

La vaccinazione anti HPV per la prevenzione del cancro della cervice

Raffaella Michieli

Responsabile Area Salute della Donna, SIMG

Introduzione e inquadramento del problema

Il *papillomavirus* umano (HPV) è un virus a DNA appartenente alla famiglia delle *papillomaviridae*, che può infettare la cute o le mucose. Tra le più frequenti manifestazioni cutanee vi sono le verruche volgari, mentre per quanto riguarda le mucose del tratto genitale, esso colpisce e altera le cellule basali dell'epitelio squamoso stratificato e quelle della zona di passaggio della giunzione squamocolumnare del collo dell'utero.

Tra i circa 200 genotipi, più di 80 possono infettare l'uomo portando a patologie diverse; fra questi circa una quindicina sono ad alto potenziale oncogeno. Il *papillomavirus* è molto diffuso e colpisce oltre il 70% degli adulti sessualmente attivi con un picco massimo di incidenza in giovane età, subito dopo l'inizio dell'attività sessuale, che poi tende a ridursi col crescere dell'età; al momento è poco chiaro se si possa dopo infezione naturale acquisire un'immunità tipo-specifica¹.

Il virus si trasmette attraverso rapporti sessuali penetrativi, ma può essere contratto anche attraverso un contatto diretto con l'area genitale². Ci può essere un'infezione contemporanea (coinfezione) con più di un tipo di HPV e chi ha già contratto l'infezione con un tipo non ha un rischio minore di acquisirne una con un altro genotipo³.

È documentata una trasmissione verticale intraparto madre-figlio, così come la trasmissione orizzontale in epoca post natale potrebbero essere la causa della papillomatosi respiratoria ricorrente dei bambini. Nel genere femminile l'HPV sembra essere corresponsabile dell'aumentata incidenza di alcuni tipi di adenocarcinomi del polmone HPV-correlati: è probabile che la causa possa essere la trasmissione, nello stesso individuo, dalla cervice dell'utero al polmone⁴.

È molto difficile dare misure esatte circa la prevalenza dell'infezione da HPV, stante l'ampio range di età delle donne colpite dall'infezione e la frequente possibilità di una risoluzione spontanea dell'infezione, che si realizza attraverso un meccanismo di clearance osservato per circa 80-90% delle infezioni.

Diversamente e nonostante l'infezione sia molto diffusa tra gli

uomini, non esistono studi estesi e specifici al pari delle donne. Si ritiene però che nel sesso maschile si possa avere una clearance più rapida e più frequente dell'infezione, tanto che il numero delle lesioni HPV-correlate misurate in coppie eterosessuali è sempre maggiore nella donna rispetto a quelle diagnosticate nel partner.

La maggior parte delle infezioni da HPV è quindi a carattere transitorio, perché il virus viene eliminato dal sistema immunitario prima di sviluppare un effetto patogeno. Quando ciò non avviene si generano lesioni clinicamente evidenti che possono essere benigne, se provocate da ceppi a basso rischio oncogeno, o a carattere evolutivo, nel caso di infezione con ceppi ad alto rischio. I meccanismi biologici alla base di questo processo sono relativi a interazione tra fattori virali e fattori cellulari ad azione oncoprotettiva. In caso di infezione persistente, il tempo che intercorre tra l'infezione e l'insorgenza delle lesioni precancerose è variabile tra tre e cinque anni, mentre la latenza per l'insorgenza del carcinoma cervicale può essere di 20-30 anni. Si può oggi affermare che esiste una relazione certa tra HPV e cancro del collo dell'utero, tanto che gli HPV oncogeni vengono definiti come gli agenti eziologici dello stesso. Essi sono quindi causa necessaria, anche se non sufficiente, del cancro del collo uterino.

Il cancro della cervice è rappresentato da tre tipi anatomopatologici: il carcinoma squamocellulare (che costituisce l'80-90% dei casi), l'adenocarcinoma (responsabile del 10-15% dei casi), e il carcinoma misto adenosquamoso (il 5% circa dei casi).

