgono alle persone a **maggior rischio** di sviluppare una determinata patologia;
- effettuati a **intervalli regolari** → devono essere riproposti per tutto l'arco di tempo in cui:
 - la malattia ha maggiori probabilità di svilupparsi;
 - un eventuale intervento terapeutico dia effettivi vantaggi in termini di guadagno di tempo e/o di qualità di vita.
- articolati in **più livelli**: una eventuale positività all'esame non equivale a una diagnosi certa di malattia → esami di approfondimento per diagnosi definitiva;
- rispettano le **evidenze scientifiche**.



State of the Art/Review

Don Riesenbergr, MD, Section Editor

JAMA, February 3, 1989—Vol 261, No. 5

The Papanicolaou Test for Cervical Cancer Detection

A Triumph and a Tragedy

Leopold G. Koss, MD

Sensibilità per singolo test del 70- 85% → 15-30% di rischio di falso negativo.

→ "errori da prelievo"

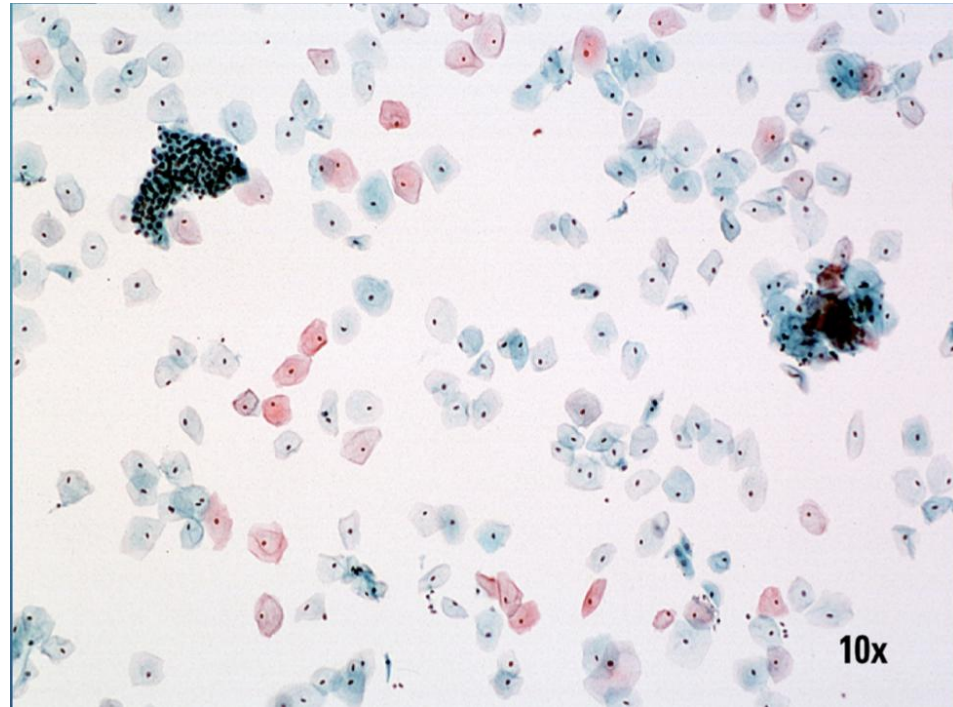
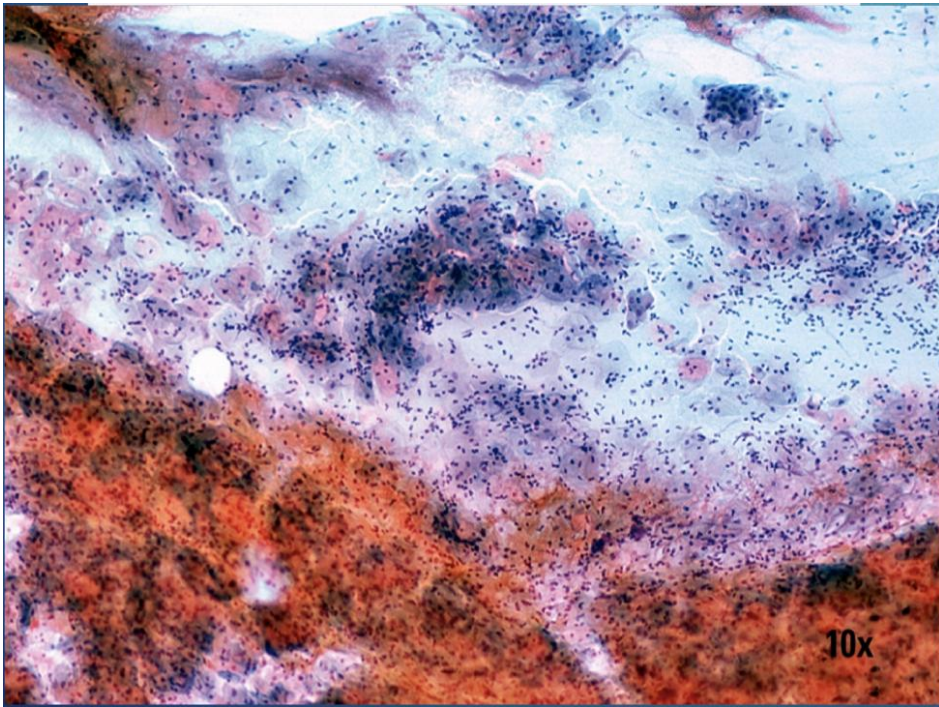
→ "errori da lettura "

→ Bassa riproducibilità

→ Falsi positivi

Quali miglioramenti da allora?

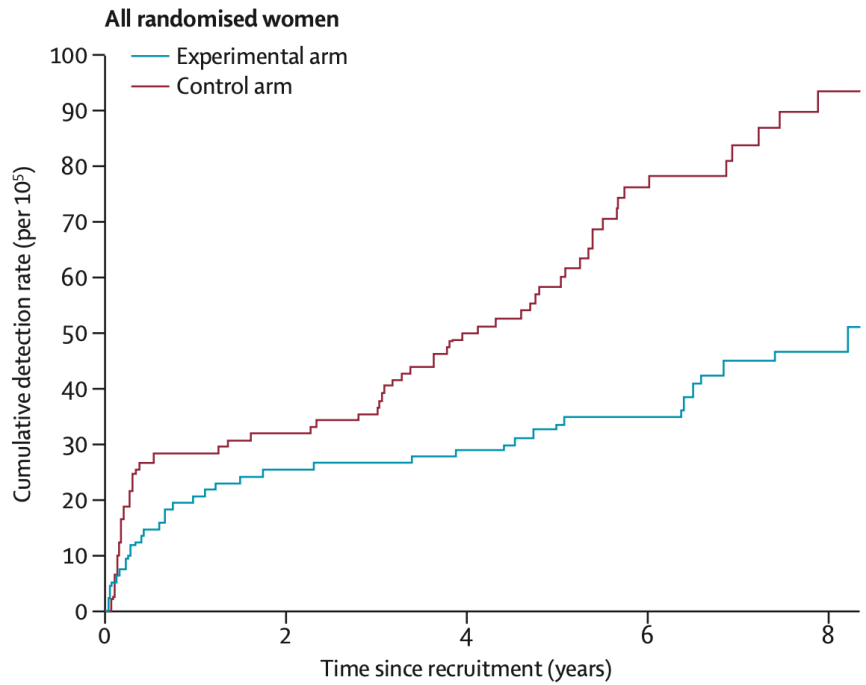
Citologia in fase liquida (1999)



- Più efficace nell'identificare le lesioni squamose e ghiandolari
- Lettura più facile (*riduzione muco, elementi infiammatori; eliminazione artefatti*)
- Riduzione dei tempi di lettura
- Standardizzazione
- Riduzione inadeguati
- Possibilità di lettura automatizzata
- Possibilità di eseguire test ancillari
- Aumento dei costi

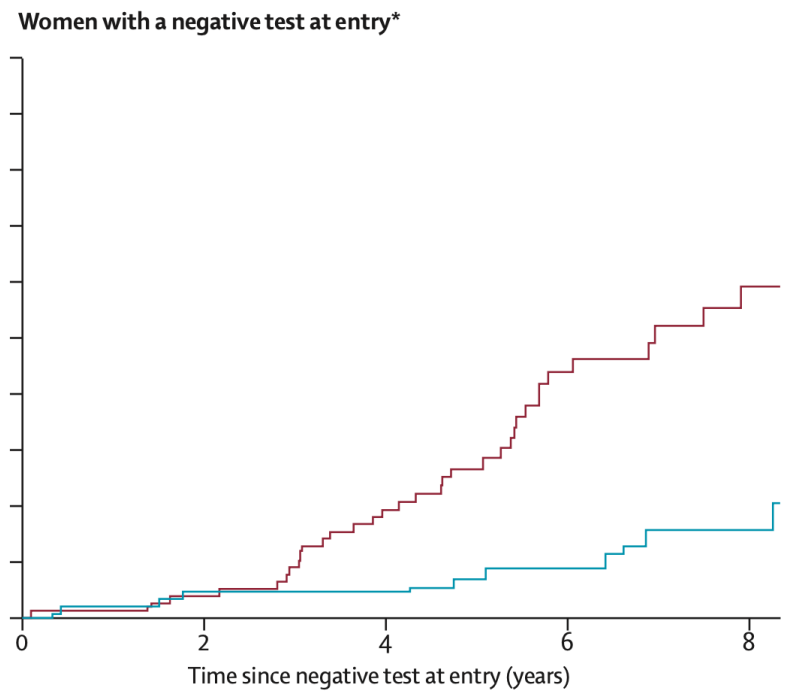
Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials

Guglielmo Ronco, Joakim Dillner, K Miriam Elfström, Sara Tunesi, Peter J F Snijders, Marc Arbyn, Henry Kitchener, Nereo Segnan, Clare Gilham, Paolo Giorgi-Rossi, Johannes Berkhof, Julian Peto, Chris J L M Meijer, and the International HPV screening working group*



Il test HPV **anticipa la diagnosi** di CIN3 e ha una **maggiore efficacia** nel prevenire i k invasivi

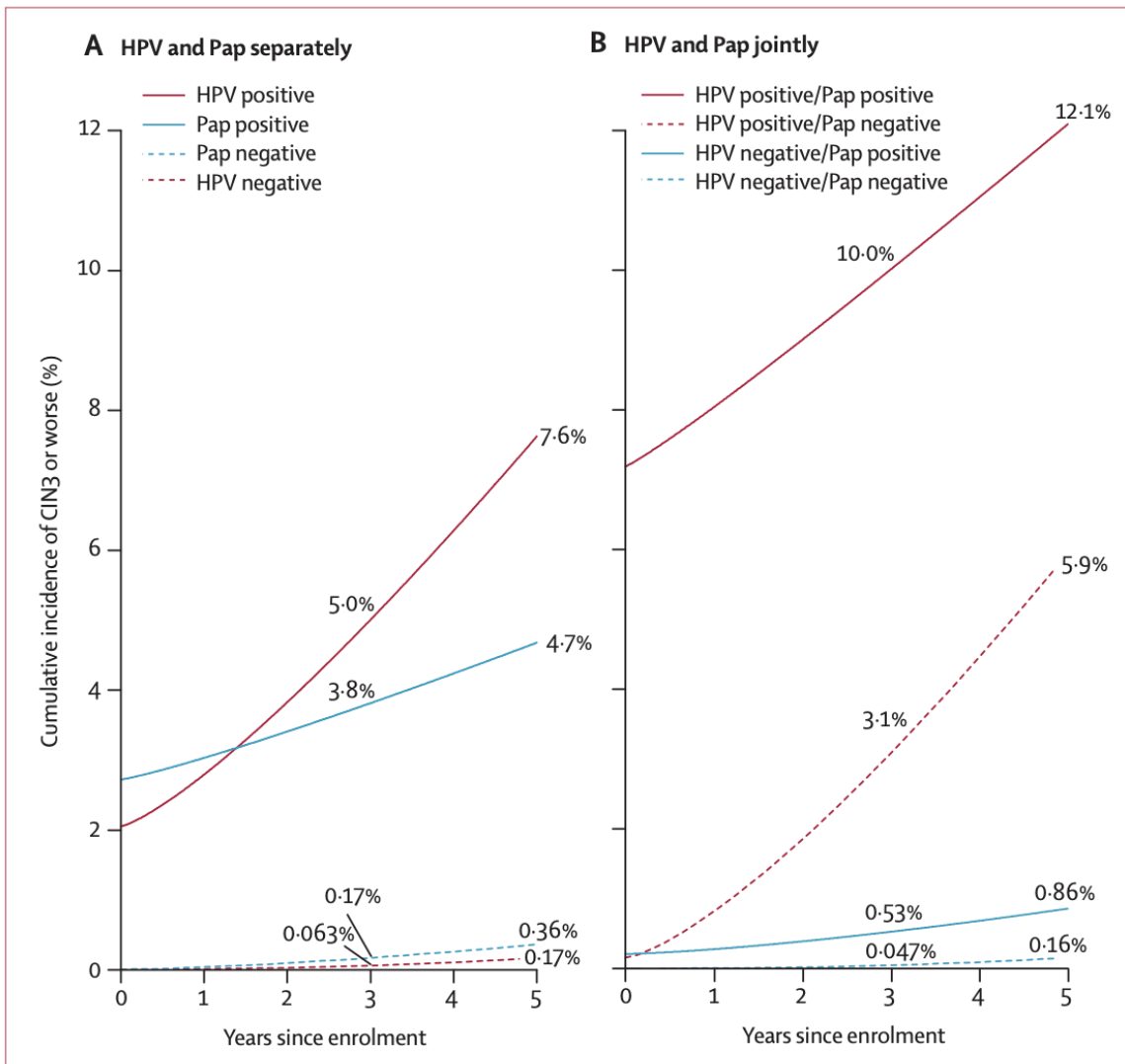
Meta-analisi di 4 studi randomizzati da 4 paesi (Svezia, Olanda, UK, Italia)
176,464 donne randomizzate a screening con HPV (experimental arm) vs pap test (control arm)
Tempo medio di follow-up: 6.5 anni
107 carcinomi invasivi della cervice



(Ronco G, Lancet 2014)

Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: a population-based study in routine clinical practice

Hormuzd A Katki, Walter K Kinney, Barbara Fetterman, Thomas Lorey, Nancy E Poitras, Li Cheung, Franklin Demuth, Mark Schiffman, Sholom Wacholder, Philip E Castle



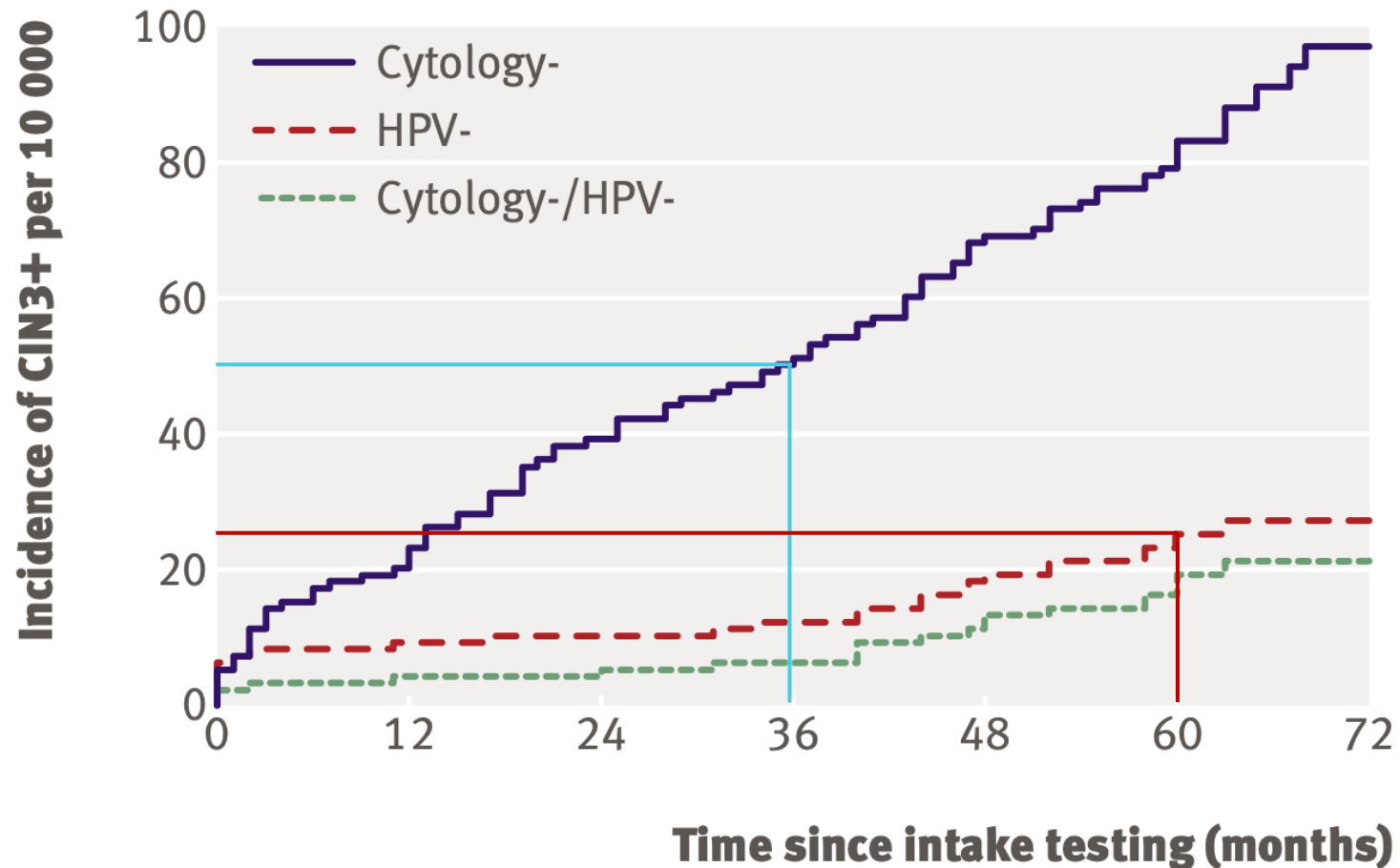
(A) L'HPV test divide in maniera più netta le donne ad alto rischio e quelle a basso rischio rispetto al pap test; ciò vale a 3 e a 5 anni

(B) Un pap test positivo aumenta significativamente il rischio a 3 e 5 anni, ma solo in caso di HPV test positivo

BMJ RESEARCH

Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study

Da 3 a 5 anni!



