

NUOVE STRATEGIE PER LA PREVENZIONE DEL TUMORE DELLA CERVICE UTERINA: UN'ANALISI COSTO-EFFICACIA

Annibale Biggeri (a, b), Gabriele Accetta (a), Massimo Confortini (a), Giulia Carreras (a), Giuseppe Lippi (c), Francesca Carozzi (a), Eugenio Paci (a), Marco Zappa (a)
(a) ISPO Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica, Firenze
(b) Dipartimento di Statistica "G. Parenti", Università di Firenze
(c) Azienda Sanitaria di Firenze

Introduzione

Il tumore della cervice uterina è, nelle donne, la seconda causa di morte per neoplasia a livello mondiale. L'Organizzazione Mondiale della Sanità stima circa 493.000 nuovi casi e 274.000 morti annui (1). In Italia sono stati stimati 3400 casi incidenti e circa 1200 morti annui (2). L'infezione da HPV è stato provato essere la causa necessaria per lo sviluppo del cancro cervicale (3,4). Vi sono molti tipi di HPV che possiamo classificare in due gruppi, ad alto (hrHPV) e a basso rischio (lrHPV) oncogeno: i tipi ad alto rischio 16 e 18 (hrHPV 16/18) causano circa il 70% dei casi di cancro cervicale nel mondo (1).

La disponibilità di un test per la diagnosi di infezione da HPV e successivamente la messa in commercio di vaccini contro i tipi di HPV ad alto rischio oncogeno ha cambiato le frontiere della prevenzione del cancro cervicale e rende necessaria la ridefinizione delle strategie di screening di popolazione (5,6). In particolare ci chiediamo se sia ancora costo-efficace lo screening citologico attuale e quale sia la migliore strategia di screening per le nuove coorti di donne vaccinate.

In Italia la vaccinazione HPV è incoraggiata anche se non obbligatoria ed è disponibile gratuitamente per le ragazze al dodicesimo anno di età. Ciascuna regione ha un suo programma di vaccinazione in aggiunta a quello nazionale (7).

Al momento sono disponibili due vaccini in Italia: uno quadrivalente per i tipi hrHPV 16/18 e lrHPV 6/11 (Gardasil) e uno bivalente per i tipi hrHPV 16/18 (Cervarix).

Analisi costo-efficacia per il nostro paese sono state pubblicate da Kim *et al.* (8) per quanto riguarda il test HPV DNA rispetto al programma di screening citologico; da Capri *et al.* (9) e Mennini *et al.* (10) per quanto riguarda la vaccinazione. Infine, Zappa (11) ha discusso l'impatto della vaccinazione in Italia e le sue implicazioni rispetto ai programmi di screening di popolazione.

In questo lavoro presentiamo una valutazione costo-efficacia di nuove strategie di prevenzione del cancro cervicale in Italia.

Materiali e metodi

Per effettuare la valutazione costo-efficacia è necessario disporre di una stima dell'aspettativa di vita in buona salute (*quality-adjusted life expectancy*, QALE) e di una stima dei costi delle diverse strategie preventive che vengono valutate (12).

Per calcolare l'aspettativa di vita (QALE) abbiamo utilizzato dei metodi di microsimulazione. In particolare abbiamo simulato 10 milioni di storie di vita a seconda degli scenari preventivi che venivano considerati.

Le microsimulazioni si basano su un modello di Markov che descrive la storia naturale