Esso è, per frequenza, il terzo tumore maligno nella popolazione femminile mondiale.

In Europa il tumore della cervice uterina si colloca al settimo posto per incidenza fra i tumori che colpiscono le donne, dopo il tumore del seno, del colon-retto, polmone, corpo dell'utero, stomaco e ovaio e al settimo posto per mortalità dopo il tumore del seno, polmone, colon-retto, stomaco, pancreas e ovaio⁵. Nell'incidenza e mortalità del tumore della cervice uterina bisogna tener conto dell'enorme differenza fra i dati italiani (incidenza 10 casi ogni 100mila donne, mortalità 2 casi ogni 100mila donne) e quelli dei paesi poveri (incidenza 34,5 casi ogni 100mila donne, mortalità

25,3 casi ogni 100mila donne in Africa orientale). Fra i fattori che contribuiscono a questa differenza è da sottolineare l'importanza dello screening con Pap test.

Si stima che circa 1000 donne muoiano ogni anno in Italia per questa neoplasia; mediamente rischia di sviluppare un tumore della cervice uterina 1 donna italiana ogni 163, e rischia di morire 1 ogni 1250. Nel caso di altri tumori femminili più frequenti questi dati sono: 1 donna ogni 11 rischia di sviluppare un tumore al seno, 1 ogni 50 rischia di morire; 1 donna ogni 71 rischia di sviluppare un tumore al polmone, 1 ogni 96 rischia di morire⁶. Il tumore della cervice non esiste praticamente nelle giovani con meno di 25 anni, la sua incidenza aumenta progressivamente nelle classi di età superiori, raggiungendo il picco intorno ai 45 anni e mantenendo poi la sua incidenza stabile nelle classi di età successive.

Come per la gran parte delle infezioni sessualmente trasmesse, il fattore di rischio più significativo per acquisire l'infezione da HPV è avere intrapreso recentemente una *nuova relazione sessuale*. Il rischio di infezione da HPV aumenta quando la donna ha due o più partner nell'ultimo anno. L'abitudine al *fumo di sigaretta* pare aumentare il rischio di infezione di quasi due volte. L'anamnesi positiva per *infezioni da HSV2 (Herpes simplex virus tipo 2)*, similmente ad altre malattie sessualmente trasmesse, aumenta di oltre tre volte il rischio di infettarsi con HPV. Per quanto riguarda l'*uso di contraccettivi orali*, i dati sono contrastanti, con studi che depongono per

un ruolo protettivo e altri che concludono per un ruolo di rischio. Sembra che l'utilizzo di contraccettivi orali non sia il reale fattore di rischio, ma solo una variabile associata al comportamento sessuale, che è il vero fattore di rischio di infezione e, successivamente, di progressione della malattia. Anche la multiparità, alterando anatomicamente il canale del parto, renderebbe maggiormente suscettibile la zona della giunzione squamocolumnare all'azione dell'HPV⁷. Infine sebbene l'uso del condom sia determinante nella prevenzione delle malattie sessualmente trasmesse, non è chiaro il suo possibile ruolo protettivo nei confronti dell'infezione da HPV.

La prevenzione del cancro della cervice tramite vaccinazione

In Italia, la Conferenza Stato Regioni ha concordato l'offerta attiva e gratuita sul territorio nazionale della vaccinazione per tutte le ragazze nel dodicesimo anno di vita a partire dal 2008. Alcune Regioni hanno tuttavia esteso l'offerta anche ad altre coorti⁸.

I vaccini anti-HPV attualmente in commercio sono due: il vaccino bivalente (Cervarix®) contro HPV tipi 16/18, da somministrare per via intramuscolare (IM) in tre dosi (tempo zero, uno e sei mesi) e il vaccino quadrivalente (Gardasil®) contro HPV tipi 6/11/16/18 da somministrare IM in tre dosi (tempo zero, due e sei mesi). Essi sono stati sviluppati e testati con studi clinici controllati randomizzati per

