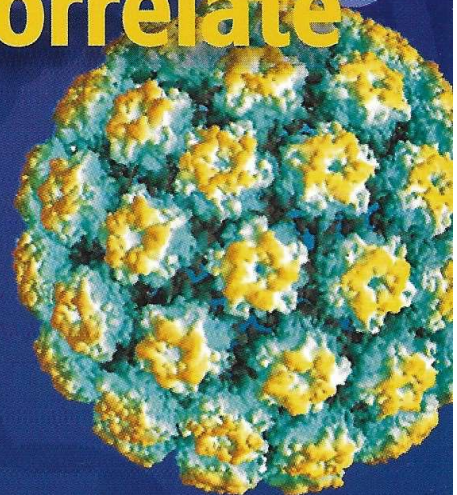


I.R.



Associazione Ginecologi Consultoriali

**La vaccinazione per il cancro
del collo dell'utero
e altre patologie HPV correlate**



Editore Global Medical Service Srl - Roma

Nel rispetto dell'attività formativa dell'Associazione Ginecologi Consultoriali e nel rilevare quanto vi sia necessità di una costante divulgazione delle tematiche specifiche dell'attività del Consultorio Familiare, tra cui primeggia la prevenzione, al fine di rendere l'aggiornamento un evento imprescindibile nell'approccio medico alla salute della popolazione, abbiamo realizzato un manuale sintetico dedicato al ginecologo sull'infezione da HPV e la vaccinazione quale prevenzione primaria del cancro del collo dell'utero.

Considerata l'esigenza di disporre di materiale didattico per divulgare l'informazione alla popolazione in occasione di incontri con l'utenza, organizzati dal Consultorio Familiare, abbiamo allegato alla pubblicazione un CD per proiezione da PC contenente: due serie di slides, di cui una dedicata ai genitori ed un'altra alle ragazze, sulla prevenzione dell'infezione da HPV e del carcinoma del collo dell'utero.

Nel CD è inoltre contenuto un leaflet illustrativo sulla tematica rivolto all'utenza, che può essere stampato e diffuso.

Nell'auspicio che tale iniziativa editoriale sia di vostro interesse e gradimento, ringraziamo chi accoglierà benevolmente la pubblicazione, chi la valuterà con attenzione e coloro che ci forniranno utili suggerimenti.

Siamo particolarmente grati a coloro che esprimeranno delle critiche, che saranno utili per un migliore e più efficace percorso formativo ed informativo da realizzare da parte dell'Associazione, nell'interesse e con la collaborazione dei soci A.GI.CO. e di tutti gli operatori del Consultorio Familiare.

Capitolo primo

La medicina preventiva pag 1

Capitolo secondo

Patologie HPV e patogenesi pag 5

Capitolo terzo

Vaccino quadrivalente pag 9

Capitolo quarto

Q&A su aspetti pratici pag 15

Capitolo quinto

Cenni di organizzazione di un pag 17

Programma Vaccinale anti HPV

Capitolo sesto

Counselling e comunicazione pag 19

Bibliografia pag 23

Capitolo 1

LA MEDICINA PREVENTIVA

Secondo una definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) la salute è concepita come uno stato di completo benessere fisico, psichico e sociale e non semplicemente come assenza di malattia. Si tratta di un obiettivo molto ambizioso ed impegnativo che dovrebbe vedere nella sua realizzazione il coinvolgimento di diversi soggetti tra cui lo Stato, la Sanità pubblica ed in generale l'intera comunità. Nell'ottica definita dalla visione dell'OMS la salute è quindi il risultato di determinanti genetici, ambientali, sociali ed economici, che articolati ed influenzati fra loro contribuiscono in varia misura al raggiungimento della condizione di salute di ciascun individuo e della comunità in generale. Le misure d'intervento necessarie si applicheranno sui singoli soggetti attraverso la cosiddetta medicina clinica, che si assume il compito di curare e laddove possibile di guarire ciascun soggetto, e sull'intera comunità attraverso la medicina preventiva, che nasce con l'obiettivo di promuovere la salute e prevenire le malattie intervenendo sulla popolazione generale. Secondo una definizione generalmente accettata, la prevenzione è quell'insieme di atti finalizzati ad eradicare o ad eliminare le malattie e le disabilità o a minimizzare il loro impatto. Il concetto di prevenzione è poi articolato in livelli che definiscono una prevenzione convenzionalmente chiamata primaria, una secondaria ed una terziaria. Un esempio emblematico di prevenzione primaria è rappresentato dai programmi di vaccinazione nella profilassi delle malattie correlate ad un'infezione, attraverso i quali si è in grado d'intervenire sulla comparsa della condizione morbosa; la prevenzione secondaria interviene in un uno stadio successivo, allorché la condizione morbosa si è instaurata, tentando una diagnosi precoce attraverso programmi di screening periodico delle popolazioni a rischio. Un esempio di prevenzione secondaria è ben rappresentato dai programmi di screening tesi alla identificazione dei soggetti a rischio ed alla diagnosi precoce del cancro del collo dell'utero, con l'effettuazione di Pap test ogni tre anni, o del cancro della mammella con i controlli mammografici ogni due anni. Ultimo momento della prevenzione, definita terziaria, è fondato sull'intervento medico terapeutico diretto verso la progressione della malattia in atto e delle complicanze correlate, attraverso programmi di trattamento e di riabilitazione.

La diffusione della vaccinazione a partire dal secolo scorso ha rappresentato una vera svolta nei programmi d'intervento di prevenzione primaria. Nella storia della vaccinazione su larga scala l'eradicazione del vaiolo è l'esempio più noto dei risultati ottenuti dall'OMS. Il vantaggio per la salute pubblica ottenuto con l'eradicazione del vaiolo è davvero impressionante. Nel 1967, quando l'OMS decise di affrontare lo sforzo internazionale per l'eradicazione, si stimava che il vaiolo colpisse 15 milioni di persone all'anno con 2 milioni di morti, mentre altri milioni restavano sfigurati e talvolta ciechi. Grazie a una sorprendente cooperazione mondiale, nel 1980 l'OMS ha potuto dichiarare eradicata la malattia. Se non fosse stata eradicata, negli ultimi vent'anni ci sarebbero stati 350 milioni di nuovi malati, circa la popolazione attuale dell'Unione Europea e 40 milioni di morti, come due terzi della popolazione italiana. (OMS, <http://www.who.int/archives/who50/en/smallpox.htm>).

La messa a punto di un vaccino preventivo nei confronti dell'HPV è stato definito da Carolyn Runowicz, presidente dell'American Cancer Society, come "*...one of the most important advances in women's health in recent years*" ed è il risultato di uno sforzo congiunto in termini di ricerca di base e di applicazione clinica. La velocità con la quale si è transitati dalle

sperimentazioni sul modello animale, agli studi sull'uomo (dalla Fase I a quella III) è testimonianza di come sia stato immediato e trasparente il giudizio di efficacia del vaccino. Anche la rapidità con cui il vaccino è stato approvato dagli Enti preposti alla regolamentazione dei farmaci (primi fra tutti FDA ed EMEA) indica la necessità di mettere a disposizione della collettività un presidio che ha dimostrato indubbia sicurezza ed efficacia.

La tecnologia che ha portato alla possibilità di sviluppare il primo vaccino per la prevenzione del cancro del collo dell'utero consegue all'ipotesi iniziale di Zur Hausen e coll. che l'HPV (Papillomavirus Umano) fosse il responsabile dello sviluppo dei carcinomi anogenitali (1).

Specificamente al cancro del collo dell'utero, in realtà già nel 1850 proprio un italiano ne aveva suggerito una possibile eziologia infettiva, a seguito dell'osservazione che il cancro del collo dell'utero aveva un'incidenza assai maggiore nelle prostitute piuttosto che nelle suore (2).

Negli anni trenta Rous e Beard evidenziarono che estratti del papilloma del coniglio selvatico, se iniettati in un animale sano, potevano in alcuni casi indurre una neoplasia (3). Altre evidenze sul possibile ruolo nella patogenesi delle neoplasie indotte nell'uomo dal Papillomavirus Umano, sono opera di Jablonska (4).

Zur Hausen fu il primo che dimostrò Papillomavirus Umani isolati da cancri cervicali o da cellule derivate da linee cellulari di cancro cervicale (1). Sulla base di estese ricerche epidemiologiche dello IARC (*International Agency for Research on Cancer*) e di altre agenzie internazionali, condotte grazie alle più recenti tecniche di biologia molecolare, è stato definitivamente sancito il ruolo dell'HPV come causa necessaria del cancro del collo dell'utero, considerando che oltre il 99 per cento delle lesioni cancerose esaminate in un largo campione risulta HPV-positivo (5).

Per entrare nel dettaglio della storia della scoperta del vaccino, negli anni '80, un ricercatore scozzese, Ian Frazer, trasferitosi in Australia iniziò i suoi studi sull'immunogenicità delle proteine dell'HPV 16, uno dei tipi associati al cancro del collo dell'utero (6). Nell'87 si stava dedicando ad ottimizzare l'espressione di proteine non strutturali di HPV in cellule di mammifero, quando, durante una visita all'università di Cambridge incontrò Jan Zhou, un ricercatore cinese che stava lavorando sugli stessi temi, e che Frazer convinse a seguirlo in Australia per proseguire insieme le ricerche sull'HPV. Dopo pochi anni finalmente la pubblicazione dello storico articolo sulla genesi delle VLP (*Virus Like Particles* o particelle simil-virali) generate per sintesi in vitro e per successivo autoassemblamento della proteina maggiore del capsido virale: la proteina L1 (7).