dell'infezione HPV e del tumore del collo dell'utero. In particolare la storia naturale è definita da una sequenza di transizioni fra un insieme di stati di salute mutuamente esclusivi: salute, infezione da HPV, lesioni precancerose (due gradi di gravità: bassa e alta) e neoplasia (locale, regionale e in fase metastatica). È stata introdotta una stratificazione in base a tre categorie di infezione HPV: lrHPV, hrHPV 16/18, e hrHPV non 16/18 (8, 13, 14). Nella microsimulazione le singole storie di vita iniziano dalla nascita. Le donne si muovono fra gli stati di salute in cicli annuali. Ogni anno una donna sana è a rischio di contrarre l'infezione da lrHPV, hrHPV 16/18 o hrHPV non 16/18. Una volta infette possono sviluppare l'immunità naturale di tipo specifico per tutta la vita. Infezioni da HPV a basso e ad alto rischio possono portare a lesioni precancerose che possono a loro volta progredire a cancro locale o regredire. Le lesioni di basso grado possono regredire allo stato sano (90%) o allo stato HPV infetto (10%). Le lesioni di alto grado possono regredire allo stato sano (50%), allo stato di infezione da HPV (25%) o a lesioni di basso grado (25%). Solo le donne con infezione da hrHPV possono sviluppare il cancro. I tumori possono essere sintomatici o no, in funzione ovviamente dello stadio di diffusione del tumore (13, 14). Il trattamento è specifico per stadio. La morte per causa diversa dal cancro si può verificare in qualsiasi momento e in qualsiasi stato di salute, in accordo con le tavole attuariali ISTAT (15). Una donna che ha sviluppato il tumore ha un rischio di morte per cancro che è funzione dello stadio di diffusione della malattia (16).

Le transizioni tra gli stati di salute si verificano con probabilità che sono specifiche per età e per tipo di infezione da HPV (17-20). Il modello adottato (in corso di pubblicazione) è stato calibrato in modo tale da riprodurre la prevalenza di hrHPV osservata dallo studio NTCC (Nuove Tecnologie per il cancro cervicale) (21), e, in secondo luogo, la curva di incidenza età-specifica italiana (2).

Per valutare i costi abbiamo usato il metodo *Activity-Based Costing* (ABC) (22). Le informazioni economiche utilizzate per l'analisi ABC provengono principalmente dal programma di screening cervicale della Regione Toscana e da alcuni ospedali locali. Abbiamo determinato i costi indiretti usando il tempo del personale assegnato fra le attività derivato da colloqui con il personale sanitario. I costi in euro sono stati indicizzati al 2006.

Strategie alternative sono state misurate con il rapporto incrementale di costo-efficacia (ICER), che è definito come il costo aggiuntivo di una strategia diviso per il beneficio aggiuntivo in termini di salute (QALE). È stato assunto il tasso di sconto annuo usuale del 3%.

Strategie più costose e meno efficaci (fortemente dominate) o meno costose ma meno costo-efficaci (debolmente dominate) di una strategia alternativa sono state escluse dai calcoli dell'ICER.

Le microsimulazioni sono state implementate utilizzando il software R 2.8.0 (*R Development Core Team*).

Scenari

L'obiettivo principale di questo studio è la valutazione dell'impatto delle strategie di screening, con o senza vaccinazione. Abbiamo definito 10 strategie di prevenzione: screening con Pap test triennale; screening con Pap test seguito da test HPV DNA per le donne risultate positive (ad intervalli di tre o cinque anni); test HPV DNA seguito dal Pap test per le donne risultate positive (ad intervalli di tre o cinque anni); vaccinazione e le combinazioni tra vaccinazione e le due strategie combinate (ad intervalli di tre o cinque anni). Nel modello tutte le donne risultate positive al test di triage effettuano la colposcopia. Abbiamo fatto le seguenti ipotesi:

1. il programma di screening segue le linee guida italiane (23);
2. l'adesione media allo screening è del 70,9% (24). Abbiamo definito tre gruppi: le donne che non hanno mai aderito allo screening (20%), le donne che hanno effettuato tutte le

- analisi di screening da sempre (44%), e le donne per le quali l'adesione allo screening aumenta con l'età (36%);
3. tutte le donne con una diagnosi istologica di CIN2-3 sono trattate secondo le linee guida (24);
 4. la vaccinazione si effettua all'età di 11 anni (copertura del 100%);
 5. il vaccino ha una efficacia del 75,9% nel prevenire un'infezione di hrHPV 16/18 persistente da un anno (25);
 6. le ragazze vaccinate possono essere infettate con HPV non 16/18 in base alle stesse probabilità di infezione in mancanza di vaccinazione;
 7. la durata dell'immunità indotta dal vaccino è per tutta la vita (25).
- Tutti i valori dei parametri utilizzati nell'analisi costo-efficacia sono riportati in Tabella 1 (14, 20, 26, 27).