Screening con Test HPV,

PRO:

- Test riproducibile
- Molto sensibile per CIN (> 98%)
- Alto valore predittivo negativo (>99%)



Screening con Test HPV,

CONTRO:

- minore specificità rispetto al Pap-test, soprattutto in donne giovani
- HPV DNA test è positivo anche nelle donne con infezioni virali latenti e che potrebbero regredire spontaneamente

Screening per età

Donne 25-30 anni

Screening con pap test
(Alto tasso di HPV+ che si
autolimiteranno, non significativi)

Test di triage: HPV test
(solo per pap test ASCUS)



Donne 30-65 anni

Screening con HPV test
(alta sensibilità, ma bassa
specificità)

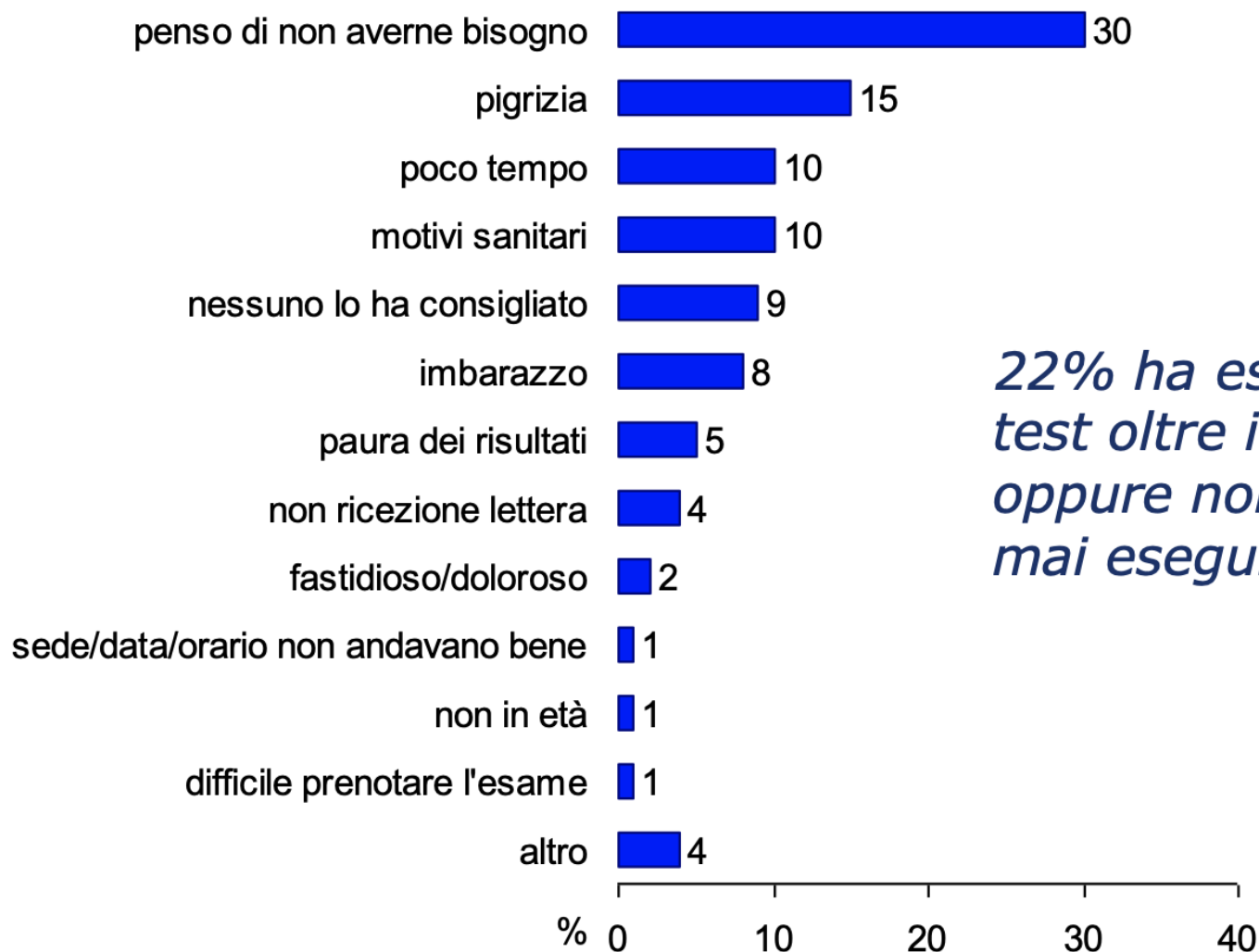
Test di triage: pap test



Se entrambi anomali
-> esame di II livello

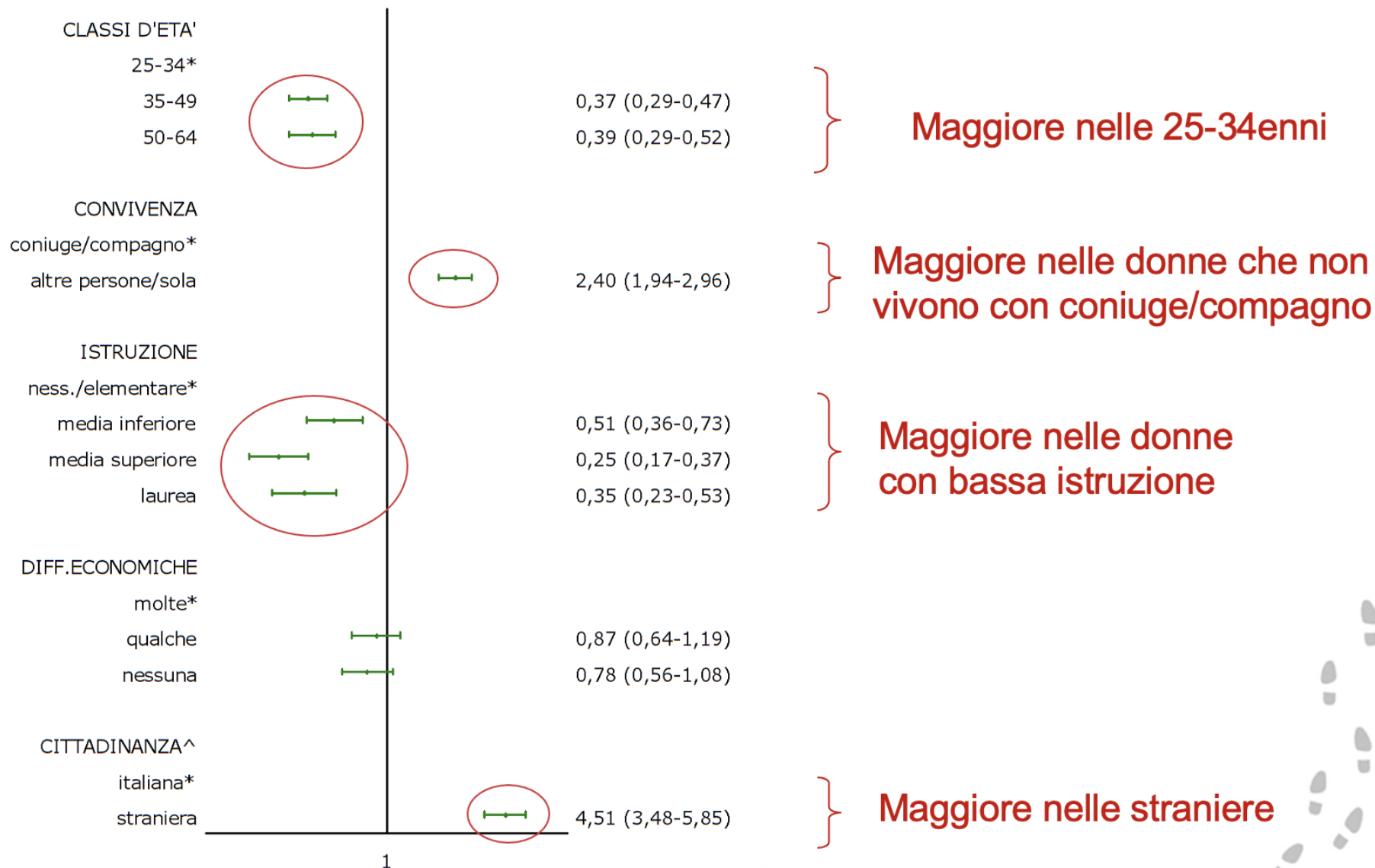
Motivi di non adesione al test di screening

Donne 25-64enni



22% ha eseguito il test oltre i tre anni oppure non ne ha mai eseguito uno

MAI esecuzione del test - *Donne 25-64enni*



Copertura screening cervicale organizzato per regione di residenza

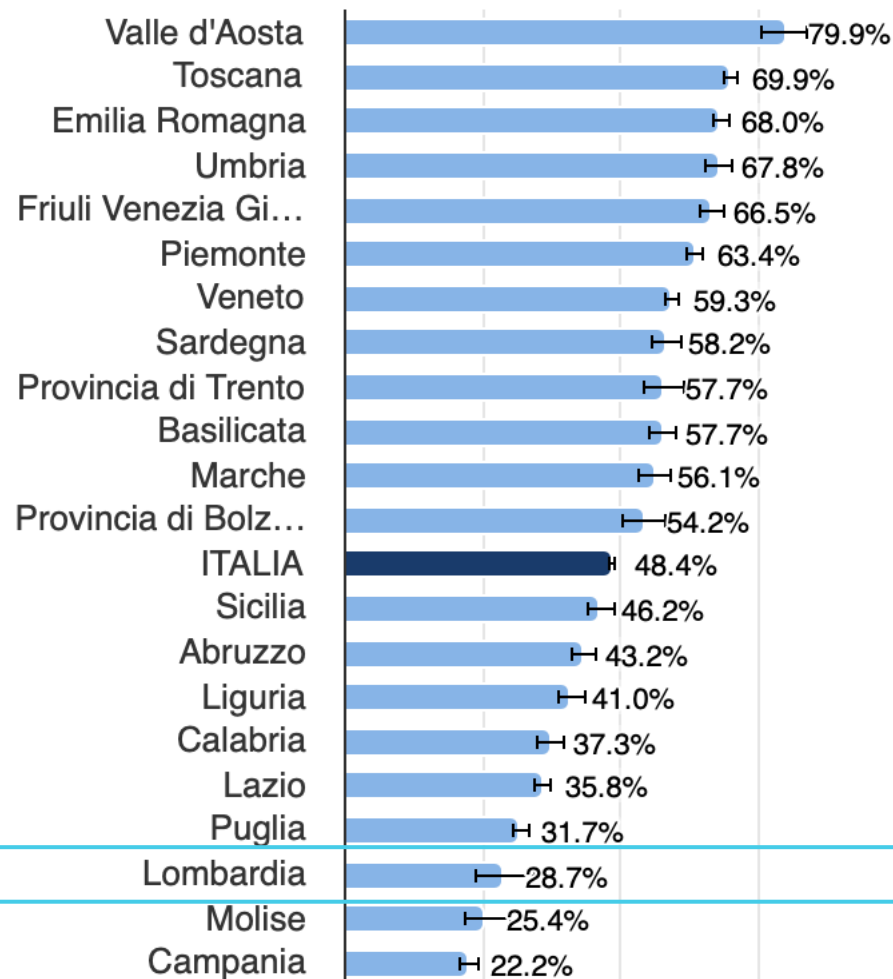
Passi 2016-2019



- peggiore del valore nazionale
- simile al valore nazionale
- migliore del valore nazionale

Copertura screening cervicale organizzato per regione di residenza

Passi 2016-2019



0% 25% 50% 75% 100%

Screening e pandemia

Screening del cervico-carcinoma: dati ONS al 2020

- ❑ Riflettono l'effetto dell'epidemia di Covid-19
- ❑ Dopo un periodo di attività relativamente “costante” (2014-2019), nel 2020 si osserva una riduzione importante del numero di donne invitate, aderenti all'invito e che hanno eseguito un esame di screening con Pap-test o test Hpv, nell'età 25-64 anni
- ❑ La riduzione dell'adesione si è verificata in tutte le classi di età (range -4,9, -7,7)
- ❑ Le donne giovani, come negli anni precedenti, mostrano un'adesione inferiore

Anno attività	2014-2016	2017-2019	2019	2020
Numero di donne invitate	11.445.335	11.888.578	3.820.049	2.598.295
Numero di donne che hanno fatto screening	4.848.501	4.785.669	1.496.872	865.551
Proporzione di donne che hanno aderito all'invito*	40,8%	39,4%	38,7%	32,9%
Adesione all'invito corretta 25-64 anni	43,0%	41,6%	40,7%	34,2%

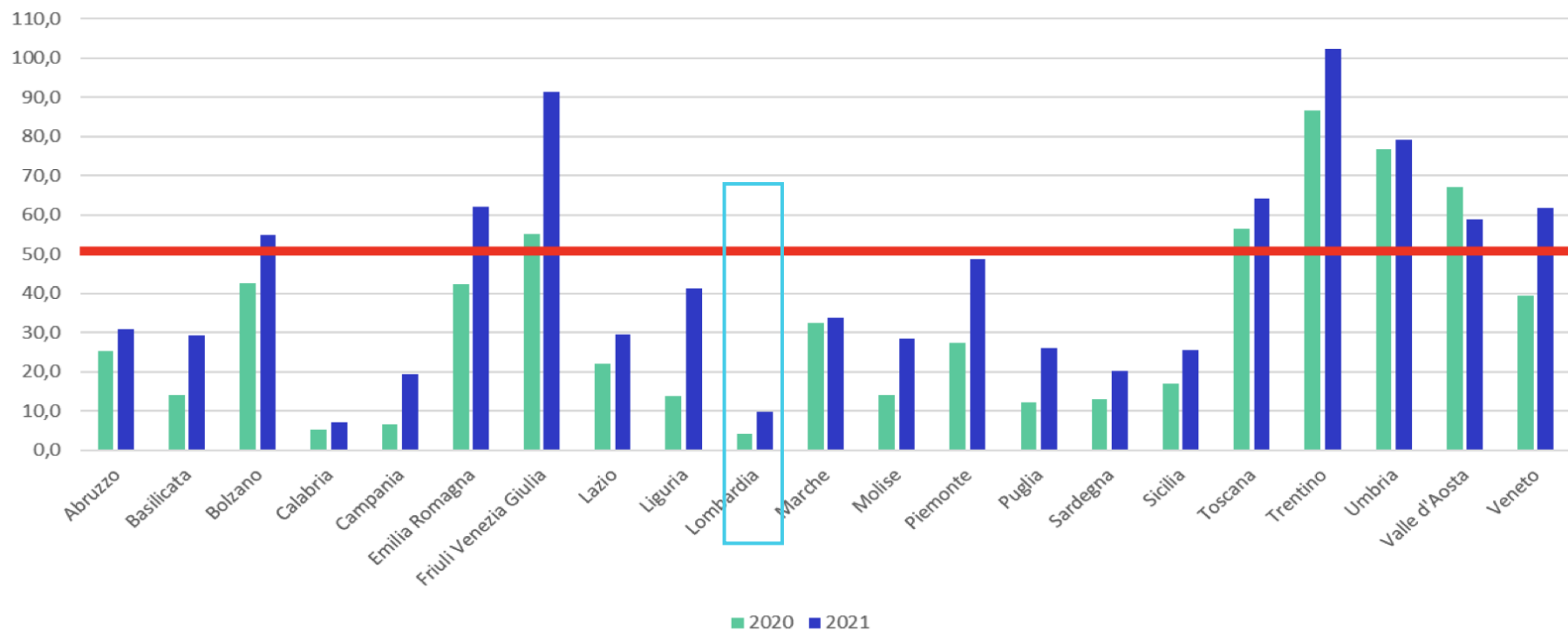
Donne che hanno fatto screening con Pap-test o test Hpv e adesione all'invito

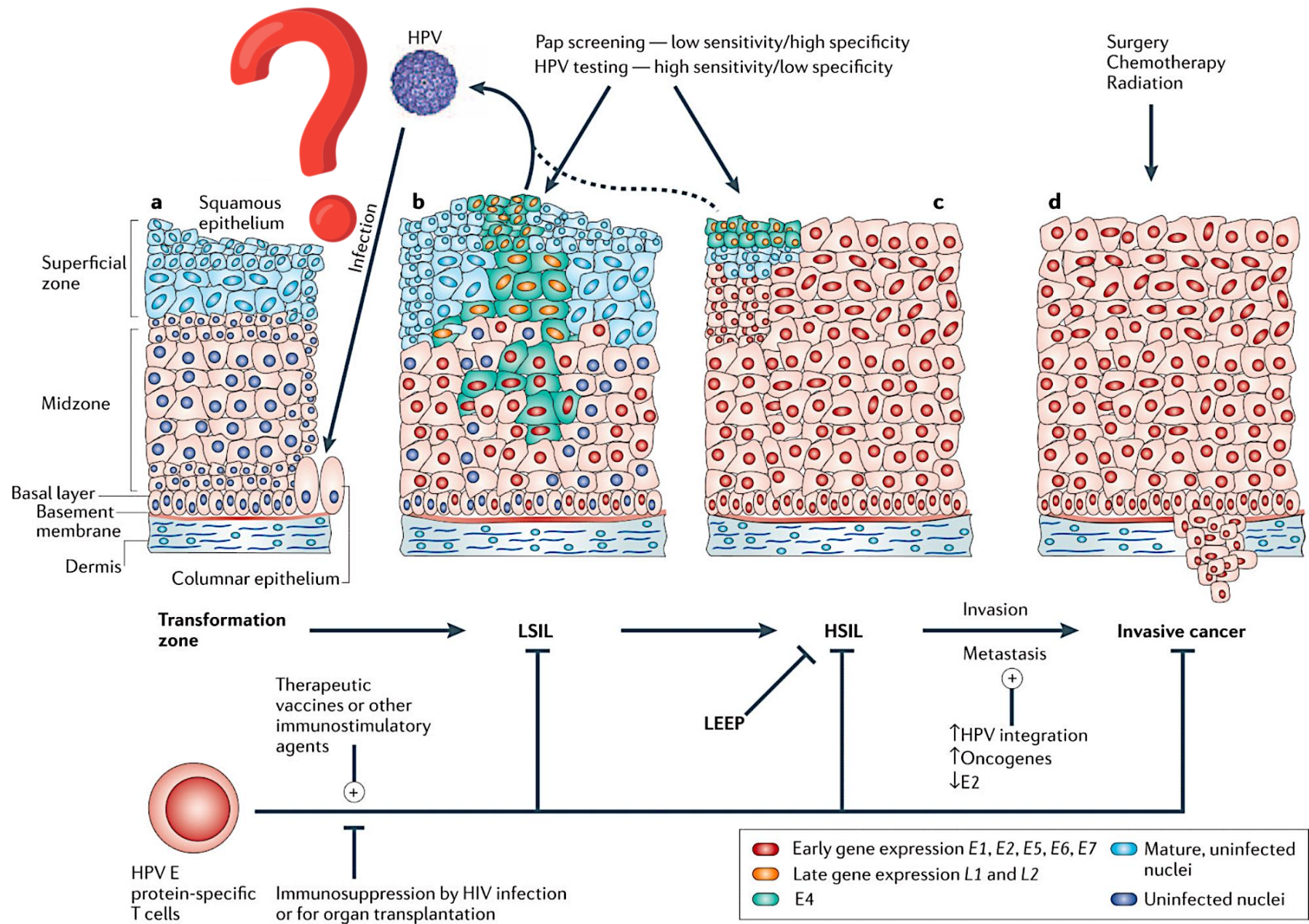
****sono incluse tutte le donne (comprese le donne <25 e >64 anni) che hanno partecipato allo screening.***



Screening e pandemia

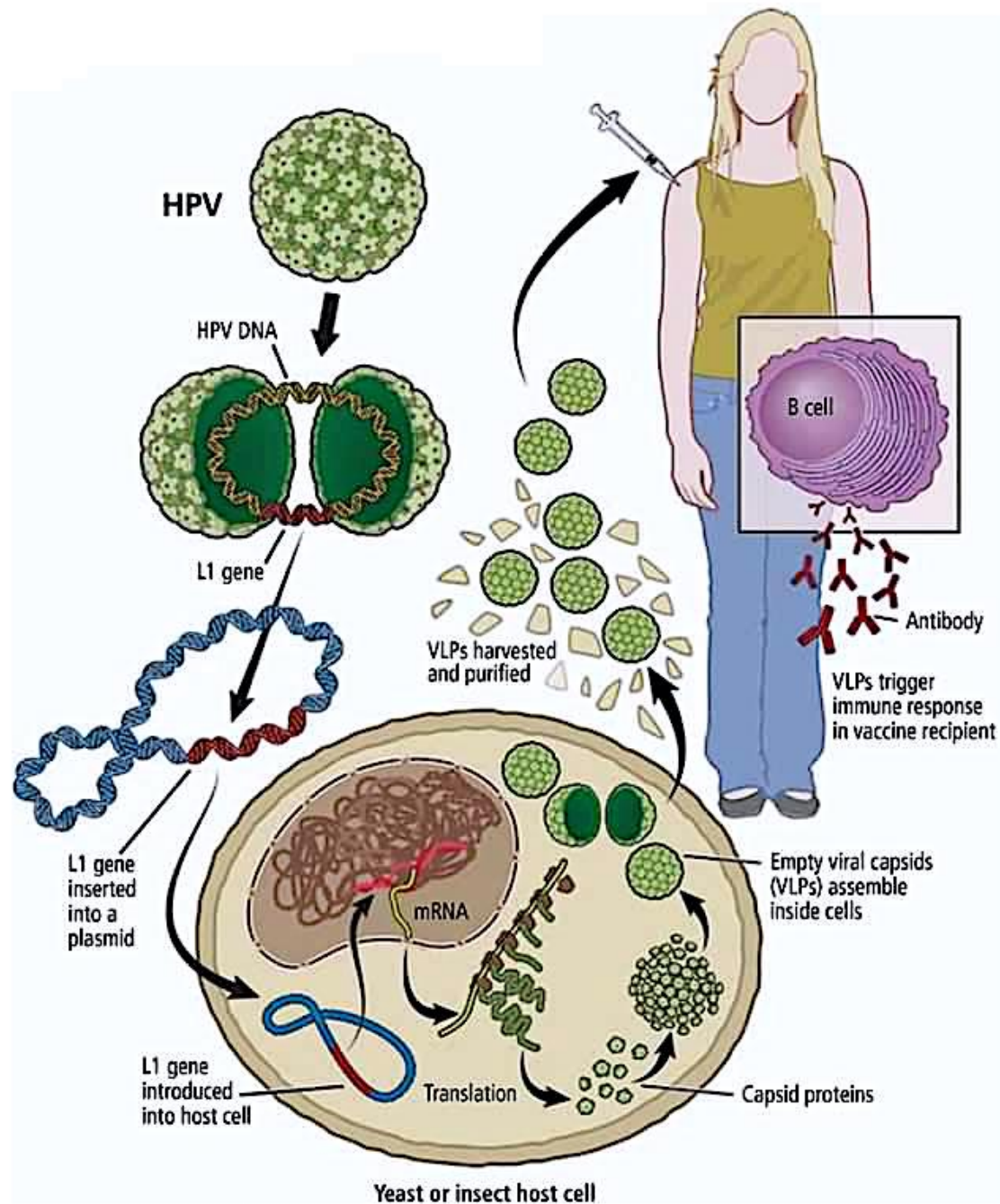
Indicatore NSG 2020 vs 2021 - Screening cervicale





Il vaccino HPV

- ottenuti con la tecnologia DNA-ricombinante, che permette di produrre assemblati di proteine (L1);
- vanno a costituire le particelle simil-virali (*virus like particle*, VLP);
- costituiscono “involucri” vuoti che non contengono né DNA né altre proteine del virus;
- non infettanti e non oncogeni.



