

2. Progetto PreGio “PREvenzione GIOvani”: razionale, obiettivi e metodi

2.1 Razionale ed obiettivi del progetto

Alla luce di quanto sinora esposto, emerge che restano ancora molte questioni aperte sulla prevenzione delle infezioni da HPV su cui è necessario raccogliere ulteriori informazioni: l'efficacia, l'immunogenicità e la sicurezza a lungo termine del vaccino, l'efficacia in fasce di età diverse dal target primario, la vaccinazione della popolazione maschile, nonché la cross-protezione e il possibile rimpiazzo dei tipi, cioè la possibilità che la nicchia ecologica lasciata vuota dai tipi contenuti nel vaccino sia acquisita da altri tipi oncogeni emergenti.

L'investimento nella prevenzione primaria produrrà i suoi effetti sul lungo periodo e al momento non dovrà interferire con i correnti programmi di screening citologico; a lungo termine dovranno invece essere valutate le migliori strategie di integrazione della prevenzione primaria e secondaria.

Inoltre la diffusione dei laboratori che eseguono il test HPV, candidato a sostituire il pap-test nella prevenzione secondaria della neoplasia del collo dell'utero, rende necessario un programma di assicurazione di qualità per uniformare le procedure tra laboratori e per monitorare e confermare l'accuratezza dei risultati.

Eventuali cambiamenti delle pratiche preventive devono essere condivisi sia con i professionisti sanitari che con la popolazione generale; ciò vale ancora di più per una tematica sensibile come le malattie sessualmente trasmesse. Pertanto indagini conoscitive e attività educazionali mirate dovrebbero essere programmate ad ogni livello, per identificare le migliori condizioni in cui proporre tali cambiamenti e favorirne l'accettazione da parte di operatori e utenti.

Nell'ultimo triennio, al fine di migliorare le opportunità di prevenzione primaria e secondaria del carcinoma della cervice uterina in Italia, il Ministero della Salute Italiano ha finanziato diverse attività di ricerca. Tra queste è stato finanziato il progetto nazionale PreGio (Prevenzione Giovani) indirizzato a donne italiane di 18-26 anni, condotto nel periodo 2007-2009 dal Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) in collaborazione con 10 ASL di sei regioni italiane (Abruzzo, Campania, Emilia Romagna, Lazio, Piemonte e Toscana). PreGio si è posto il triplice obiettivo di:

- 1) descrivere la prevalenza delle infezioni da tipi oncogeni di HPV in donne di 18-26 anni;
- 2) realizzare un'indagine su conoscenza, attitudine e pratica (CAP) delle donne in questa fascia di età verso il papilloma virus e la prevenzione del carcinoma della cervice uterina;
- 3) valutare la fattibilità dell'offerta vaccinale ad una fascia di età diversa da quella per cui esiste una raccomandazione.

Analogamente a quanto accade per qualunque programma di vaccinazione o di prevenzione in generale, per decidere una strategia e per monitorarne gli effetti è necessario disporre di dati epidemiologici nazionali, che consentano di stimare il possibile impatto della vaccinazione nei diversi gruppi di popolazione e di valutarne il profilo costo-beneficio. L'obiettivo principale degli studi di prevalenza dell'infezione da HPV è quello di avere una fotografia della prevalenza e distribuzione dei tipi di HPV nelle varie aree geografiche prima dell'introduzione dei vaccini, cioè al baseline, per pianificare le possibili strategie vaccinali e per poter monitorare nel tempo l'impatto della campagna vaccinale contro l'HPV, l'efficacia vaccinale verso le infezioni da tipi HPV contenuti nei vaccini, la valutazione di cross-protezione ed il possibile fenomeno del rimpiazzo dei tipi.

In Italia sono disponibili dati consistenti sulla prevalenza dell'infezione da tipi oncogeni di HPV in donne in età di screening (25-64 anni) residenti nel Nord e Centro Italia (*Ronco, 2007*), mentre esistono pochi dati sulla prevalenza nelle adolescenti e nelle giovani e nel Sud Italia. Lo studio Pregio ha, quindi, arruolato donne di 18-26 anni per raccogliere dati di prevalenza e la distribuzione di tipi oncogeni di HPV in donne in età giovanile residenti in sei diverse regioni del Nord, Centro e Sud Italia.

Inoltre il progetto PreGio, come già menzionato, prevedeva tra i suoi obiettivi la valutazione della fattibilità dell'offerta vaccinale ad un campione di donne di 18 e 26 anni e un'indagine campionaria per valutare quanto le donne di questa fascia di età conoscono sul tumore del collo dell'utero, l'infezione da HPV, il pap-test e il vaccino contro il papillomavirus, come percepiscono il rischio di infezione e malattia e come si comportano nei confronti degli interventi di prevenzione primaria e secondaria del cervicocarcinoma (cioè la vaccinazione e lo screening citologico).

La fascia di età 18-26 anni non rappresenta il target primario del programma di vaccinazione contro l'HPV. Al momento in Italia, infatti, il vaccino viene offerto gratuitamente e in maniera attiva alle dodicenni (*Intesa Stato-Regioni del 20/12/2007; Parere CSS dell'11/01/2007*). In sei Regioni, secondo le indicazioni ministeriali, l'offerta attiva della vaccinazione è stata estesa ad altre fasce di età. In particolare Friuli Venezia

Giulia, Valle D'Aosta, Piemonte, Liguria e Toscana offrono la vaccinazione ad una seconda coorte di età compresa tra il 15° e il 16° anno e la Basilicata alle coorti delle 12enni, 15enni, 18enni e 25enni. La Regione Marche ha in programma di offrire il vaccino anche alle ragazze nel 17° anno. Quasi tutte le Regioni, inoltre, prevedono il pagamento agevolato per le fasce di età a cui il vaccino non viene offerto gratuitamente (*ISS/CNESPS e Gruppo Sanità Pubblica del Coordinamento Interregionale della Prevenzione*).

La valutazione dell'accettazione della vaccinazione da parte di donne giovani-adulte e le informazioni ottenute attraverso l'indagine CAP forniscono indicazioni importanti per definire le strategie vaccinali, anche alla luce delle richieste del Consiglio Superiore di Sanità che ha raccomandato di raccogliere maggiori evidenze prima di procedere con un'eventuale offerta attiva della vaccinazione ad altre fasce di età diverse dalle dodicenni. Le informazioni raccolte dall'indagine campionaria dello studio PreGio, inoltre, sono utili al miglioramento dei contenuti della comunicazione che i professionisti sanitari sono chiamati ad affrontare a seguito dell'introduzione nel mercato dei vaccini contro l'HPV. La comunicazione è più complessa rispetto alle altre vaccinazioni incluse nel calendario vaccinale italiano sia perché deve essere diretta verso un duplice uditorio (ragazze e genitori), sia per alcune peculiarità del vaccino che lo caratterizzano. Si tratta, infatti, di un vaccino contro un'infezione sessualmente trasmessa, che ha come target soltanto la popolazione femminile, ha il rationale di prevenire una neoplasia, conferisce protezione solo verso alcuni tipi oncogeni di HPV, ha un'efficacia molto elevata solo se somministrato prima del contatto con i tipi di HPV contenuti nel vaccino e quindi prima dell'avvio dei rapporti sessuali.

Il protocollo dello studio è stato approvato dal Comitato Etico nazionale dell'ISS e da alcuni comitati etici locali laddove richiesto.

2.2 Materiali e metodi

Il progetto è stato condotto dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) in collaborazione con 10 ASL (Avezzano-Sulmona, Bologna, Firenze, Imola, Ivrea, Napoli, Pescara, Teramo, Torino, Viterbo) distribuite sull'intero territorio nazionale in cui fossero attivi programmi di screening organizzato.

Il progetto si è svolto nel periodo 2007-2009.

Popolazione e disegno dello studio

Il protocollo prevedeva l'arruolamento di 2000 donne che rispettassero i seguenti criteri di inclusione:

- età compresa tra 18 e 26 anni
- residenza o domicilio nel territorio considerato
- padronanza della lingua italiana
- non in stato di gravidanza.

Ipotizzando un tasso di adesione pari all'80%, dalle liste anagrafiche di popolazione delle ASL aderenti al progetto sono state campionate, con metodo casuale semplice, 2500 donne di età compresa tra 18 e 26 anni, stratificate per fascia d'età (18-24 anni e 25-26 anni).

Per raggiungere il triplice obiettivo sono state condotte le seguenti attività nell'ambito del progetto:

- colloquio informativo sul cervicocarcinoma e le opportunità di prevenzione primaria e secondaria;
- prelievo citologico per Pap-test e test HPV per rilevare il DNA virale dei tipi di HPV ad alto rischio oncogeno (e tipizzazione virale in caso di positività al test HPV);
- somministrazione del questionario per l'indagine CAP;
- offerta della vaccinazione contro l'HPV.

Il protocollo prevedeva che a tutte le donne venisse offerta l'opportunità del colloquio informativo e di un prelievo cervicale per Pap-test e test HPV; che ad un campione di 1000 donne venisse proposta la vaccinazione e che ad un altro campione di 1000 donne venisse somministrato il questionario per l'indagine CAP.

A tal fine, per ogni ASL, le donne campionate sono state randomizzate 1:1 in quattro gruppi destinati ad attività diverse nell'ambito del progetto (Figura 2.1):

§ Gruppo 1: colloquio informativo, Pap-test/test HPV

§ Gruppo 2: colloquio informativo, Pap-test/test HPV e indagine CAP

§ Gruppo 3: colloquio informativo, Pap-test/test HPV e vaccinazione contro l'HPV

§ Gruppo 4: colloquio informativo, Pap-test/test HPV, vaccinazione contro l'HPV e indagine CAP

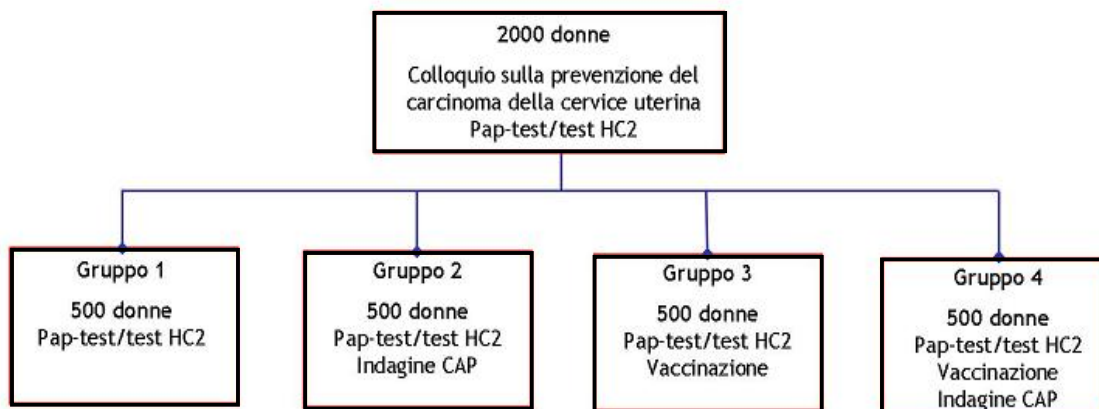


Figura 2.1: Disegno del progetto PreGio.