Il Papillomavirus Umano è formato da un involucro capsidico proteico, a struttura icosaedrica (che contiene all'interno la molecola di DNA virale circolare e formata da 8000 paia di basi) formato da due proteine: la maggiore o L1, immunologicamente importante per l'immunità tipo specifica e la L2, contenuta in misura molto minore e più interna, anch'essa immunogena, ma non tipo specifica.

Quando espressa da lieviti ricombinanti o da vettore virale, la L1 si autoassembla a formare un capsido vuoto, vale a dire le VLPs - praticamente identico al virus originario - che non contenendo alcuna molecola di DNA all'interno, risulta incapace di dare infezione o malattia.

Fino a tale scoperta, l'approccio produttivo classico ai vaccini utilizzava o virus uccisi o virus attenuati. Nel caso dell'HPV, trattandosi di virus in alcuni casi oncogeni, la possibilità di poter sintetizzare particelle simili al virus completamente immunogene ma incapaci di dare patologia, ha finalmente dato il via alle ricerche per allestire un vaccino. Tali ricerche hanno visto il raggiungimento del loro obiettivo nel 2006, anno della commercializzazione del vaccino quadrivalente Gardasil® (anti HPV 6-11-16-18)

Gardasil® è il primo vaccino costruito per la prevenzione di una patologia oncologica e la portata di tale scoperta farmacologia sia sul piano dei traguardi della ricerca scientifica sia sul piano epidemiologico e di benefici per la popolazione è notevole.

Sebbene la ricerca medica abbia vissuto notevoli passi avanti nella lotta al cancro del collo dell'utero, soprattutto in campo preventivo (pensiamo alla scoperta del Pap test da parte di George Papanicolau nel 1938 e di quanto abbia fatto questo test per la salute delle donne), tuttavia il cancro del collo dell'utero è ancora oggi il secondo cancro più comune nella popolazione femminile di tutto il mondo (8) e dopo il cancro alla mammella è ancora la neoplasia più diffusa tra le donne europee di 15-45 anni (9) ossia le donne giovani ed in età fertile.

Per citare la sola Europa (Europa a 25 + Islanda, Norvegia e Svizzera) si registrano 33.386 casi con 14.638 decessi; ciò equivale a dire che oggi in Europa 40 donne muoiono ogni giorno per carcinoma del collo dell'utero (9).

In Italia non ci sono dati univoci sull'incidenza e la mortalità da carcinoma del collo dell'utero; alcune stime considerano in Italia circa 3.500 nuovi casi con 1000-1.700 decessi (10). Solo per il cancro del collo dell'utero i dati SDO (Schede di Dimissione Ospedaliera) hanno registrato, nel 2003, per il Cod. ICD9-CM 180 un totale di 5.340 ospedalizzazioni, di cui 4327 in regime ordinario (con una degenza media di 9,21 giorni), e 1013 in regime di day hospital (con una degenza media di 2,66 giorni) di cui il 25% in donne con meno di 44 anni (11).

Prima di arrivare alle forme di carcinoma invasivo ci sono poi (e di riscontro molto più comune del cancro) delle lesioni sia potenzialmente precancerose che francamente precancerose (neoplasie cervicali intraepiteliali di diverso grado di gravità, o CIN 1, 2 & 3) che, quando individuate, richiedono controlli ripetuti, approfondimenti diagnostici e, in alcuni casi, trattamenti chirurgici (alcuni dei quali possono limitare le potenzialità riproduttive della donna). La diagnosi precoce di queste lesioni è quella che permette di limitare la mortalità del cancro, ma ha un impatto enorme in termini di costi economici e umani vista la numerosità di queste lesioni (in Italia ogni anno 14.700 lesioni precancerose di alto grado e 47.000 lesioni di basso grado) (12).

L'introduzione nella pratica clinica del vaccino quadrivalente HPV, apre inoltre scenari di prevenzione di grande rilievo in termini clinici (70-75% di riduzione del carcinoma del collo dell'utero e delle lesioni di alto-grado correlate; quote variabili dal 40 all'80% di riduzione delle lesioni precancerose della vulva e della vagina; 90% di riduzione dei condilomi genitali), ma anche in termini di benefici difficilmente misurabili, come l'abbattimento del disagio psicologico associato alla diagnosi e terapia della patologia HPV-correlata.

Capitolo 2

PATOLOGIE HPV E PATOGENESI

Il carcinoma della cervice uterina è ancora oggi un problema sanitario non risolto: con circa 500 mila nuovi casi stimati nel 2002 rappresenta il secondo tumore più frequente dopo il cancro della mammella, nelle donne di età compresa tra 15 e 44 anni (13). L'80% dei casi colpisce le donne nei Paesi cosiddetti in via di sviluppo ma nonostante la progressiva attuazione dei programmi di screening, ancora oggi in Europa ogni giorno muoiono circa 40 donne a causa di questa malattia (13).

In Italia l'incidenza è di circa 3.500 nuovi casi l'anno, pari a circa 10 casi ogni 100 mila donne, con una mortalità stimata per questa patologia di circa 1000-1700 donne l'anno (12). Nel corso della vita il rischio di avere una diagnosi di tumore alla cervice è del 6,2 per mille, cioè di un caso ogni 163 donne (14).

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha riconosciuto il cancro della cervice uterina come la prima neoplasia totalmente riconducibile ad un'infezione del tratto genitale (15), della quale è responsabile il Papillomavirus Umano (HPV). L'infezione da HPV è diffusa nella popolazione al punto che la condilomatosi genitale (associata solitamente a tipi di HPV a basso rischio oncogeno) rappresenta la malattia sessualmente trasmessa più diffusa negli Stati Uniti d'America (16). Si stima infatti che almeno il 75% delle donne sessualmente attive si infetti nel corso della vita, con una prevalenza calcolata su 2000 donne di circa il 27% ed un picco pari al 45% nella fascia d'età tra i 20 ed i 24 anni (17).

Nelle donne con citologia anormale documentata al Pap test, la prevalenza dell'infezione da HPV sale invece al 35% (18) per arrivare al 96% in quelle in cui viene diagnosticata una displasia severa, a riprova del ruolo cruciale svolto dall'HPV nella patogenesi di questa neoplasia(19).

• Papillomavirus e cancerogenesi

I Papillomavirus Umani (HPV: Human Papilloma Virus) sono virus a DNA con più di 120 tipi identificati e chiamati in causa nella patogenesi di infezioni muco-cutanee nell'uomo. Rispetto al totale, circa una quarantina partecipano alla comparsa di patologie dell'apparato genitale, sia benigne che maligne. I virus HPV vengono suddivisi in tipi a basso o alto rischio oncogeno, sulla base della loro capacità di indurre una trasformazione neoplastica a livello del tratto genitale. I tipi a basso rischio (6, 11, 40, 42, 43 etc) sono solitamente associati a lesioni benigne, come ad esempio i condilomi ano-genitali, anche se per alcuni di loro (come i tipi 6 ed 11) è oggi riconosciuta anche la rara possibilità di indurre potenzialmente una trasformazione neoplastica, ossia gruppo 2b come evidenziato in una recente revisione sul ruolo oncogeno dei Papillomavirus Umani da parte dell'Associazione Internazionale della Ricerca sul Cancro (IARC) (20). I tipi ad alto rischio (16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 etc) sono invece associati alla patogenesi del carcinoma della cervice uterina e di altre neoplasie del tratto ano-genitale, come ad esempio il carcinoma del pene, della vulva, della vagina e dell'ano. Specificamente al tumore del collo dell'utero è stato osservato che i tipi virali più frequentemente riscontrati sono il 16 (al quale viene attribuito il 60% circa di tutti i casi di tumore) e il 18 (con circa il 10-12% dei casi direttamente correlati) (21).

• Modalità di trasmissione del virus

L'HPV si trasmette per contatto diretto interumano (*skin-to-skin*), comunemente attraverso i

rapporti sessuali (vaginali o anali), in presenza ma anche in assenza di penetrazione (22). Le infezioni da HPV sono molto più rare nelle donne che riferiscono di non aver avuto rapporti sessuali con un'incidenza in questa popolazione di meno del 2% (23,24).

Le abitudini sessuali sono suggestive del rischio di un'infezione da HPV: il numero di partner sessuali è infatti una variabile direttamente correlata al rischio d'infezione, come i rapporti sessuali con nuovi partners sono più a rischio rispetto a quelli con un partner abituale.

I principali fattori di rischio implicati nell'infezione da HPV nel sesso femminile possono essere rappresentati da un'età inferiore a 25 anni, l'età al momento del primo rapporto sessuale pari o inferiore a 16 anni, un elevato numero di partner sessuali od un partner maschile che abbia avuto diversi partner(24-27).

• Storia naturale

Nonostante il contatto con i Papillomavirus Umani sia frequente nella popolazione sessualmente attiva (16), la maggior parte delle infezioni da HPV risulta essere transitoria, con risoluzione spontanea e solitamente senza reliquati. In genere l'infezione si risolve nel 70% entro un anno e nel 90% entro due anni dalla diagnosi con una durata media d'infezione di circa 8 mesi (25).

Dal punto di vista istopatologico anche durante un'infezione transitoria è possibile dimostrare la presenza delle cosiddette cellule squamose atipiche di significato non determinato (ASCUS) o di lesioni intraepiteliali squamose di basso grado (LSIL); si tratta di alterazioni citologiche lievi, che sono essenzialmente la conseguenza dell'effetto citopatico indotto dal virus e che possono andare incontro ad una regressione spontanea (28). Lo sviluppo graduale di una risposta immunitaria efficace ed adeguata è verosimilmente alla base del processo che porta all'eliminazione del virus, anche se va ricordato che l'HPV può - seppur raramente - rimanere per anni, anche con bassi livelli di replicazione ed evidenziarsi clinicamente dopo molto tempo.