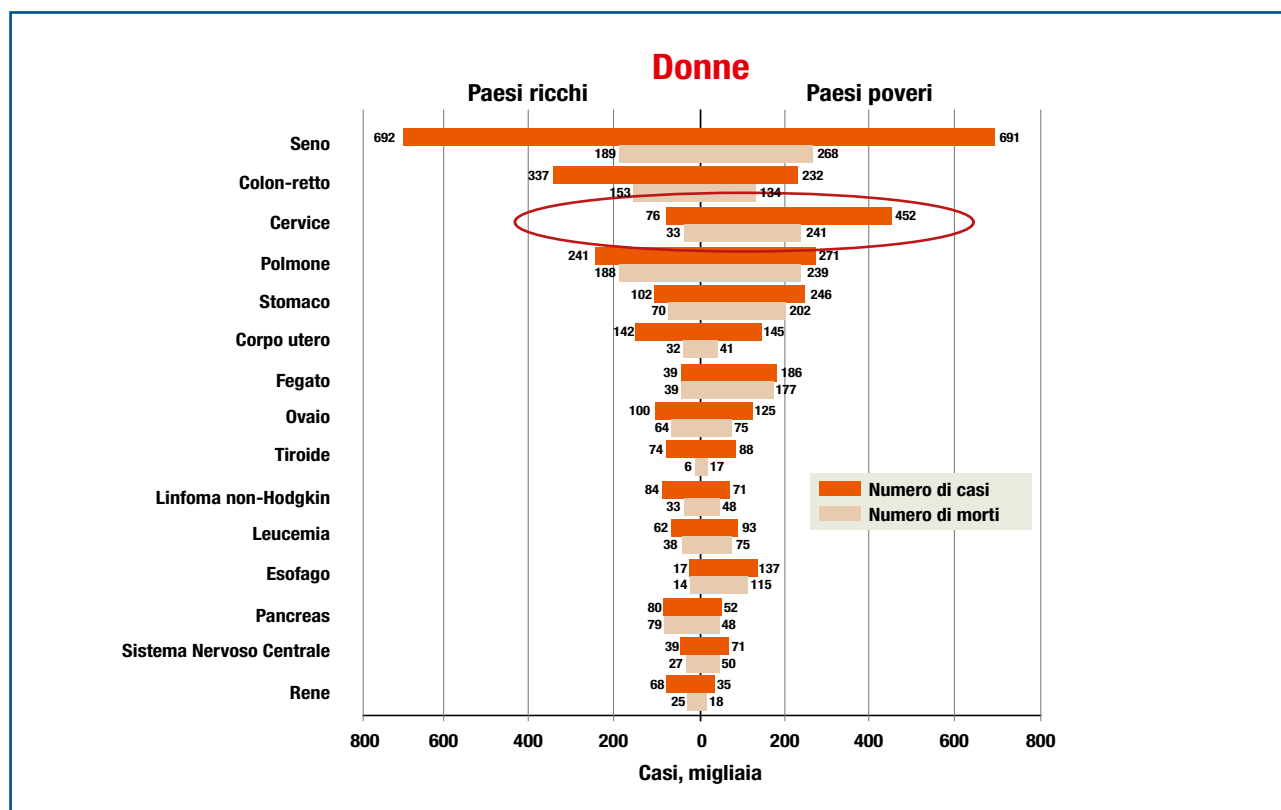


Figura 1. Tumore della cervice: incidenza nel mondo⁴.

immunogenicità, sicurezza ed efficacia. Il vaccino bivalente è indicato nella prevenzione di lesioni precancerose della cervice uterina e del cancro del collo dell'utero causati da determinati HPV oncogeni (HPV 16, 18, 31, 33 e 45) nelle bambine e giovani donne dai 9 ai 25 anni di età⁹. Il vaccino quadrivalente è indicato per le lesioni genitali precancerose (del collo dell'utero, della vulva e della vagina) e cancro del collo dell'utero causati da vari tipi oncogenici di HPV (16, 18 e 31) e le lesioni genitali (condilomi acuminati) causate da tipi specifici di HPV (HPV 6, 11) a partire dai 9 anni di età¹⁰. I vaccini sono composti da proteine del capsido L1 tipo-specifico che si auto-assemblano in particelle simili al virus (*virus like particles*, VLPs); il vaccino che ne risulta non è pertanto infettivo e non contiene DNA virale. L'inoculazione di VLPs induce una forte risposta immune tipo specifica, soprattutto nelle giovani donne con meno di 15 anni.