Vaccino nona-valente

Efficacia: 100%

Endpoints di efficacia:

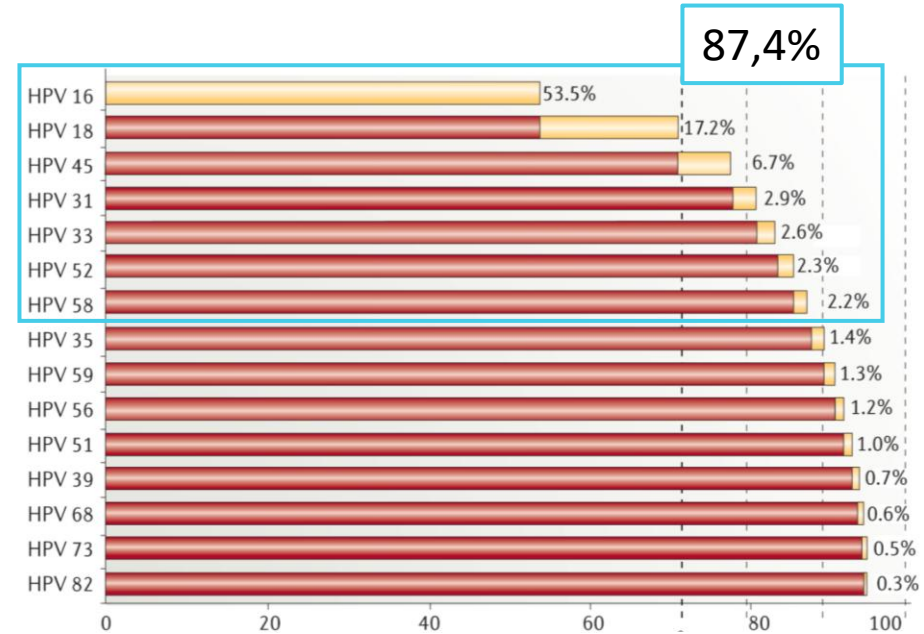
- Protezione contro le infezioni persistenti da HPV 16 e 18
- Prevenzione dalla patologia cervicale, vulvare e vaginale causata da 5 ceppi addizionali (31, 33, 45, 52, 58)

Meccanismo di azione:

Vaccino ricombinante non infettivo creato a partire da virus-like particles (VLPs) dei sottotipi HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58

Effetti collaterali comuni:

Reazioni nel sito di infezione (gonfiore, rossore, dolore), cefalea, febbre



Scheda vaccinale in base ad età

Who gets 2 doses?

9-14 YEARS OLD

Recommend prior to initiation of sexual activity

- Dose 1: 0 months
- Dose 2: Up to 15 months after first dose



Who gets 3 doses?

15 YEARS AND OLDER

Recommended for those with immunocompromising conditions, including those known to be HIV positive

- Dose 1: 0 months
- Dose 2: 1-2 months after first dose
- Dose 3: 6 months after first dose



Quadrivalent HPV vaccine effectiveness against high-grade cervical lesions by age at vaccination: A population-based study

Eva Herweijer¹, Karin Sundström², Alexander Ploner¹, Ingrid Uhnöo³, Pär Sparén¹ and Lisen Arnheim-Dahlström¹

Riduzione significativa in donne con età 15-20 aa (gruppo non sottoposto a screening!)

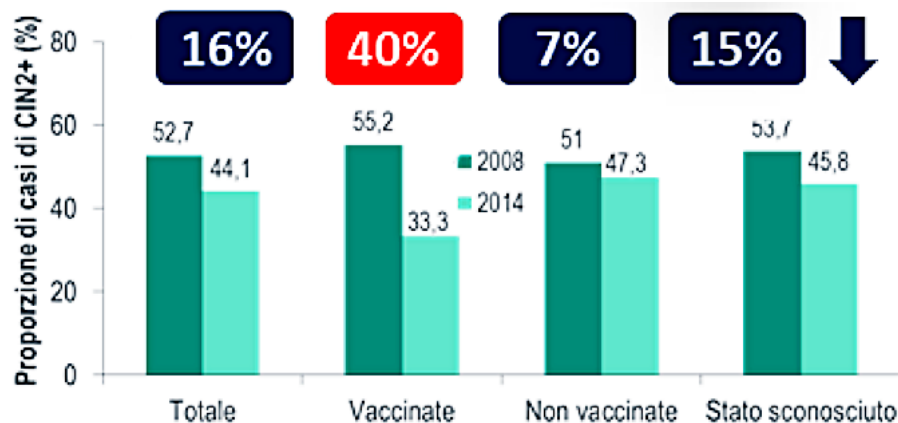
Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



Declines in Human Papillomavirus (HPV)-Associated High-Grade Cervical Lesions After Introduction of HPV Vaccines in Connecticut, United States, 2008–2015

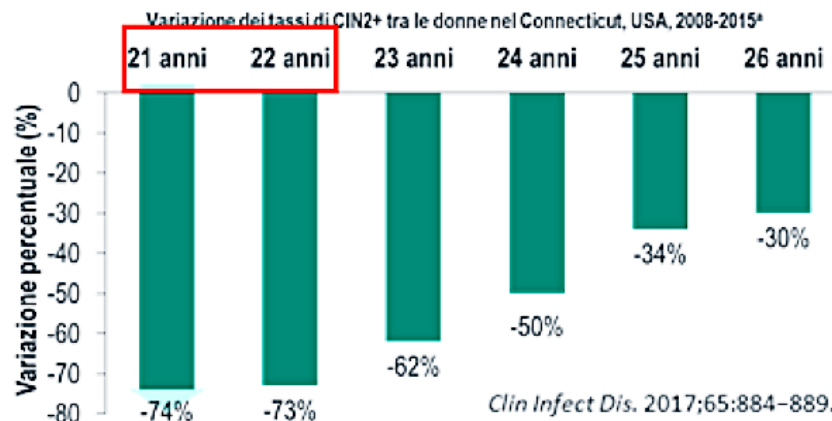
Linda M. Niccolai,^{1,2} James I. Meek,^{1,2} Monica Brackney,^{1,2} James L. Hadler,^{1,2} Lynn E. Sosa,³ and Daniel M. Weinberger²



Tassi cancro cervicale: 1999 - 2017



Riduzione più elevata nelle donne più giovani vaccinate!



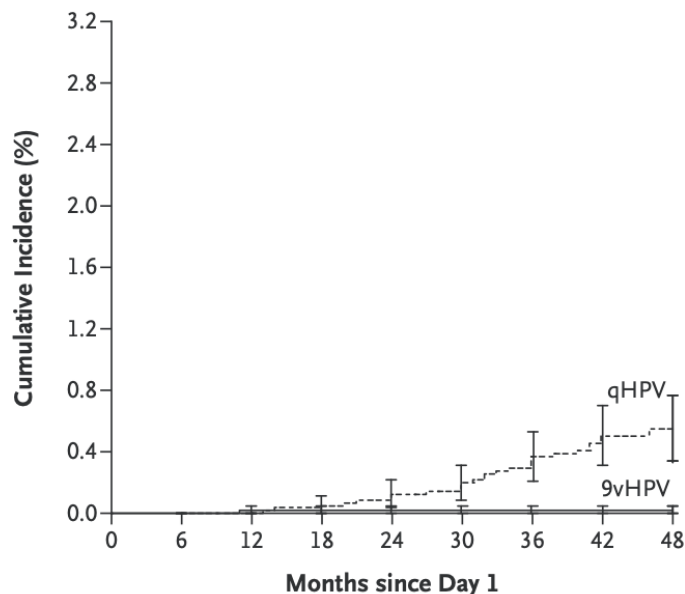
Clin Infect Dis. 2017;65:884–889.

ORIGINAL ARTICLE

A 9-Valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women

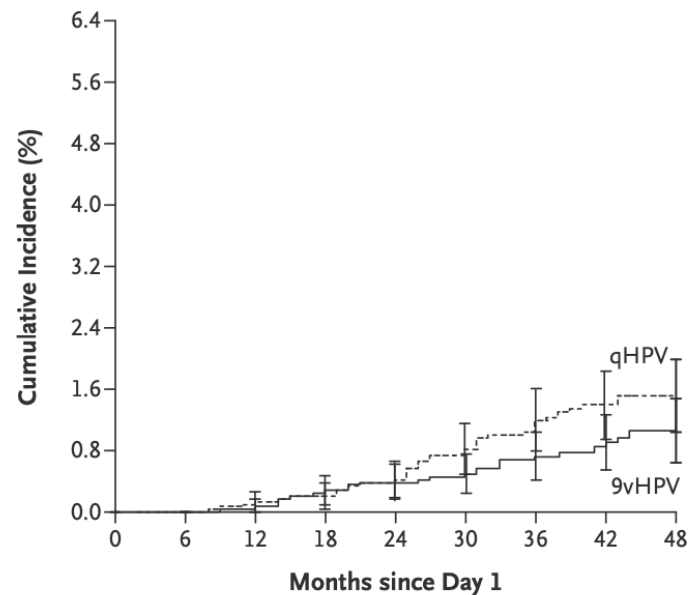
E.A. Joura, A.R. Giuliano, O.-E. Iversen, C. Bouchard, C. Mao, J. Mehlsen, E.D. Moreira, Jr., Y. Ngan, L.K. Petersen, E. Lazcano-Ponce, P. Pitisuttithum, J.A. Restrepo, G. Stuart, L. Woelber, Y.C. Yang, J. Cuzick, S.M. Garland, W. Huh, S.K. Kjaer, O.M. Bautista, I.S.F. Chan, J. Chen, R. Gesser, E. Moeller, M. Ritter, S. Vuocolo, and A. Luxembourg, for the Broad Spectrum HPV Vaccine Study*

A High-Grade Cervical Disease Related to HPV-31, 33, 45, 52, and 58 in the Per-Protocol Efficacy Population



13,598 donne
Età 16-26
randomizzate a ricevere vaccino
nona-valente vs quadri-valente

C High-Grade Cervical Disease Irrespective of HPV Type among Participants Not HPV-Infected on Day 1



ORIGINAL ARTICLE

HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer

Jiayao Lei, Ph.D., Alexander Ploner, Ph.D., K. Miriam Elfström, Ph.D.,
Jiangrong Wang, Ph.D., Adam Roth, M.D., Ph.D., Fang Fang, M.D., Ph.D.,
Karin Sundström, M.D., Ph.D., Joakim Dillner, M.D., Ph.D.,
and Pär Sparén, Ph.D.

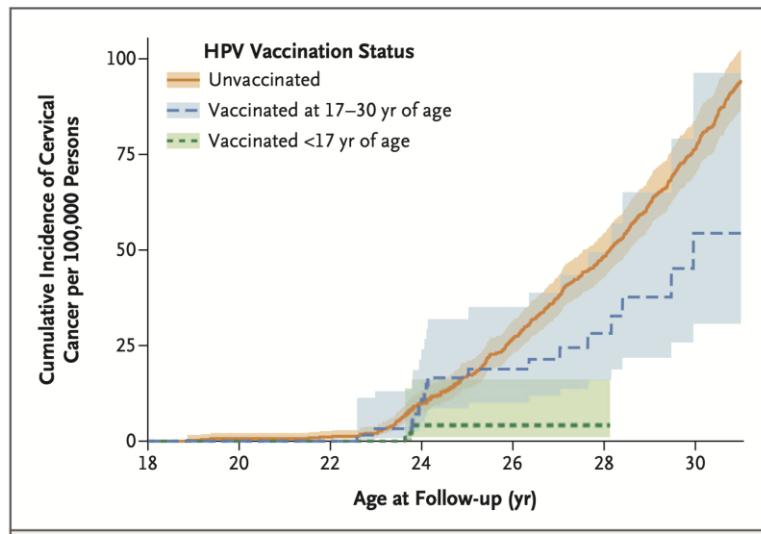
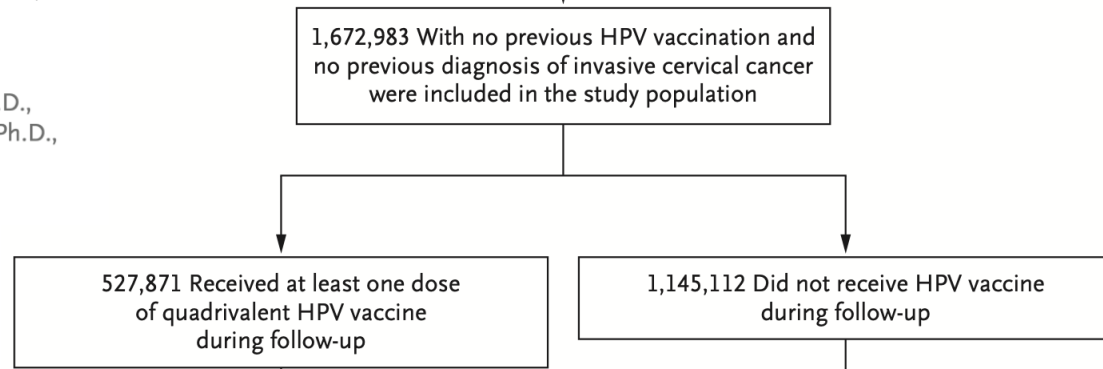


Figure 2. Cumulative Incidence of Invasive Cervical Cancer According to HPV Vaccination Status.

Age at follow-up is truncated in the graph because no cases of cervical cancer were observed in girls younger than 18 years of age.

Table 2. HPV Vaccination and Invasive Cervical Cancer.

HPV Vaccination Status	No. of Cases of Cervical Cancer	Crude Incidence Rate per 100,000 Person-Yr (95% CI)
Unvaccinated	538	5.27 (4.84–5.73)
Vaccinated	19	0.73 (0.47–1.14)
Status according to age cutoff of 17 yr		
Vaccinated before age 17 yr	2	0.10 (0.02–0.39)
Vaccinated at age 17–30 yr	17	3.02 (1.88–4.86)
Status according to age cutoff of 20 yr		
Vaccinated before age 20 yr	12	0.49 (0.28–5.73)
Vaccinated at age 20–30 yr	7	5.16 (2.46–10.83)

SHORT REPORT

 OPEN ACCESS  Check for updates

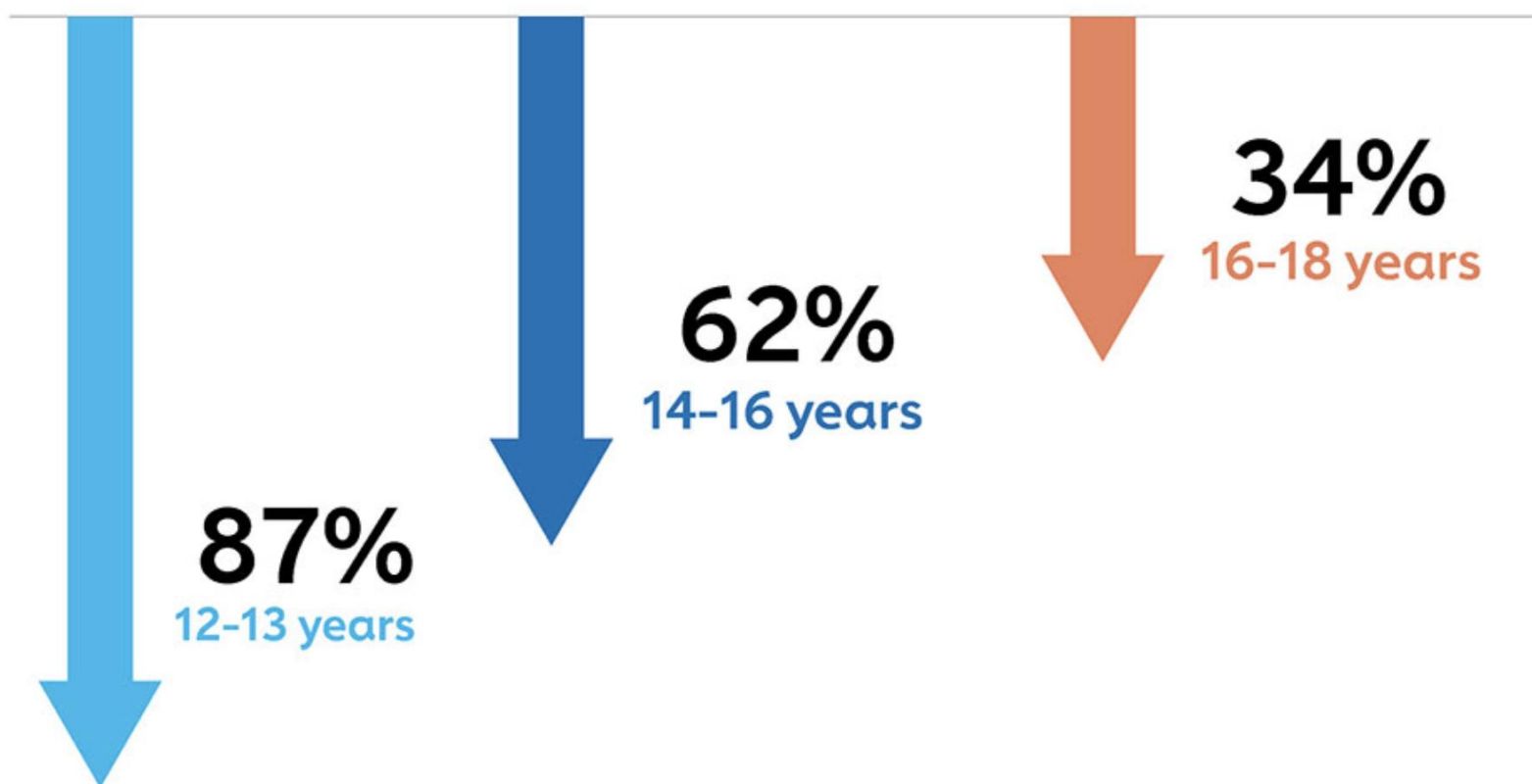
Long-term effectiveness of the nine-valent human papillomavirus vaccine in Scandinavian women: interim analysis after 8 years of follow-up

Susanne K. Kjaer^{a,b}, Mari Nygård^c, Karin Sundström^d, Christian Munk^a, Sophie Berger^c, Mensur Dzabic^e, Katrin Elisabeth Fridrich^f, Marianne Waldstrøm^{g,h}, Sveinung Wergeland Sørbyeⁱ, Oliver Bautista^j, Thomas Group^j, and Alain Luxembourg^j

Young women 16–26 years of age (N = 2029)			
	Cases/n	Person-years' follow-up	Rate per 100,000 person-years (95% CI)
From the start of the LTFU study			
HPV16/18/31/33/45/52/58-related CIN2 or worse ^c	0/1448	4084.2	0.0 (0.0–90.3)
By time since start of the LTFU study			
>0 to 2 years ^d	0/1448	2682.5	0.0 (0.0–137.5)
>2 to 4 years ^d	0/1094	1351.0	0.0 (0.0–273.1)
>4 to 6 years ^d	0/194	50.8	0.0 (0.0–7266.3)

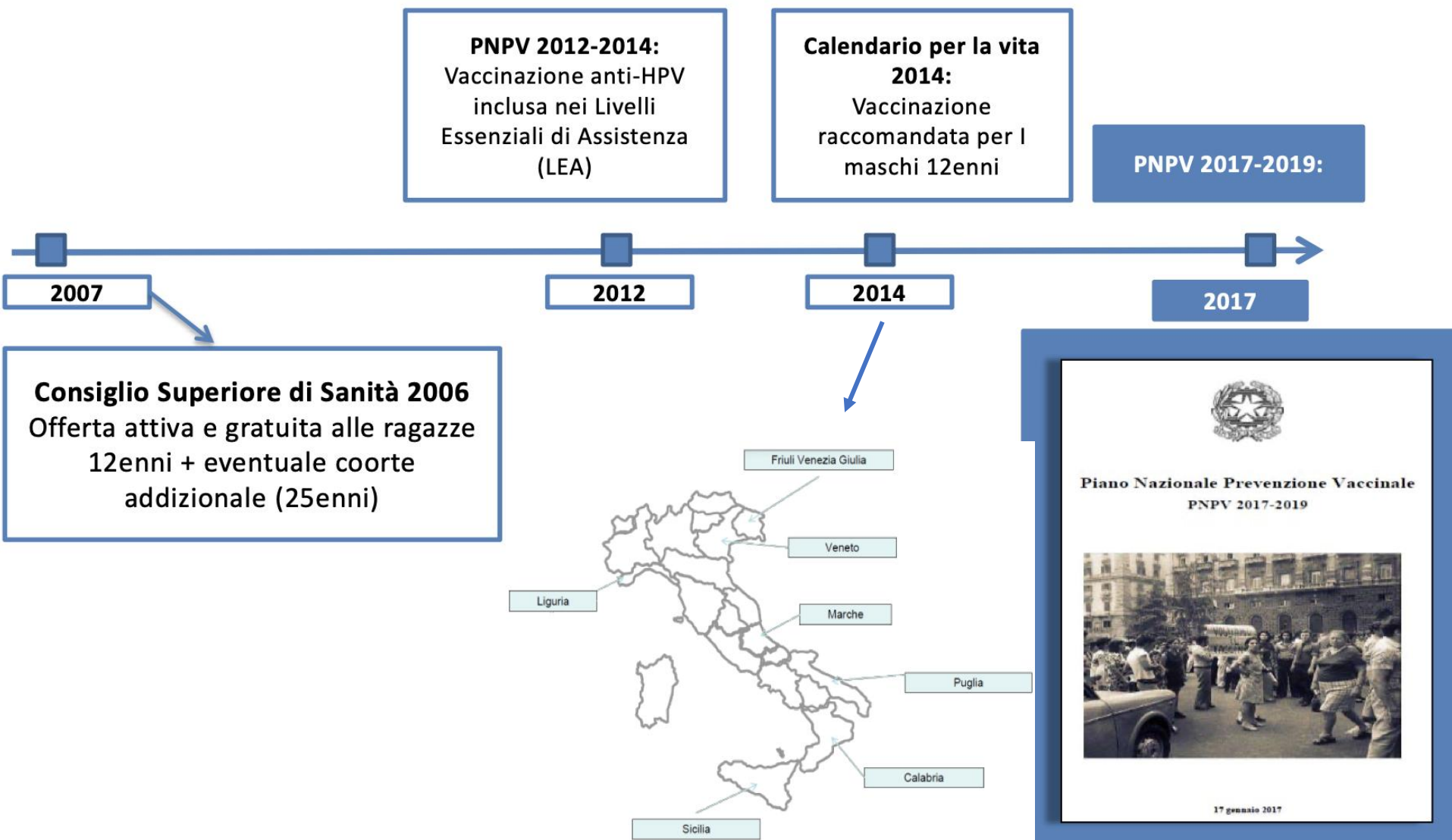
Nessun caso di lesione CIN2 o superiore legata ai ceppi contenuti nel vaccino