A questo proposito è stato osservato che circa 10% delle donne infettate con HPV può andare incontro ad un'infezione persistente (29).

La persistenza dell'infezione è correlata alla presenza di genotipi virali considerati ad alto rischio, tra questi il tipo 16 è quello in grado di persistere più a lungo. In occasione di un'infezione persistente causata dai tipi di HPV ad alto rischio è possibile osservare alterazioni citologiche che sono a tutti gli effetti inquadrare tra le lesioni precancerose. Facendo riferimento alla classificazione oggi più seguita queste lesioni sono definite istologicamente dalla sigla CIN (*Cervical Intraepithelial Neoplasia*), seguita da un numero che ne definisce la progressiva gravità ed estensione:

- 4 CIN1 o displasia cervicale lieve: quadro nel quale le cellule anomale sostituiscono un terzo dello spessore dell'epitelio. Il dato europeo d'incidenza di lesioni riferibili ad un quadro di CIN1 correlati ad infezione da HPV, è di 554.000 nuovi casi ogni anno (30-31). Si stima che la lesione CIN1 possa risolversi in uno stato citologico normale entro 72 mesi nel 65% delle pazienti di età compresa tra 15 e 34 anni e nel 40% delle pazienti di età superiore ai 35 anni (32).
- 4 CIN2/3 o displasia moderata/grave, con cellule anomale che sostituiscono rispettivamente due terzi dello spessore dell'epitelio (CIN2) o l'intero spessore dell'epitelio (CIN3), considerando anche il carcinoma in situ. Il dato europeo d'incidenza per le CIN 2/3 è di circa 163.000 nuovi casi l'anno (30,33).

Si ritiene che la regressione della lesione da CIN2 a CIN1 fino ad uno quadro citologico esente da alterazioni si possa verificare nel 35% delle pazienti (32). Solitamente il tempo che intercorre fra l'inizio dell'infezione da HPV e l'osservazione di uno stadio CIN3 può variare da 7 a

15 anni, per cui un'infezione iniziata fra i 15 e 20 anni di età, può passare allo stadio CIN3 fra i 25 e i 30 anni di età (34).

Al momento attuale non esistono dati sulla storia naturale dell'infezione nel sesso maschile.

- **Fattori che influenzano la persistenza e la progressione della infezione da HPV**

Oltre al genotipo di HPV responsabile del rischio di progressione dell'infezione fino al cancro, esistono altri fattori potenzialmente associati, come stati di immunodepressione acquisita di varia origine, fra cui ad esempio una concomitante infezione da HIV (35).

Fumo di sigaretta, uso prolungato di contraccettivi orali, parità (36), fattori nutrizionali e coinfezione con *Chlamydia* spp. (37) sono stati di volta in volta segnalati come fattori associati allo sviluppo di un'infezione persistente.

Tuttavia, il principale fattore associato con il rischio di sviluppo di un cancro cervicale invasivo è il mancato o infrequente ricorso allo screening citologico: secondo i *National Institutes of Health* americani, metà delle donne in cui viene fatta una diagnosi di cancro alla cervice non è mai stata sottoposta a screening e un restante 10% non ha effettuato un Pap test nei cinque anni precedenti (38).

- **Attuale management**

Il valore dei programmi di screening per il carcinoma del collo dell'utero è rappresentato dalla possibilità di diagnosticare la malattia in fase iniziale quando è più probabile che questa sia ancora in fase preinvasiva o all'inizio della fase invasiva. L'esame citologico cervicovaginale o Pap test, è l'indagine di screening per la diagnosi precoce del carcinoma della cervice uterina e delle lesioni precancerose correlate: entrato a far parte della pratica medica ginecologica da ormai più di 40 anni, è l'unico test di screening per il carcinoma della cervice uterina ad oggi approvato in Italia. Si tratta quindi di una metodica in grado di ridurre sia l'incidenza delle forme neoplastiche invasive, grazie alla diagnosi precoce ed al trattamento delle forme preneoplastiche, sia la mortalità per carcinoma, attraverso la diagnosi in uno stadio iniziale in cui le strategie terapeutiche disponibili possono risultare ancora efficaci. I risultati ottenuti dai programmi di screening basati sulla metodica del Pap test sono stati validati da sostanziali evidenze scientifiche: si è infatti osservata la riduzione della mortalità per tumore della cervice uterina in aree geografiche dove sono stati attuati interventi attivi su fasce di popolazione controllate; inoltre studi non randomizzati hanno messo in evidenza riduzioni significative dell'incidenza di carcinomi invasivi in donne sottoposte periodicamente a Pap test.

In Italia l'attivazione di programmi di screening organizzato del cancro cervicale, raccomandata a partire dal 1996, ha subito in effetti una marcata accelerazione tra la fine degli anni '90 e i primi anni di questo secolo, tanto è vero che se nel 1997 solo il 13,5% delle donne italiane tra i 25 e i 64 anni facevano parte di programmi di screening organizzati, nel 2004 questa percentuale è salita al 64% (rispettivamente 66% al Nord, 83% al Centro e 49% nel Sud e Isole), con percentuali di adesione però tuttora basse pari al 36,7%, in media, della popolazione invitata (39). Le linee-guida italiane prevedono l'esecuzione di un Pap test ogni 3 anni nella popolazione femminile compresa fra 25 e 64 anni, attraverso l'attivazione di programmi organizzati di screening con invito attivo.

L'esecuzione del Pap test al di fuori di questi programmi si definisce screening opportunistico: le finalità sono legate sempre alla promozione della salute della donna ma su base individuale e basandosi più sul rapporto fra singolo medico e paziente.

Ogni anno si stima che vengano effettuati in Italia circa 6 milioni di Pap-test (2) in strutture sia pubbliche (consultori, ambulatori, ospedali) che private (convenzionate e non conven-

zionate). Di questi circa 92.000 hanno una risposta caratterizzata dal riscontro di un quadro istologicamente definito dalla sigla ASC-US (*Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance*) per il quale è sempre necessario un approfondimento diagnostico (12).

Sempre in Italia sono diagnosticate circa 47.000 lesioni a basso grado l'anno (*LSIL: Low Squamous Intraepithelial Lesion*) (12), mentre sono quasi 15.000 le lesioni intraepiteliali di alto grado (*HSIL: High Squamous Intraepithelial Lesion*) (12); in questi casi si eseguiranno ripetizioni degli esami ed approfondimenti diagnostici e qualora si riscontrassero lesioni di alto grado si dovrà ricorrere all'intervento chirurgico per la rimozione della lesione, con possibile perdita dell'integrità funzionale del distretto interessato. Nella seconda metà del 2002 è stato iniziato in Italia uno studio multicentrico, controllato e randomizzato, sulla valutazione della ricerca molecolare del Papillomavirus Umano (test HPV) come metodica iniziale di screening primario del cancro della cervice uterina, partendo dalle considerazioni sul ruolo dell'HPV nella cancerogenesi e dalla maggiore sensibilità del test HPV rispetto alla citologia convenzionale.

I dati da poco pubblicati, indicano come il test HPV sia risultato più sensibile della citologia convenzionale (Pap test) nelle donne nella fascia d'età compresa fra i 35 ed i 60 anni: questi risultati potrebbero suggerirne un impiego come test di screening da ripetere ogni cinque anni, con ricorso alla citologia convenzionale (Pap test) nelle donne positive a test HPV (40).

Capitolo 3

VACCINO QUADRIVALENTE

Gardasil® è un vaccino per la prevenzione della displasia di alto grado del collo dell'utero (CIN 2/3), del carcinoma del collo dell'utero, delle lesioni displastiche di alto grado della vulva (VIN 2/3) e delle lesioni genitali esterne (condilomi acuminati) causate dal Papillomavirus Umano (HPV) tipi 6, 11, 16 e 18.

Le indicazioni sono state ottenute grazie alla dimostrazione di efficacia di Gardasil® in donne adulte di età compresa tra 16 e 26 anni e d'immunogenicità di Gardasil® in bambini ed adolescenti di età compresa tra 9 e 15 anni.

Abbiamo già accennato come l'HPV 16 e 18 sono considerati responsabili di circa il 70% dei casi di displasia del collo dell'utero di alto grado (CIN 2/3), di adenocarcinoma in situ (AIS) e di circa il 70% dei casi di displasia della vulva di alto grado (VIN 2/3) e della vagina (VaIN2/3) nelle giovani donne in premenopausa. HPV 16 e 18 sono anche responsabili della maggioranza delle lesioni squamose di alto grado della vagina (VaIN 2/3). Altri tipi di HPV non contenuti nel vaccino sono responsabili del restante 20-30% dei casi. CIN 3 è considerato un precursore diretto del carcinoma invasivo del collo dell'utero. VIN 3 (come il VaIN3 per la vagina) è un importante fattore di rischio per lo sviluppo del carcinoma della vulva nelle giovani donne in premenopausa infettate dai tipi di HPV oncogeni. Tra i papillomavirus a basso rischio oncogeno l'HPV 6 e 11 sono considerati i responsabili di circa il 90% dei casi di condilomi genitali.

L'HPV 6, 11, 16 e 18 sono inoltre chiamati in causa nello sviluppo di una quota variabile dal 35 al 50% dei casi di displasia di basso grado del collo dell'utero (CIN1).