Tabella 1. Parametri del modello, valori di base e riferimenti bibliografici

Parametri	Valori di base	Riferimenti
<i>Costi medici (Euro 2006)</i>		<i>Stime ABC</i>
Invito	5.11	
Test citologico (Pap test)	27.51	
HPV DNA test (<i>Hybrid Capture 2</i>)	30.87	
Colposcopia	112.57	
Trattamento di CIN2,3	954.19	
Trattamento di cancro localizzato o regionale	12287.42	
Trattamento di cancro a distanza (annuo)	12465.34	
Malattia terminale	12465.34	
Vaccino HPV per donna (3 dosi)	309.23	
<i>Caratteristiche del test citologico (Pap test)</i>		<i>Goldhaber-Fiebert et al., 2000; Kim et al., 2007</i>
Sensibilità per lesioni di basso grado	70%	
Sensibilità per lesioni di alto grado	80%	
Sensibilità per cancro	100% *	
Specificità	95%	
<i>Caratteristiche del test HPV DNA</i>		<i>Ronco et al., 2006, 2008</i>
Sensibilità per hrHPV	96%	
Specificità	94%	
<i>Colposcopia</i>		<i>Ronco et al., 2006, 2008</i>
Sensibilità per lesioni di alto grado	90%	
Sensibilità per cancro	100% *	
Specificità per donne sane	100% *	
Specificità per lesioni di basso grado	92%	
<i>Pesi di qualità della vita specifici per età</i>		<i>Goldhaber-Fiebert et al., 2008</i>
<20 anni	1	
20-29 anni	0.913	
30-49 anni	0.893	
50-59 anni	0.837	
60-69 anni	0.811	
70-79 anni	0.771	
>79 anni	0.724	
<i>Pesi di qualità della vita per cancro</i>		<i>Goldhaber-Fiebert et al., 2008</i>
Cancro localizzato	0.680	
Cancro regionale	0.560	
Cancro a distanza	0.480	

* Assunzione del modello

Risultati

In assenza di screening e vaccinazione, il rischio di sviluppare un cancro cervicale nell'arco della vita stimato dal modello è 1,38% (Tabella 2). Tale rischio si riduce a 0,65% quando viene effettuato il Pap test ogni 3 anni, vale a dire l'attuale politica di screening. Il test HPV DNA con triage citologico (Pap test) porta il rischio a 0,61%. In assenza di vaccinazione, i programmi di screening ogni 3 anni (compresa l'attuale politica) sono dominati.

Tabella 2. Rischio di cancro cervicale nella vita (%), riduzione nel rischio di cancro (%), mortalità per cancro cervicale (per 100000 donne), aspettativa di vita quality-adjusted (QALE) totale scontata, costi totali scontati nella vita per donna (EURO) e grado di dominanza