Il campionamento è stato effettuato dalle ASL; la randomizzazione nei quattro gruppi è stata effettuata in ISS.

Personale, procedure e strumenti

Tutte le donne sono state invitate, mediante una lettera personale inviata a domicilio, a recarsi al centro screening di zona per un colloquio informativo sulla prevenzione del cervicocarcinoma, la discussione del progetto e l'effettuazione del Pap-test. La lettera indirizzata alle donne dei gruppi 3 e 4 differiva da quella dei gruppi 1 e 2 poiché proponeva anche la vaccinazione. L'indagine CAP non veniva, invece, menzionata nelle lettere di invito per non influenzare le risposte delle partecipanti alle domande del questionario utilizzato per l'indagine conoscitiva.

Una lettera informativa è stata inviata ai medici di medicina generale per informarli sull'iniziativa e sensibilizzarli.

Per favorire la partecipazione a PreGio, dopo l'invio della lettera ogni donna è stata contattata telefonicamente per verificare l'adesione all'iniziativa; se non reperibile alla prima telefonata, è stata nuovamente contattata mediante altre due telefonate e, se necessario, due visite domiciliari, in giorni e orari diversi.

Le donne che non soddisfacevano i criteri di inclusione al progetto sono state definite "non arruolabili" e sono state sostituite con donne della stessa area geografica e della stessa fascia di età, estratte dalle liste di randomizzazione dello stesso gruppo.

Sono state definite *"irreperibili"* le donne che non sono state rintracciate dopo tre contatti telefonici e due visite domiciliari.

Le donne avevano, inoltre, la possibilità di rifiutare di partecipare all'intero studio (*"rifiuto totale"*) oppure di rifiutare soltanto alcune attività e partecipare ad altre (*"rifiuto parziale"*). Il protocollo prevedeva la raccolta delle principali caratteristiche socio-demografiche (stato civile, nazionalità, titolo di studio, occupazione) anche per le donne che rifiutavano di partecipare al progetto. E' stato, inoltre, indagato il motivo di rifiuto; i motivi di rifiuto sono stati categorizzati come segue: non interesse allo studio, problemi di tipo organizzativo, altro (specificare motivo).

In ogni ASL è stato arruolato personale dedicato al progetto (ostetriche ed assistenti sanitarie), che ha partecipato, insieme ai referenti regionali, ad un corso di addestramento organizzato ad hoc in ottobre 2007 presso l'ISS. Il corso di formazione è durato due giornate e prevedeva una parte comune a tutte le figure professionali e una parte specifica per ogni figura professionale. La sessione comune riguardava sia gli aspetti clinici ed epidemiologici del tumore del collo dell'utero e le misure di prevenzione primaria e secondaria, sia la presentazione del progetto e la descrizione dettagliata delle procedure e degli strumenti di lavoro. La seconda sessione, più tecnica, riguardava la vaccinazione per le assistenti sanitarie e la somministrazione del questionario per l'indagine CAP e il prelievo citologico per le ostetriche.

E' stata messa a punto una modulistica condivisa per raccogliere le informazioni generali e registrare le fasi di avanzamento del progetto. In particolare è stato elaborato:

- il consenso informato per la partecipazione al progetto;
- il consenso informato per la vaccinazione;
- un "modulo di arruolamento" per raccogliere i dati anagrafici, le informazioni socio-demografiche, la storia vaccinale e la partecipazione alle diverse attività del progetto;
- un modulo per la raccolta dell'anamnesi prima dell'esecuzione del prelievo citologico;
- una scheda individuale per registrare le informazioni sulle dosi di vaccino somministrate e raccogliere l'anamnesi pre-vaccinale;
- un diario bisettimanale da consegnare alle donne per la registrazione delle reazioni avverse al vaccino.

Agli operatori sanitari è stato fornito, inoltre, un manuale che descriveva nel dettaglio il progetto e le specifiche procedure e un diario per annotare, per ogni donna arruolata, le

attività condotte e la relativa tempistica (diario per l'ostetrica e diario per l'assistente sanitaria).

I colloqui informativi sono stati effettuati presso i centri screening in collaborazione tra le due figure professionali coinvolte, ostetriche e assistenti sanitarie. In tale occasione sono stati raccolti i consensi informati per la partecipazione al progetto in forma scritta.

La responsabilità dei prelievi citologici e dell'indagine CAP è stata affidata alle ostetriche.

La vaccinazione è stata eseguita presso i centri vaccinali della ASL dalle assistenti sanitarie, supervisionate dai medici vaccinatori.

Per la raccolta dei dati è stato predisposto un software dedicato e disponibile su web. I dati relativi al Pap-test e alla vaccinazione sono stati inseriti a livello locale dal personale del progetto. Per evitare un sovraccarico del personale delle ASL, l'inserimento dei dati dell'indagine CAP è invece avvenuto a livello centrale in un database dedicato.

Studio di prevalenza di tipi oncogeni di HPV

Il Pap test e il test HC2 per rilevare la presenza di tipi oncogeni di HPV è stato offerto all'intero campione (Gruppi 1-4).

Nella maggior parte dei centri (Toscana, Piemonte, Emilia Romagna, Lazio, Campania) è stato effettuato un doppio prelievo citologico: il primo per un Pap test convenzionale e il secondo per il test HPV in Standard Transport Medium (STM). In Abruzzo, invece, è stato effettuato un unico prelievo di cellule cervicali in fase liquida (Thin-prep), utilizzato sia per l'allestimento di un pap test in strato sottile che per il test HPV.

In base al risultato della citologia le donne in età di screening (25-26 anni) sono state inviate in colposcopia secondo quanto previsto dal protocollo dello screening, mentre per le ragazze di età sotto ai 25 anni lo studio ha previsto uno specifico protocollo, approvato dal comitato etico, che prevedeva un approccio più conservativo. In particolare sono state inviate direttamente in colposcopia solo le donne con citologia HSIL e ASC-H. Le altre sono state invitate a ripetere la citologia dopo 2 anni (comunque entro i 25 anni) e inviate in colposcopia solo se la citologia alla ripetizione mostrava LSIL o più grave. Le donne con risultato alla biopsia di CIN3 sono state trattate immediatamente, mentre per le CIN di grado inferiore, incluse le CIN2, era previsto un follow-up colposcopico (di regola ogni 12 mesi) e un trattamento in caso di persistenza superiore a 2 anni (o al raggiungimento dei 25 anni di età) o se progredite a CIN3.

La ricerca dell'HPV è stata effettuata tramite il test Hybrid Capture II (Qiagen, Digene) con sonde specifiche per i tipi di HPV a medio e ad alto rischio oncogeno

(16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68); è stato utilizzato il cut off di positività standard di 1 pg/ml. Per i prelievi in Thin-prep il test molecolare è stato effettuato su 4 ml del materiale restante del prelievo in fase liquida dopo aver allestito il vetrino per l'analisi citologica.

Il test HC2 è stato eseguito nel Laboratorio di Biologia Molecolare dell' ISPO (Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica) di Firenze, che ha eseguito il test anche sui campioni provenienti da Napoli e Viterbo, e nei centri di Torino-Ivrea, Bologna-Imola e Pescara-Sulmona.

La genotipizzazione è stata eseguita mediante amplificazione della regione L1 con primers consensus GP5+/6+ seguita da Reverse Line Blot Hybridization (Consensus High Risk HPV Genotyping kit, Qiagen, Digene) che permette la tipizzazione di 13 tipi di HPV HR (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66) e 5 tipi ad intermedio rischio (26, 53, 68, 73, 82). Il laboratorio dell'ISPO di Firenze ha eseguito le tipizzazioni dei campioni provenienti dai centri di Firenze, Napoli, Viterbo, Sulmona, Pescara, Bologna, Imola e Teramo, mentre il laboratorio del CPO (Centro di Prevenzione Oncologica) di Torino ha eseguito le tipizzazioni sui campioni provenienti dal centro di Torino e Ivrea.

Il laboratorio di Firenze ha coordinato le attività molecolari svolte all'interno del progetto, ottimizzando ed uniformando le procedure, la metodologia utilizzata nonché lo stoccaggio dei campioni per l'eventuale genotipizzazione; ha inoltre messo in atto un programma di controllo di qualità delle analisi molecolari basato sulla circolazione di campioni fra i vari laboratori, secondo le procedure già sperimentate nel trial NTCC a cui ha collaborato (*Ronco, 2007*).

Offerta della vaccinazione

La vaccinazione contro l'HPV è stata offerta a metà del campione totale (Gruppi 3 e 4).

Durante il colloquio informativo, insieme alle informazioni relative al carcinoma della cervice e alle modalità di prevenzione primaria e secondaria di tale neoplasia, sono state fornite informazioni relative al vaccino. In tale occasione le assistenti sanitarie hanno proposto la vaccinazione e raccolto il consenso informato per la vaccinazione in forma scritta. Quando possibile, durante il colloquio informativo è stato fissato l'appuntamento per la prima dose di vaccino. Un contatto telefonico era previsto per la conferma dell'appuntamento e un altro contatto in caso di mancato appuntamento.

La vaccinazione è stata eseguita presso i centri vaccinali della ASL dalle assistenti sanitarie, supervisionate dai medici vaccinatori. Prima della somministrazione del vaccino sono state

raccolte le informazioni per l'anamnesi pre-vaccinale; per monitorare le reazioni avverse al vaccino, dopo ogni dose è stato consegnato alle donne un diario in cui annotare segni e sintomi insorti nei 14 giorni successivi alla vaccinazione.

In particolare è stato chiesto alle donne di registrare la temperatura corporea esterna per i primi 4 giorni successivi alla vaccinazione (dal quinto giorno in poi solo se $>37^{\circ}\text{C}$) e segnalare l'uso di farmaci antifebbrili; di annotare sul diario la presenza di dolore locale e prurito locale (lieve, moderato, intenso), gonfiore locale e rossore locale (piccolo, grande, molto grande, esteso); di indicare eventuali visite mediche o altri segni/sintomi/condizioni insorte nelle due settimane dopo l'iniezione del vaccino.

Come vaccino è stato offerto il Gardasil, l'unico prodotto disponibile in Italia al momento della stesura del protocollo dello studio, somministrato per via intramuscolare secondo la schedula 0-2-6 mesi prevista dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. I vaccini sono stati forniti dalla Croce Rossa Italiana.