Negli studi clinici controllati condotti il vaccino quadrivalente si è dimostrato un'efficace profilassi nei confronti dell'insorgenza di lesioni precancerose o anche più gravi del collo dell'utero, di altre lesioni precancerose genitali e per la prevenzione della formazione dei condilomi, con risultati fino al 100% di efficacia nella popolazione valutata secondo protocollo (*PP: popolazione Per Protocol*).

Gardasil® è un vaccino quadrivalente ricombinante non infettante preparato a partire da particelle simili al virus (*VLPs: virus like particles*) simili alla proteina capsidica maggiore L1 dell'HPV tipi 6, 11, 16 e 18 altamente purificate. Le VLPs non contengono DNA virale, e quindi non sono in grado di infettare le cellule, riprodursi o causare malattia.

Nella sua storia naturale l'HPV infetta soltanto l'uomo, ma gli studi sugli animali a rischio d'infezione con papillomavirus analoghi suggeriscono che l'efficacia dei vaccini L1 VLP sia mediata dallo sviluppo di una risposta immune di tipo umorale.

Diversi studi, randomizzati e/o in doppio cieco, hanno a questo proposito valutato l'immunogenicità indotta dalla vaccinazione con Gardasil® sia nelle giovani donne (16-23 anni) (41), sia nei ragazzi di entrambi i sessi (10-15 anni, 9-15 anni) (42,43). Dei due trial in adolescenti e preadolescenti con vaccino quadrivalente, uno era uno studio "bridging" per l'efficacia, di fase III, disegnato per confrontare l'immunogenicità negli adolescenti con quella nelle giovani donne (16-23 anni); l'altro, controllato verso placebo, ha valutato la persistenza a lungo termine del titolo anti-HPV negli adolescenti e preadolescenti.

I soggetti arruolati hanno ricevuto un'iniezione intramuscolare di vaccino o placebo a 0, 2 e 6 mesi.

I tassi di sieroconversione in entrambi i sessi misurati a un mese dall'ultima dose di vaccino (7° mese), erano pari o superiori al 99% verso tutti e 4 i tipi di Papillomavirus e si sono mantenuti

elevati anche a distanza di più di un anno dalla vaccinazione (43).

Lo studio sugli adolescenti e le giovani donne è stato disegnato per ottenere dati sulla valutazione dei livelli di anticorpi verso ciascuno dei quattro tipi di HPV a 7 mesi. I tassi di sieroconversione a 7 mesi erano del 99-100% in tutti i gruppi e per ciascuno dei 4 tipi di virus e le medie geometriche dei titoli anticorpali erano 1,7-2,7 volte più alte negli adolescenti (506 femmine e 508 maschi) che nelle giovani donne (n=511). Nello studio (42), i livelli di anticorpi anti-HPV riscontrati in risposta al vaccino erano inoltre sostanzialmente più elevati di quelli osservati in seguito ad infezione naturale.

Nello studio di fase II il dato immunitario nelle giovani donne (16-23 anni) trattate con il vaccino quadrivalente ha dimostrato che le medie geometriche dei titoli a 7 mesi, nei confronti di tutti i 4 tipi di virus, erano diverse volte più elevate di quelle riscontrate nelle donne non vaccinate ma positive per l'infezione al basale. I titoli anticorpali nel gruppo vaccinato diminuivano progressivamente nell'arco di 36 mesi, senza però che si riducesse l'efficacia della protezione immunitaria e mantenendosi comunque superiori ai livelli riscontrabili dopo una infezione naturale(41). Un'ulteriore fase di continuazione di questo studio ha dimostrato la persistenza sia della risposta immunologica sia dell'efficacia preventiva nei confronti di lesioni cliniche associate agli HPV vaccinali fino a 5 anni dalla prima dose somministrata(44).

Gardasil® si è inoltre dimostrato in grado di determinare un'efficace memoria immunologica. A questo proposito un sottogruppo di 241 donne è stato seguito per 5 anni: quelle che erano già state vaccinate secondo lo schema previsto hanno ricevuto una ulteriore dose a 60 mesi, mentre quelle del gruppo placebo hanno iniziato a 60 mesi il regime profilattico di tre dosi di vaccino. Pur non essendo ancora possibile stabilire un valore anticorpale soglia ai fini dell'efficacia vaccinale, il titolo anticorpale risultava persistente ancora dopo 5 anni dall'inizio della vaccinazione e le donne vaccinate, a cui è stata somministrata una dose di carico antigenico, hanno mostrato memoria immunologica. La somministrazione di una dose di carico antigenico, tramite il vaccino quadrivalente, ha provocato un considerevole incremento del titolo anticorpale, da 11 a 40 volte dopo un mese dalla dose di richiamo (45).

I dati fondamentali per stimare l'efficacia del nuovo vaccino quadrivalente nel prevenire l'insorgenza di cancro al collo dell'utero o altre lesioni genitali sia precancerose che i condilomi genitali, derivano dai due trial di fase III, multicentrici, randomizzati, in doppio cieco e controllati verso placebo: il FUTURE I (*Females United To Unilaterally Reduce Endo/ectocervical disease*) con 5.455 partecipanti e il FUTURE II con 12.167 donne arruolate(46,47).

In tutti gli studi sono state reclutate donne d'età compresa tra 15/16 e 26 anni. L'analisi primaria è stata effettuata sulla popolazione per-protocollo, cioè quella costituita da donne che avevano ricevuto il programma vaccinale completo (3 dosi), che erano risultate HPV negative al basale con persistenza della negatività per la presenza dei DNA dei 4 tipi virali a 7 mesi dall'inizio della vaccinazione. Come end point primari degli studi di fase III sono stati definiti, secondo quanto previsto da OMS, end point clinici quali:

- l'incidenza combinata di CIN di ogni grado o lesione più grave, incluso l'adenocarcinoma in situ (AIS) associati alla presenza di HPV 6, 11, 16 o 18 (46) ;
- l'incidenza di lesioni genitali esterne (condilomi genitali, neoplasia intraepiteliale o cancro, vulvare o vaginale) associate con tutti e 4 i tipi di HPV (46) ;
- l'incidenza combinata di CIN 2/3 o lesione più grave, AIS incluso, associate ad infezione da Papillomavirus tipo 16 o 18 (47) .

1. Lesioni cervicali

Negli studi FUTURE I (IC 95%: 94, 100) e FUTURE II (IC 95,89%: 86, 100) il vaccino quadrivalente

ha dimostrato, a 3 anni di distanza dalla prima dose di vaccino, un'efficacia nell'analisi per protocollo rispettivamente del 100% nella prevenzione della displasia cervicale correlata agli HPV 6,11,16,18 e del 98% nella prevenzione della displasia di alto grado cervicale correlata agli HPV 16,18 (CIN 2/3). Questi risultati sono stati confermati da un'analisi combinata, che ha raccolto i dati provenienti dai 4 studi randomizzati, in doppio cieco (fase II e III), che hanno coinvolto in totale 20.583 donne di età compresa tra 16 e 26 anni (48). In questa analisi il vaccino quadrivalente ha mostrato un'efficacia del 99% (IC 95%; 93, 100) nel prevenire le CIN 2/3 o lesioni più gravi (AIS) associate alla presenza del Papillomavirus tipo 16 o 18.

2. Lesioni genitali esterne

Nello studio FUTURE I (47) il 100% (IC 95%: 94, 100) delle donne sottoposte al protocollo vaccinale è risultato protetto anche contro il manifestarsi di lesioni ai genitali esterni (vulva e vagina) di grado da 1 a 3, e dai condilomi genitali. Dalla analisi combinata dell'efficacia preventiva per le lesioni intraepiteliali vulvari o vaginali di grado elevato (VIN2/3, VaIN 2/3) correlate a HPV 16-18 presentate nei diversi studi di fase II e III, su 18174 soggetti età 16-26 anni (49) è stata misurata, sempre a tre anni di follow up, un'efficacia nella popolazione per protocollo del 100% (IC 95% 72- 100).

3. Soggetti con storia d'infezione da Papillomavirus

Negli studi condotti la popolazione di donne arruolate non eseguiva uno screening pre-arruolamento, questo ha permesso di valutare tutta la popolazione arruolata analizzandola con diversi metodi specifici.

E' stato fondamentale misurare l'efficacia preventiva del nuovo vaccino sia in situazioni controllate come quelle di uno studio clinico, sia in situazioni meno "ideali", al fine di ipotizzare cosa accadrebbe in una popolazione "reale" sottoposta a vaccinazione (soggetti non sempre seguiti con regolarità o che non rispettino il numero di dosi previste o l'intervallo consigliato nell'assumere le dosi di vaccino etc).

L'analisi *modified Intention To Treat* (nominata nelle pubblicazioni originali *Susceptible Unrestricted*) analizza proprio questo tipo di popolazione, con dati di efficacia profilattica verso CIN2/3 del 95% (IC95% 85-99)(47), confermati dai risultati dell'analisi combinata, ossia CIN2/3: 98% (IC95% 93-100), e a seconda della diversa gravità della patologia:

- CIN2: 99% (IC 95% 93-100)
- CIN3: 97% (IC95% 90-100)
- AIS-Adenocarcinoma in situ: 100% (IC 95% 55-100)(48).

Anche per le lesioni genitali esterne e in particolare sulle lesioni precancerose vulvovaginali, abbiamo risultati nella *modified intention to treat*, del 97% (IC95% 79-100)(49).

In linea teorica un vaccino profilattico deve essere somministrato prima del contatto con l'agente infettante, per suscitare una risposta immunitaria adeguata e preparare l'organismo a evitare le conseguenze cliniche di un successivo contatto con l'agente patogeno.