ID	Strategia preventiva	Vaccino	Frequenza dello screening (anni)	Rischio nella vita di cancro cervicale (%)	Riduzione del rischio rispetto alla storia naturale (%)	Morti per cancro cervicale (per 100,000)	Aspettativa di vita totale scontata (anni)	Costi totali medi nella vita (€)
-	No screening, no vaccino (storia naturale)	no	-	1,38	-	122	29,41227	51
1	Pap test	no	3	0,65	52,9	62	29,42822	160
2	Pap test con triage con HPV DNA	no	3	0,70	49,5	62	29,42803	149
3	Pap test con triage con HPV DNA	no	5	0,79	43,1	70	29,42594	113
4	HPV DNA test con triage con Pap test	no	3	0,61	56,0	53	29,43048	175
5	HPV DNA test con triage con Pap test	no	5	0,62	55,0	54	29,42991	136
6	Vaccino all'età di 11 anni	sì	-	0,63	54,0	55	29,43035	238
7	Pap test con triage con HPV DNA	sì	3	0,33	76,2	29	29,43689	338
8	Pap test con triage con HPV DNA	sì	5	0,37	73,4	32	29,43587	302
9	HPV DNA test con triage con Pap test	sì	3	0,28	79,4	24	29,43777	355
10	HPV DNA test con triage con Pap test	sì	5	0,30	78,6	25	29,43743	316

Le strategie di screening con un intervallo di 5 anni hanno ICER atteso di € 4.495/QALE (Pap test e triage con test HPV DNA) e di € 5.753/QALE (test HPV DNA e triage con Pap test) (Tabella 3).

Tabella 3. Risultati di costo-efficacia (ICER in € per QALE guadagnati) per il caso base e per le assunzioni alternative

Strategia preventiva	Strategie			Costo del vaccino per dose			Richiamo dopo			Efficacia del vaccino	
	Vaccino	Frequenza dello screening (anni)	Caso base	€70	€50	€30	10 anni	20 anni	10 e 20 anni	85%	95%
No screening no vaccino	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pap test + HPV DNA triage	No	5	4.495	4.495	4.495	dom*	4.495	4.495	4.495	4.495	4.495
HPV DNA test + Pap test triage	No	5	5.753	5.753	5.753	dom*	5.753	5.753	5.753	5.753	5.753
Vaccino all'età di 11 anni	Sì	-	dom*	dom*	dom*	2.537	dom*	dom*	dom*	dom*	dom*
HPV DNA test + Pap test triage	Sì	5	23.951	16.361	107.65	10.927	31.012	29.184	36.245	19.534	16.517
HPV DNA test + Pap test triage	Sì	3	114.256	114.256	114.256	114.256	114.256	114.256	114.256	dom*	dom*

*dom=dominata

Il modello prevede che la vaccinazione delle ragazze riduca il rischio nella vita di cancro cervicale allo 0,63% un valore simile a quello ottenuto con la strategia attuale di screening, Pap test ogni 3 anni (0,65%). Il rischio vita di cancro della cervice in caso di vaccinazione seguita da un protocollo di screening varia dallo 0,28% allo 0,38%. La vaccinazione seguita dal test HPV DNA ogni 5 anni con triage citologico è costo-efficace con un ICER atteso di € 23.951/QALE. Possiamo considerare la soglia di € 50.000 per QALE un valore comunemente accettato al di sotto del quale le strategie preventive sono considerate costo-efficaci. Riducendo l'intervallo tra gli esami a 3 anni quest'ultima strategia ha un ICER di € 114.256/QALE fornendo una riduzione del rischio di cancro cervicale nella vita dal 0,30% al 0,28%.

La necessità di un richiamo vaccinale (solo una dose) dopo 10 e/o 20 anni ha un effetto limitato sui risultati. La vaccinazione seguita da test HPV DNA ogni 5 anni con Pap test di triage rimane costo-efficace con un ICER di € 36.245/QALE per due richiami dopo 10 e 20 anni. Aumentare l'efficacia del vaccino implica che il test HPV DNA ogni 3 anni con Pap test come triage sia dominato. La stessa strategia ogni 5 anni rimane costo-efficace con un ICER di

€ 16.517/QALE per un'efficacia del vaccino del 95%. Il costo del vaccino ha un effetto notevole sui risultati di costo-efficacia, anche se la strategia più costo-efficace rimane la stessa. Ipotizzando un costo di € 30 per dose l'ICER per la strategia con test HPV DNA ogni 5 anni con Pap test come triage è di € 10.927/QALE.