Indagine CAP

L'indagine conoscitiva è stata proposta a metà del campione totale del progetto (Gruppi 2 e 4).

Il questionario utilizzato per l'indagine CAP è stato redatto da un team multidisciplinare di esperti ed è stato testato sul campo prima dell'inizio dello studio. Il tempo di somministrazione è di circa 20 minuti e tutte le donne sono state informate della confidenzialità dell'indagine e hanno sottoscritto un consenso informato. Il questionario è stato somministrato presso i centri screening prima del colloquio informativo al fine di evitare possibili interferenze sulle risposte delle partecipanti. Il questionario veniva introdotto, da parte dell'ostetrica, da una breve descrizione del progetto, degli obiettivi e della metodologia dell'indagine.

Il questionario strutturato con 56 domande chiuse e pre-codificate è organizzato in 5 sezioni: Pap-test; Papillomavirus umano; vaccino contro l'HPV; tumore del collo dell'utero; storia personale della donna.

Le prime quattro sezioni rilevano la conoscenza delle donne su Pap-test, infezioni da HPV, vaccino contro l'HPV e tumore del collo dell'utero. Nelle prime tre sezioni, particolare attenzione è stata dedicata alle fonti delle informazioni che le donne riferiscono di aver ricevuto, alla qualità percepita e alla soddisfazione espressa dalle intervistate. Ogni sezione del questionario comprende anche domande inerenti le aspettative, le attitudini ed i comportamenti delle donne circa gli argomenti di interesse. Ad ogni donna è stato, inoltre,

chiesto di riferire circa la sua storia familiare e personale di infezioni da HPV e di carcinoma della cervice uterina. L'ultima sezione del questionario raccoglie informazioni relative alle abitudini personali, allo stile di vita e alle caratteristiche socio-demografiche delle intervistate.

Dodici domande del questionario, volte a rilevare le conoscenze delle intervistate, sono state utilizzate per costruire uno *score di conoscenza* con un range compreso tra 0 e 14 punti; tre quesiti inerenti le abitudini personali (utilizzo delle cinture di sicurezza in auto, uso del casco in moto/motorino e abitudine al fumo di sigaretta) sono stati usati per costruire uno *score di prevenzione*.

Metodi statistici

L'analisi descrittiva univariata e multivariata è stata effettuata presso l'ISS utilizzando il Package statistico STATA versione 9.2.

I dati sono stati presentati come frequenze assolute e percentuali. Per il confronto tra percentuali è stato utilizzato il test del chi-quadrato o, ove necessario, il test del chi-quadrato per il trend e il test di Fisher.

La tabella 2.1 e la figura 2.2 mostrano la potenza dello studio per diverse numerosità del campione e diverse ipotesi alternative. Le assunzioni di base sono una prevalenza di infezioni da tipi oncogeni di HPV attesa (Ipotesi 0, H0) del 20% e alfa=5%, con ipotesi alternative (H1) di $\pm 3\%$ nella prevalenza.

Tabella 2.1: Potenza dello studio per diverse numerosità del campione e diverse ipotesi alternative

Numerosità del campione (n)	Ipotesi alternative, H1: prevalenza $\pm 3\%$	
	17%	23%
2000	93,1%	90,7%
1500	84,3%	81,5%
1200	75,2%	72,8%
1000	67,0%	65,2%

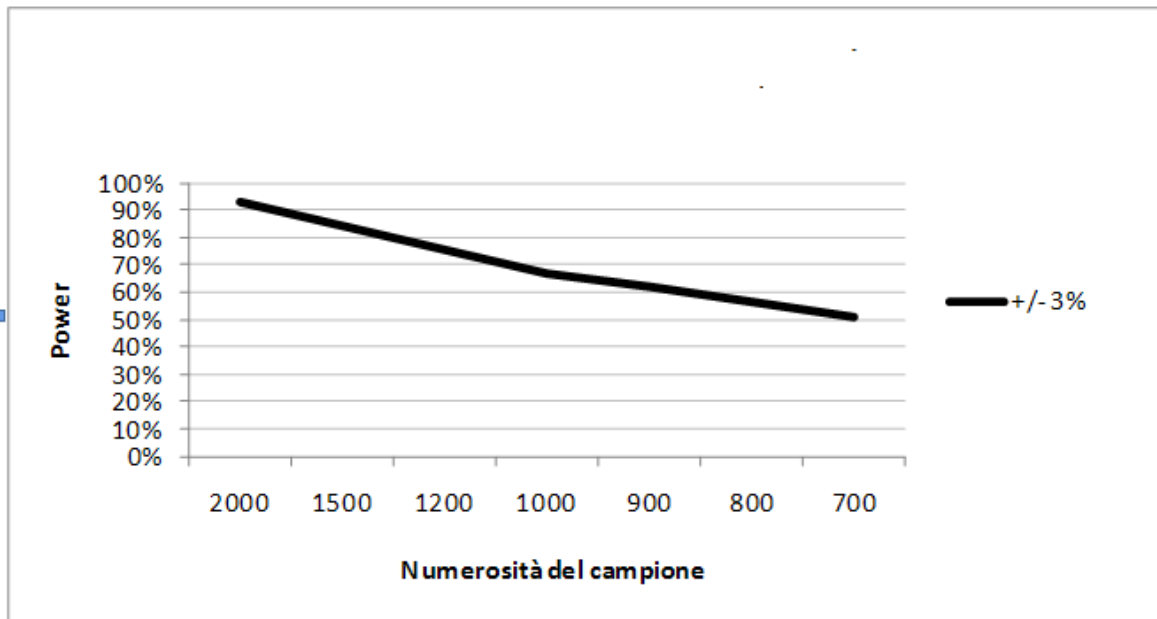


Figura 2.2: Potenza dello studio PreGio con $H_0=20\%$, per diverse numerosità del campione e diverse ipotesi alternative H_1 .

Nel corso dell'analisi dei dati con l'indagine CAP è stata effettuata un'analisi multivariata: sono stati calcolati gli odds ratio ed i loro limiti di confidenza al 95% e le variabili che hanno mostrato associazioni di potenziale interesse sono state incluse in 2 modelli di regressione logistica al fine di controllare l'effetto di possibili confondenti. Per la costruzione dei modelli sono state prese in considerazione 2 variabili dipendenti: il livello di conoscenza delle donne espresso sinteticamente attraverso lo *score di conoscenza* (definita "alta" per valori dello $score \geq 7$ e "bassa" per valori < 7) e il desiderio delle intervistate di vaccinarsi contro l'HPV ("sì" vs. "non so/ho bisogno di ulteriori informazioni per decidere"). Il primo modello ha utilizzato le seguenti variabili indipendenti: l'età della donna, la residenza, l'istruzione, lo *score di prevenzione*, la parità, il desiderio di vaccinarsi contro l'HPV, l'età al primo rapporto sessuale, il numero di partner, l'utilizzo di anticoncezionali, l'uso del profilattico, l'aver fatto precedenti Pap-test e la nazionalità. Le variabili indipendenti inserite nel secondo modello sono: l'età della donna, l'istruzione, lo score di prevenzione, la parità, l'età al primo rapporto sessuale, il numero di partner, l'uso del profilattico, l'aver fatto precedenti Pap-test, la residenza e la nazionalità.

Anche per lo studio di prevalenza e di fattibilità dell'offerta della vaccinazione, saranno sviluppati modelli multivariati per confermare i risultati ottenuti attraverso l'analisi univariata.

3. Risultati del progetto PreGio

3.1 Partecipazione al progetto e attività effettuate

La fase di arruolamento delle donne (colloquio informativo, indagine CAP, Pap-test/test HC2 e prima dose di vaccino) ha avuto inizio nel febbraio 2008 ed è stata completata in aprile 2009 in tutte le ASL partecipanti.

Complessivamente sono state invitate 2528 donne, di cui 239 sono risultate non arruolabili per mancato rispetto dei criteri di inclusione: 57 donne (24%) sono state escluse perché in gravidanza, 45 (19%) perché non rientravano nella fascia di età considerata; 13 (5%) perché non avevano padronanza della lingua italiana e 124 (52%) per altri motivi. Di queste 124, la maggior parte (94) sono state escluse perché residenti o domiciliate altrove, 8 per motivi di salute, 2 perché suore; per 20 donne il motivo di esclusione non è noto.

Delle 2289 arruolabili, 290 donne (13%) sono risultate irreperibili (range tra ASL 2-38%) e 663 (29%) hanno rifiutato di partecipare allo studio (range 13-47%).

Di queste 663 donne, 403 (61%) hanno rifiutato di partecipare per non interesse allo studio, 164 (25%) per problemi organizzativi e 96 (15%) per altri motivi (parere contrario della famiglia o di personale sanitario, paura/disagio, motivi di salute, virgo, recente pap-test, positività per HPV).

In totale, quindi, hanno partecipato a PreGio 1336 donne, cioè il 58% del campione con un ampio range tra le ASL partecipanti (34-84%) (Tabella 3.1).

Le tabelle 3.1, 3.2 e 3.3 riportano le donne invitate, arruolabili, irreperibili, donne che hanno rifiutato e partecipanti al progetto per l'intero campione, gruppo CAP (gruppi 2 e 4) e gruppo Vaccino (gruppi 3 e 4) rispettivamente.

Tabella 3.1: Donne arruolabili, donne irreperibili, donne che hanno rifiutato e donne che hanno partecipato al progetto, per ASL.

ASL	Donne invitate n	Donne arruolabili n	Donne irreperibili n (%)*	Donne che hanno rifiutato n (%)*	Donne partecipanti al progetto n (%)*
Avezzano Sulmona	254	226	20 (8,8)	56 (24,8)	150 (66,4)
Bologna	234	205	23 (11,2)	48 (23,4)	134 (65,4)
Firenze	201	196	19 (9,7)	61 (31,1)	116 (59,2)
Imola	246	212	22 (10,4)	27 (12,7)	163 (76,9)
Ivrea	238	210	0	98 (46,7)	112 (55,3)
Napoli	416	392	103 (26,3)	157 (40,1)	132 (33,7)
Pescara	216	196	0	86 (43,9)	110 (56,1)
Teramo	240	211	5 (2,4)	53 (25,1)	154 (73,0)
Torino	261	249	95 (38,2)	49 (19,7)	104 (41,8)
Viterbo	222	192	3 (1,6)	28 (14,6)	161 (83,9)
Totale	2528	2289	290 (12,7)	663 (29,0)	1336 (58,4)

*Il denominatore del tasso di partecipazione al progetto è rappresentato dalle donne arruolabili

Tabella 3.2: Gruppo Vaccino (gruppi 3 e 4). Donne arruolabili, donne irreperibili, donne che hanno rifiutato e donne che hanno partecipato al progetto, per ASL.