Data la particolarità dei papillomavirus (numerosità di tipi virali all'interno della famiglia virale, diversa potenzialità di persistenza e di potenzialità oncologica dei diversi tipi, quasi ubiquarietà della circolazione del virus nella popolazione, non univocità nelle metodologie di diagnosi virale etc) e poiché il vaccino è diretto alla protezione non dell'infezione acuta ma degli esiti clinici a distanza di tempo dall'infezione virale, e infine data la polivalenza del vaccino (protezione verso 4 diversi tipi di Papillomavirus Umano) una generica positività al virus HPV (senza identificazione del tipo di HPV con cui si è venuto a contatto) o anche una risposta di Pap test anomalo non implica necessariamente che il vaccino non possa mantenere una sua piena attività preventiva data la specificità dei tipi cui è rivolto.

Gli studi d'efficacia di fase II e III hanno arruolato sia donne naïve rispetto ai 4 tipi di HPV testati (ma non necessariamente nei confronti di altri tipi di Papillomavirus), sia donne che invece erano state esposte ai sierotipi 6, 11, 16 o 18 (in base ai risultati degli esami fatti al basale). Per valutare l'impatto di una precedente infezione (con uno o più dei quattro tipi di HPV sotto osservazione) sull'efficacia profilattica del vaccino contro i restanti sierotipi del virus, è stata condotta un'analisi combinata anche sulle donne con anamnesi di precedente infezione. Il vaccino si è dimostrato efficace fino al 100% (IC 95%: 77, 100) delle CIN di grado 2/3 e AIS correlati ai tipi rimanenti, nelle donne sieropositive o DNA positive ad almeno un tipo di HPV (50).

I dati sulla popolazione già positiva hanno infatti dimostrato che se valutiamo anche donne già positive ad uno o più tipi di HPV vaccinali la protezione rimane assicurata al 100% nei confronti delle patologie genitali correlate ai tipi vaccinali, di virus rimanenti a cui la donna non risulti previamente essere stata esposta (26).

4. Altri dati

I dati raccolti e analizzati segnalano anche che Gardasil® non ha mostrato di avere effetto terapeutico (51). Il vaccino non è pertanto indicato per il trattamento del carcinoma del collo dell'utero, delle lesioni displastiche di alto grado del collo dell'utero, della vulva e della vagina o dei condilomi genitali. Il vaccino non è altresì indicato per prevenire la progressione di altre lesioni già esistenti correlate con il Papillomavirus Umano.

Importante anche ipotizzare che impatto potremmo avere iniziando ad applicare una metodica di prevenzione primaria quale un vaccino in una popolazione in cui il virus circola con una certa prevalenza per la prevenzione di lesioni/patologie che si sviluppano in tempi più o meno lunghi (a seconda della lesione: brevi per i condilomi genitali o le lesioni cervicali iniziali quali una CIN1; medi per lesioni realmente a rischio e più lunghi per il cancro del collo dell'utero, o anche vulvare francamente invasivo). Stime fatte da organismi internazionali quale lo IARC (Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro) ipotizzano una sostanziale riduzione complessiva delle patologie da HPV da tipi ad alto rischio oncogeno inseriti nel vaccino (52). Applicando tale percentuale di riduzione ai dati epidemiologici attualmente presenti in Italia, possiamo ipotizzare nel tempo una riduzione dei casi di cancro del collo dell'utero di circa 2500 casi in meno sui 3.500 stimati dalle statistiche nazionali (AIRT), 8.400 casi di CIN 2/3 in meno rispetto ai 14.700 casi stimati dal GISCI, ed 11.330 casi di L-SIL in meno rispetto alle 47.000 stimate. Questa stima considera la parte relativa alla sola prevenzione primaria; integrando le due metodiche preventive (primaria, cioè il vaccino e la secondaria: lo screening mediante Pap test) le stime di riduzione saranno ancora maggiori e soprattutto si potrebbero misurare in tempi più brevi (53).

La vaccinazione infatti non deve sostituire l'abituale screening del collo dell'utero. Poiché Gardasil® non protegge contro tutti i tipi HPV o contro infezioni preesistenti da HPV, l'abituale screening del collo dell'utero mantiene importanza critica e deve essere effettuato in accordo con le raccomandazioni locali.

Pertanto, devono continuare ad essere seguite precauzioni appropriate contro le malattie sessualmente trasmesse.

Come per ogni nuovo vaccino da poco introdotto in commercio, la durata della protezione conferita non è attualmente nota. I dati più recenti di letteratura sulla durata dell'immunità e dell'efficacia del vaccino quadrivalente riportano risultati fino a cinque anni (44).

Nel sottogruppo di donne seguite per 5 anni dalla prima dose le GMT (le medie geometriche dei titoli anticorpali) anti HPV (misurate con tecnica cLIA specifica per gli anticorpi neutralizzanti specifici) si sono mantenute allo stesso livello o sono risultate superiori rispetto

a quello delle donne trattate con placebo.

Inoltre da un'ulteriore analisi degli studi di fase III, presentata nel settembre 2007 alla 47esima Conferenza annuale ICAAC, è stato evidenziato come il vaccino quadrivalente - Gardasil® - abbia dati, nelle oltre 17 mila donne valutate, di efficacia preventiva nei confronti delle lesioni precancerose al collo dell'utero (CIN2/3, AIS) causate da ulteriori 10 tipi di Papillomavirus Umano responsabili del cancro, in aggiunta ai quattro tipi (6, 11, 16 e 18) direttamente compresi nel vaccino(54) e sono oggetto di analisi da parte delle autorità regolatorie internazionali per la ipotizzata *cross protection*.

Capitolo 4

Q&A SU ASPETTI PRATICI**1) Quali sono le indicazioni del vaccino quadrivalente?**

Gardasil® è un vaccino per la prevenzione della displasia di alto grado del collo dell'utero (CIN2/3), del carcinoma del collo dell'utero, delle lesioni displastiche di alto grado della vulva (VIN 2/3) e delle lesioni genitali esterne (condilomi acuminati) causate dal Papillomavirus Umano (HPV) tipi 6, 11, 16 e 18.

2) Quale è la posologia e la schedula vaccinale?

La vaccinazione primaria consiste di 3 dosi distinte da 0,5 ml, somministrate in accordo con la seguente schedula: **0, 2, 6 mesi**.

3) Dove devo iniettarlo e in che modo?

Il vaccino deve essere somministrato per iniezione intramuscolare. Il sito preferito è la regione deltoidea del braccio o l'area anterolaterale superiore della coscia.

4) E se la donna ritarda la vaccinazione?

Ove sia necessaria una schedula vaccinale alternativa, la seconda dose deve essere somministrata **almeno 1 mese dopo la prima dose**, e la terza dose **almeno 3 mesi dopo** la seconda dose.

Tutte e tre le dosi devono essere somministrate **entro il periodo di 1 anno**.

5) Posso cosomministrarlo con altri vaccini?

La somministrazione concomitante (tuttavia, in siti diversi di iniezione per i vaccini iniettabili) di Gardasil® con il vaccino dell'epatite B (ricombinante) non interferisce con la risposta immunitaria ai tipi di HPV.

La risposta al vaccino dell'epatite B è stata in qualche misura ridotta per quanto concerne le medie geometriche dei titoli anticorpali (GMTs). Il significato clinico di questa osservazione non è stato stabilito. I tassi di sieroprotezione (proporzione di soggetti che raggiungono un livello sieroprotettivo anti-HBs \geq di 10 mUI/ml) non hanno subito modifiche (96,5% per la vaccinazione concomitante e 97,5% per il vaccino dell'epatite B somministrato da solo).

La somministrazione concomitante di Gardasil® con altri vaccini, diversi da quello dell'epatite B (ricombinante), non è stata studiata.

6) Posso cosomministrarlo con altri farmaci?

In tutti gli studi clinici sono stati esclusi soggetti che avevano ricevuto immunoglobuline o prodotti derivati dal sangue umano nei 6 mesi precedenti la prima dose di vaccino. Nel corso degli studi clinici, il 57,5% delle donne (di età compresa tra 16 e 26 anni) che hanno ricevuto Gardasil® faceva uso di contraccettivi ormonali. L'uso di contraccettivi ormonali non sembra abbia influenzato la risposta immunitaria a Gardasil®.

7) Posso darlo in gravidanza?

Non sono stati effettuati studi specifici sul vaccino in donne in stato di gravidanza. I dati

sulla somministrazione di Gardasil® durante la gravidanza non hanno fornito alcuna segnalazione relativamente alla sicurezza di impiego. Tuttavia, tali dati sono insufficienti per raccomandare l'uso di Gardasil® durante la gravidanza. La vaccinazione deve, pertanto, essere **rimandata** a dopo il completamento della gravidanza.

8) Posso darlo in allattamento?

Gardasil® può essere somministrato a donne in **allattamento**.

9) Devo continuare a fare il Pap test dopo la vaccinazione?

La vaccinazione **non** sostituisce l'abituale **screening del collo dell'utero**.

Poiché nessun vaccino è al 100% efficace e poiché Gardasil® non protegge contro i tipi HPV non contenuti nel vaccino o contro infezioni preesistenti da HPV, **l'abituale screening del collo dell'utero mantiene importanza critica** e deve essere effettuato in accordo con le raccomandazioni locali.

10) Posso vaccinare una donna sessualmente attiva?

L'indicazione è basata sulla dimostrazione di efficacia di Gardasil® in donne adulte di età compresa tra 16 e 26 anni e sulla dimostrazione dell'immunogenicità di Gardasil® in bambini ed adolescenti di età compresa tra 9 e 15 anni.

11) Posso somministrare Gardasil® a soggetti immunodepressi?