Gli anticorpi neutralizzanti sono fondamentali per la protezione nei confronti dell'infezione da HPV, tuttavia non esiste a oggi dimostrazione di un correlato immunitario di protezione né a breve né a lungo termine¹¹. È quindi fondamentale dimostrare anche l'efficacia clinica dei vaccini, nei confronti di end-point clinici ormai consolidati quali le neoplasie cervicali intraepiteliali di grado CIN1-CIN2-CIN3. Dai dati epidemiologici risulta che circa il 51% delle lesioni CIN2/3 e più del 70% dei cancri cervicali sono causati da HPV16/18^{12,13}. La vaccinazione ha la massima efficacia nelle donne che non sono entrate in contatto con il virus mentre l'effetto protettivo diminuisce notevolmente se si è già entrati in contatto con uno o più dei ceppi virali contenuti nel vaccino.

Gli studi registrativi di entrambi i vaccini sono stati realizzati in donne di età inferiore a 26 anni e sono state considerate diverse coorti, separando le ragazze che non erano mai entrate a contatto col virus (popolazione "ideale", rappresentativa della coorte delle 12enni) da quelle che potevano già avere avuto una pregressa esposizione al virus (popolazione "reale", rappresentativa delle donne sessualmente attive).

Per il vaccino quadrivalente gli studi registrativi (FUTURE I e II) mostrano un'efficacia nella popolazione "ideale" pari a 95,9, 96, 100, 100 e 99% rispettivamente verso CIN1, CIN (1, 2, 3) o AIS, VIN 2/3 (neoplasia vulvare intraepiteliale di grado 2/3), VAIN 2/3 (neoplasia vaginale intraepiteliale di grado 2/3) e condilomi genitali correlati ai ceppi vaccinali (6/11/16/18). In questa stessa popolazione il vaccino quadrivalente ha dimostrato un livello statisticamente significativo di efficacia pari a 55,6% verso CIN 2/3 o AIS da HPV 31 dovuto a crossprotezione verso ceppi non vaccinali.

Confrontando l'efficacia complessiva del vaccino a prescindere dal tipo di HPV presente nella lesione, 42,7% per CIN2+ e al 43% per CIN3, con la prevalenza mondiale delle lesioni da HPV 16/18 (51%) tale efficacia è in linea con quanto atteso da un vaccino che protegge verso HPV16/18^{10,14,15} (Tab. I).

Per il vaccino bivalente lo studio PATRICIA mostra un'efficacia nella popolazione "ideale" pari a 98,1 e 100% rispettivamente verso CIN2/3 o AIS (CIN2+) e CIN3 o AIS (CIN3+) correlate ai ceppi vaccinali (16/18). In questa stessa popolazione il vaccino bivalente ha dimostrato un livello statisticamente significativo di efficacia vaccinale verso CIN2/3 o AIS pari al 92% per HPV31 e 62,9% per

Tabella I.

Vaccino quadrivalente: analisi di efficacia verso le lesioni di alto grado del collo dell'utero (RCP versione aggiornata agosto 2011).

Donne naïve ai tipi di HPV contenuti nel vaccino (coorte PPE).

	% efficacia a 2 anni (IC 95%)	% efficacia al termine dello studio (IC 95%)
CIN 2/3 o AIS correlati a HPV 16/18	100 (92,9-100)	98,2 (93,5-99,8)
CIN 3 correlate a HPV 16/18	100 (86,5-100)	96,9 (88,4-99,6)
AIS correlati a HPV 16/18	100 (14,8-100)	100 (30,6-100)

Donne naïve ai tipi di HPV contenuti nel vaccino (coorte HPV-naïve).