Estimated relative reduction in cervical cancer rates compared with the unvaccinated cohort

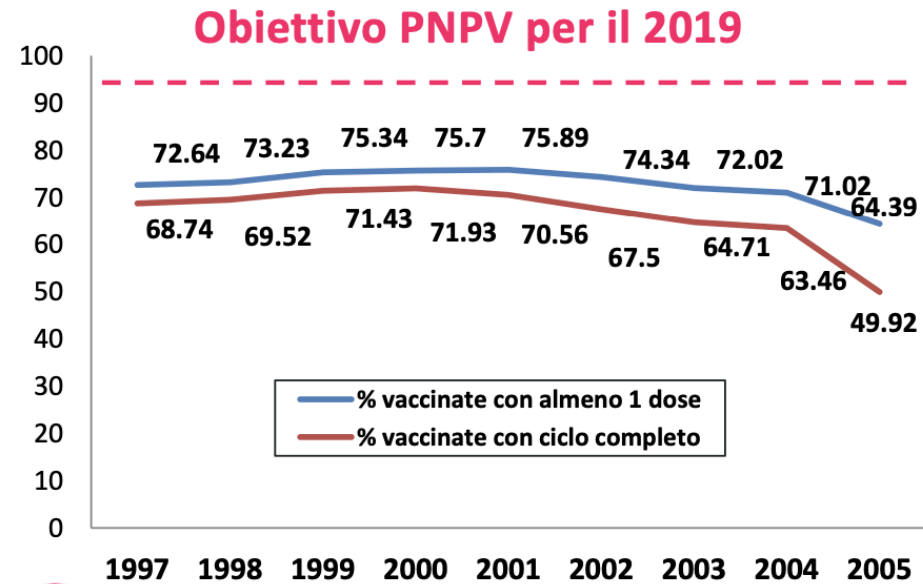


Source: Falcaro, M., Castañon, A., Ndlela, B., Checchi, M., Soldan, K., Lopez-Bernal, J., ... & Sasieni, P. (2021). The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study. *The Lancet*, 398(10316), 2084-2092.

Vaccinazione HPV in Italia: a che punto siamo?



Coperture vaccinali al 31/12/2017 per HPV per coorte di nascita ¹

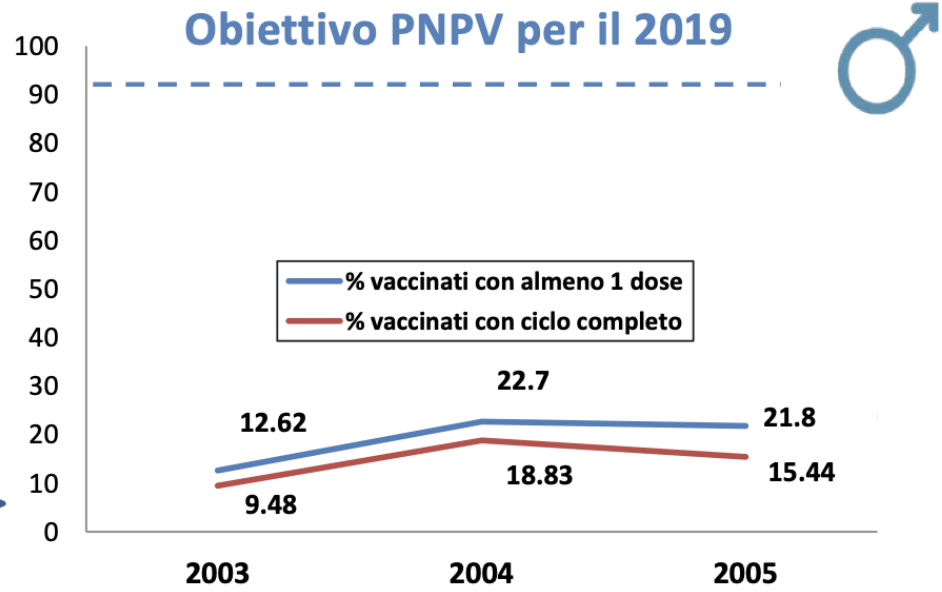


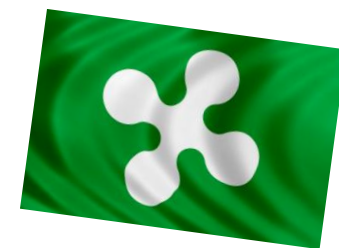
I dati di copertura vaccinale relativi alle coorti più vecchie (1997-2001), per le quali l'offerta vaccinale si mantiene gratuita in quasi tutte le Regioni fino al compimento del diciottesimo anno, si attestano su una copertura per almeno una dose di vaccino del 73-76% e del 69-72% per ciclo completo

Il valore di copertura vaccinale media per HPV nelle ragazze nell'ultima coorte (2005), target primario dell'intervento vaccinale, rispetto alle coorti precedenti è più basso



La copertura vaccinale media per HPV nei ragazzi è molto lontana dagli obiettivi previsti dal Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2017-2019





*Tabella 5: Coorte di nascita 2005: CV per HPV per dose e Regione al 31/12/2021
(solo maschi)*

Regione	Popolazione target	% vaccinate con almeno 1 dose	% vaccinate con ciclo completo
Piemonte	20181	5,23	4,22
Valle d'Aosta	604	11,42	9,93
Lombardia	50556	2,50	2,11

*Tabella 1: Coorte di nascita 2009: CV per HPV per dose e Regione al 31/12/2021
(solo maschi)*

Regione	Popolazione target	% vaccinate con almeno 1 dose	% vaccinate con ciclo completo
Piemonte	20514	51,24	35,99
Valle d'Aosta	664	54,07	15,66
Lombardia	51547	62,39	34,52

*Tabella 5: Coorte di nascita 2005: CV per HPV per dose e Regione al 31/12/2021
(solo femmine)*

Regione	Popolazione target	% vaccinate con almeno 1 dose	% vaccinate con ciclo completo
Piemonte	18976	77,07	73,28
Valle d'Aosta	590	72,88	69,83
Lombardia	46940	82,78	79,95

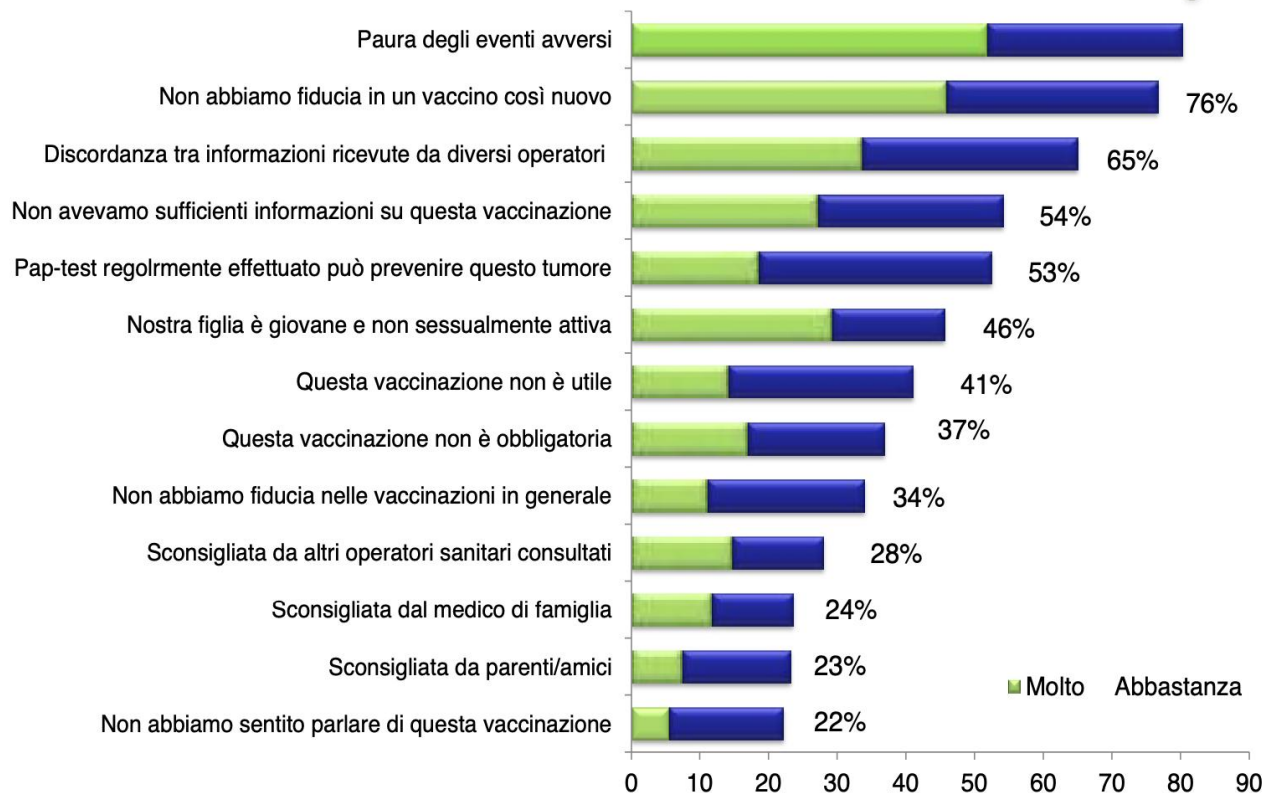
*Tabella 1: Coorte di nascita 2009: CV per HPV per dose e Regione al 31/12/2021
(solo femmine)*

Regione	Popolazione target	% vaccinate con almeno 1 dose	% vaccinate con ciclo completo
Piemonte	19431	56,95	39,95
Valle d'Aosta	604	62,91	19,87
Lombardia	48508	65,88	37,42

Criticità vaccinazione HPV

- Scarsa comunicazione
- Altre priorità vaccinali, mancanza di un secondo richiamo per chi non si presenta
- Fascia d'età difficile da raggiungere: adolescenti e giovani donne
- Scarsa «previdenza» in giovani, famiglie e medici (rimandare si può..)

Quali fattori hanno influenzato la decisione di non-vaccinazione?

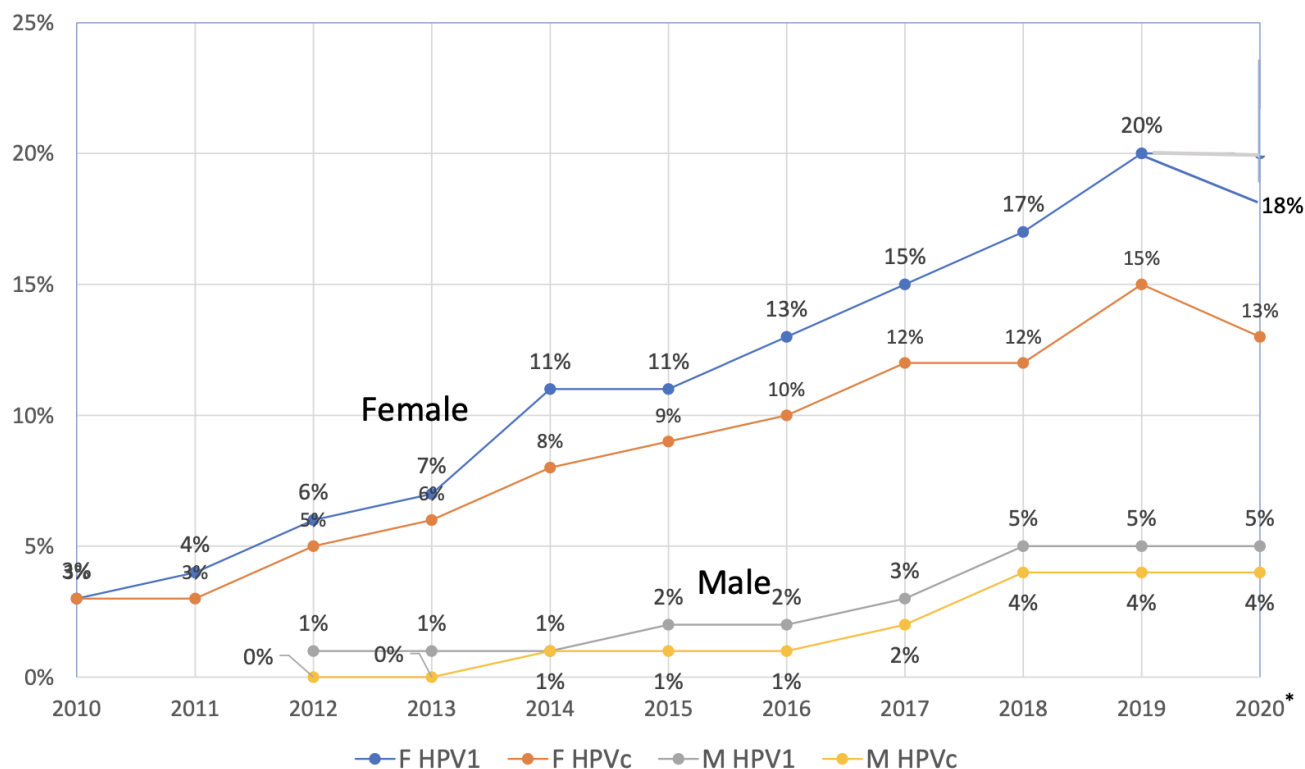




PIANO NAZIONALE DI PREVENZIONE VACCINALE 2023-2025

- Mantenere lo status polio-free
- Raggiungere e mantenere l'eliminazione di morbillo e rosolia
- Rafforzare la prevenzione del cancro della cervice uterina e delle altre malattie HPV correlate
- Raggiungere e mantenere le coperture vaccinali target rafforzando Governance, Reti e percorsi di prevenzione vaccinale
- Promuovere interventi vaccinali nei gruppi di popolazione ad alto rischio per patologia, favorendo un approccio centrato sulle esigenze del cittadino/paziente
- Ridurre le disuguaglianze e prevedere azioni per i gruppi di popolazione difficilmente raggiungibili e/o con bassa copertura vaccinale
- Completare l'informatizzazione delle anagrafi vaccinali regionali e mettere a regime l'anagrafe vaccinale nazionale
- Migliorare la sorveglianza delle malattie prevenibili da vaccino
- Rafforzare la comunicazione in campo vaccinale
- Promuovere nei professionisti sanitari la cultura delle vaccinazioni e la formazione in vaccinologia.

Global HPV vaccine coverage decreased - for the first time - in 2020



*2020 non reporting countries imputed using extrapolation from 2019 level with mean change by WHO region (15 July 2021)

HPV vaccine coverage was affected by COVID-19 pandemic and only 13% of girls are fully protected.

Currently less than third of the world's population of girls 9-14 years of age live in countries that provide the HPV vaccine.

More countries now provide Male vaccination. Over a third of all HPV programmes provide the vaccine to males.

Lo screening nelle donne vaccinate contro l'HPV

Le domande della consensus conference

1) Devono essere modificati i protocolli dei programmi di screening all'arrivo delle coorti di donne vaccinate?

2) Quale politica appare la più efficace e operativamente gestibile «One size fits all» o tailored:

2.1) a quale età iniziare lo screening?

2.2) con quale test?

2.3) con quale intervallo?

3) L'età di vaccinazione influenza le modifiche da apportare al programma di screening? Occorre individuare strategie diversificate per le vaccinate naïve rispetto alle vaccinate dopo il debutto sessuale?

4) Quali azioni da programmare da qui al 2021 per rendere operativamente possibile una reale integrazione tra prevenzione primaria e prevenzione secondaria?



GISCI

Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma

Consensus Conference

per la definizione del percorso di screening del
cervicocarcinoma nelle donne vaccinate contro l'HPV

2015

Alla stesura del documento hanno contribuito le principali società scientifiche del settore:

SITI - Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica;
SICPCV - Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervicovaginale;
AOGOI - Associazione Ostetrici Ginecologi Ospedalieri Italiani;
SIAPEC - Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica;
SIGO - Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia;
SIV - Società Italiana di Virologia;
SICI - Società Italiana di Citologia.

Razionale dello screening nelle vaccinate

- L'incidenza sotto i 30 anni in Italia molto bassa: 1.8/100.000;
- Più del 70% dei cancri in Italia sono causati da HPV 16-18;
- Nelle donne giovani la proporzione di HPV 16-18 nei cancri è ancora più alta: >80%;
- **È necessario stimare:**
 - l'incidenza di cancri nelle vaccinate nelle età giovani in assenza di screening;
 - La proporzione di HPV16-18 nelle giovani.

	All ages	≤24 years	25-29 years	30-34 years	35-39 years	40-44 years	45-49 years	50-54 years	55-59 years	60-64 years	65-69 years	70-74 years	75-79 years	≥80 years
HPV types 16 and 18*														
n (%)	5289 (100%)	36 (0.7%)	139 (2.6%)	360 (6.8%)	622 (11.8%)	809 (15.3%)	818 (15.5%)	712 (13.5%)	594 (11.2%)	470 (8.9%)	303 (5.7%)	208 (3.9%)	125 (2.4%)	93 (1.8%)
Proportion of patients in age group with HPV 16 and 18 (%)	70.5%	75.0%	77.2%	77.3%	79.2%	76.7%	71.6%	69.4%	69.8%	68.3%	62.7%	54.5%	56.6%	54.4%
Other HPV types														
n (%)	2210 (100%)	12 (0.5%)	41 (1.9%)	106 (4.8%)	163 (7.4%)	246 (11.1%)	325 (14.7%)	314 (14.2%)	257 (11.6%)	218 (9.9%)	180 (8.1%)	174 (7.9%)	96 (4.3%)	78 (3.5%)
Proportion of patients in age group with other HPV types	29.5%	25.0%	22.8%	22.7%	20.8%	23.3%	28.4%	30.6%	30.2%	31.7%	37.3%	45.5%	43.4%	45.6%
Any type														
n	7499	48	180	466	785	1055	1143	1026	851	688	483	382	221	171
Data are based on the upper estimate attribution of several HPV types. HPV=human papillomavirus. *Test for linear trend p<0.0001.														
Table: Number and relative contribution of HPV genotypes in cases of invasive cervical cancer that tested positive for HPV DNA, by age group														

In a fully vaccinated cohort, to start **screening at age 30 years would overlook 53 of 2210 cases (2.4%)** caused by other HPV types. 159 cases (7.2%) would be missed if screening started at age 35 years.