Non vi sono dati disponibili circa l'impiego di Gardasil® in soggetti con una risposta immunitaria ridotta. I soggetti con una risposta immunitaria ridotta, dovuta all'impiego di una forte terapia immunosoppressiva, ad un difetto genetico, ad infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV), o ad altre cause, possono non rispondere al vaccino.

12) Quali sono i possibili effetti indesiderati in seguito alla vaccinazione con Gardasil®?

Molto comune: eritema, dolore e gonfiore al sito di iniezione, piressia.

Ricordiamo come le VLPs non contengono DNA virale, non possono infettare le cellule, riprodursi o causare malattia.

13) Come devo conservare la confezione di vaccino Gardasil®?

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.

Conservare la siringa preriempita nell'astuccio esterno per proteggerlo dalla luce.

14) Come devo somministrare il vaccino Gardasil®?

Il vaccino deve essere utilizzato così come fornito; non è necessaria alcuna diluizione o ricostituzione.

Deve essere somministrata l'intera dose raccomandata di vaccino.

Capitolo 5

CENNI DI ORGANIZZAZIONE DI UN PROGRAMMA VACCINALE ANTI HPV

Premessa:

La vaccinazione antipapillomavirus è stata recentemente introdotta in Italia, secondo il programma di attuare una chiamata attiva con vaccinazione gratuita per la coorte di età delle 12enni su tutto il territorio nazionale (55). Tuttavia, secondo il parere del Consiglio Superiore di Sanità (56) dell'11 gennaio 2007, un approccio di tipo multicoorte, con priorità delle dodicenni, quindi una seconda corte quali le 25enni e con successivo coinvolgimento di una terza coorte di età tra le due precedentemente definite, sarebbe auspicabile per ottenere una diminuzione del tempo di latenza per visualizzare i benefici preventivi di tale pratica nella popolazione (parere CSS-56).

Organizzare un programma vaccinale richiede diversi interventi di pianificazione e operatività. Questi devono contemplare molteplici attività, sia da svolgere prima di partire con la vera e propria vaccinazione, e molti altri, come la registrazione dell'atto, ai fini ad esempio di una valutazione delle coperture e di sorveglianza epidemiologica, che sono successivi all'atto proprio vaccinale ma che ne sono un completamento, per ottenere una campagna vaccinale di successo. Analizzeremo di seguito, in breve alcuni punti importanti.

1) Prima di vaccinare: la formazione, l'informazione e il reclutamento.

Per la buona riuscita di una campagna vaccinale, si deve prevedere una **formazione specifica** degli operatori sanitari che saranno coinvolti nella nuova vaccinazione, che contempli un aggiornamento per loro sulla patologia/e prevenibile, l'agente causale e il suo ruolo patogenetico, dati epidemiologici sulla malattia, informazioni sul nuovo vaccino etc.

Nel caso di una vaccinazione come quella anti HPV sarà opportuno formare gli operatori sanitari dei centri di vaccinazione anche sulle modalità di prevenzione secondaria esistenti (Pap test). Qualora, si optasse per un'offerta della vaccinazione anche in altre classi di età come nelle 25enni, come suggerito dal CSS, erogabile anche nei centri dove si effettua il Pap test, in modo da rinforzare il legame con la prevenzione secondaria, allora la formazione dovrà prevedere per tali centri, non abituati ad erogare pratiche sanitarie quali una vaccinazione, un particolare approfondimento sui concetti di vaccinologia, pratica vaccinale e organizzazione vaccinale.

La parte di **informazione** alla popolazione deve essere un altro step particolarmente curato, con informazioni semplici, comprensibili ma complete, scegliendo i canali di informazione e le modalità di informazione più consone all'interlocutore previsto (bambine/adolescenti-giovani donne-genitori).

Punti cardine saranno:

- l'efficacia e la sicurezza del vaccino
- il miglioramento della salute collettiva ed individuale con tale pratica di prevenzione
- richiamo di partecipazione alla popolazione.

La vaccinazione anti HPV è una ottima occasione per affrontare temi anche più estesi, quali la prevenzione in generale e soprattutto in oncologia, e l'educazione - il benessere sessuale.

Una volta definito l'obiettivo e le finalità del programma vaccinale (ad esempio vaccinare il maggior numero possibile delle ragazze afferenti alla coorte delle 12 enni o delle 25enni di quella regione o ASL etc, al fine di diminuire l'impatto delle conseguenze cliniche dell'HPV nella po-

polazione etc) e a quanto ammonti la popolazione obiettivo da vaccinare, si dovrà provvedere al **reclutamento**.

Per tale fase è sempre auspicabile il coinvolgimento sia dei Medici di Medicina Generale (MMG) sia dei Pediatri di Libera Scelta (PLS), per il loro rapporto esclusivo con i propri assistiti e la conoscenza dettagliata della loro storia clinica. Inoltre le liste dei loro assistiti oltre che le liste anagrafiche potranno essere utili per un capillare reclutamento, da effettuarsi con lettera di invito (magari proprio a firma del medico curante congiunta con il responsabile della prevenzione etc) e, nel caso della coorte delle 25enni, si potrebbe prevedere la concomitanza della chiamata al primo screening. Sarebbe auspicabile l'invio concomitante di una lettera informativa e di prevedere chiamate o lettere di sollecito.

2) La vaccinazione

Storicamente in Italia le vaccinazioni sono offerte negli ambulatori vaccinali, punto di riferimento nelle vaccinazioni in età pediatrica.

Nel caso che la vaccinazione anti HPV potesse essere prevista anche per la fascia di età delle 25enni, potrebbe essere consono prevedere l'erogazione di tale forma di prevenzione primaria anche da parte degli ambulatori dedicati alla prevenzione secondaria e da parte dei consultori, con modelli alternativi di erogazione della vaccinazione.

In tal caso bisognerà prevedere un flusso di informazione da parte di queste strutture verso il dipartimento di prevenzione della ASL con i dati di effettuazione delle vaccinazioni.

Le strutture che erogheranno il vaccino dovranno prevedere la sua corretta conservazione in frigorifero (2-8°C), all'interno del suo astuccio per preservarlo dalla luce, evitandone assolutamente il congelamento. Così conservato il vaccino quadrivalente ha validità per 3 anni.

Per la corretta esecuzione della vaccinazione si rimanda al riassunto delle caratteristiche del prodotto del vaccino quadrivalente che contiene anche tali informazioni in maniera dettagliata.

Ricordiamo l'importanza e imprescindibilità del colloquio prevaccinale informativo, che dovrà essere completo dal punto di vista delle informazioni mediche e dedicato rispetto all'interlocutore a cui sarà rivolto (giovane donna, adolescente etc).

3) La registrazione

La somministrazione delle tre dosi dovrà essere registrata sia sulla scheda individuale, sia nel registro vaccinale del centro.

A seconda delle modalità proprie del centro tale archivio sarà cartaceo o informatico, ma dovrà prevedere al minimo le seguenti informazioni:

- nome e cognome del soggetto (codice identificativo ove presente)
- data e luogo di nascita
- dose erogata (1,2,3); numero di lotto; sito di erogazione (braccio dx, sin-coscia dx, sin)
- data e ora vaccinazione (ricordiamo la possibilità di flessibilità vaccinale con il quadrivalente)
- eventuale somministrazione concomitante
- medico vaccinatore

Tali dati permetteranno infatti la valutazione della copertura vaccinale, dato importante ai fini epidemiologici, e per permettere la successiva valutazione dell'impatto a lungo termine sulla patologia grazie all'incrocio dei dati dei centri coinvolti nella prevenzione secondaria.

Importante prevedere anche la registrazione degli eventuali eventi avversi, per il quale si rimanda alle procedure indicate dal sistema di farmacovigilanza nella normativa vigente, con la scheda di farmacovigilanza secondo il nuovo modello di segnalazione da DM 12 Dic 2003.

Capitolo 6

COUNSELLING E COMUNICAZIONE

L'infezione genitale da Papillomavirus Umano può coinvolgere entrambi i sessi, ma per il differente impatto clinico con il quale la patologia da HPV può manifestarsi nel sesso femminile la maggior parte degli studi riguardano quest'ultimo, soprattutto alla luce delle evidenze che hanno definitivamente sancito il ruolo dell'HPV come causa necessaria del cancro del collo dell'utero. D'altra parte è da sottolineare come ancora il livello d'informazione nella popolazione sull'infezione da HPV sia ancora molto approssimativo. E' evidente da numerose rilevazioni effettuate nei Paesi di lingua anglosassone ma anche in altri Paesi quali Messico e Brasile, che la relazione fra cancro ed infezione da HPV risulta essere poco nota tra le femmine ma ancor di meno tra i maschi (Tider DS, 2005) e anche fra gli stessi operatori sanitari (57).

A questo proposito, in due studi effettuati in Gran Bretagna, solo il 30% delle donne intervistate aveva sentito parlare di HPV (58,59), mentre fra gli studenti di un college degli Stati Uniti poco più di un terzo degli intervistati aveva avuto informazioni in merito a questa infezione virale (60). Va sottolineato comunque come il livello in generale di informazione in ambito di prevenzione oncologica in ginecologia sia ancora molto frammentario, tanto che una recente indagine riporta che il 68% di un campione di donne sane intervistate ritiene ad esempio che Pap test e visita ginecologica siano la stessa cosa (61).