	% efficacia (IC 95%)
CIN 2+ Indipendentemente dal tipo di HPV	42,7 (23,7-57,3)
CIN 3 Indipendentemente dal tipo di HPV	43 (13,0-63,2)

HPV51. Dati acquisiti più recentemente indicano inoltre un livello di efficacia per CIN2+ pari a 89,4, 82,3 e 100% rispettivamente per HPV31, 33 e 45, efficacia dovuta a crossprotezione verso ceppi non vaccinali^{16,17}.

Confrontando l'efficacia complessiva del vaccino a prescindere dal tipo di HPV presente nella lesione, 64,9% per CIN2+ e al 93,2% per CIN3, con la prevalenza mondiale delle lesioni da HPV 16/18 (51%), tale efficacia è superiore a quanto ci si aspetterebbe da un vaccino che protegga solo da HPV16/18^{18,19} (Tab. II).

I vaccini sono preventivi dell'infezione e non terapeutici, pertanto vanno idealmente somministrati prima dell'infezione naturale, ovvero prima dell'inizio dell'attività sessuale. L'effetto protettivo infatti diminuisce nelle donne sessualmente attive perché potrebbero essere già entrate in contatto con uno o più ceppi contenuti nel vaccino. L'efficacia su questo tipo di popolazione con entrambi i vaccini è riportata nella Tabella III^{9,10}.

È importante ricordare che la vaccinazione è una pratica importante per ridurre il rischio di cancro, ma va sempre abbinata alla prevenzione secondaria tramite screening oncologico (Pap-test – HPV DNA Test) poiché i vaccini possono prevenire solo una parte delle lesioni pre-cancerose e tumori associati ai vari tipi di HPV. Entrambi i vaccini quindi offrono elevati livelli di efficacia, persistenti per numerosi anni. Non è noto però al momento se l'effetto protettivo si mantenga stabilmente per tutta la vita, per rispondere a questo interrogativo sono stati avviati con entrambi i vaccini degli studi di effectiveness. Tali studi, in corso in alcuni paesi del nord Europa (Norvegia, Svezia e Finlandia) sono finalizzati a confermare i dati emersi dai trial clinici anche in un contesto di "real

Tabella II.

Vaccino bivalente: analisi di efficacia verso le lesioni di alto grado del collo dell'utero (RCP versione aggiornata agosto 2011).

Donne naive ai tipi di HPV contenuti nel vaccino (coorte ATP).

	% efficacia (IC 96,1%)	% efficacia analisi post-hoc (IC 96,1%)
CIN 2/3 o AIS correlati a HPV 16/18	92,9 (79,9-98,3)	98,1 (88,4-100)
CIN 3 o AIS correlati a HPV 16/18	80 (0,3-98,1)	100 (36,4-100)

Donne indipendentemente dal tipo di HPV DNA presente nella lesione (coorte TVC-naïve).

	% efficacia (IC 95%)
CIN 2+ Indipendentemente dal tipo di HPV	64,9 (52,7-74,2)
CIN 3+ Indipendentemente dal tipo di HPV	93,2 (78,9-98,7)

world” e nel lungo termine. Solo una lunga pratica vaccinale potrà dare le risposte, visto il periodo necessario all'evoluzione dall'infezione allo sviluppo del carcinoma della cervice.

Sicurezza e tollerabilità

Il vaccino quadrivalente, valutato in 14.034 soggetti di età 9-45 anni (8.068 hanno ricevuto il vaccino e 5.966 il placebo) è risultato generalmente ben tollerato e con un adeguato profilo di sicurezza¹⁰. Gli eventi avversi più comuni sono stati cefalea, nausea, dolore alle estremità, piressia, eritema, dolore, gonfiore, bruciore e prurito al sito di inoculo. Per il vaccino bivalente è stata eseguita un'analisi che raccoglieva i dati di 11 studi per un totale di circa 30.000 ragazze e donne di età > 10 anni, (16.142 hanno ricevuto il vaccino e 13.811 il placebo), evidenziando un profilo di sicurezza favorevole; i più comuni eventi avversi sono stati reazioni al sito di iniezione (dolore, rossore, gonfiore), mal di testa, mialgia e affaticamento⁹.