Discussione

Le prospettive di prevenzione del cancro del collo dell'utero stanno cambiando grazie alle nuove opportunità e innovazioni tecnologiche. L'impatto della vaccinazione contro l'HPV è stata oggetto di diverse analisi di costo-efficacia pubblicate negli ultimi anni, ma poco si sa circa i costi e i benefici derivanti dall'introduzione della vaccinazione HPV e del test HPV DNA in Italia. Kim *et al.* (8), applicando un modello generale ai dati italiani, hanno esplorato protocolli alternativi di screening e hanno concluso che le strategie con test HPV DNA sono più efficaci rispetto alla politica di screening attuale. Capri *et al.* (9) e Mennini *et al.* (10) hanno dimostrato che la vaccinazione HPV all'interno del programma di screening potrebbe evitare circa il 61-63% dei casi di cancro della cervice uterina ed è costo-efficace.

Valutazione delle strategie preventive per le donne non vaccinate

Abbiamo stimato che l'attuale strategia di screening comporta un rischio vita di tumore della cervice uterina dello 0,65%, un costo vita medio di 160 € ed è fortemente dominata dall'alternativa di test HPV DNA ogni 5 anni seguito da Pap test come triage. Data la minore sensibilità e i problemi di riproducibilità della diagnosi citologica (7), questo risultato non è sorprendente. Il test HPV DNA ogni 3 anni con Pap test come triage ha un rischio vita di 0,61% per le donne non vaccinate, e un costo vita medio di € 175 mentre la strategia a 5 anni ha un rischio vita dello 0,62% e un costo medio di € 136. Ciò significa che bilanciando i costi e i benefici sarebbe preferibile un intervallo di 5 anni. Vogliamo sottolineare che questi risultati depongono a favore dell'abbandono del programma di screening attuale con Pap test a favore del test HPV DNA come test primario e Pap test come triage, possibilmente con intervalli meno frequenti. Altri due argomenti sono, a nostro avviso, a favore dell'abbandono del protocollo di screening attuale. Il primo è un aspetto organizzativo: rispetto a 3 anni, un intervallo di 5 anni permette di concentrare più risorse nel tentativo di espandere la copertura della popolazione bersaglio. Il secondo aspetto riguarda quelli che sarebbero i costi del programma per il futuro. Il test HPV DNA implica meno risorse rispetto al Pap test ed è probabile che nel prossimo futuro questa procedura diventi ancor meno costosa rispetto al Pap test.

Valutazione delle strategie preventive per le donne vaccinate

I nostri risultati dimostrano che, in termini di rischio nella vita, l'impatto del vaccino da solo è paragonabile a quello del Pap test ogni 3 anni. Nei nostri risultati per le donne vaccinate il test HPV DNA ogni 5 anni con il triage con Pap test è costo-efficace. Il valore predittivo positivo dello screening, con la vaccinazione, diminuirà al diminuire della prevalenza delle lesioni cervicali. Questo potrebbe portare a un aumento di inutili colposcopie e a un sovratrattamento (28); senza un allungamento degli intervalli di screening, ne conseguirà un aumento di risultati falsi positivi. Ciò avrà un impatto negativo sia sui risultati in termini di salute e sia sui costi del programma di screening, poiché le donne positive richiederanno interventi costosi. Un altro

motivo per allungare l'intervallo di screening è che la durata delle infezioni di hrHPV non 16/18 è riportata essere più lunga (29,30).

Ci sono una serie di limitazioni in questa analisi costo-efficacia: 1) la calibrazione con i dati osservati può essere migliorata; 2) il modello adottato in questo studio non ha tenuto conto di un'eventuale cross-protezione con le infezioni hrHPV non 16/18. È ormai dimostrato che entrambi i vaccini forniscono anche un certo livello di cross-protezione (31,32). Se durevole aggiungerebbe un ulteriore 6% di protezione contro il cancro al collo dell'utero (29, 30, 33) non abbiamo modellato le infezioni multiple da hrHPV. Le donne vaccinate sono in realtà a rischio di acquisire altri tipi di hrHPV e l'incidenza di hrHPV non 16/18 potrebbe aumentare; 4) infine, nell'analisi dei costi abbiamo utilizzato i dati attualmente disponibili. I costi possono variare in un prossimo futuro e peculiarità organizzative tra e all'interno delle regioni possono contribuire al costo finale di ogni strategia.