Lo screening nelle donne vaccinate contro l'HPV

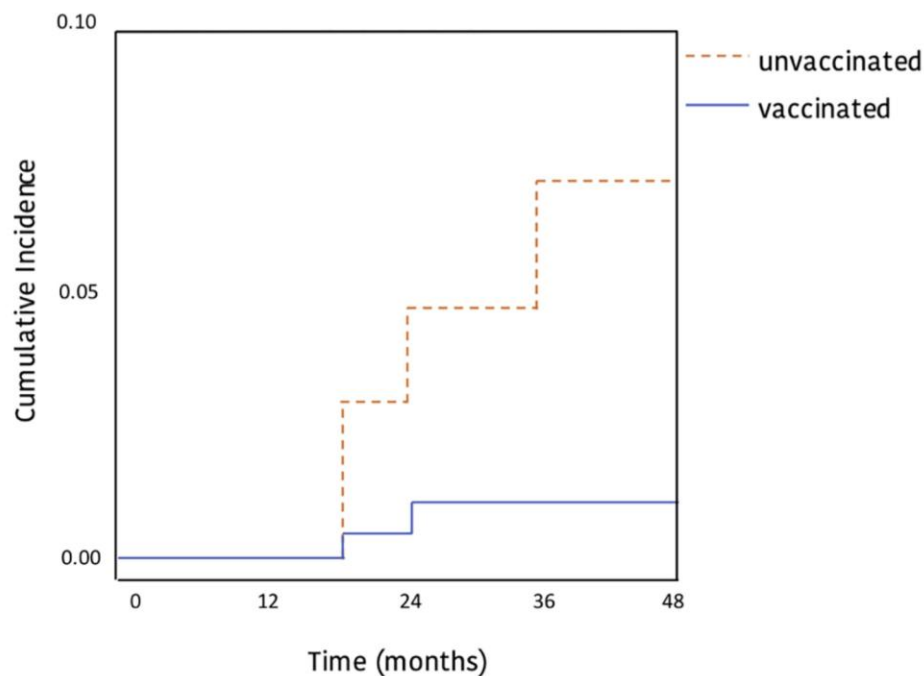
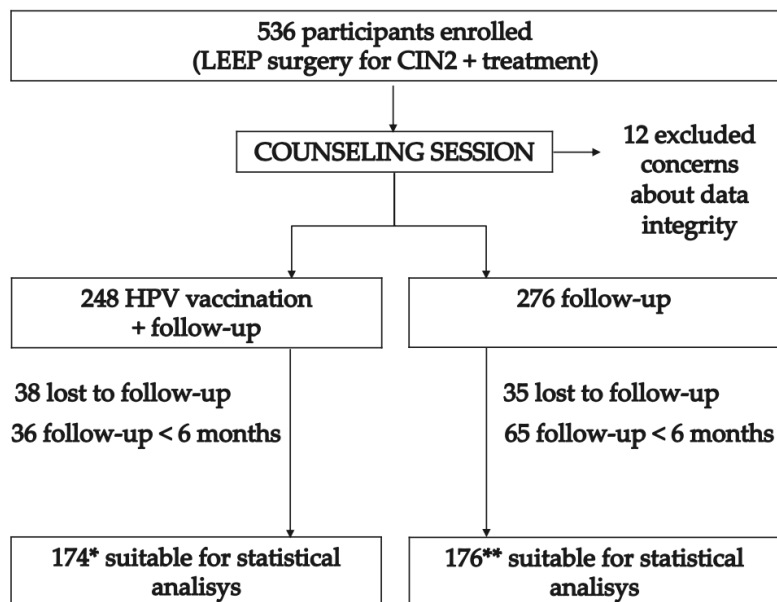
Le risposte della consensus conference

- 1) Devono essere modificati i protocolli dei programmi di screening all'arrivo delle coorti di donne vaccinate? **Sì, è necessaria una modifica**
- 2) Quale politica appare la più efficace e operativamente gestibile «One size fits all» o tailored? **Tailored fino al raggiungimento di copertura vaccinale >95%**
 - 2.1) a quale età iniziare lo screening? **Invitare le vaccinate dai 30 anni di età**
 - 2.2) con quale test? **HPV**
 - 2.3) con quale intervallo? **Sono necessari studi di coorte specifici**
- 3) L'età di vaccinazione influenza le modifiche da apportare al programma di screening? Occorre individuare strategie diversificate per le vaccinate naïve rispetto alle vaccinate dopo il debutto sessuale? **La raccomandazione vale solo per le donne vaccinate prima dei 14 anni**
- 4) Quali azioni da programmare da qui al 2021 per rendere operativamente possibile una reale integrazione tra prevenzione primaria e prevenzione secondaria? **l'integrazione tra registri vaccinali, registri di screening e registri tumori**

No case of any subsequent high-grade CIN related to vaccine HPV types (6, 11, 16, 18)
→ efficacy = 100%.

SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2+

Alessandro Ghelardi ^{a,*}, Fabio Parazzini ^b, Francesca Martella ^c, Annalisa Pieralli ^d, Paola Bay ^a, Arianna Tonetti ^a, Alessandro Svelato ^a, Gloria Bertacca ^e, Stefania Lombardi ^e, Elmar A. Joura ^f

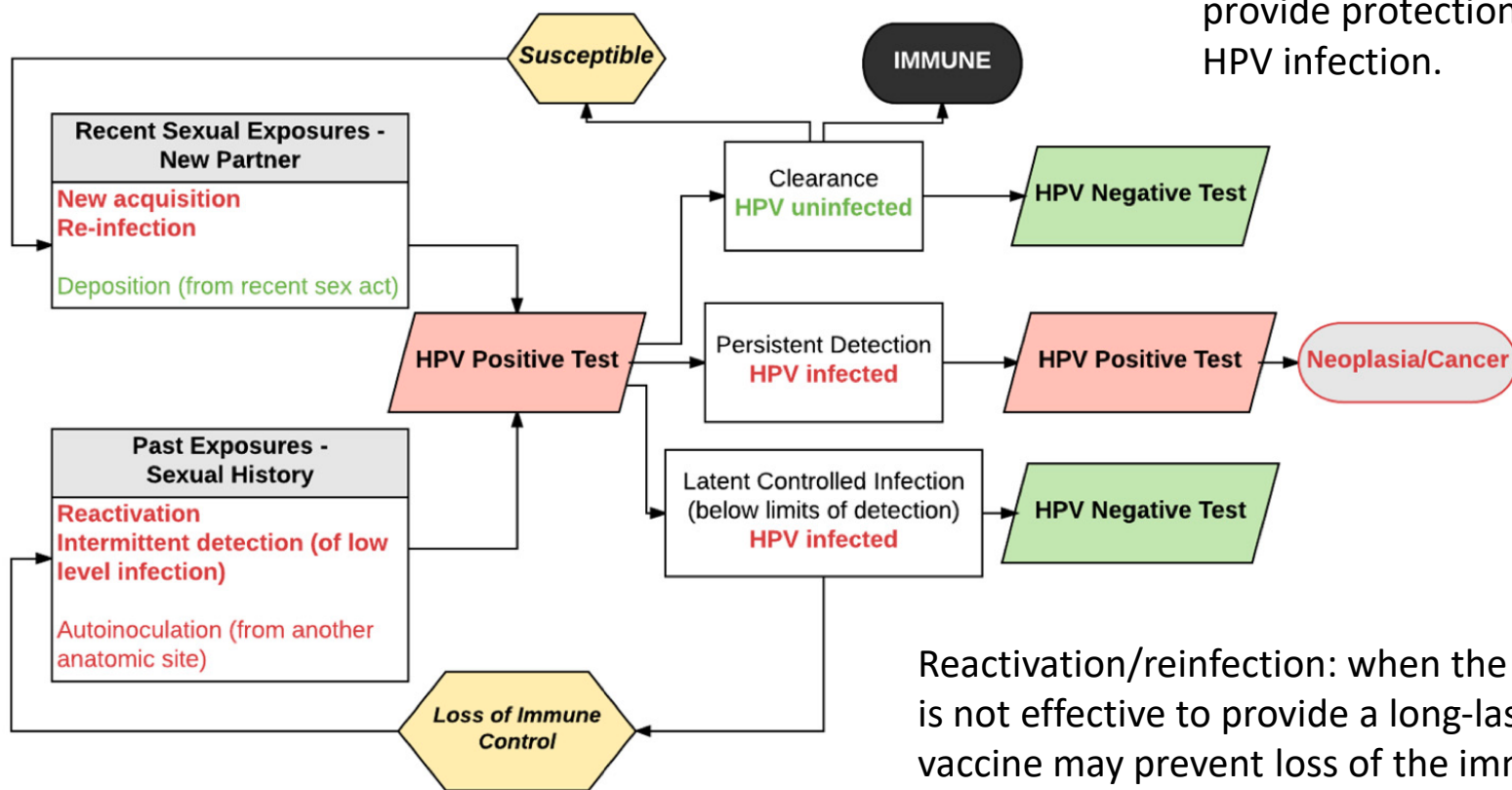


CDR irrespective of causal HPV type (CIN2+)			
	V-group	NV-group	% risk reduction in rate with vaccine
No. of evaluable women	172	172	81,2% [95% CI: 34,3-95,7]
No. of women with CDR	2	11	
recurrence rate (%)	1.2	6.4	

SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2+

Alessandro Ghelardi ^{a,*}, Fabio Parazzini ^b, Francesca Martella ^c, Annalisa Pieralli ^d, Paola Bay ^a, Arianna Tonetti ^a, Alessandro Svelato ^a, Gloria Bertacca ^e, Stefania Lombardi ^e, Elmar A. Joura ^f

Primary prevention: for patients not previously exposed to HPV vaccine types, vaccination may provide protection against new HPV infection.



Reactivation/reinfection: when the immune system is not effective to provide a long-lasting protection, vaccine may prevent loss of the immunological effectiveness and HPV-related relapse

Adjuvant role to surgical treatment

Linee guida condivise per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina.

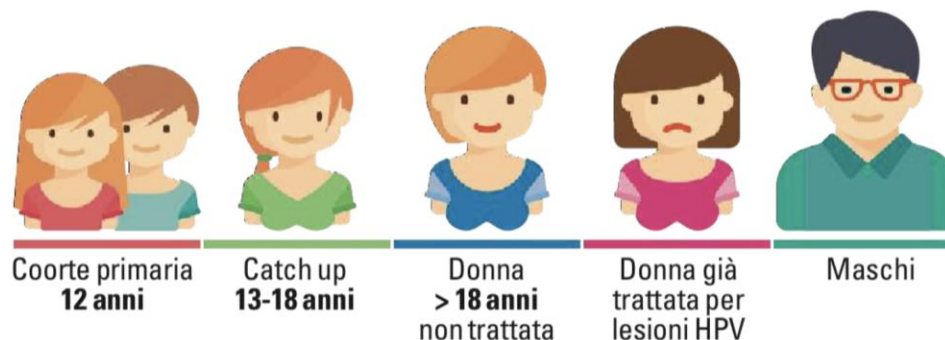
Follow-up post trattamento CIN2 e CIN3

Raccomandazione: vaccinazione anti-HPV post trattamento**Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida****Roma, 21 luglio 2020****QUESITO**

Nelle donne con CIN2 e CIN3 la vaccinazione anti-HPV post trattamento migliora gli esiti valutati nel follow-up post trattamento?

RACCOMANDAZIONE

Nelle donne con CIN 2 e CN3 è raccomandata la vaccinazione anti-HPV perché migliora gli esiti al follow-up e riduce gli esiti avversi degli interventi chirurgici ripetuti.
(Raccomandazione forte basata su una qualità complessiva delle prove moderata)

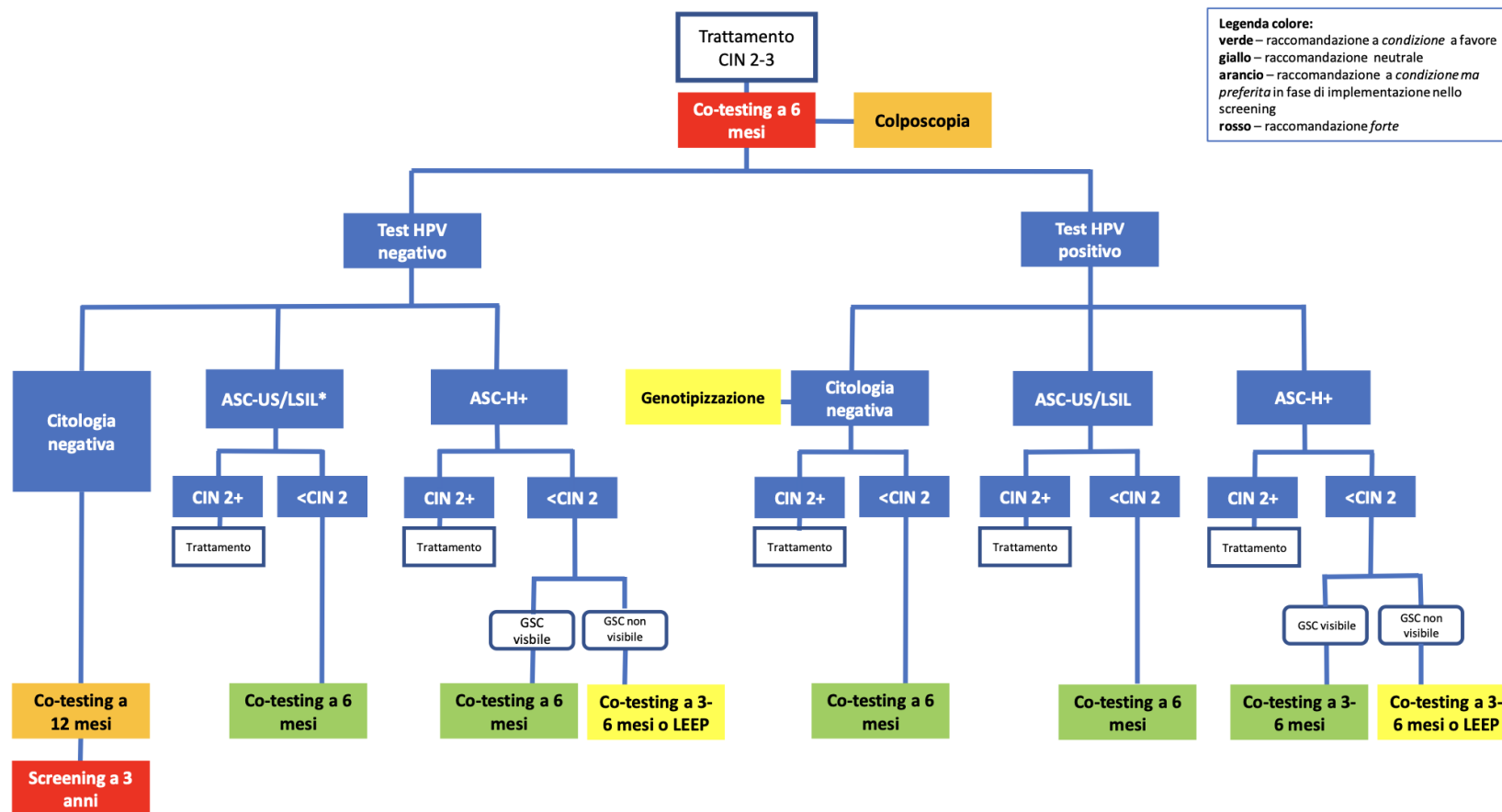
SCHEMA DELLA POPOLAZIONE DA VACCINARE

Linee guida condivise per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina.

Raccomandazioni per la gestione delle donne in follow-up post trattamento per CIN2 e CIN3

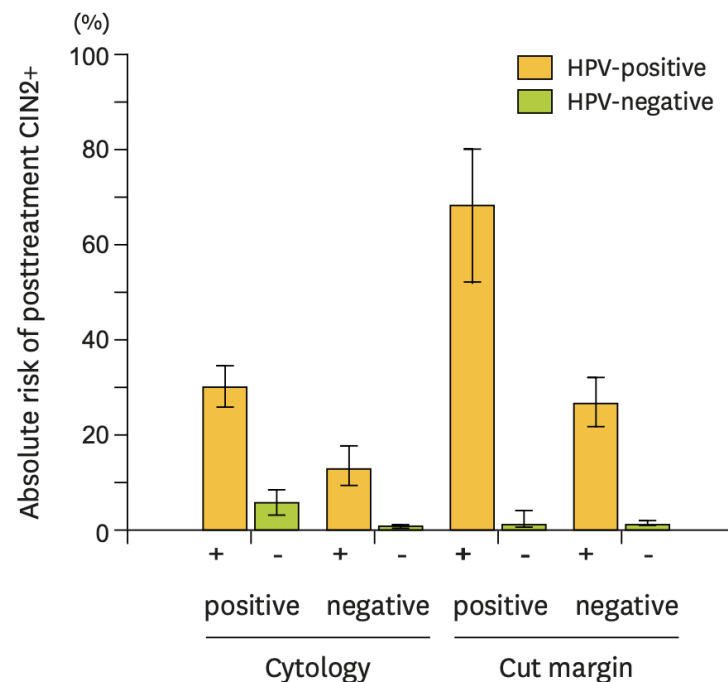
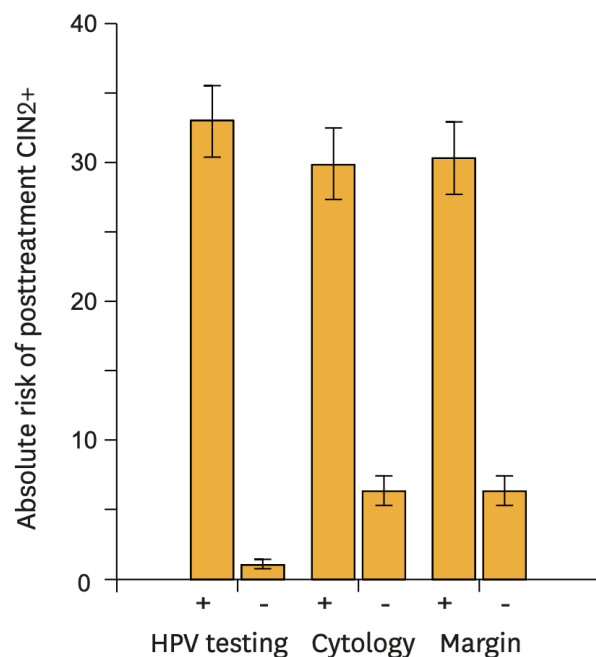
Raccomandazioni pubblicate nel Sistema Nazionale Linee Guida

Roma, 14 ottobre 2021



Posttreatment human papillomavirus testing for residual or recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia: a pooled analysis

Mamiko Onuki, Koji Matsumoto, Manabu Sakurai, Hiroyuki Ochi,
Takeo Minaguchi, Toyomi Satoh, Hiroyuki Yoshikawa



Testing methods	No. of women included in analysis	No. of test-positive women (colposcopy referral rate, %)	Detection of recurrent or residual CIN 2 or worse			
			Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)
High-risk HPV test*	5,322	1,119 (21.0)	0.91 (0.88–0.94)	0.83 (0.82–0.84)	0.28 (0.26–0.31)	0.99 (0.99–1.00)
HPV genotyping [†]	1,667	399 (23.9)	0.89 (0.82–0.94)	0.83 (0.81–0.85)	0.28 (0.24–0.33)	0.99 (0.98–0.99)
Cytology [‡]	3,656	813 (22.2)	0.74 (0.68–0.79)	0.85 (0.83–0.86)	0.25 (0.22–0.28)	0.98 (0.97–0.98)
Co-testing [§]	2,287	645 (28.2)	0.92 (0.87–0.96)	0.76 (0.74–0.78)	0.20 (0.17–0.23)	0.99 (0.99–1.00)

- 1 – raccomandato l'uso del test HPV rispetto al Pap test
- 2 – le evidenze disponibili non indicano un sostanziale vantaggio per co-testing o test HPV da solo
- 3 – Non ci sono elementi per preferire l'aggiunta della colposcopia al co-testing nel primo follow-up
- 4 – si raccomanda il primo episodio di follow-up a 6 mesi dall'intervento
- 5 – è *preferibile* effettuare due episodi di co-testing rispetto a un solo episodio, prima di indirizzare la donna a normale intervallo di screening nel caso in cui i test risultino negativi.
- 6 – Nelle donne negative al primo follow-up, non ci sono evidenze per preferire un controllo successivo dopo 6 o 12 mesi; entrambi gli intervalli sono sicuri e hanno simile assorbimento di risorse
- 7 – Nelle donne che al controllo a 6 mesi presentano un test HPV positivo e una citologia negativa, si possono utilizzare sia il test HPV senza tipizzazione che il test di genotipizzazione
- 8 – Nelle donne che hanno avuto due controlli di follow-up negativi, si raccomanda di rientrare nel programma di screening con un richiamo dopo 3 anni

9 – Nelle donne con test HPV negativo, citologia ASCUS/LSIL e che non presentano una lesione CIN 2+, controllo successivo dopo 6 mesi

10 – Nelle donne con test HPV positivo, citologia negativa e che non presentano una lesione CIN 2+, controllo successivo dopo 6 mesi

11 – Nelle donne con test HPV positivo, citologia ASCUS/LSIL e che non presentano una lesione CIN 2+, controllo successivo dopo 6 mesi.