L'implementazione della vaccinazione anti HPV in Italia

L'efficacia della vaccinazione dipende dal grado di copertura raggiunto nella popolazione.

L'ultima rilevazione della copertura vaccinale per HPV (curata semestralmente dal Reparto di epidemiologia di malattie infettive del Cnesps-Iss in collaborazione con il Gruppo sanità pubblica del Coordinamento interregionale della prevenzione) ha raccolto dalle Regioni e Province autonome i dati di copertura aggiornati al 31 dicembre 2010. Il documento riporta i dati regionali di copertura vaccinale riferiti alla coorte di nascita del 1997 e alla coorte di

Tabella III.

Donne indipendentemente dallo stato per HPV al basale (coorte ITT) – Vaccino quadrivalente.

	% efficacia a 2 anni (IC 95%)	% efficacia al termine dello studio (IC 95%)
CIN 2/3 o AIS correlati a HPV 16/18	39 (23,3-51,7)	51,8 (41,1-60,7)
CIN 3 correlate a HPV 16/18	34,3 (12,7-50,8)	46 (31,0-57,9)
AIS correlati a HPV 16/18	54,3 (< 0-87,6)	60 (< 0-87,3)

Donne indipendentemente dallo stato per HPV al basale (coorte TVC) – Vaccino bivalente.

	% efficacia (IC 96,1%)
CIN 2/3 o AIS correlati a HPV 16/18	52,8 (37,5-64,7)
CIN 3 o AIS correlate a HPV 16/18	33,6 (-1,1-56,9)
AIS correlati a HPV 16/18	70,0 (-16,6-94,7)

nascita del 1998, e un confronto della copertura vaccinale con almeno una dose di vaccino anti-HPV per le coorti di nascita 1997 e 1998. Gli ultimi dati di copertura vaccinale per la vaccinazione HPV, riferiti al 31 dicembre 2010, indicano una copertura media nazionale pari al 65%, con alcune regioni più virtuose (Puglia, Basilicata e Toscana) che arrivano all'80%, comunque lontano dall'obiettivo programmatico del 95% atteso per il 2012.

In particolare in 8 Regioni (Abruzzo, Basilicata, Calabria, Emilia-Romagna, Friuli-Venezia-Giulia, Marche, Veneto, Umbria) è stato registrato dalle coorti nate nel 1997 e nel 1998, un calo nella copertura vaccinale (CV); la riduzione della CV è risultata significativa ($p < 0,05$) in 5 di queste 8 Regioni: Calabria, Emilia-Romagna, Marche, Veneto e Umbria.

Confrontando i dati di copertura dei primi due anni di campagna, sebbene i dati della coorte del 1998 non siano completi, è evidente che la copertura vaccinale non è migliorata e che siamo ancora lontani dall'obiettivo di CV fissato dall'Intesa Stato-Regioni al 95% entro 5 anni⁸.

È probabile che il tasso di copertura vaccinale possa anche essere influenzato dalle modalità di organizzazione e promozione della campagna, dalle caratteristiche socio-demografiche delle aree geografiche e dall'accettazione da parte dei diversi professionisti. L'organizzazione prevista nelle regioni Italiane prevede l'invio di una lettera ai genitori delle ragazze entrate nel dodicesimo anno d'età che invita a partecipare alla campagna di vaccinazione gratuita. Tale modalità di per sé ha provocato inizialmente una risposta favorevole all'accettazione del vaccino, ma in molte regioni è

stato trascurato il ruolo del medico di medicina generale (MMG), che può essere cruciale nell'influenzare l'accettabilità delle pratiche preventive.

In generale la partecipazione del MMG agli screening oncologici permette di:

- tutelare i sani da procedure per loro inutili e/o dannose;
- favorire una decisione consapevole nei propri assistiti;
- confermare l'elevata qualità del programma;
- continuare a vigilare l'insorgenza di nuovi sintomi.