ASL	Donne invitate n	Donne arruolabili n	Donne irreperibili n (%)*	Donne che hanno rifiutato n (%)*	Donne partecipanti al progetto n (%)*
Avezzano Sulmona	122	112	7 (6,2)	25 (22,3)	80 (71,4)
Bologna	121	103	10 (9,7)	16 (15,5)	77 (74,8)
Firenze	100	97	4 (4,1)	31 (32,0)	62 (63,9)
Imola	125	112	10 (8,9)	16 (14,3)	86 (76,8)
Ivrea	119	108	0	41 (38,0)	67 (62,0)
Napoli	210	197	49 (24,9)	94 (47,7)	54 (27,4)
Pescara	113	103	0	39 (37,9)	64 (62,1)
Teramo	120	105	2 (1,9)	20 (19,0)	83 (79,0)
Torino	128	122	43 (35,2)	20 (16,4)	59 (48,4)
Viterbo	115	100	2 (0,02)	12 (12,0)	86 (86,0)
Totale	1273	1159	127 (11,0)	314 (27,1)	718 (61,9)

*Il denominatore del tasso di partecipazione al progetto è rappresentato dalle donne arruolabili del gruppo Vaccino

Tabella 3.3: Gruppo CAP (gruppi 2 e 4). Donne arruolabili, donne irreperibili, donne che hanno rifiutato e donne che hanno partecipato al progetto, per ASL.

ASL	Donne invitate n	Donne arruolabili n	Donne irreperibili n (%)*	Donne che hanno rifiutato n (%)*	Donne partecipanti al progetto n (%)*
Avezzano Sulmona	129	114	13 (11,4)	29 (25,4)	72 (63,2)
Bologna	119	104	12 (11,5)	23 (22,1)	69 (66,3)
Firenze	101	98	13 (13,3)	26 (26,5)	59 (60,2)
Imola	122	105	16 (15,2)	13 (12,4)	76 (72,4)
Ivrea	120	107	0	44 (41,1)	63 (58,9)
Napoli	213	203	46 (22,7)	89 (43,8)	68 (33,5)
Pescara	112	103	0	43 (41,7)	60 (58,3)
Teramo	118	101	2 (1,9)	26 (25,7)	73 (72,3)
Torino	129	126	45 (35,7)	28 (22,2)	53 (42,1)
Viterbo	112	94	1 (1,1)	14 (14,9)	79 (84,0)
Totale	1275	1155	148 (12,8)	335 (29,0)	672 (58,2)

*Il denominatore del tasso di partecipazione al progetto è rappresentato dalle donne arruolabili del Gruppo CAP

Relativamente alle singole attività, sono stati effettuati complessivamente 1102 prelievi cervicali per Pap-test/test HC2, 667 donne sono state intervistate per l'indagine CAP e 580 donne hanno ricevuto la prima dose di vaccino (tabella 3.4). Come riportato in tabella, un'ampia variabilità tra ASL è emersa anche per quanto riguarda le singole attività.

Tabella 3.4: Proporzione di donne che hanno accettato le diverse attività (indagine CAP, prelievo cervicale e vaccinazione, per ASL.

ASL	Indagine CAP* n (%)	Prelievo cervicale** n (%)	Vaccinazione*** n (%)
Avezzano Sulmona	72 (63,2)	99 (50,3)	64 (57,1)
Bologna	69 (66,3)	120 (62,2)	69 (67,0)
Firenze	56 (57,1)	97 (52,7)	42 (43,3)
Imola	76 (72,4)	143 (73,0)	81 (72,3)
Ivrea	62 (57,9)	97 (47,8)	57 (52,8)
Napoli	69 (34,0)	87 (23,9)	45 (22,8)
Pescara	56 (54,4)	95 (51,4)	51 (49,5)
Teramo	75 (74,3)	140 (69,0)	63 (60,0)
Torino	53 (42,1)	86 (36,0)	45 (36,9)
Viterbo	79 (84,0)	138 (80,7)	63 (63,0)
Totale	667 (57,7)	1102 (51,6)	580 (50,0)

*Il denominatore è rappresentato dalle donne arruolabili del gruppo CAP (Gruppi 2 e 4)

**Il denominatore è rappresentato dalle donne arruolabili dell'intero campione a cui sono state sottratte le virgo (Gruppi 1-4)

***Il numeratore è rappresentato dal numero di prime dosi somministrate e il denominatore dal numero delle arruolabili del gruppo Vaccino (Gruppi 3 e 4)

Caratteristiche socio-demografiche del campione

La tabella 3.5 mostra le principali caratteristiche socio-demografiche delle donne che hanno aderito al progetto e delle donne che hanno rifiutato di partecipare.

Il 56% delle partecipanti hanno tra 18 e 24 anni; relativamente all'area geografica il 38% risiede al Nord, il 21% al Centro e il 41% al Sud.

Il 90% delle partecipanti è nubile, il 77% vive in famiglia con i genitori, il 44% studia, l'80% ha un livello di istruzione alto (licenza media superiore o laurea), il 94% è di nazionalità italiana.

Le caratteristiche socio-demografiche delle partecipanti non differiscono da quelle delle arruolabili (dati non mostrati); va però tenuto in considerazione che non è stato possibile raccogliere tali informazioni per l'intero campione arruolabile (irreperibili e parte dei rifiuti).

Sono state, inoltre, confrontate le caratteristiche delle partecipanti con le caratteristiche delle donne che hanno rifiutato di partecipare a PreGio (tabella 3.5).

La proporzione di donne partecipanti è risultata lievemente superiore nel gruppo a cui è stato offerto il vaccino (gruppi 3 e 4) rispetto al gruppo a cui il vaccino non è stato proposto (gruppi 1 e 2) (54% vs 46%, $p=0,007$).

La proporzione di donne residenti nel Sud Italia è risultata maggiore tra le donne che hanno rifiutato di partecipare al progetto rispetto al gruppo delle partecipanti (53 vs 41%, $p=0,000$).

Nello specifico le tre ASL che hanno registrato una proporzione maggiore di rifiuti (superiore al 40%) sono Ivrea, Pescara e Napoli con una percentuale di rifiuti del 47, 44 e 40% rispettivamente.

Relativamente alle altre caratteristiche socio-demografiche, i due gruppi (donne che hanno rifiutato e partecipanti) non differiscono per età, nazionalità, stato civile e occupazione. Differenze sono emerse per due parametri: a) la proporzione di donne con titolo di studio basso è risultata lievemente maggiore tra le donne che hanno rifiutato rispetto alle partecipanti (25 vs 20%, $p=0,019$); b) la proporzione di donne che vive con i genitori è risultata lievemente maggiore tra le donne che hanno rifiutato rispetto alle partecipanti (86 vs 77%, $p=0,000$).

Tabella 3.5: Caratteristiche delle donne che hanno rifiutato di partecipare al progetto e delle donne partecipanti.

Caratteristiche socio-demografiche	Rifiuti n (%)*	Partecipanti n (%)*	p
18-24 anni	398(60,3)	747(55,9)	0,080
25-26 anni	265(40,0)	589(44,1)	
Nord	222(33,5)	513(38,4)	0,000
Centro	89(13,4)	277(20,7)	
Sud	352(53,1)	546(40,9)	
Italiana	556(96,0)	1255(94,1)	0,091
Non italiana	23(4,0)	78(5,9)	
licenza elementare/media	126(25,5)	271(20,4)	0,019
diploma/laurea	368(74,5)	1058(79,6)	
nubili	456(91,9)	1202(90,4)	0,526
coniugate	38(7,7)	124(9,3)	
separate/divorziate	2(0,4)	4(0,3)	
studentesse	206(42,3)	586(44,3)	0,141
occupate	201(41,3)	483(36,5)	
in cerca di occupazione, casalinghe, altro	80(16,4)	254(19,2)	
vive con i genitori	374(86,2)	1029(77,5)	0,000
vive con il partner/fidanzato	36(8,3)	200(15,1)	
vive sola, amici/colleghi, altro	24(5,5)	99(7,4)	
Gruppo Non vaccino (1 e 2)	349(52,6)	618(46,3)	0,007
Gruppo Vaccino (3 e 4)	314(47,4)	718(53,7)	

*in parentesi è riportata la percentuale di colonna per ogni variabile considerata.

3.2 Prevalenza delle infezioni da tipi oncogeni di papillomavirus

Tra le donne invitate a partecipare a PreGio, 1102 donne hanno acconsentito ad effettuare il prelievo per Pap test/test HC2 e 1099 campioni sono pervenuti presso il laboratorio di riferimento.

Il 21,4% (235 donne) delle 1099 donne sono residenti nel Centro Italia, il 40,6% (446) nel Nord Italia e il 38% (418) nel Sud Italia. In base alla fascia di età le donne arruolate sono risultate appartenenti nel 54,4% (598) alla fascia 18-24 anni e il restante 45,6% (501) alla fascia 25-26 anni (tabella 3.6).

Il 94% sono italiane. L'89% delle donne sono nubili e il 75% vive in famiglia con i genitori; il 10% sono coniugate e il 17% convivono con il proprio partner. L'80% ha un livello di istruzione alto (licenza media superiore o laurea); il 42% studia e il 38% ha un'occupazione.

Per quanto attiene alla storia sessuale e riproduttiva delle intervistate: il 90% non ha ancora avuto figli; l'età media del primo rapporto sessuale è di 17,5 anni $\pm 0,65$ (ES); il 35% ha avuto un solo partner sessuale nel corso della sua vita, il 51% da 2 a 4 partner e il 14% cinque o più; l'88% delle donne riferisce di aver avuto un solo partner negli ultimi 6 mesi; il 38,5% ha effettuato precedenti pap-test a scopo preventivo.

Tabella 3.6: caratteristiche socio-demografiche e storia sessuale e riproduttiva delle donne per cui è stato prelevato e analizzato il campione cervicale per Pap test e test HC2.