La copertura della vaccinazione e dello screening svolge un ruolo importante nel determinare l'impatto complessivo delle strategie preventive. Nel nostro modello abbiamo assunto una copertura del 100% per il vaccino e circa del 70% per lo screening. Se fossero raggiunti elevati livelli di copertura vaccinale in tutte le preadolescenti, il comportamento nei riguardi dello screening potrebbe essere diverso: ad esempio, un falso senso di sicurezza a causa di vaccinazione potrebbe diminuire l'adesione allo screening per le donne vaccinate. Negli anni a venire programmi di screening continueranno la loro offerta alle donne non vaccinate. I nostri risultati forniscono elementi a sostegno della proposta di cambiamento di strategia attuale a favore del test HPV DNA come test primario con Pap test come triage sia per le donne vaccinate e non. La cadenza delle chiamate al test di screening potrebbe attestarsi sui cinque anni per le non vaccinate mentre per le vaccinate potrebbero essere interessanti anche strategie su intervalli ancora maggiori. Resta aperta la possibile ottimizzazione di un programma integrato con strategie differenti a seconda dell'età della donna.

Bibliografia

1. Parkin DM, Bray F. The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006;24(Suppl 3):S11-S25.
2. AIRTUM Working Group. Italian cancer figures – Report 2006: incidence, mortality and estimates. *Epidemiol Prev* 2006;30(Suppl 2):1-147.
3. Muñoz N. Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. *J Clin Virol* 2000;19:1-523.
4. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, Snijders PJ *et al.* Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-27.
5. Cuzick J, Mayrand MH, Ronco G, Snijders P, Wardle J. New dimensions in cervical cancer screening. *Vaccine* 2006;31(Suppl 3):90-7.
6. Franco EL, Cuzick J. Cervical cancer screening following prophylactic human papillomavirus vaccination. *Vaccine* 2008;14(Suppl 1):A16-A23.
7. King LA, Lévy-Bruhl D, O'Flanagan D, Bacci S, Lopalco PL, Kudjawa Y, Salmaso S *et al.* Introduction of human papillomavirus (HPV) vaccination into National immunisation schedules in Europe: Results of the VENICE 2007 survey. *Euro Surveill* 2008;13(33):1-6. Disponibile all'indirizzo: <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V13N33/art18954.pdf>; ultima consultazione 05/08/2010.
8. Kim JJ, Wright TC, Goldie SJ. Cost-effectiveness of HPV DNA testing in the UK, the Netherlands, France, Italy. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:888-95.