In particolare per quanto riguarda la vaccinazione contro l'HPV, il MMG può stimolare l'attenzione sul tema e rispondere alla richiesta di informazioni da parte delle famiglie delle ragazze. La vaccinazione contro l'HPV ha delle caratteristiche che la differenziano dalle altre vaccinazioni: ha come obiettivo la prevenzione di infezioni e lesioni associate allo sviluppo di un tumore; è indirizzata a ragazze pre-adolescenti e previene una malattia che colpisce prevalentemente l'adulto ovvero che si manifesta più di venti anni dopo la vaccinazione. I vaccini per l'HPV conferiscono protezione solo verso alcuni tipi di HPV e hanno un'efficacia maggiore se somministrati a soggetti mai infettati precedentemente. Tutte queste informazioni devono essere trasmesse durante il counselling per la vaccinazione a un duplice uditore: la ragazza candidata alla vaccinazione e i genitori. È inoltre importante che venga comunicato in modo chiaro che la ragazza, anche se vaccinata, dovrà comunque partecipare ai programmi di screening oncologico (Pap-test), che in Italia coinvolgono attivamente ogni tre anni le donne tra i 25 e i 64 anni per ridurre l'incidenza dei tumori del collo dell'utero.

Alcuni lavori hanno inoltre dimostrato che l'accettazione da parte dei genitori non è universale a causa di alcune preoccupazioni legate agli effetti collaterali del vaccino e al timore, essendo un vaccino che ha a che fare con la sessualità, di incoraggiare pratiche sessuali precoci²¹. Tali barriere possono essere superate non solo con la rassicurazione sulla sicurezza fino a oggi dimostrata del vaccino, ma anche sottolineandone l'efficacia, vista l'elevata diffusione dell'infezione e le sue potenziali conseguenze: in uno studio in cui alle mamme era stato spiegato che il vaccino avrebbe prevenuto l'infezione dell'HPV, un virus trasmesso sessualmente che è causa necessaria del cancro della cervice, si è verificata una buona accettazione della vaccinazione delle proprie figlie.

Altre difficoltà sono quelle relative al medico, che è fonte preziosa di informazione per i pazienti solo se adeguatamente preparato sull'argomento, e per questo molteplici programmi di formazione sono stati a suo tempo attuati nelle varie regioni italiane.

Infatti, così come è indubbio che vista la vastità degli argomenti trattati nell'ambito della medicina generale, non si pretende che tutti medici siano in grado di essere competenti ed esaustivi in tutti i campi, è comunque dovere del medico sollevare argomenti di così grande importanza come la prevenzione del cancro della cervice decidendo poi eventualmente di indirizzare l'adolescente o i genitori all'ambulatorio per la vaccinazione per gli approfondimenti del caso. Dobbiamo sottolineare poi che, dopo un'iniziale momento di forte attenzione sul tema, non vi è più stato alcun

accenno all'argomento HPV e soprattutto all'attuale copertura vaccinale, che risulta ancora inferiore alle attese.

L'ulteriore difficoltà, a cui si potrebbe dare risposta sfruttando maggiormente i sistemi informatici che già possediamo, è data dal fatto che le vaccinazioni praticate non vengono poi comunicate al MMG creando così una sorta di scollegamento tra coloro che si occupano a buon titolo di prevenzione: i MMG e il dipartimento di prevenzione dell'ASL. Molti fattori giocano un ruolo importante nello sforzo di integrare la vaccinazione per l'HPV in medicina generale. In particolare è necessario sviluppare strategie di counselling che enfatizzino l'importanza di una prevenzione che non abbracci solo l'ambito cardiovascolare, ma che si estenda a tutto quello che è la prevenzione della salute, che nel caso della vaccinazione contro l'HPV delle dodicenni, deve necessariamente coinvolgere anche i genitori.