Caratteristiche socio-demografiche	n(%)*
18-24 anni	598(54,4)
25-26 anni	501(45,6)
Nord	446(40,6)
Centro	235(21,4)
Sud	418(38,0)
nazionalità italiana	1024(93,7)
nazionalità non italiana	69(6,3)
licenza elementare/media inferiore	216(19,8)
diploma media superiore/laurea	875(80,2)
studentesse	456(42,0)
occupate	415(38,3)
in cerca di occupazione, casalinga, altro	214(19,7)
nubili	975(89,3)
coniugate	113(10,3)
separate/divorziate	4(0,4)
vive con il partner	185(17,0)
vive con i genitori	814(74,7)
Sola, amici/colleghi, altro	91(8,3)
Vita sessuale	
età primo rapporto (anni±ES)	17,49±0,65
nella sua vita ha avuto 0 partner	2(0,18)
nella sua vita ha avuto 1 partner	379(34,5)
nella sua vita ha avuto 2 - 4 partner	561(51,1)
nella sua vita ha avuto ≥ 5 partner	156(14,2)
negli ultimi 6 mesi ha avuto 0 partner	69(6,3)
negli ultimi 6 mesi ha avuto 1 partner	967(88,1)
negli ultimi 6 mesi ha avuto ≥2 partner	62(5,6)
nessun figlio	991(90,3)
uno o più figli	107(9,7)
età primo parto (anni±ES)	21,7±0,25
Ha utilizzato metodi contraccettivi negli ultimi 6 mesi	736(67,4)
Non ha utilizzato metodi contraccettivi negli ultimi 6 mesi	356(32,6)
Utilizzo condom negli ultimi 6 mesi	
sempre	355(32,6)
talvolta/raramente	317(29,1)
mai	417(38,3)
Ha effettuato pregressi pap-test preventivi	420(38,5)
Non ha effettuato pregressi pap-test preventivi	671(61,5)

*in parentesi è riportata la percentuale di colonna per ogni variabile considerata

Prevalenza di HPV oncogeni

Il test HC2 per tipi oncogeni a medio ed alto rischio (HPV-HR) è stato eseguito su 1094 campioni, in quanto 5 campioni non sono risultati idonei per l'esame per insufficienza di materiale.

Il test HC2 ha mostrato la presenza di infezioni ad alto e medio rischio oncogeno in 205 campioni (18,7% dei campioni analizzati).

La percentuale di positività all'HC2 non differisce tra Nord, Centro e Sud (19,3 vs 18,7 vs 18,1%, $p=0,902$) (Figura 3.1).

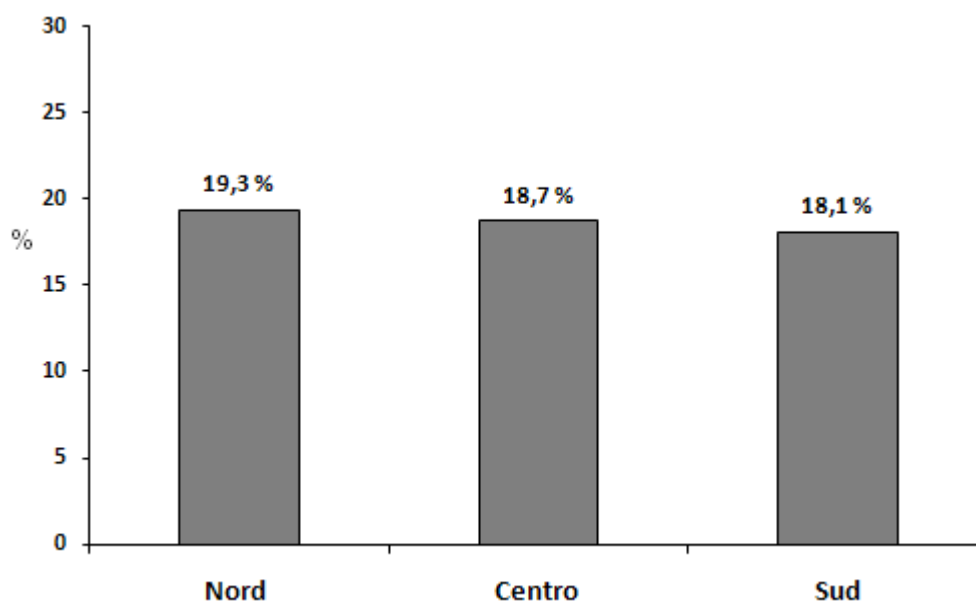


Figura 3.1: Prevalenza di tipi oncogeni di HPV per area geografica ($p=0,902$).

Anche osservando la positività al test HC2 rispetto a ciascuna ASL di appartenenza non si notano differenze statisticamente significative ($p=0,947$), anche se la prevalenza varia dal valore di 15,94 di Teramo al 24,42% di Torino.

La figura 3.2 presenta la proporzione di donne positive a HPV ad alto e medio rischio per età. La proporzione di donne HPV positive è risultata più elevata tra le donne di 21-24 anni rispetto alle altre fasce di età (18 vs 21 vs 17%). Tale differenza non è risultata comunque statisticamente significativa ($p=0,499$).

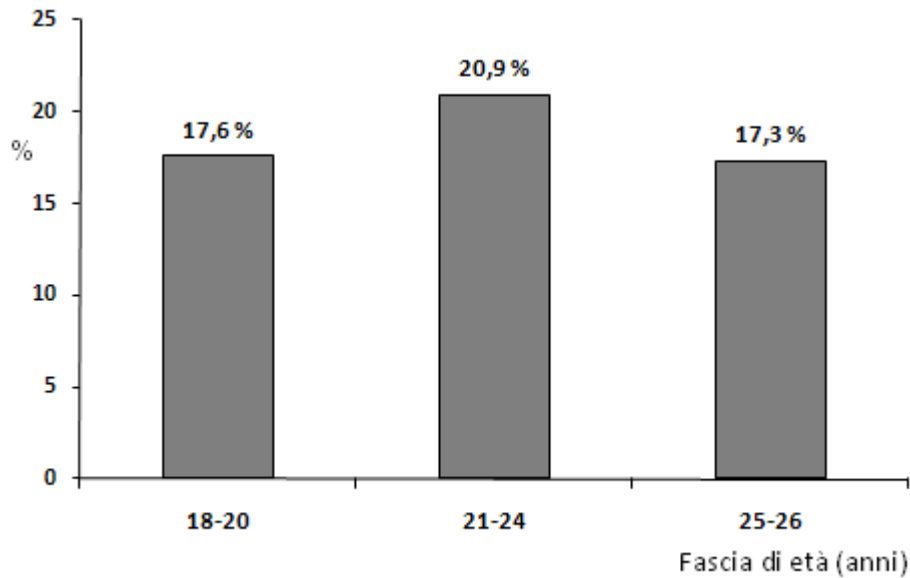


Figura 3.2: Prevalenza di tipi oncogeni di HPV per fascia di età ($p=0,499$).

La figura 3.3 riporta la prevalenza di donne di età 25-60 anni positive ad HPV ad alto rischio nello studio NTCC (Ronco, 2007), rilevata con la stessa metodica utilizzata in PreGio (Hybrid Capture 2), combinata con la prevalenza riscontrata nelle donne 18-26 dello studio PreGio. Ne risulta una curva di prevalenza dell'infezione HPV in Italia nella fascia 18-60 anni in cui, come nella maggior parte dei paesi industrializzati, la frequenza di infezione nelle ragazze giovani (18-24) risulta essere lievemente maggiore che nella fascia immediatamente successiva.

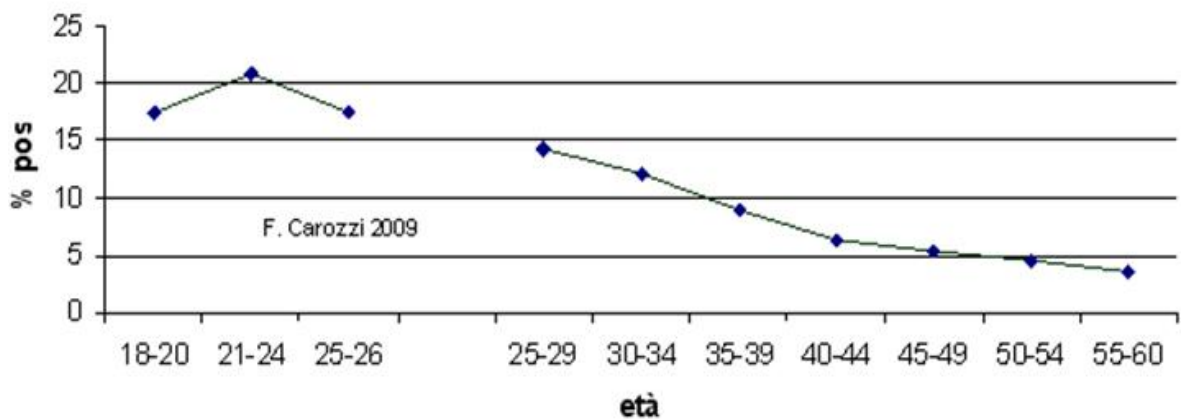


Figura 3.3: Prevalenza per HPV ad alto e medio rischio in Italia per fascia di età: risultati Studio PreGio (età 18-26) e NTCC (età 25-60).

Descrizione del campione totale e per esito del test HPV

E' stata effettuata un'analisi univariata che ha valutato l'associazione tra l'esito del test HPV con le caratteristiche socio-demografiche e la storia sessuale e riproduttiva delle partecipanti. Tale analisi ha rilevato un'associazione statisticamente significativa tra l'esito del test HPV e le seguenti variabili: stato civile, convivenza con il partner, età al primo rapporto sessuale, numero di partner nella vita e negli ultimi sei mesi, numero dei figli e uso di metodi contraccettivi negli ultimi sei mesi (tabella 3.7).

In particolare, la proporzione di donne positive per HPV ad alto rischio è risultata maggiore nelle donne nubili rispetto alle coniugate (20,2 vs 7,1, $p=0,002$); in chi non convive con il proprio partner (vive con i genitori, amici, colleghi, altro) rispetto a chi convive con il proprio marito o fidanzato (20,1 vs 11,9, $p=0,009$); in chi non ha avuto figli rispetto a chi ne ha avuti (19,7 vs 9,5, $p=0,011$); in chi ha usato metodi contraccettivi negli ultimi 6 mesi rispetto a chi non li ha usati (20,8 vs 14,6, $p=0,014$). L'età media al primo rapporto sessuale è risultata lievemente inferiore nelle donne HPV positive rispetto alle negative ($17,2\pm 0,15$ vs $17,6\pm 0,72$, $p=0,0266$). E' stato rilevato un effetto dose risposta tra la positività al test HPV e il numero di partner avuti nel corso della vita e negli ultimi 6 mesi. Questi risultati dovranno essere eventualmente confermati da un'analisi multivariata che tenga conto contemporaneamente di tutte le variabili socio-demografiche sopra descritte.

Tabella 3.7: Analisi univariata per valutare l'associazione tra esito del test HPV e le caratteristiche socio-demografiche e la storia e sessuale/riproduttiva.