9. Capri S, Bamfi F, Marocco A. Impatto clinico ed economico della vaccinazione anti-HPV. *Ital J Public Health* 2007;4(Suppl 1):59-85.
10. Mennini FS, Giorgi Rossi P, Palazzo F, Langeron N. Health and economic impact associated with a quadrivalent HPV vaccine in Italy. *Gynecol Oncol* 2009;112:370-6.
11. Zappa M. Evaluation of the impact of HPV vaccination. *Epidemiol Prev* 2007;31:81-5.
12. Marra F, Cloutier K, Oteng B, Marra C, Ogilvie G. Effectiveness and cost effectiveness of human papillomavirus vaccine: a systematic review. *Pharmacoeconomics* 2009;27:127-47.
13. Goldhaber-Fiebert JD, Stout NK, Ortendahl J, Kuntz KM, Goldie SJ, Salomon JA. Modeling human papillomavirus and cervical cancer in the United States for analyses of screening and vaccination. *Popul Health Metr* 2007;5:11.
14. Goldhaber-Fiebert JD, Stout NK, Salomon JA, Kuntz KM, Goldie SJ. Cost-effectiveness of cervical cancer screening with human papilloma virus DNA testing and HPV-16,18 vaccination. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:308-20.
15. Istituto Nazionale di Statistica. *Tavole di mortalità e tavole attuariali della popolazione italiana al 2002. Informazioni n.9*. Roma: ISTAT; 2006.
16. AIRT Working Group. I tumori in Italia - Rapporto 2007: sopravvivenza. *Epidemiol Prev* 2007;31(1)(Suppl 1):58.
17. Myers ER, McCrory DC, Nanda K, Bastian L, Matchar DB. Mathematical Model for the Natural History of Human Papillomavirus Infection and Cervical Carcinogenesis. *Am J Epidemiol* 2000;151:1158-71.
18. Laconi S, Greco M, Pellegrini-Bettoli P, Pani P, Laconi E, Rais M. Detection and genetic typing of human papillomaviruses in cervical biopsies in Cagliari Province. *Pathologica* 2000;92:236-40.
19. Zerbini M, Venturoli S, Cricca M, Gallinella G, De Simone P, Costa S, Santini *et al*. Distribution and viral load of type specific HPVs in different cervical lesions as detected by PCR-ELISA. *J Clin Pathol* 2001;54:377-80.
20. Kim JJ, Kuntz KM, Stout NK, Mahmud S, Villa LL, Franco EL, Goldie SJ. Multiparameter Calibration of a Natural History Model of Cervical Cancer. *Am J Epidemiol* 2007;166:137-50.
21. Ronco G. Epidemiology of HPV genital infection and of its complications and use of HPV testing for cervical cancer screening. *Epidemiol Prev* 2007;31:86-91.
22. Kaplan RS, Bruns W. *Accounting and Management: A Field Study Perspective*. Harvard: Harvard Business School Press; 1987.
23. Ministero della Salute. Direzione Generale della Prevenzione. *Raccomandazioni per la pianificazione e l'esecuzione degli screening di popolazione per la prevenzione del cancro della mammella, del cancro della cervice uterina e del cancro del colon retto*. A cura dei Gruppi di lavoro nominati dai Decreti del Ministro della Salute del 3 novembre 2004 e del 18 ottobre 2005, in applicazione della Legge 138 del 2004 (art. 2 bis). Disponibile all'indirizzo: http://www.ccm-network.it/screening/files/documenti/raccomandazioni_linee_guida.pdf; ultima consultazione 05/08/2010.
24. Istituto Nazionale di Statistica. *La prevenzione dei tumori femminili in Italia: il ricorso a Pap test e mammografia - Anni 2004-2005*. Roma: ISTAT; 2006.
25. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, *et al*. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised control trial. *Lancet* 2007;369:2161-70.

26. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Dalla Palma P, Del Mistro A, De Marco L, *et al.* Human papillomavirus testing and liquidbased cytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment for a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2005;7:547-55.
27. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, *et al.* Results at recruitment from a randomized controlled trial comparing human papillomavirus testing alone with conventional cytology as the primary cervical cancer screening test. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:492-501.
28. Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, Hesselink AT, Franco EL, Ronco G, *et al.* Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer* 2009;124:516-20.
29. Wheeler CM, Hunt WC, Joste NE, Key CR, Quint WG, Castle PE. Human Papillomavirus Genotype Distributions: Implications for Vaccination and Cancer Screening in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:475-87.
30. Wheeler CM, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Perez G, *et al.* The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in sexually active women aged 16-26 years. *J Infect Dis* 2009;199:936-44.
31. Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, *et al.* Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted 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.
32. Herrero R. Human papillomavirus (HPV) vaccines: limited crossprotection against additional HPV types. *J Infect Dis* 2009;199:919-22.
33. Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, *al.* The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV naive women aged 16-26 years. *J Infect Dis* 2009;199:926-35.