A spiegazione della scarsa conoscenza in merito all'infezione da HPV possono aver concorso diversi elementi fra cui la conferma relativamente recente del ruolo causale dell'HPV nella patogenesi del carcinoma del collo dell'utero, la constatazione che fra le malattie sessualmente trasmesse, l'infezione da HPV sia stata erroneamente sottovalutata dal mondo sanitario, mentre assai maggiore attenzione è stata tradizionalmente rivolta ad altre infezioni (*Chlamydia*, *Herpes genitale*, *Gonorrhea*). Il fatto inoltre che l'infezione avvenga per contagio sessuale può probabilmente determinare una maggiore difficoltà nella diffusione delle informazioni relative all'infezione stessa e della comunicazione di massa. Va d'altra parte sottolineato come grazie agli screening di prevenzione secondaria quali il Pap-test si siano ridotti i casi di cancro soprattutto invasivo e quindi il problema possa essere erroneamente percepito come risolto.

Da tutti questi fattori origina l'incertezza e la contraddittorietà di molte informazioni in merito all'infezione da HPV.

Nonostante la poca informazione sull'argomento è ampiamente documentato un grande desiderio di informazione sull'HPV (62).

In uno studio, l'86% dei partecipanti riteneva che l'informazione sull'infezione andrebbe fornita prima dell'inizio dell'attività sessuale e che gli operatori sanitari dovrebbero rappresentare la fonte più autorevole di notizie controllate (63).

È stato inoltre osservato come le donne che hanno ricevuto le informazioni direttamente dai medici hanno conoscenze migliori sull'HPV rispetto a quelle che hanno ricercato fonti alternative quali internet, opuscoli informativi ed altro. (63).

Il personale sanitario nella sua comunicazione con i pazienti dovrebbe essere in grado di fornire in termini chiari e comprensibili alcuni messaggi chiave come ad esempio che:

- 1) l'infezione da Papillomavirus è molto comune nella popolazione sessualmente attiva e il contagio è quasi sempre per contatto (*skin to skin*);

- 2) l'infezione, di per sé, non significa necessariamente malattia, dal momento che nella maggior parte dei casi è transitoria, potendo regredire spontaneamente;
- 3) solo alcuni tipi di HPV sono considerati ad alto rischio e possono indurre nel tempo lesioni precancerose rilevabili con il Pap test;
- 4) l'impiego del preservativo può ridurre ma non eliminare il rischio di contagio (64).

L'informazione nelle campagne vaccinali

I fattori critici di successo di una campagna vaccinale sono rappresentati dalle caratteristiche stesse del vaccino, soprattutto in termini di efficacia e di sicurezza ma anche dal grado di considerazione della vaccinazione come momento fondamentale per il miglioramento della salute. Un parametro per la valutazione del buon esito di una campagna vaccinale è rappresentato dal grado di adesione da parte della fascia di popolazione a cui è rivolta. Specificamente alla vaccinazione verso il Papillomavirus Umano, una partecipazione critica in termini di coinvolgimento è quella offerta dai genitori, dal momento che sono proprio questi a dover dare il proprio consenso alla vaccinazione dei figli. Studi condotti nei maggiori paesi di lingua anglosassone indicano una percentuale di accettazione del vaccino del 75% da parte di genitori "ben informati" sulle caratteristiche specifiche del prodotto. Secondo i dati raccolti, le informazioni più importanti per l'adesione alla campagna di vaccinazione da parte dei genitori sono quelle relative all'efficacia e alla sicurezza d'uso. Una precedente esperienza personale con l'infezione da parte dei genitori sembra inoltre influenzare la propensione verso la vaccinazione dei figli. I genitori inoltre considerano il parere medico come "molto importante" nella decisione di vaccinare i propri figli (65). D'altra parte non va dimenticato come anche gli stessi adolescenti non debbano essere considerati solo come coloro che "subiranno" la vaccinazione ma debbano essere coinvolti dall'inizio nei programmi d'informazione, che possono inoltre essere utilizzati come momento ideale per affrontare le problematiche relative alla prevenzione delle malattie sessualmente trasmesse. Tutti gli operatori sanitari, anche quelli non direttamente coinvolti, devono ricevere informazioni specifiche in merito alla campagna di vaccinazione. Dovranno essere fornite tutte le informazioni generali, con diversi livelli di approfondimento per ciascuna figura considerata (dal medico di medicina generale allo specialista). Gli ambiti che devono essere affrontati per una corretta e completa campagna di formazione devono riguardare sicuramente aspetti correlati alla patologia (in questo caso il cancro del collo dell'utero oltre che i condilomi), al Papillomavirus-umano, alle campagne di prevenzione secondaria in atto (significato e valore dalla metodica del Pap test). Partendo da questi elementi formativi fondamentali si affronterà la tematica relativa all'impatto della vaccinazione come metodica di prevenzione primaria, perfettamente integrata ed affiancata alle campagne di prevenzione secondaria già in atto. Andranno presi in esame i dati relativi all'impatto della patologia sulla popolazione, alle caratteristiche della patologia e gli elementi costituenti dei programmi di prevenzione primaria e secondaria. Di seguito sono riassunte le principali informazioni necessarie nella realizzazione del percorso formativo sopradescritto.

Epidemiologia del cancro del collo dell'utero

- è la seconda causa di morte in Europa nella fascia di età 15-44 anni
- in Italia oggi vengono diagnosticati circa 3.500 casi/anno e circa 1000-1.500 donne ogni anno muoiono per questa patologia.

Descrizione della patologia

- Il collo dell'utero è la parte più in basso dell'utero che collega il corpo dell'utero alla vagina.

- Le alterazioni a livello del tessuto del collo dell'utero definite displasie precedono il tumore; la maggior parte delle lesioni regredisce spontaneamente senza causare complicazioni. A volte però alcune lesioni possono esitare in tumore, in un processo che può durare in media circa 10 anni.

Prevenzione secondaria del cancro del collo dell'utero

- La possibilità di individuare le lesioni che precedono la comparsa di un tumore o di diagnosticare il tumore in fase precoce è fondamentale per ridurre la mortalità correlata.
- Il Pap-test è un esame di semplice esecuzione e non invasivo, che tutte le donne di età compresa tra 25 e 64 anni dovrebbero eseguire ogni tre anni, anche in assenza di segni e/o sintomi clinici.
- Nel caso in cui vengano riscontrate delle atipie cellulari, verranno eseguiti accertamenti diagnostici specifici e mirati alla gestione di ogni singolo caso in termini di follow up o di intervento.
- Anche con l'introduzione della vaccinazione verso il Papillomavirus Umano, il Pap-test rimane un momento fondamentale nella prevenzione secondaria del cancro, visto che in ogni caso il vaccino è in grado di proteggere dai ceppi ad alto rischio più comuni, ma non da tutti i tipi di HPV che possono indurre una trasformazione neoplastica.

Caratteristiche dell'infezione da Papillomavirus Umano

- Il Papillomavirus è un virus molto diffuso nella popolazione, circa il 75% degli individui sessualmente attivi entra in contatto almeno una volta con il virus nella propria vita. La diffusione è ubiquitaria, non è un virus che colpisce "popolazioni" o "comportamenti" a rischio.
- La diffusione è massima fra i giovani e le percentuali più elevate di infezione si osservano fra 18 e 28 anni.
- La trasmissione avviene attraverso i contatti sessuali (*skin to skin*) ma non sono necessari rapporti penetrativi completi. Specificamente all'infezione da HPV, l'uso del preservativo è correlato ad una riduzione del rischio di trasmissione ma la protezione offerta risulta essere solo parziale perché l'infezione da HPV può riguardare aree non protette dal preservativo come scroto, vulva o zona perianale.
- Evolve solitamente in maniera asintomatica potendo rimanere silente per molti anni senza causare problemi. La maggior parte delle infezioni (circa il 90%) guarisce spontaneamente entro uno-due anni dal contagio: l'infezione quindi non significa necessariamente malattia.
- Solo una piccola percentuale di infezioni può diventare persistente ed indurre una serie di trasformazioni cellulari che possono, se non trattate, progredire verso il cancro.
- Il processo è lento e solitamente impiega varie decadi. Il fumo è un fattore favorente la progressione verso la neoplasia.
- Il 99.7% dei casi di tumore del collo dell'utero è legato all'HPV e circa il 70% a due tipi (16 e 18).

La prevenzione primaria della malattia

- La vaccinazione permette di sviluppare una reazione immunitaria (attraverso la produzione di una reazione anticorpale specifica) prima che l'organismo incontri il virus. Nei soggetti preventivamente vaccinati, nel momento in cui l'organismo entra in contatto con uno o più tipi di virus saprà già come neutralizzarli senza alcun rischio per la salute. Il vaccino previene l'infezione dai tipi di Papillomavirus Umano responsabili del 70% dei

casi di tumore del collo dell'utero, del 70% delle lesioni precancerose che precedono l'insorgenza del tumore e del 90% dei condilomi genitali. Questi ultimi non sono lesioni tumorali ma rappresentano una delle più comuni manifestazioni cliniche dell'infezione da Papillomavirus Umano.