Bibliografia

- 1 Schiffman M, Herrero R, Desalle R, et al. *The carcinogenicity of HPV types reflects viral evolution*. *Virology* 2005;337:76-84.
- 2 Trottier H, Franco EL. *The epidemiology of genital human papillomavirus infection*. *Vaccine* 2006;24S1:S1/4-S1/15.
- 3 Thomas KK, Hughes JP, Kuypers JM, et al. *Concurrent and sequential acquisition of different genital human papillomavirus types*. *J Infect Dis* 2000;182:1097-102.
- 4 Li YJ, Tsai YC, Chen YC, et al. *Human papilloma virus and female lung adenocarcinoma*. *Semin Oncol* 2009;36:542-52.
- 5 Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. *Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008*. *Int J Cancer* 2010 Jun 17 (Epub ahead of print).
- 6 AIRT working group. *I tumori in Italia – Rapporto 2006. Incidenza, mortalità e stime*. *Epidemiologia e prevenzione* 2006;1:64-5.
- 7 Rousseau MC, Franco EL, Villa LL, et al. *A cumulative case-control study of risk factor profiles for oncogenic and nononcogenic cervical human papillomavirus infections*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:469-76.
- 8 Campagna vaccinale: i dati regionali al 31 dicembre 2010. <http://www.epicentro.iss.it/focus/hpv/aggiornamenti.asp> (28 luglio 2011).
- 9 Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Cervarix®. 2011.
- 10 Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Gardasil®. 2011.
- 11 WHO. *Human papillomavirus and HPV vaccines: technical information for policy-makers and health professionals*. WHO/IVB/07.05. 2007. http://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancer/IVB_07.05/en/index.html (ultimo accesso, giugno 2011).
- 12 de Sanjose S, Quint WGV, Alemany L, et al. *Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study*. *Lancet Oncol* 2010;11:1048-56.
- 13 WHO. *ICO Information Centre on Human Papilloma Virus (HPV) and Cervical Cancer. Statistics*. www.who.int/hpvcentre/statistics (ultimo accesso, giugno 2011).
- 14 The FUTURE I/II Study Group. *Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial*. *Br Med J* 2010;340:c3493.
- 15 Muñoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. *Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women*. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:325-39.

- ¹⁶ Romanowski B. *Efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against non-vaccine oncogenic HPV types: end-ofstudy results*. 26th IPvC, Montreal, 3-8 July 2010, oral communication.
- ¹⁷ Paavonen J, Naud P, Salmerón J, et al. *End of study results of PATRICIA: a phase III efficacy study of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in young women*. 26th IPvC 2010, Montreal, 3-8 July, abstract P-689.
- ¹⁸ Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, et al.; for the HPV PATRICIA Study Group. *Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomized, double-blind PATRICIA trial*. *Lancet Oncol* 2011 Nov 8 [Epub ahead of print].
- ¹⁹ Rana M, Paavonen J, Apter D, et al. *Long-term efficacy of human papillomavirus vaccination against hard end-points: Cancer Registry-based follow-up of phase 3 efficacy trials (PATRICIA)*. EUROGIN 2011, Lisbon, May 8-11, abstracts PS 2-5.
- ²⁰ Kjaer SK for the HPV Vaccine Nordic follow-up Team. *An evaluation of the long-term effectiveness, immunogenicity, and safety of Gardasil in previously vaccinated women*. EUROGIN 2011, Lisbon, May 8-11, abstracts PS 2-6.
- ²¹ Zimet GD, Mays RM, Fortenberry JD. *Vaccines against sexually transmitted infections: promise and problems of the magic bullets for prevention and control*. *Sex Transm Dis* 2000;27:49-52.

Key messages

- L'infezione da HPV è la più frequente infezione trasmessa sessualmente e viene contratta dal 70% delle donne sessualmente attive
- Il cancro del collo dell'utero non si sviluppa mai senza un'infezione da HPV, che quindi ne risulta la causa necessaria ma non sufficiente
- Ci sono fattori favorevoli e protettivi nei confronti dell'infezione da HPV, che vanno tenuti in considerazione
- I vaccini contro l'HPV sono efficaci, sicuri e gravati da trascurabili effetti collaterali
- La copertura vaccinale nelle regioni italiane non ha ancora raggiunto l'obiettivo target del 95%
- Il MMG può contribuire fattivamente a un buon esito della campagna vaccinale attuando un adeguato counselling con le ragazze e le relative famiglie