12 – Nelle donne con test HPV negativo e citologia ASC-H/HSIL o AGC, nel caso non venga diagnosticata una lesione CIN 2+ e la giunzione squamo-colonnare non sia visibile, non ci sono elementi per preferire una LEEP diagnostica immediata o un controllo con *co-testing* dopo 3/6 mesi

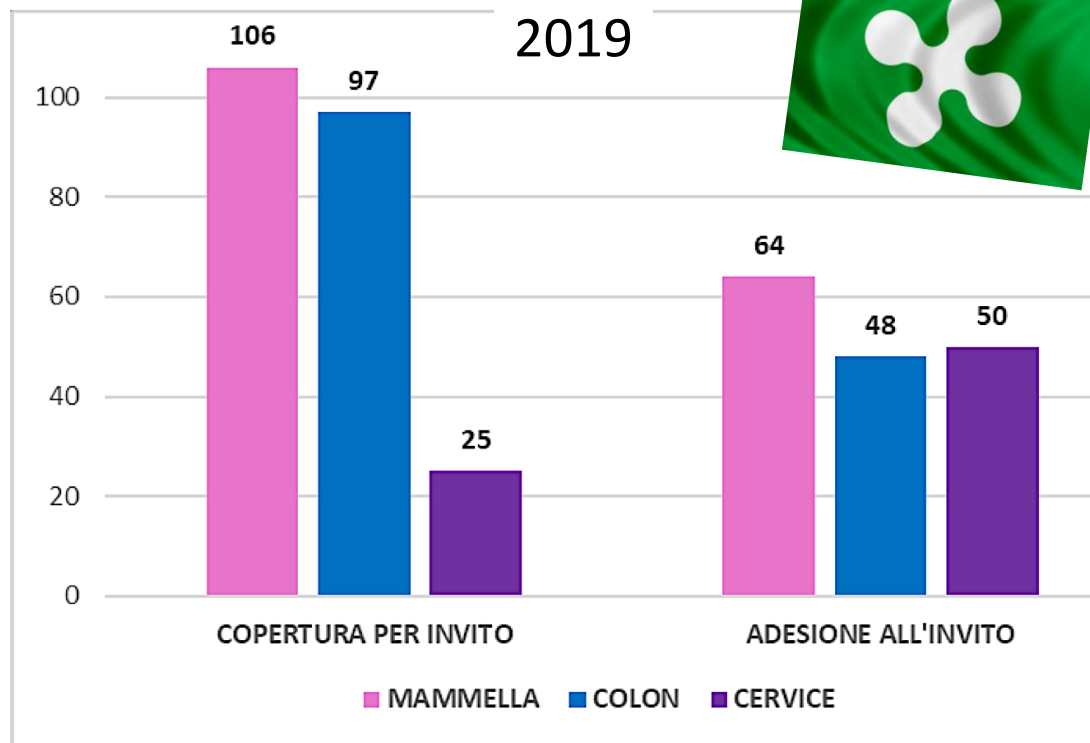
13 – Nelle donne con test HPV positivo e citologia ASC-H/HSIL o AGC, nel caso non venga diagnosticata una lesione CIN 2+ e la giunzione squamo-colonnare sia visibile, controllo con *co-testing* dopo 3/6 mesi

14 – Nelle donne con test HPV positivo e citologia ASC-H/HSIL o AGC, nel caso non venga diagnosticata una lesione CIN 2+ e la giunzione squamo-colonnare non sia visibile, non ci sono elementi per preferire una LEEP diagnostica immediata o un controllo con *co-testing* dopo 3/6 mesi

15 - Nelle donne che al precedente controllo presentano un test HPV e/o citologia positivi in assenza di lesione CIN 2+, si suggerisce di non associare la colposcopia al *co-testing* nei controlli di follow-up successivi.

LINEE DI INDIRIZZO

SCREENING DEL CERVICOCARCINOMA IN REGIONE LOMBARDIA



- Chiamata attiva della popolazione femminile non vaccinata per HPV (con almeno due dosi entro i 15 anni) di età tra i 25 e 29 anni per Pap test, con richiamo a cadenza triennale
- Primo test di screening per le vaccinate (con almeno due dosi entro i 15 anni) con HPV test a 30 anni
- Chiamata attiva della popolazione femminile di età tra i 30 e 64 anni per HPV test, con richiamo a cadenza quinquennale
- Offerta attiva della vaccinazione anti-HPV alle 25enni che entrano nella fascia di età

LINEE DI INDIRIZZO

SCREENING DEL CERVICOCARCINOMA IN REGIONE LOMBARDIA

Sistema Socio Sanitario



ATS Milano
Città Metropolitana

COGNOME NOME

VIA

20100

Gentile Signora [[COGNOME_ASSISTITO]],

ATS Milano-Città Metropolitana offre un programma di diagnosi precoce (Screening) del tumore del collo dell'utero rivolto a tutte le donne dai 25 ai 64 anni.

Il programma di Screening propone di norma alle donne dai 25 ai 33 anni l'esecuzione del Pap-test ogni tre anni, e alle donne dai 34 ai 64 anni l'HPV DNA Test ogni cinque anni.

L'esame di prevenzione che le offriamo è l'**HPV DNA test** (ricerca molecolare dell'infezione da Papillomavirus umano).

Il test consiste in un prelievo semplice, rapido e non doloroso che verrà eseguito da personale specializzato.

In caso di risultato positivo dell'HPV DNA test, il materiale già prelevato verrà utilizzato anche per effettuare un Pap-test di triage.

Le proponiamo un appuntamento per il giorno

Data **alle ore**
Presso

L'esame è GRATUITO e non occorre impegnativa. È possibile richiedere una giustificazione per l'assenza dal lavoro.

Le ricordiamo:

- di fare l'esame almeno 3 giorni dopo la fine delle mestruazioni, in assenza di perdite di sangue;
- di non usare lavande, né ovuli nei 3 giorni precedenti l'esame;
- di non avere rapporti sessuali nei 2 giorni precedenti l'esame.

Chiami il **Numero Verde 800.44.00.99** dalle ore 8.30 alle ore 16.00 dal lunedì al venerdì:

- se desidera spostare l'appuntamento;
- se ha già eseguito un Pap-test negli ultimi 3 anni;
- se Le è stato asportato completamente l'utero;
- se è in gravidanza o ha partorito negli ultimi 6 mesi.

Direttore del Programma di Screening



**Numero verde
Vaccinazioni
ASST Lariana**

800 893526

Da lunedì a venerdì
dalle 8:15 alle 12:30

Screening del cervicocarcinoma: la missione

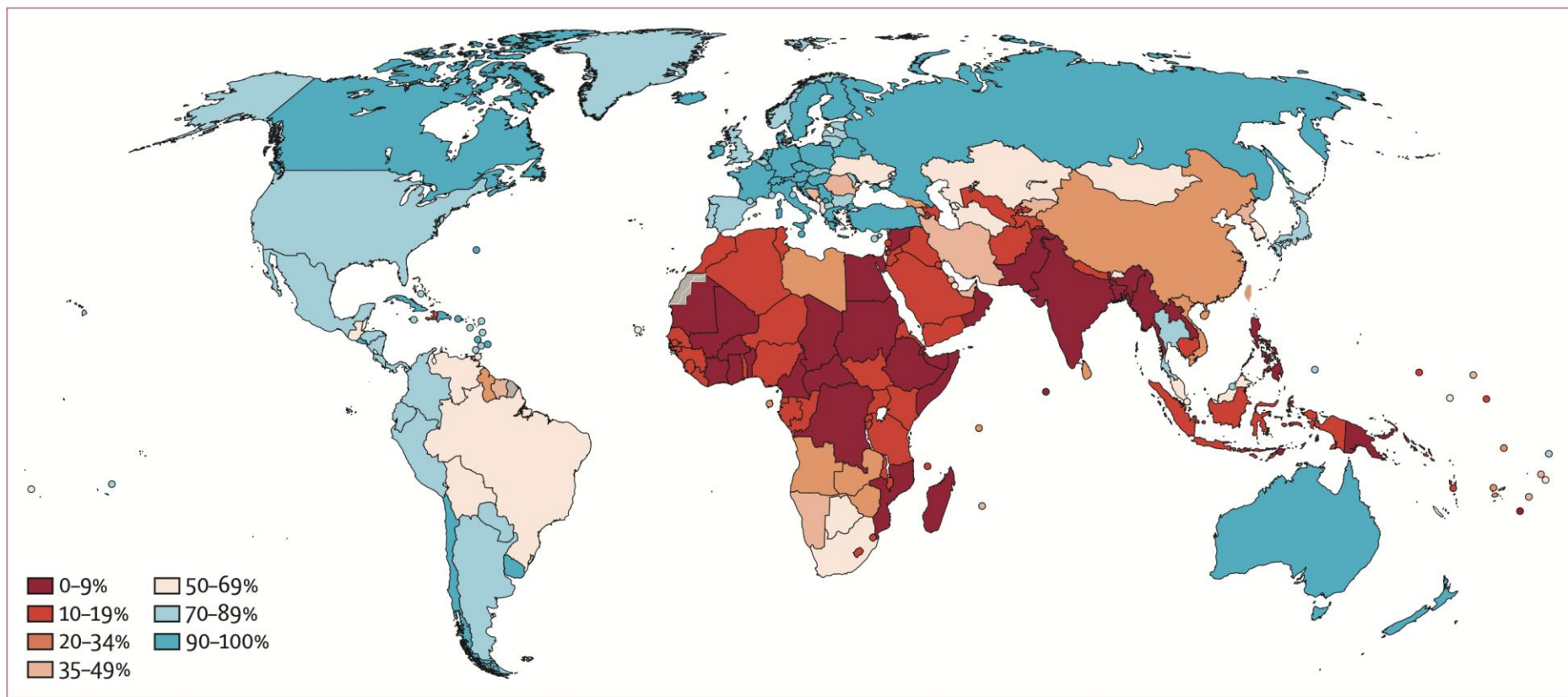
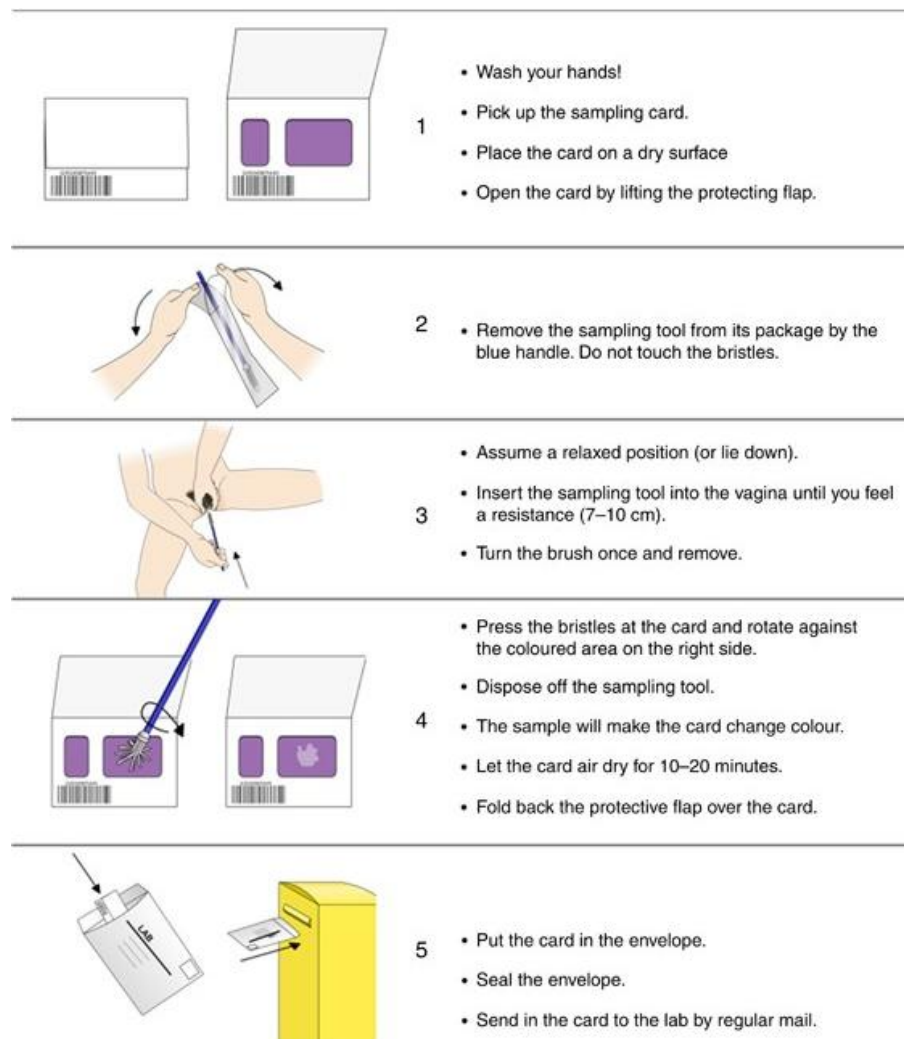
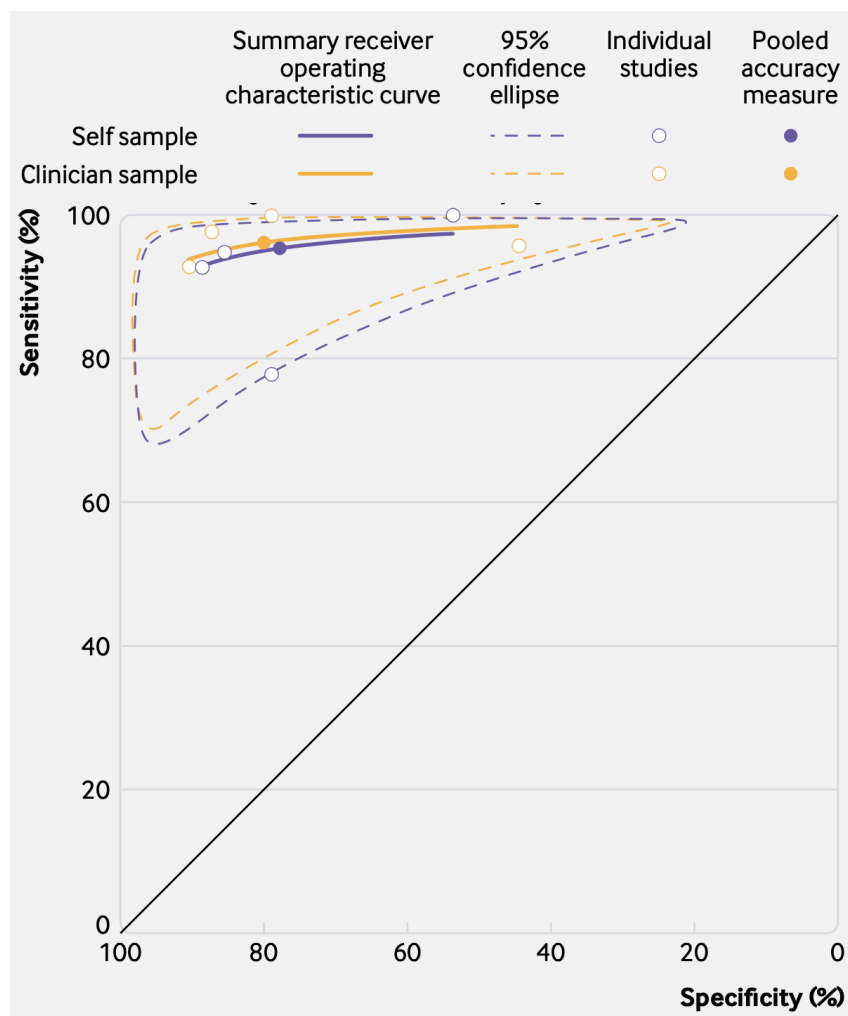


Figure 2: Ever in lifetime cervical cancer screening coverage in women aged 30-49 years in 2019 by country

Self-sampling for human papillomavirus (HPV) testing: a systematic review and meta-analysis

Ping Teresa Yeh,¹ Caitlin E Kennedy,¹ Hugo de Vuyst,^{2,3} Manjulaa Narasimhan³



Conclusion A growing evidence base, mainly from high-income countries and with significant heterogeneity, suggests HPV self-sampling can increase cervical cancer screening uptake compared with standard of care, with a marginal effect on linkage to clinical assessment/treatment.

Gradimento delle donne e comunicazione



Contents lists available at ScienceDirect

Preventive Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ypmed



Experience with HPV self-sampling and clinician-based sampling in women attending routine cervical screening in the Netherlands

Nicole J. Polman^{a,*}, Yanne de Haan^a, Nienke J. Veldhuijzen^b, Daniëlle A.M. Heideman^a, Henrica C.W. de Vet^b, Chris J.L.M. Meijer^a, Leon F.A.G. Massuger^c, Folkert J. van Kemenade^d, Johannes Berkhof^b

- Esperienza positiva, soprattutto per le non aderenti allo screening → più confortevole, meno imbarazzante, più comodo e meno doloroso
- Per alcune, maggiore fiducia nell'attendibilità del prelievo fatto da un operatore
- Per altre, paura di ferirsi durante la procedura
- Impossibilità di confronto con operatore sanitario

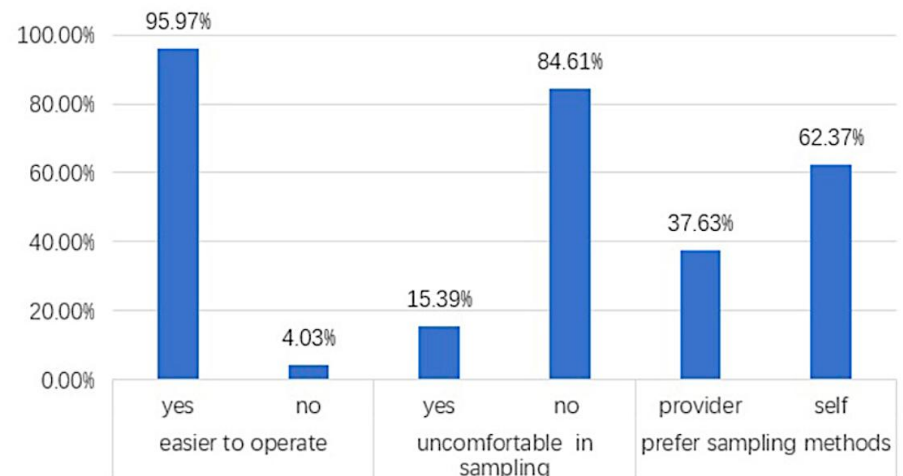
→ **Strategia comunicativa efficace**

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Age-related acceptability of vaginal self-sampling in cervical cancer screening at two university hospitals: a pilot cross-sectional study

Noely Paula Cristina Lorenzi^{1*}, Lara Termini², Adhemar Longatto Filho^{3,4,5,6}, Maricy Tacla⁷, Lana Maria de Aguiar⁷, Mariana Carnezim Beldi⁷, Edson Santos Ferreira-Filho⁷, Edmund Chada Baracat⁷ and José Maria Soares-Júnior⁷



Immunogenicity and safety of one-dose human papillomavirus vaccine compared with two or three doses in Tanzanian girls (DoRIS): an open-label, randomised, non-inferiority trial

Deborah Watson-Jones*, John Chagalucha*, Hilary Whitworth*, Ligia Pinto, Paul Mutani, Jackton Indangasi, Troy Kemp, Ramadhan Hashim, Beatrice Kamala, Rebecca Wiggins, Twaib Songoro, Nicholas Connor, Gladys Mbwangi, Miquel A Pavon, Brett Lowe, Devis Mmbando, Saidi Kapiga, Philippe Mayaud, Silvia de SanJosé, Joakim Dillner, Richard J Hayes, Charles J Lacey, Kathy Baisley

A single dose of the 2-valent or 9-valent HPV vaccine in girls aged 9–14 years induced robust immune responses up to 24 months

This reduced dose regimen could be suitable for prevention of HPV infection among girls in the target age group for vaccination