Caratteristiche socio-demografiche	HPV-HR neg n (%)*	HPV-HR pos n (%)**	p
18-20 anni	150(82,4)	32(17,6)	0,499
21-24 anni	329(79,1)	87(20,9)	
25-26 anni	410(82,7)	86(17,3)	
Nord	359(80,7)	86(19,3)	0,902
Centro	191(82,3)	44(18,7)	
Sud	339(81,9)	75(18,1)	
nazionalità italiana	832(81,3)	192(18,8)	0,985
nazionalità non italiana	56(81,2)	13(18,8)	
licenza elementare/media inferiore	177(81,9)	39(18,1)	0,758
diploma media superiore/laurea	709(81,2)	166(19,0)	
studentesse	377(82,7)	79(17,3)	0,483
occupate	335(80,7)	80(19,3)	
in cerca di occupazione, casalinga, altro	169(79,0)	45(21,0)	
nubili	778(79,8)	197(20,2)	0,001
coniugate	105(92,9)	8(7,1)	
separate/divorziate	4	0	
vive con il partner/fidanzato	163(88,1)	22(11,9)	0,009
vive con i genitori, sola, amici/colleghi, altro	723(79,9)	22(20,1)	
Vita sessuale	HPV-HR neg	HPV-HR pos	p
età primo rapporto (anni±ES)	17,6±0,72	17,2±0,15	0,0266
età primo parto (anni±ES)	21,7±0,26	21,8±0,90	0,9417
nella sua vita ha avuto 0 partner	2(100)	0	0,000
nella sua vita ha avuto 1 partner	352(93,4)	25(6,6)	
nella sua vita ha avuto 2 - 4 partner	440(78,8)	118(21,1)	
nella sua vita ha avuto ≥ 5 partner	94(60,3)	62(39,7)	
negli ultimi 6 mesi ha avuto 0 partner	58(84,1)	11(15,9)	0,000
negli ultimi 6 mesi ha avuto 1 partner	792(82,33)	170(17,7)	
negli ultimi 6 mesi ha avuto ≥2 partner	38(61,3)	24(38,7)	
nessun figlio	793(80,3)	195(19,7)	0,011
uno o più figli	95(90,5)	10(9,5)	
Ha usato metodi contraccettivi ultimi 6 mesi	583(79,2)	153(20,8)	0,014
Non ha usato metodi contracc. ultimi 6 mesi	304(85,4)	52(14,6)	
Utilizzo condom negli ultimi 6 mesi			0,221
sempre	285(80,3)	70(19,7)	
talvolta/raramente	250(78,9)	67(21,1)	
mai	349(83,7)	68(16,3)	
Ha effettuato pregressi pap-test preventivi	350(83,3)	70(16,7)	0,155
Non ha effettuato pregressi pap-test preventivi	536(79,8)	135(20,1)	

*in parentesi è riportata la percentuale di riga (proporzione di donne HPV-neg per le variabili considerate).

**in parentesi è riportata la percentuale di riga (proporzione di donne HPV-pos per le variabili considerate).

Distribuzione dei tipi virali e coinfezioni

La genotipizzazione è stata eseguita su 194 dei 205 campioni positivi all'HC2, in quanto per 2 campioni il materiale non era sufficiente, 8 campioni non sono risultati tipizzabili con le sonde disponibili e 1 campione non è pervenuto al laboratorio di riferimento per la tipizzazione.

I tipi più frequenti di HPV sono risultati: HPV 16 (30,9%) e HPV 31 (19,6%), HPV 66 (12,3%) e 51 (11,3%), mentre la prevalenza di HPV 18 è pari all'8,8% (Figura 3.4).

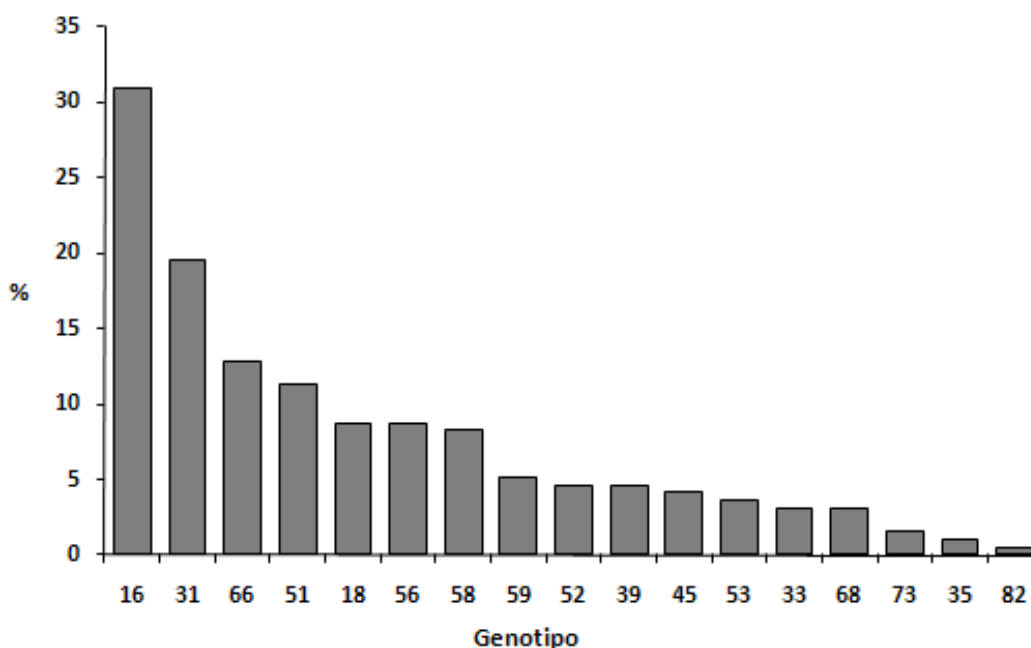


Figura 3.4: Distribuzione delle infezioni da HPV per tipo: proporzione di infezione da uno specifico tipo di HPV sul totale dei campioni positivi ad HC2.

La figura 3.5 riporta la distribuzione dei tipi di HPV per area geografica. Lo scopo della figura è puramente descrittivo non essendo la numerosità dei campioni sufficiente (78 campioni positivi al Nord, 44 al Centro e 72 al Sud) a fare inferenze sulla differenza tra aree geografiche nella distribuzione dei tipi oncogeni di HPV.

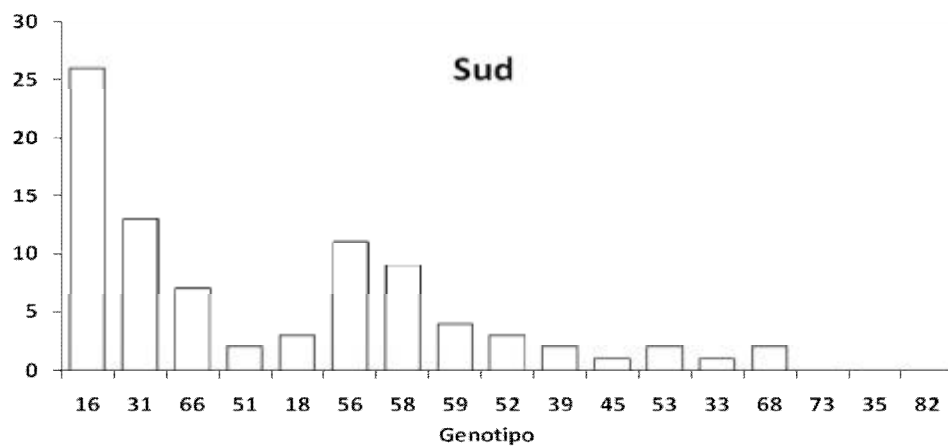
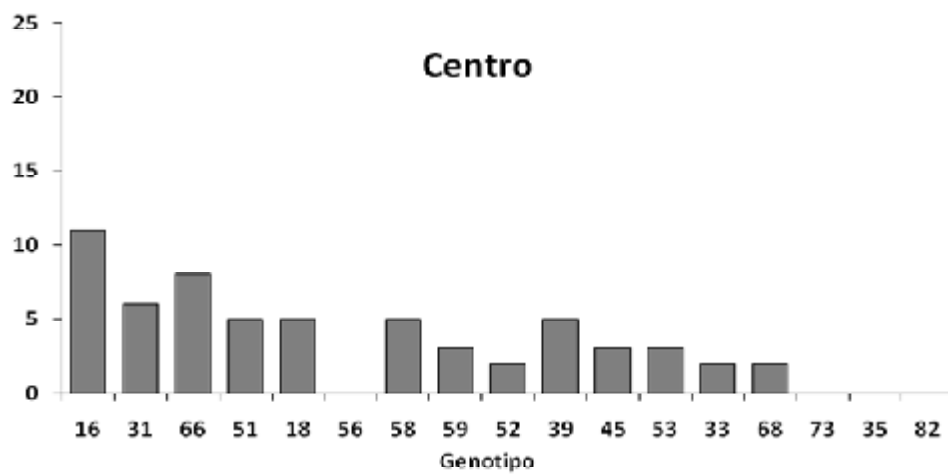
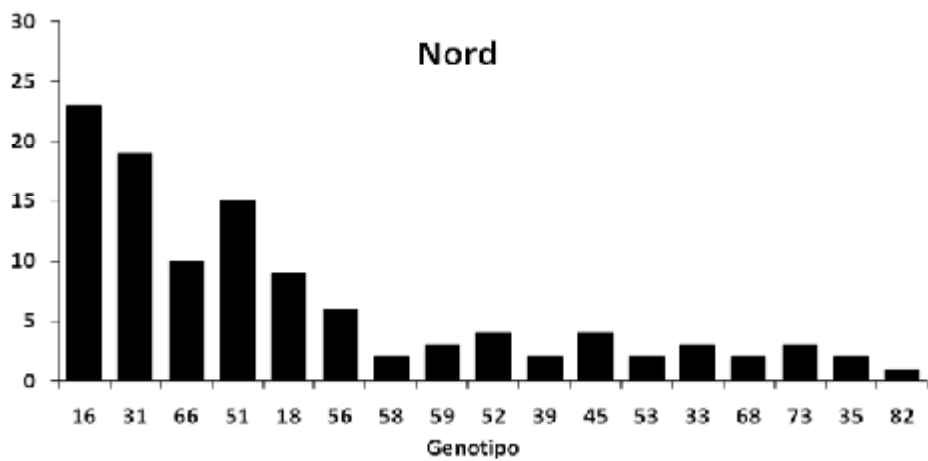


Tabella 3.5: Distribuzione dei tipi di HPV (numero) per area geografica (numero totale di campioni: 78 al Nord, 44 al Centro e 72 al Sud).

La tabella 3.8 riporta la percentuale di infezioni HPV 16/18 e dei tipi di HPV verso cui i vaccini hanno dimostrato una possibile cross-protezione.

Tabella 3.8: Percentuale di infezioni da HPV16 o HPV18 tra le infezioni rilevate.