- Il vaccino NON contiene il virus né parti di esso. Il vaccino è formato da particelle proteiche simili all'involucro esterno del virus che non sono in grado in nessun caso di determinare l'infezione alla base della trasformazione neoplastica. Dagli studi clinici condotti l'efficacia della vaccinazione sembra inoltre mantenersi nel tempo.
- Al momento della somministrazione delle dosi di vaccino previste gli eventi avversi legati all'uso del vaccino sono stati per lo più arrossamento, dolore e gonfiore nel punto della somministrazione e talvolta lieve rialzo febbrile.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Zur Hausen. Papillomavirus and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002,342-50
- 2 Griffiths M. 'Nuns, virgins, and spinsters'. Rigoni-Stern and cervical cancer revisited. *Br J Obstet Gynecol* 1991, 8:797-802
- 3 Kidd JG, Beard JW, Rous P. Serological reactions with a virus causing rabbit papillomas which become cancerous. *J Exp. Med*, 1936,64:63-77
- 4 Orth G, Jablonska S. Characterization of two types of human papillomaviruses in lesion epidermodysplasia verruciformis. *Procl Natl Acad Sci USA*. 1978,3: 1537-41
- 5 Walboomers JM, Jacobs My et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999,189:12-9
- 6 Frazer I. God's gift to women; the human papillomavirus vaccine. *Immunity*,2006, 25;1789-84
- 7 Zhou J, Sun XY, Frazer IH. Expression of vaccinia recombinant HPV 16 L1 and L2 ORF protein in epithelial cell is sufficient for assembly of HPV virino -like particle. *Virology*,1991,185; 251-257
- 8 ParkinDM, Bray F et al Global cancer Statistics,2002. *CA Cancer J Clin*,2005,55:74-108
- 9 Ferlay et al. Globocan 2000.Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. Version 1.0 IARC Cancer Base n°5, Lyon. IARC Press
- 10 Tumori in Italia - Rapporto 2006. I dati di incidenza e mortalità dei Registri Tumori generali, 1998-2002, in *Epidemiologia e prevenzione*, a cura dell'AITR Working Group
- 11 Ministero della Salute. Dati SDO 1999-2003; http://www.ministerosalute.it/programmazione/sdo/ric_informazioni/default.jsp
- 12 Silvia Franceschi, in HPV e Prevenzione per Riunione Annuale GISCI,2006, Roma 20-21 Aprile consultabile in:
<http://www.gisci.it/aggiornamento/Relazioni/Roma2006/franceschi/image16.htm>
- 13 Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide – Globocan 2002, Descriptive Epidemiology Group of International Agency for Research on Cancer (IARC)
- 14 AIRT Working Group. I tumori in Italia. Rapporto 2006. Incidenza, mortalità e stime. *Epidemiologia e Prevenzione* 2006; 15: 64-5
- 15 IARC Working Group. Human Papillomaviruses. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to Humans, vol 64. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1995.
- 16 Cates W Jr. Estimates of the incidence and prevalence of sexually transmitted disease in the United States. *Sex Transm Dis* 1999; 26 (Suppl):S2-7.
- 17 Dunne F, Unger ER, Sternberg M, et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA* 2007; 297:813-9
- 18 Rassa M, Bertoloni G, Mengoli C, et al. HPV genotype prevalence in cervical specimens with abnormal cytology: a report from north-east Italy. *Scand J Infect Dis* 2005; 37:476-81
- 19 Carozzi FM, Confortini M, Cecchini S, et al. Triage with human papilloma virus testing of women with cytologic abnormalities prompting referral for colposcopy assessment. *Cancer* 2005; 105:2-7

- 20 International Agency for Research on Cancer Cervical Cancer Screening. IARC Handbooks on Cancer prevention. N.10 Lyon, 2005.
- 21 Clifford GM, Smith JS, Plummer M, et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003; 88:63-73
- 22 Winer RL, Lee SK, Hughes JP, et al. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol* 2003; 157:218-26
- 23 Kjaer S, Chackerian B, Van de Brule A, et al. High-risk human papillomavirus is sexually transmitted. Evidence from a follow up study of virgins starting sexual activity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10:101-6
- 24 Koutski LA, Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997; 102:3-8
- 25 Ho GY, Bierman R, Beardsley L, et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing on adolescent and young women. *N Engl J Med* 1998; 338:423-8
- 26 Baseman JG, Koutski LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol* 2005; 32 (Suppl 1):S16-24
- 27 Marrazzo JM, Koutski LA, Kiviat NB, et al. Papanicolaou test screening and prevalence of genital human papillomavirus among women who have sex with women. *Am J Public Health* 2001; 91:947-52
- 28 Wright TC, Schiffman M. Adding a test for human papillomavirus DNA to cervical cancer screening. *N Engl J Med* 2003; 348:489-90
- 29 Genital HPV infection-CDC Fact Sheet. Available at: <http://www.cdc.gov/std/HPVSTDfact-HPV.htm#cancer>
- 30 Insinga RP, Glass AG, Rush BB. Diagnoses and outcomes in cervical cancer screening: A population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:105-13
- 31 Clifford GM, Rana RK, Franceschi S, et al. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14:1157-64
- 32 Sawaya GF, McConnell J, Kulasingam SL, et al. Risk of cervical cancer associated with extending the interval between cervical-cancer screenings. *N Engl J Med* 2003; 349:1501-09
- 33 Clifford GM, Smith JS, Aguado T, et al. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: A meta-analysis. *Br J Cancer* 2003; 89:101-5
http://www.cancer-network.de/cervical/cerv_guidelines.htm
- 34 Sun XW, Kuhn L, Ellerbrock TV, et al. Human papillomavirus infection in women infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1997; 337:1343-9
- 35 Castellsague X, Munoz N. Chapter 3: Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis-role of parity, oral contraceptives and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 31:20-8
- 37 Sillins I, Ryd W, Strand A, et al. Chlamydia trachomatis infection and persistence of human papillomavirus. *Int J Cancer* 2005; 116:110-5
- 38 National Institute of Health (NIH). NIH Consensus Statement: Cervical Cancer 1996; 14:1-38
- 39 Ministero della Salute. Direzione Generale della Prevenzione. Screening Oncologici. Screening del carcinoma della mammella, della cervice uterina e del colon retto. Roma, 2006.
- 40 Ronco G, Segnan N, Giorgi Rossi P, et al. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:765-74

- 41 Villa LL et al, Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6, 11, 16, and 18. *Vaccine* 2006 Jul 7;24(27-28):5571-83.
- 42 Block SL et al, Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics* 2006 Nov;118(5):2135-45
- 43 Reisinger KS. Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2007 Mar;26(3):201-9
- 44 Villa LL et al High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer* 2006 Dec 4;95(11):1459-66.
- 45 Olsson SE et al, Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007 Jun 21;25(26):4931-9
- 46 Garland SM et al Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007 May 10;356(19):1928-43
- 47 Future II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007 May 10;356(19):1915-27
- 48 Ault KA et al, Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet* 2007 Jun 2;369(9576):1861-8.
- 49 Joura EA et al Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials *Lancet* 2007 May 19;369(9574):1693-702
- 50 Future II study Group Prophylactic efficacy of a Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Women with Virological Evidence of HPV Infection. *Journal Infection Disease*, 2007, 196;1438-46
- 51 Olsson SE. Post Infection Prophylaxis of a quadrivalent HPV (6,11,16,18) L1 vaccine: a combined analysis. Abstract n°SS0808 Eurogyn 6° international Multidisciplinary Congress, 23-26 Aprile 2006 Parigi
- 52 Silvia Franceschi, in HPV e Prevenzione per Riunione Annuale GISCI, 2006, Roma 20-21 Aprile consultabile in <http://www.gisci.it/aggiornamento/Relazioni/Roma2006/franceschi/image17.htm>
- 53 Elbasha E.H. et al., *Emerging Infect Dis*, 2007, Volume 13, Number 1, 1-14; Barnabas RV. et al. *PLoS Med* 2006; 3(e138): 624-632
- 54 Brown D et al. HPV Type 6/11/16/18 Vaccine: First Analysis Of Cross-Protection Against Persistent Infection, Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN), And Adenocarcinoma In Situ (AIS) Caused By Oncogenic HPV Types In Addition To 16/18 . abstract n G-1720b 47th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) Chicago 17 -20 settembre 2007
- 55 Comunicato stampa N° 20, Ministero della Salute, 24 Gennaio 2007
- 56 Consiglio Superiore di Sanità – Sessione XLVI – sezioni congiunte II e III – Seduta dell'11 gennaio 2007
- 57 Noakes K, Yarwood J, Salisbury D. Parental response to the introduction of a vaccine against human papillomavirus. *Hum Vaccin* 2006; 2:243-248

- 58 Pitts M, Clarke T. Human papillomavirus infections and risks of cervical cancer: what do women know? *Health Educ Res* 2002; 17:706-14
- 59 Waller J, Mc Caffery K, Forrest S, et al. Awareness of human papillomavirus among women attending a well woman clinic. *Sex Transm Infect* 2003; 79:320-2
- 60 Yacobi E, Tennant C, Ferrante J, et al. University students' knowledge and awareness of HPV. *Prev Med* 1999; 28:535-41
- 61 Blake Dr, Weber BM, Fletcher KE. Adolescent of young adult women's misunderstanding of the term pap Smear. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158:966-70
- 62 Anhang R, Wright TC, Smock L, Goldie SJ. Women's desired information about human papillomavirus. *Cancer* 2004; 100:315-20
- 63 Holcomb B, Bailey JM, Crawford K, Ruffin MT. Adult's knowledge and behaviors related to human papillomavirus infection. *J Am Board Fam Pract* 2004; 17:26-31
- 64 Cristoforoni, 2005
- 65 Olshen E, Woods ER, Austin SB, et al. Parental acceptance of the human papillomavirus vaccine. *J Adolesc health* 2005; 37:248-51



Associazione Ginecologi Consultoriali

I.R.



CAMPAGNA INFORMATIVA PER L'UTENZA DEL CONSULTORIO FAMILIARE

**"LA VACCINAZIONE
PER IL CANCRO DELL'UTERO
E ALTRE PATOLOGIE HPV CORRELATE"**

GRAZIE AD UN CONTRIBUTO EDUCAZIONALE DI


sanofi pasteur MSD
i vaccini per la vita

Allegato CD con slides per corsi all'utenza