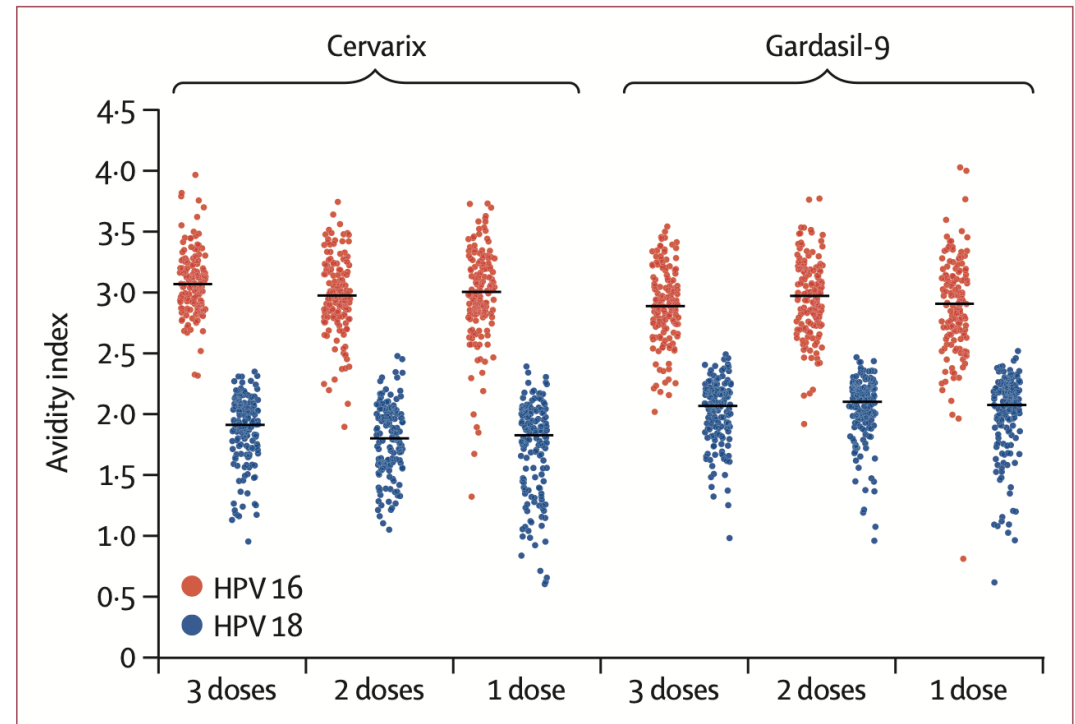


Figure 3: Distribution of HPV 16 and HPV 18 antibody avidity index at 24 months

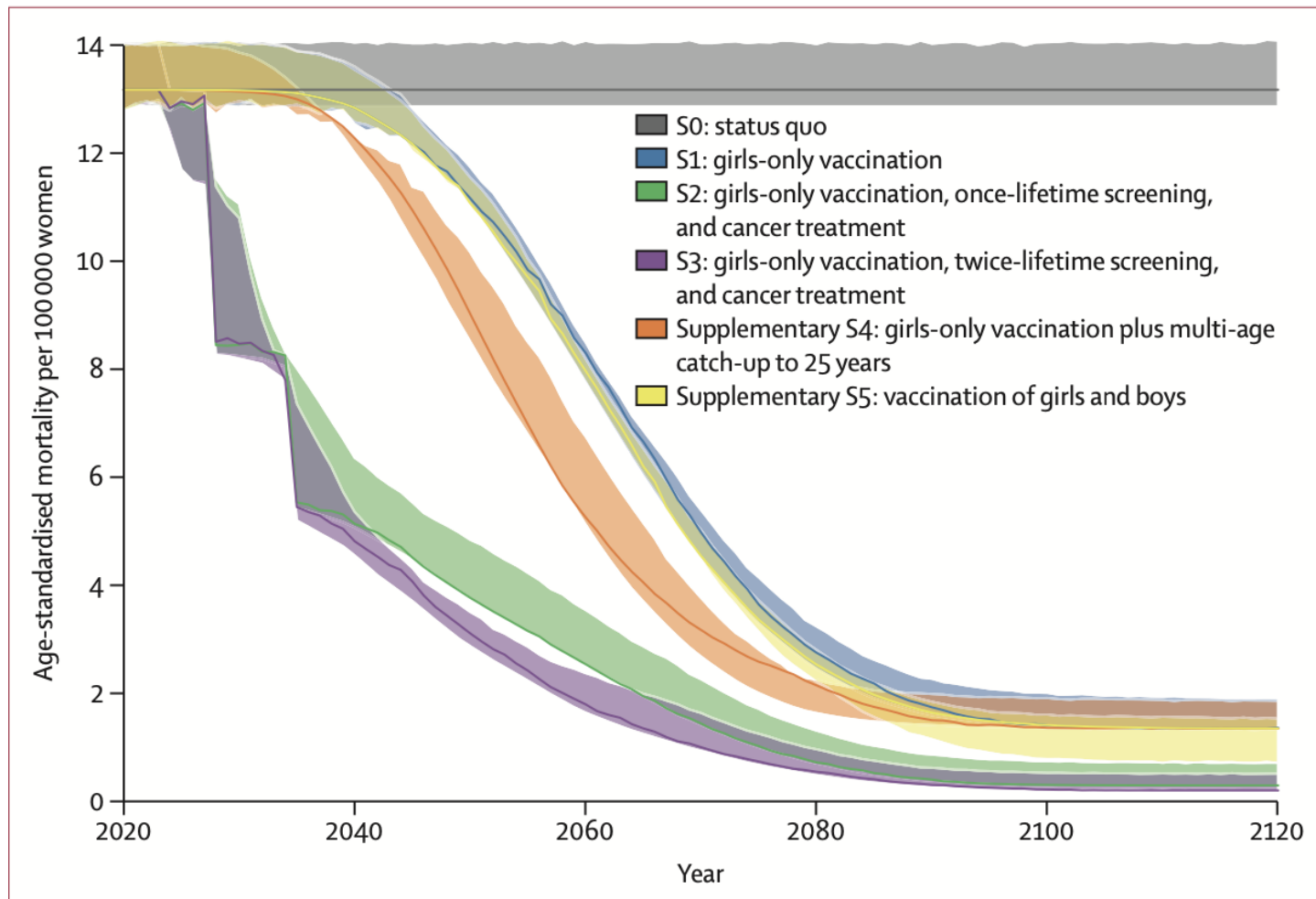


Figure 1: Age-standardised cervical cancer mortality over time for all 78 LMICs

La vaccinazione è destinata a rimpiazzare lo screening per il cancro cervicale come mezzo primario di prevenzione del cancro

A word cloud visualization centered around the topic of Human Papillomavirus (HPV) and its associated health issues. The most prominent words are "HUMAN", "PAPILLOMAVIRUS", "HPV", and "CANCER". Other significant words include "CERVICAL", "TYPES", "WARTS", "INFECTION", "GENITAL", "HIGH-RISK", "TRANSMISSION", "CANCERS", "WOMEN", "MEN", "CERVICAL", "TYPES", "WARTS", "INFECTION", "GENITAL", "HIGH-RISK", "TRANSMISSION", "CANCERS", "WOMEN", "MEN". The words are arranged in a dense, overlapping manner, with colors ranging from dark blue to light blue. The font sizes vary, with larger words indicating higher frequency or importance. The overall layout is rectangular, with the words filling most of the space.

...DOMANDE?



Le 100 DOMANDE sull'HPV



...RISPOSTE!



OSSERVATORIO
NAZIONALE
SCREENING

GISCI

Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma

Management of women with human papillomavirus persistence: long-term follow-up of a randomized clinical trial

Kristina Elfgrén, MD; K. Miriam Elfström, PhD; Pontus Naucler, MD; Lisen Arnheim-Dahlström, PhD

195 women, colposc -, pap -, HPV+
Testing arm (100) persistent HPV+
Control arm (95) HPV- after 1 yr
F-up 13 yrs

FIGURE 2
Cumulative proportion of CIN2+ in Swedescreen study over 13 years

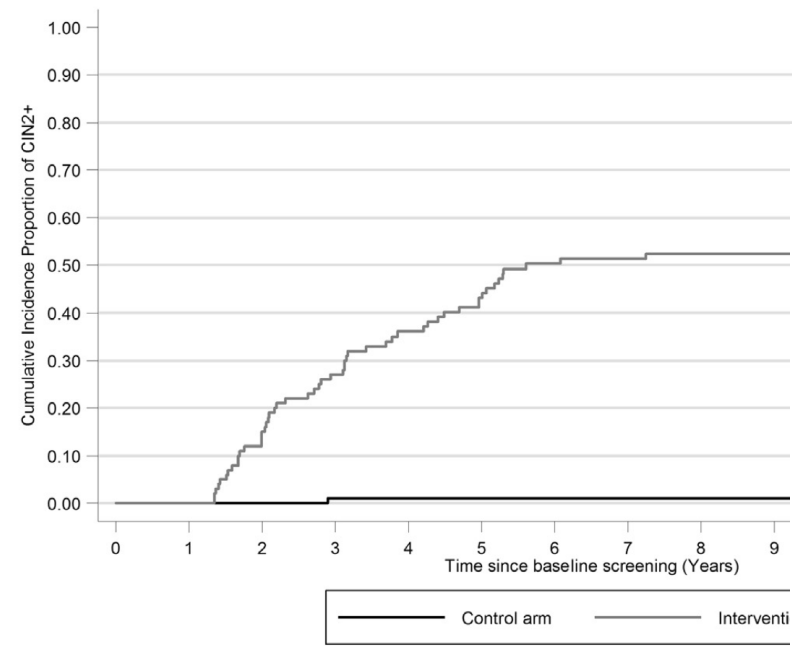
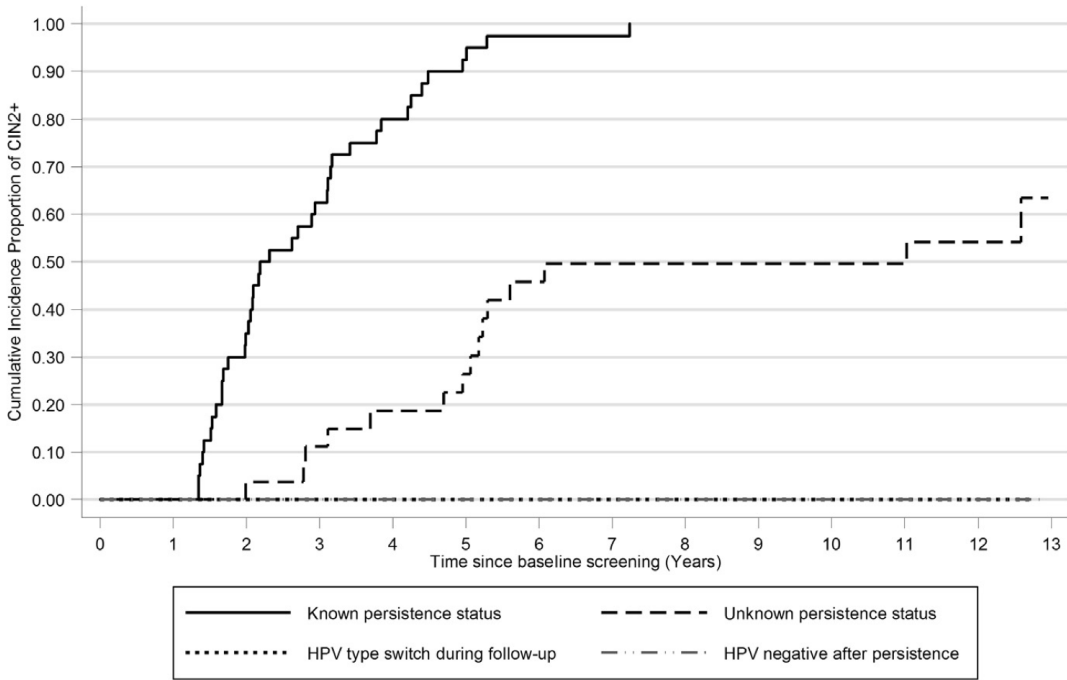


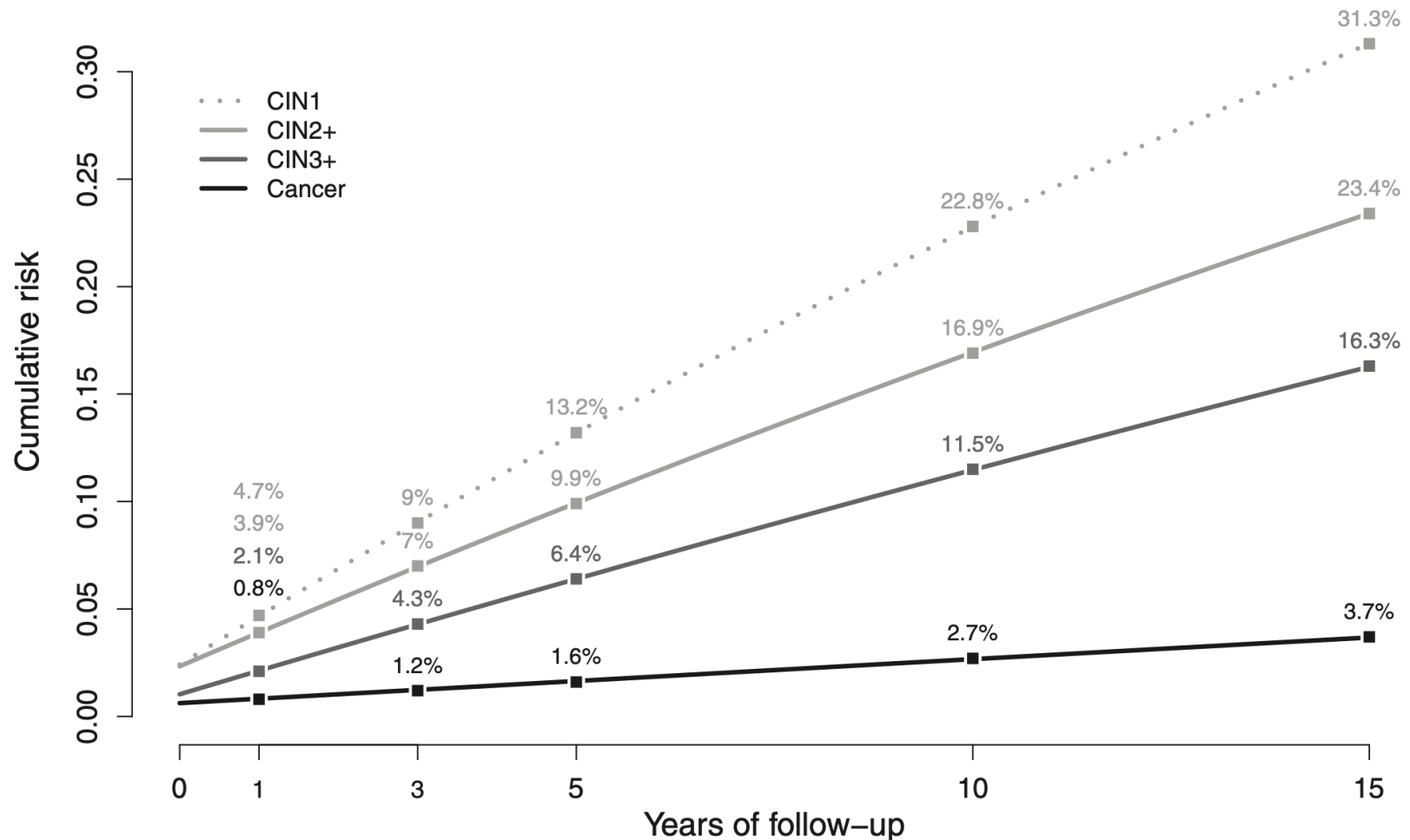
FIGURE 4
Cumulative proportion of CIN2+ among women with type-specific persistence



Cumulative risk of cervical intraepithelial neoplasia for women with normal cytology but positive for human papillomavirus: Systematic review and meta-analysis

Cumulative meta-analysis of prospective studies (162 patients)

Talía Malagón¹ | Karena D. Volesky^{1,2} | Sheila Bouten¹ | Claudie Laprise^{1,3} |
Mariam El-Zein¹ | Eduardo L. Franco^{1,2}



Cumulative risk of cervical intraepithelial neoplasia for women with normal cytology but positive for human papillomavirus: Systematic review and meta-analysis

Cumulative meta-analysis of prospective studies 162 patients

Talía Malagón¹  | Karena D. Volesky^{1,2}  | Sheila Bouten¹ | Claudie Laprise^{1,3} |
Mariam El-Zein¹  | Eduardo L. Franco^{1,2} 

TABLE 3 Model-predicted average cumulative risk of CIN2+, CIN3+ and cancer for women who were cytology/histology normal but HPV-positive at baseline, with 95% prediction intervals

HPV type	Cumulative CIN3+ risk (%) ^a		
	1 year (95% prediction interval)	3 years (95% prediction interval)	5 years (95% prediction interval)
HR-HPV	2.1 (0.0-9.5)	4.3 (0.0-11.5)	6.4 (0.0-13.5)
HPV16/18	3.5 (0.0-10.8)	8.1 (0.5-15.1)	12.6 (5.3-19.3)
HR excluding 16/18	1.5 (0.0-9.0)	2.5 (0.0-9.9)	3.4 (0.0-10.7)
HPV16	3.3 (0.0-10.6)	7.6 (0.1-14.6)	11.8 (4.5-18.5)
HPV18	2.3 (0.0-9.7)	4.9 (0.0-12.1)	7.3 (0.0-14.4)
HPV31	2.6 (0.0-9.9)	5.5 (0.0-12.7)	8.4 (0.9-15.4)
HPV33	2.7 (0.0-10.1)	6.1 (0.0-13.2)	9.3 (1.8-16.2)
HPV35	2.2 (0.0-9.6)	4.4 (0.0-11.7)	6.6 (0.0-13.9)
HPV45	2.0 (0.0-9.5)	4.0 (0.0-11.3)	6.0 (0.0-13.1)
HPV51	2.0 (0.0-9.5)	4.0 (0.0-11.3)	6.0 (0.0-13.1)
HPV52	2.1 (0.0-9.5)	4.2 (0.0-11.5)	6.3 (0.0-13.4)
HPV58	2.0 (0.0-9.4)	4.0 (0.0-11.3)	5.8 (0.0-13.1)
HPV59	2.1 (0.0-9.5)	4.1 (0.0-11.3)	6.0 (0.0-13.2)
Cumulative cervical cancer risk (%) ^{a,b}			
HR-HPV	0.8 (0.0-8.3)	1.2 (0.0-8.7)	1.6 (0.0-9.1)
HPV16	1.2 (0.0-8.7)	2.5 (0.0-9.9)	3.7 (0.0-11.0)

Article

HPV and Cytology Testing in Women Undergoing 9-Valent HPV Opportunistic Vaccination: A Single-Cohort Follow Up Study

Rosa De Vincenzo ^{1,2,*}, Nicola Caporale ^{1,2}, Valentina Bertoldo ¹, Caterina Ricci ¹, Maria Teresa Evangelista ¹, Nicolò Bizzarri ¹, Luigi Pedone Anchorà ¹, Giovanni Scambia ^{1,2} and Giovanni Capelli ^{3,*}

retrospective, single-cohort, monocentric
512 sexually active women, 14-70 yrs
first 9vHPV dose during the study

Time to negativization of positive PAP smear - First event

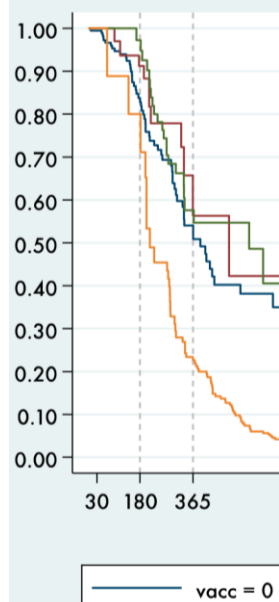
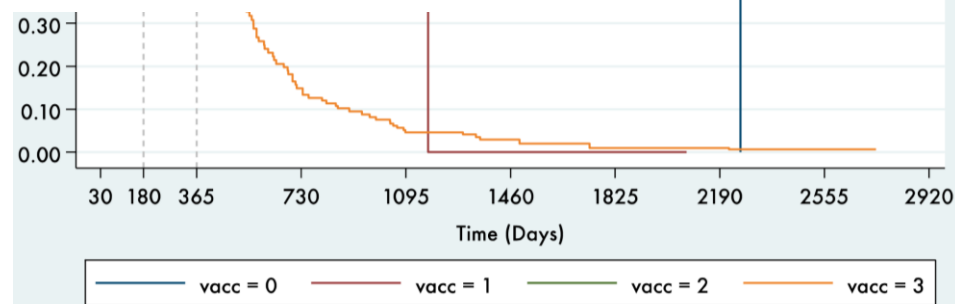


Table 2. Comparison of univariate Cox regression model results for positive Pap smear versus HPV HR+ negativization.

Vaccinal Status	Pap Smear + -> Pap Smear -	HPV HR+ -> HPV LR+, HPV -
No vaccine	1.00	1.00
1° dose	0.70 (0.36–1.33)	1.35 (0.47–3.93)
1° + 2° dose	0.95 (0.60–1.52)	2.07 (1.04–4.11) *
1° + 2° + 3° dose	2.66 (1.83–3.86) **	7.80 (4.83–12.60) **

Results shown as HR (95% C.I.), * $p < 0.05$, ** $p < 0.0001$.

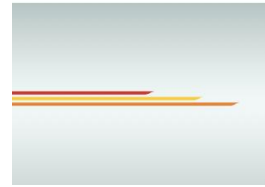
First event



Vaccine Name (Manufacturer If Available)	Antigen/Other Vaccine Components	Type of Vaccine	Number of Administrations, Method of Delivery,	Research Stage	Results
TG4001 Tipapkinogen Sovacivec	DNA -modified HPV 16 E6 and E7 and human IL-2 in vaccinia virus Ankara (MVA)	DNA, virus-vectored	3 subcutaneous injections	phase II	CIN 2/3 lesions caused by HR HPV ceased in 24% of the 129 women who received the vaccine and in 10% of the 64 women receiving placebo. The result was statistically significant. The vaccine was well tolerated.
MVA E2	Cross-reactive E2 (bovine papilloma virus) in vaccinia virus Ankara (MVA)	DNA, virus-vectored	6 site-specific injections	phase III	In 1051 of 1176 women with CIN (89%) and in all 180 PIN men who received the vaccine, the lesions resolved completely. 81% of the women tested had eliminated oncogenic HPV.
				phase II	In 13 (43%) of the 29 patients studied, respiratory papillomatosis resolved completely; in the others, the lesions recurred between 8–12 months after vaccination, but resolved without further recurrence after re-administration.
VGX-3100 (Inovio Pharmaceuticals)	Modified E6 and E7 HPV-16 and -18 in two synthetic plasmids/pVAX	DNA plasmid	3 IM injections with electroporation	phase II NCT01304524	Regression of CIN 2/3 lesions confirmed by histopathological examination in 53 (49.5%) of 107 patients receiving the vaccine versus 11(30.6%) of 35 patients receiving placebo.
				phase III NCT03721978	In total, in the REVEAL 1 and 2 studies, cessation of CIN lesions and elimination of the virus was found in 68 of 272 (25.0%) women receiving the vaccine and in 13 of 132 (9.8%) receiving placebo.
GX-188E Tirvalimogene teraplasmid	Modified E6 and E7 HPV-16 and -18 in Plasmid/pGX27	DNA plasmid	3 IM injections with electroporation	Phase II	64 patients with CIN, histopathologically confirmed resolution of lesions in 52% (33/64) of patients after 20 weeks from the first administration of the vaccine and in 67% (35/52) after 36 weeks. HPV was eliminated in 73% and 77% of patients who had resolved lesions after 20 and 36 weeks, respectively.