Tipi HPV *	% sui campioni esaminati	% sui campioni HPVpositivi
HPV16 o HPV 18	6,9%	38,6%
HPV 31	3,5%	19,6%
HPV 45	0,7%	4,1%
HPV 33,52,58	2,7%	15,5%

* almeno uno di questi tipi

Il 26,8% delle donne è risultato positivo per più di un tipo ad alto rischio (42 donne per due tipi di HPV e 10 donne per 3 tipi di HPV). Le combinazioni più frequenti sono state 16-31 e 31-66 rilevate in 5 donne, 16-66 rilevata in 4 donne.

Confronto tra i risultati del Pap test e del test HC2

Il risultato del Pap-test è noto per 1098 prelievi citologici. L'83% (911 donne) dei campioni è risultato normale per lesioni maligne, il 6% (62 donne) dei campioni è risultato inadeguato e l'11% (125 donne) presentava lesioni potenzialmente preneoplastiche (62 ASCUS/AGUS/ASC-US, 53 LSIL, 6 ASC-H e 4 HSIL).

Il 52% delle donne con lesioni potenzialmente preneoplastiche è risultato positivo per HPV-HR a fronte del 15% delle donne con pap-test normale ($p=0,000$) (Figura 3.6).

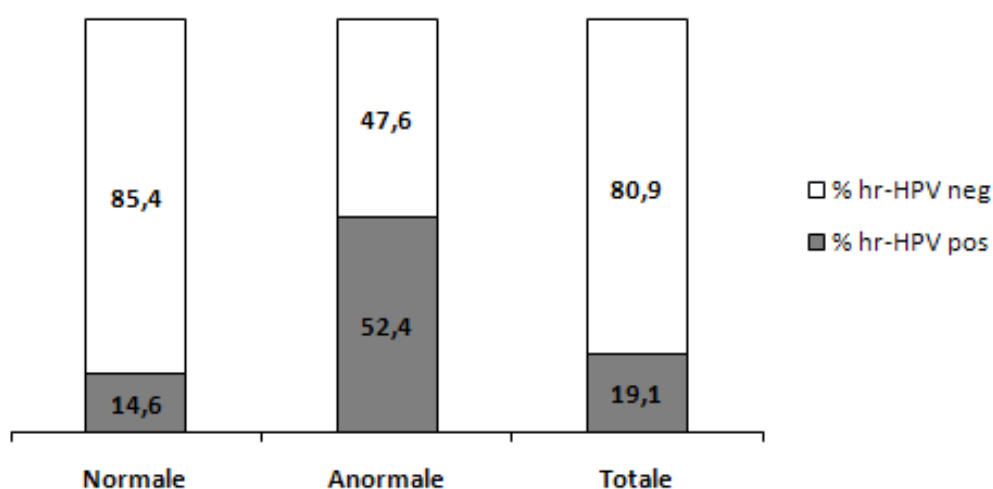


Figura 3.6: Percentuale di campioni positivi e negativi per HPV-HR, per risultato del pap-test ($p=0,000$).

3.3 Offerta della vaccinazione per l'HPV

Complessivamente la vaccinazione è stata offerta a 1273 donne, di cui 114 sono risultate non arruolabili per mancato rispetto dei criteri di inclusione. Delle 1159 donne arruolabili, 127 sono risultate irreperibili e 314 hanno rifiutato di partecipare allo studio. In totale, quindi, 718 donne del gruppo vaccino (62%) hanno accettato di partecipare al progetto (tabella 3.2).

Delle 314 donne che hanno rifiutato di partecipare al progetto, 195 (62%) hanno rifiutato perché non interessate allo studio, il 76 (24%) per problemi organizzativi e 43 (14%) per altri motivi (problemi di salute, positività per HPV, paura/disagio, parere contrario della famiglia, pregresse reazioni avverse al vaccino).

Non tutte le 718 donne che hanno partecipato allo studio hanno aderito alla vaccinazione: 138 donne infatti, pur partecipando alle altre attività previste dal progetto, non sono state vaccinate. Di queste, 64 (46%) donne hanno rifiutato la vaccinazione per disinteresse all'offerta del vaccino, 11 (8%) per problemi organizzativi, 9 (7%) per controindicazioni al vaccino e 54 (39%) per altri motivi. Dodici donne hanno dichiarato di essere state sconsigliate da personale sanitario; altre motivazioni sono state: problemi di salute, parere contrario della famiglia, positività per HPV, timore di eventi avversi.

Complessivamente, quindi, sono state vaccinate 580 donne, cioè il 50% del campione, con un'ampia variabilità tra le ASL (23-72%) (Tabella 3.4).

Delle 580 donne vaccinate, il 59,5% (345 donne) apparteneva alla fascia di età 18-24 anni e il 40,5% (235) alla fascia 25-26; il 43,45% (252) risiedeva al Nord, il 38,45 (223) al Sud e il 18,10% (105) al Centro Italia.

Come mostrato in tabella 3.10, il tasso di adesione alla vaccinazione è risultato maggiore nelle donne di 18-24 anni (53%, 345 vaccinate su 654 arruolabili) rispetto alle donne più grandi (46%, 235/505) ed è emerso un gradiente Nord-Sud: 57% (252/445) al Nord, 53% al Centro (105/197) e 43% al Sud (223/517).

Compliance alla vaccinazione

Complessivamente il 93% (range 80-99) dei cicli vaccinali è stato completato (542/580) (Tabella 3.9). Delle 36 donne che hanno interrotto il ciclo vaccinale (16 dopo la prima dose e 22 dopo la seconda dose), è stato possibile rilevare il motivo dell'interruzione per 23 donne. Di queste, 11 donne non hanno completato il ciclo vaccinale per intercorsa gravidanza; 7 per trasferimento, temporaneo o permanente, in altra sede; 2 per sopraggiunti motivi di salute; soltanto tre donne non hanno completato la serie vaccinale

per una reazione avversa al vaccino (reazione locale durata oltre 30 giorni; febbre elevata; episodio ipotensivo).

Tabella 3.9: Compliance alla vaccinazione, per ASL.

ASL	Donne che hanno ricevuto la prima dose n	Donne che hanno ricevuto la seconda dose n	Donne che hanno ricevuto la terza dose n	Donne che hanno completato il ciclo vaccinale %
Avezzano Sulmona	64	62	59	92,2
Bologna	69	69	68	98,6
Firenze	42	39	38	90,5
Imola	81	81	78	96,3
Ivrea	57	53	51	89,5
Napoli	45	38	36	80,0
Pescara	51	50	49	96,1
Teramo	63	61	59	93,7
Torino	45	43	43	95,6
Viterbo	63	62	61	96,8
Totale	580	558	542	93,4

Confronto tra donne vaccinate e donne non vaccinate

Il gruppo di donne vaccinate è stato confrontato con il gruppo di donne non vaccinate (donne che hanno rifiutato di partecipare allo studio, donne che hanno partecipato allo studio ma hanno rifiutato la vaccinazione e irreperibili) e sono state valutate le seguenti variabili socio-demografiche: fascia di età, area geografica di residenza/domicilio, nazionalità, titolo di studio, occupazione, stato civile e convivenza con il partner (tabella 3.10).

La proporzione di donne vaccinate è risultata maggiore nelle donne residenti/domiciliate al Centro e al Nord rispetto al Sud (56,6 vs 53,3 vs 43,1%, $p < 0,001$), nelle ragazze più giovani rispetto a quelle di 25-26 anni (52,7 vs 46,5, $p = 0,036$); nelle ragazze con titolo di studio più elevato (diploma di scuola media superiore o laurea) rispetto a quelle con licenza elementare o media (63,0 vs 53,4, $p = 0,010$); nelle donne nubili rispetto alle sposate (62,3 vs 48,4%, $p = 0,006$); nelle studentesse (67,1% vs 59,5 vs 52,2%, $p = 0,001$). Questi risultati dovranno essere eventualmente confermati da un'analisi multivariata che tenga conto contemporaneamente di tutte le variabili socio-demografiche sopra descritte.

Tabella 3.10: Analisi univariata per valutare l'associazione tra proporzione di donne vaccinate e caratteristiche socio-demografiche.

Caratteristiche socio-demografiche	Non Vaccinate n(%) [*]	Vaccinate n(%) ^{**}	p
18-24 anni	309(47,2)	345(52,7)	0,036
25-26 anni	270(53,5)	235(46,5)	
Nord	193(43,4)	252(56,6)	0,000
Centro	92(46,7)	105(53,3)	
Sud	294(56,9)	223(43,1)	
nazionalità italiana	409(42,9)	545(57,1)	0,624
nazionalità non italiana	29(46,0)	34(54,0)	
licenza elementare/media inferiore	104(46,6)	119(53,4)	0,010
diploma media superiore/laurea	269(37,0)	458(63,0)	
studentesse	131(32,9)	267(67,1)	0,001
occupate	147(40,8)	213(59,2)	
in cerca di occupazione,casalinga,altro	88(47,8)	96(52,2)	
nubili	322(37,7)	533(62,3)	0,002
coniugate	48(51,6)	45(48,4)	
separate/divorziate	2(0,5)	0	
vive con il partner/fidanzato	52(38,8)	82(61,2)	0,685
vive con genitori,sola,amici/colleggi,altro	291(37,0)	496(63,0)	

^{*}in parentesi è riportata la percentuale di riga (proporzione di donne non vaccinate per le variabili considerate).

^{**}in parentesi è riportata la percentuale di riga (proporzione di donne vaccinate per le variabili considerate).

Reazioni avverse al vaccino

Il diario bisettimanale per la segnalazione delle reazioni avverse è stato riconsegnato dal 98% delle donne dopo la somministrazione della prima dose di vaccino, dal 97% dopo la seconda dose, dal 93% dopo la terza dose.

Delle 570 donne che hanno riconsegnato il diario dopo la prima dose, il 39% ha riportato almeno un sintomo/condizione tra quelli indicati nel diario (febbre e uso di farmaci antifebbrili, reazioni locali, ricorso al proprio medico) nei 15 giorni successivi alla somministrazione della prima dose di vaccino. Nella maggior parte dei casi si trattava di reazioni avverse localizzate nel sito di iniezione del vaccino; infatti il 36% delle donne ha riportato almeno una reazione locale, il 6% ha riportato un rialzo della temperatura corporea e il 2% è stato visitato dal medico nei 15 giorni dopo la prima dose. Come riportato in figura 3.7, il quadro è sovrapponibile anche per la seconda e terza dose. La figura mostra un trend decrescente dalla prima alla terza dose in termini di reazioni avverse segnalate, sebbene non sia statisticamente significativa la differenza nella percentuale di donne che ha registrato eventi avversi per dose di vaccino.

Delle 37, 17 e 15 donne che hanno riportato febbre entro i 15 giorni successivi alla prima, seconda e terza dose rispettivamente, 27 (73%), 2 (88%) e 3 (80%) hanno registrato nel diario una temperatura corporea esterna inferiore a 39°C.