The vaginal microbiota associates with the regression of untreated cervical intraepithelial neoplasia 2 lesions

Anita Mitra^{1,2}, David A. MacIntyre^{1,3}, George Ntirtsos⁴, Ann Smith⁵, Konstantinos K. Tsilidis^{4,6}, Julian R. Marchesi^{3,7,8}, Phillip R. Bennett^{1,2,3}, Anna-Barbara Moscicki^{9,10} & Maria Kyrgiou^{1,2,10}✉



Genus level

Follow-up 0–12 mo
Lactobacillus-dom
Lactobacillus spp.
 Total
 Follow-up 0–24 mo
Lactobacillus-dom
Lactobacillus spp.
 Total
 Follow-up 12–24 mo
Lactobacillus-dom
Lactobacillus spp.
 Total

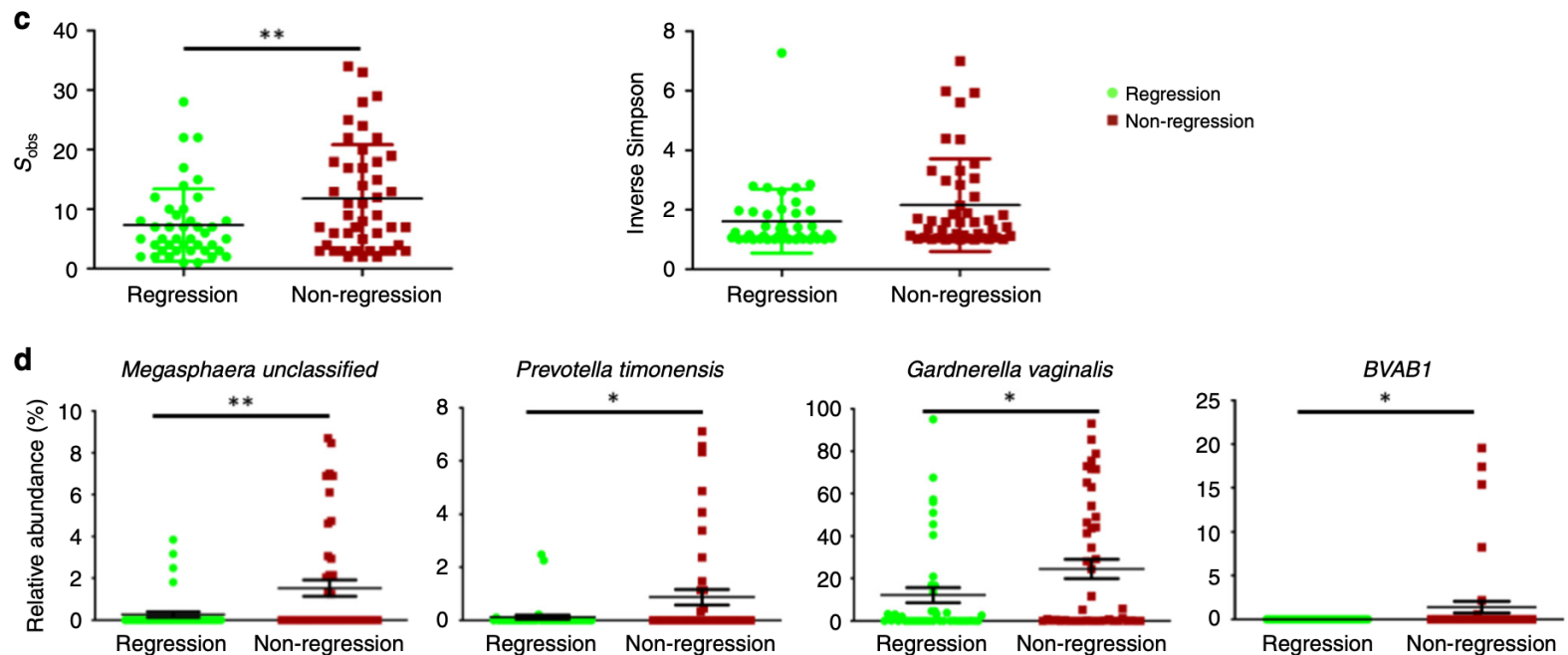


Fig. 4 Outcomes at 12-month follow-up according to baseline VMB composition at baseline. A *Lactobacillus* spp.-depleted VMB (a) and CST IV (b) were associated with significantly lower rates of regression compared to non-regression at 12 months. Significantly higher species richness (species observed) was seen in women who had not regressed at 12 months follow-up ($p = 0.0091$), with diversity (Inverse Simpson index) also increased but this was not significant (c). The baseline vaginal microbiota of women who did not regress at 12 months was characterised by an increased abundance of *Megasphaera* (unclassified) ($p = 0.0038$, $q = 0.081$), *Prevotella timonensis* ($p = 0.015$, $q = 0.153$), *Gardnerella vaginalis* ($p = 0.036$, $q = 0.252$) and *BVAB1* ($p = 0.043$, $q = 0.228$) (d). Data are represented as percentages in a, b and c as mean $\pm$ standard error of mean in d. The p -values by two-tailed unpaired t -test in c, and by Welch's t -test in d. Dots in c and d depict individual patients. ($n = 87$, *** $p < 0.001$; ** $p < 0.01$; * $p < 0.05$). Source data are supplied as a Source Data File. CST I *Lactobacillus crispatus*-dominant, CST III *Lactobacillus iners*-dominant, CST IV *Lactobacillus* spp.-depleted, high diversity.

Vaginal dysbiosis and the risk of human papillomavirus and cervical cancer: systematic review and meta-analysis

Nele Brusselaers, MD, PhD; Sadeep Shrestha, PhD; Janneke van de Wijgert, MD, PhD;
Hans Verstraelen, MD, PhD

FIGURE 4

Vaginal dysbiosis and progression to dysplasia and CIN

Study	Country	Population	n	vaginal dysbiosis	Progression	Effect estimate	Relative Risk (95% CI)
Engberts 2007	Netherlands	Screening	92656	6%	Normal > ASCUS	unadjusted odds ratio	1.44 (1.22, 1.71)
Engberts 2007	Netherlands	Screening	91093	6%	Normal > LSIL	unadjusted odds ratio	1.85 (1.28, 2.67)
Engberts 2007	Netherlands	Screening	90996	6%	Normal > HSIL	unadjusted odds ratio	2.00 (1.31, 3.05)
Engberts 2007	Netherlands	Screening	93205	6%	Normal > ASCUS > LSIL > HSIL	pooled odds ratio	1.63 (1.32, 2.01)
Engberts 2007	Netherlands	Screening	91319	6%	Normal > LSIL > HSIL (excl. ASCUS)	pooled odds ratio	1.91 (1.45, 2.53)
Lethovirta 2008	Finland	HIV+	153	12%	Normal/ASCUS/LSIL > HSIL/SCC	adjusted hazard ratio	2.32 (0.95, 5.65)
Denslow 2011	South-Africa	HIV+	503	54%	Normal/ASCUS > LSIL > ASC-H > HSIL	adjusted incidence density ratio	1.27 (0.76, 2.11)
Denslow 2011	South-Africa	HIV+	318	60%	Normal > LSIL > ASC-H > HSIL (excl. ASCUS)	adjusted incidence density ratio	1.78 (0.84, 3.79)
Denslow 2011	South-Africa	HIV+	503	60%	Normal > ASCUS/LSIL ASC-H > HSIL	adjusted incidence density ratio	1.00 (0.65, 1.53)



34 ANNI

UNA PORZIONE
SIGNIFICATIVA

45-54 ANNI

Nella popolazione adulta la proporzione di casi attribuibili ai tipi di **HPV 31, 33, 45, 52, 58** **aumenta con l'età**, mentre diminuisce il peso delle lesioni da HPV 16/18.¹⁷

Attribuzione proporzionale (%)

CIN2

80
60

Attribuzione proporzionale (%)

CIN3/AIS

80
60

VACCINARE LE DONNE ADULTE: MOTIVI ESSENZIALI

80% delle donne
adulte viene infettata

**FINO ALL'80% DELLE
DONNE ADULTE VIENE
INFETTATA DA HPV**

durante la vita, nel 75%
dei casi con un sierotipo
ad elevato rischio
oncogenico.²⁵

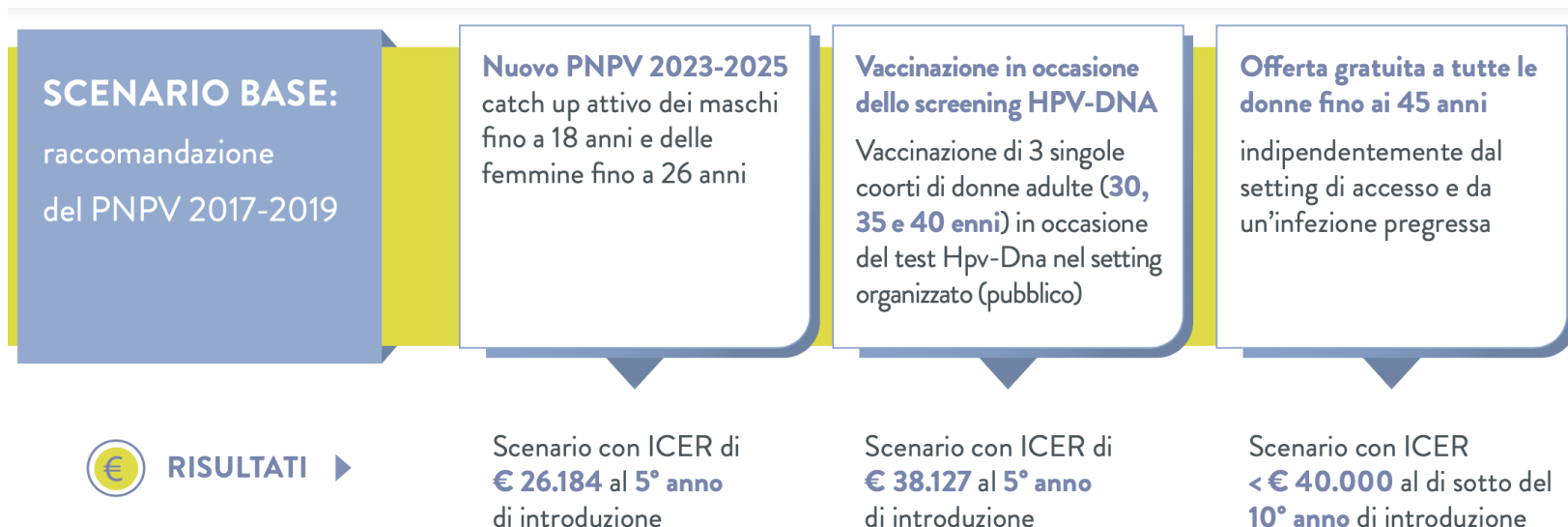
Precedente infezione
NON fornisce immunità

Una **PRECEDENTE INFEZIONE
NON FORNISCE UN'IMMUNITÀ
SUFFICIENTE** per proteggere

da una nuova infezione
e l'immunosenescenza comporta
una diminuita capacità di rispondere
non solo alla vaccinazione,
ma anche all'infezione naturale.²⁵

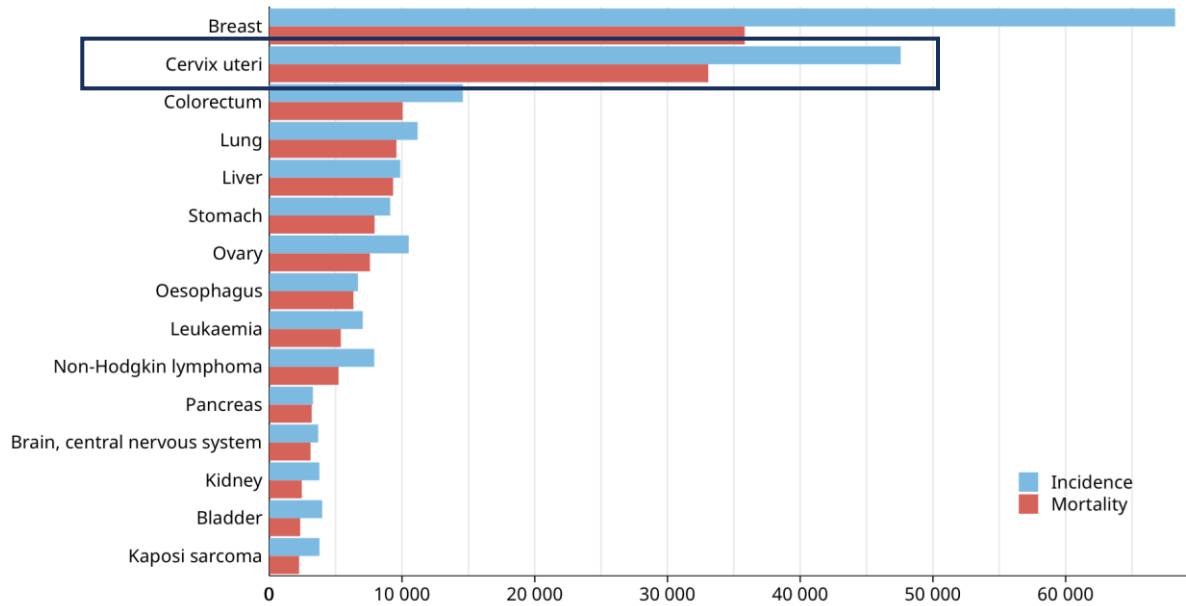
RISCHIO nuove infezioni
e infezioni persistenti

Sebbene il rischio di NUOVA
infezione da HPV diminuisca
con l'età, **LE DONNE ADULTE
SONO SEMPRE A RISCHIO
DI ACQUISIZIONE
DI NUOVE INFEZIONI DA HPV**
e, ancora di più, a rischio
di infezioni persistenti.¹³

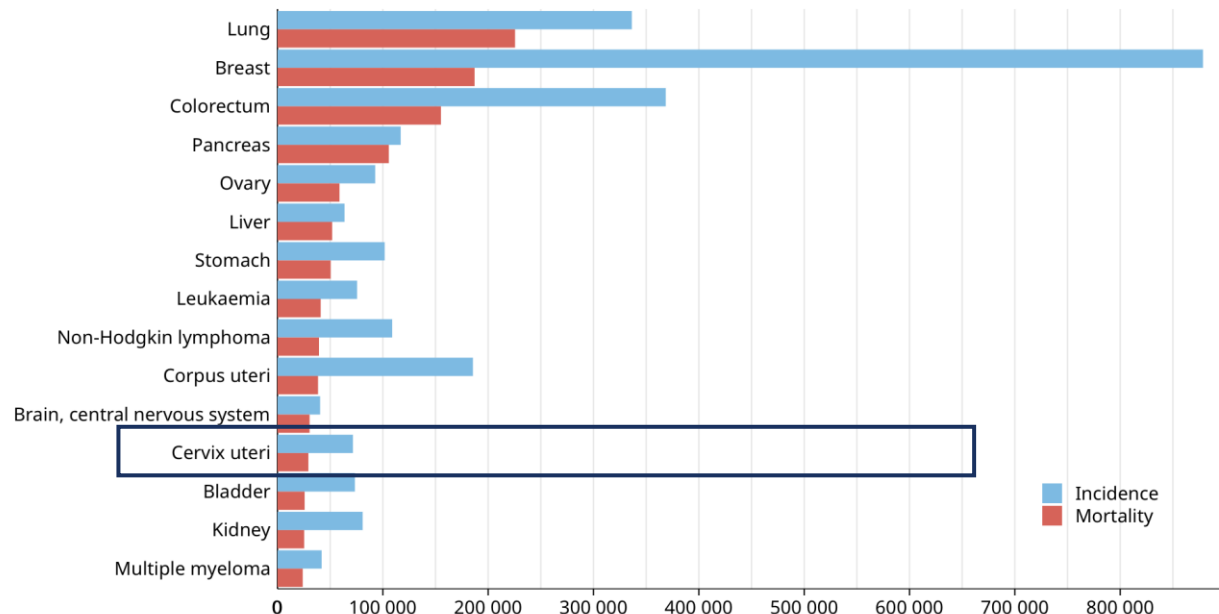


L'analisi di costo-efficacia incrementale mette in relazione l'aumento del costo con l'aumento dell'efficacia della terapia innovativa (più efficace e più costosa) rispetto al costo e all'efficacia del comparatore (meno efficace e meno costoso). Il risultato di questa valutazione è rappresentato dal calcolo di un costo incrementale per un'unità aggiuntiva di salute (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio* – ICER). Se l'unità aggiuntiva di salute è misurata in anni di vita guadagnati, o in QALY, allora, l'ICER può essere successivamente confrontato con un valore-soglia (orientativamente pari a € 50.000), accettato a livello internazionale, per verificare se il costo aggiuntivo per un'unità in più di salute sia accettabile per gli Organi Decisori (es.: SSN) che devono “pagare” questa spesa aggiuntiva, al fine di mettere a disposizione dei pazienti un trattamento più efficace ma più costoso rispetto a uno già in commercio.

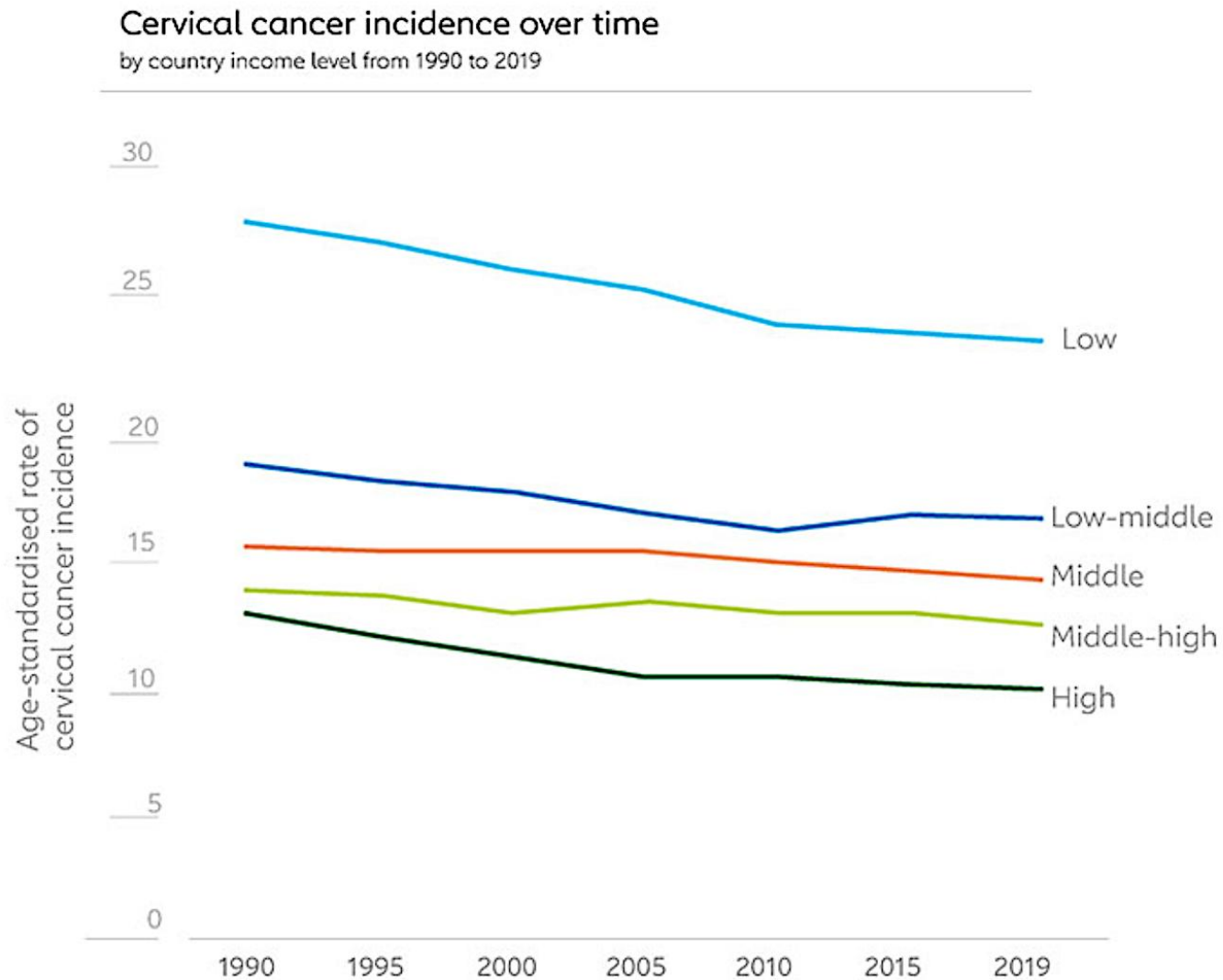
Oltre l'85% del peso globale dei tumori cervicali HPV-correlati ricade sulle donne dei paesi a basso e medio reddito (LMICs)



LIC (Paesi a basso reddito)



Carcinoma della cervice uterina: passi avanti?



Carcinoma della cervice uterina: passi avanti?