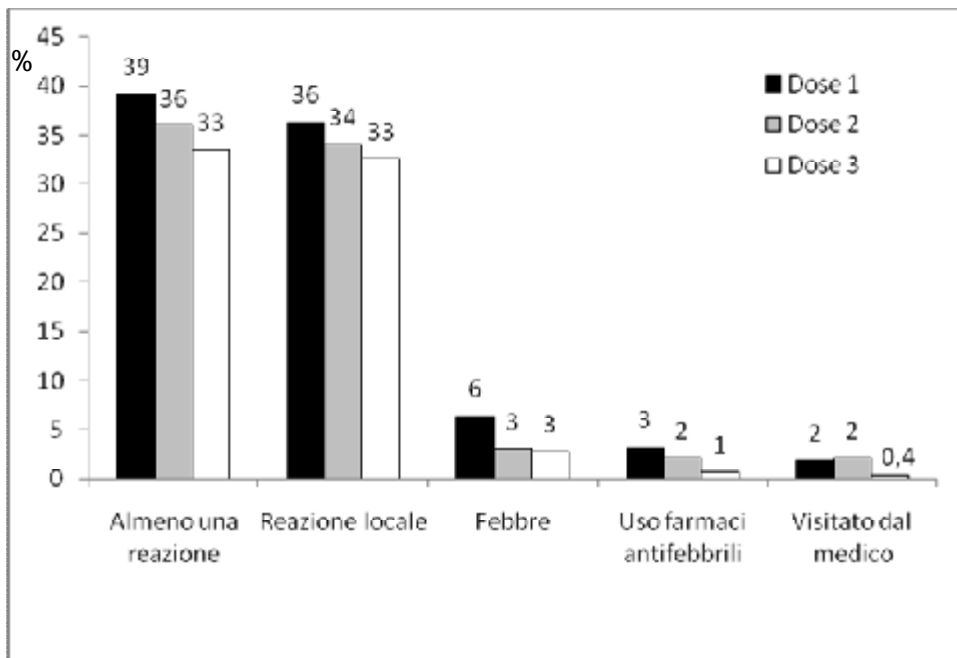


Figura 3.7: Proporzioni di donne che ha riferito eventi avversi nei 15 giorni successivi alla somministrazione del vaccino (almeno una reazione avversa, almeno una reazione locale, rialzo termico, ricorso a farmaci antifebbrili, ricorso al medico), per dose.

La reazione locale più frequentemente segnalata è stata il dolore. Infatti il 33% delle donne ha riportato dolore nel sito di iniezione entro i 15 giorni successivi alla somministrazione della prima dose di vaccino, il 7% ha segnalato prurito, il 7% gonfiore e il 5% rossore locale. I dettagli per la seconda e terza dose sono riportati in figura 3.8. Nella maggior parte dei casi le reazioni locali sono state di lieve entità (figura 3.9): lieve intensità per il dolore e il prurito e piccola estensione per il gonfiore e rossore.

In oltre il 75% delle donne i sintomi si sono risolti entro i primi 4 giorni dalla somministrazione del vaccino.

Tra i sintomi riportati dalle donne nello spazio aperto del diario, i più frequenti sono stati nausea, spossatezza e cefalea. Nessun evento avverso grave è stato registrato.

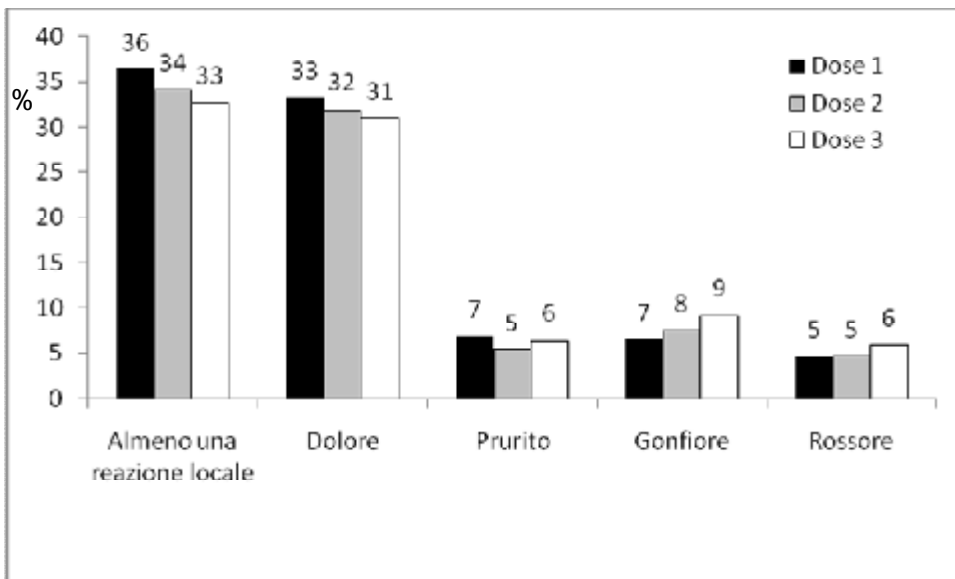


Figura 3.8: Proporzioni di donne che ha riferito eventi avversi sul sito di iniezione nei 15 giorni successivi alla somministrazione del vaccino (almeno una reazione locale, dolore, prurito, gonfiore, rossore), per dose.

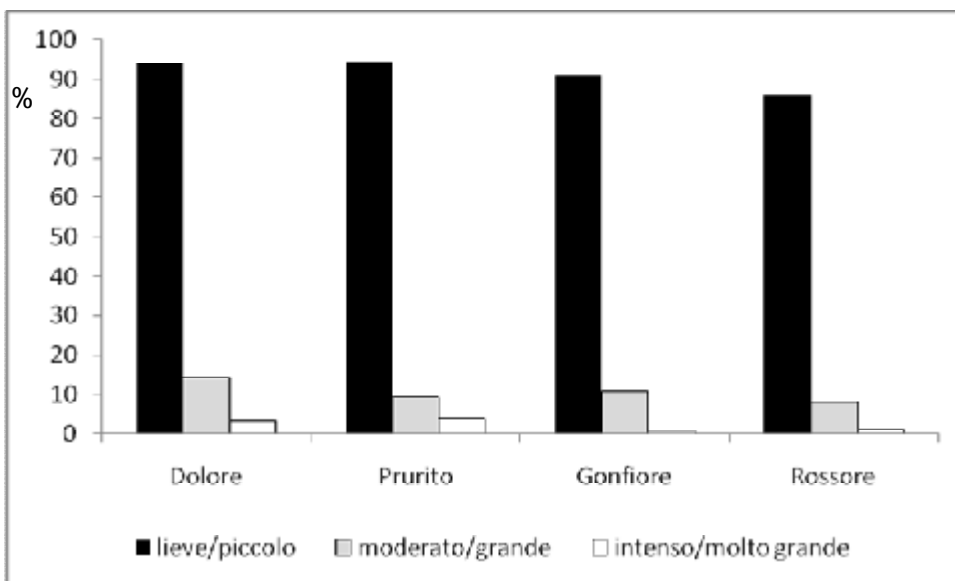


Figura 3.9: Proporzioni di donne che ha riferito eventi avversi locali (dolore/prurito/gonfiore/rossore) di una specifica entità (lieve/ moderato/intenso per dolore e prurito; piccolo/grande/molto grande/esteso per gonfiore e rossore) sul totale delle donne che hanno riferito eventi avversi locali nei 15 giorni successivi alla somministrazione del vaccino. Il calcolo è stato effettuato sul totale delle dosi somministrate.

3.4 Indagine CAP

Delle 1275 donne invitate a partecipare all'indagine, 120 (9%) sono risultate non arruolabili per mancato rispetto dei criteri di inclusione. Delle 1155 arruolabili, 148 (13%) non sono risultate rintracciabili neppure dopo le due visite domiciliari previste dal protocollo e 335 (29%) hanno rifiutato di partecipare allo studio. In totale, quindi, 672 (58%) donne hanno partecipato al progetto (tabella 3.3).

Di queste, sono state intervistate un totale di 667 donne. Non sono state rilevate differenze nella distribuzione per età tra le donne che hanno partecipato e quelle che hanno rifiutato l'intervista.

Le caratteristiche del campione

La tabella 3.11 mostra le principali caratteristiche socio-demografiche del campione. Circa il 90% delle intervistate sono nubili e circa il 75% vive in famiglia con i genitori e ha un livello di istruzione alto (licenza media superiore o laurea). Per quanto attiene alla storia sessuale e riproduttiva delle intervistate: l'89% non ha ancora avuto figli; l'86% riferisce di essere sessualmente attivo e l'89% di queste riferisce di aver avuto un solo partner negli ultimi 6 mesi. Per quanto riguarda l'uso dei metodi contraccettivi negli ultimi 6 mesi: il 14% riferisce di non aver usato alcun metodo, il 13% anticoncezionali a bassa efficacia (coito interrotto e/o metodi naturali), il 48% il profilattico e il 31% i contraccettivi orali o l'anello vaginale. Nello specifico il 32% delle intervistate riferisce di non aver mai utilizzato il profilattico, il 22% raramente, il 16% frequentemente ed il 30% riporta di utilizzarlo in occasione di ogni rapporto sessuale. L'età media e mediana al primo rapporto sessuale completo è risultata rispettivamente pari a 17 e 18 anni.

Per quanto riguarda le attitudini delle intervistate alle misure di prevenzione, la quasi totalità ha riferito di utilizzare sempre sia le cinture di sicurezza in auto, sia il caso in moto/motorino. Circa la metà del campione riferisce di non aver mai fumato sigarette e tra le fumatrici il 66% fuma meno di 10 sigarette al giorno.

Tabella 3.11: Caratteristiche del campione (n=667)

Caratteristiche socio-demografiche	n	%
18-20 anni	130	19
21-24 anni	251	38
25-26 anni	286	43
licenza elementare/diploma media inferiore	145	22
diploma media superiore	390	59
laurea	129	19
studentesse	288	44
occupate	279	42
in cerca di occupazione	63	9
casalinga	34	5
nubili	591	89
coniugate	72	11
separate/divorziate	1	0,1
vive con i genitori	499	75
vive con il partner	104	16
vive sola	31	5
vive con amici/colleghi	26	4
Vita sessuale		
ha avuto rapporti sessuali completi	573	86
attualmente ha una relazione affettiva stabile	471	74
nella sua vita ha avuto 1 partner	205	36
nella sua vita ha avuto 2 - 4 partner	284	50
nella sua vita ha avuto ≥ 5 partner	84	15
negli ultimi 6 mesi ha avuto 0 partner	38	7
negli ultimi 6 mesi ha avuto 1 partner	507	89
negli ultimi 6 mesi ha avuto 2 - 4 partner	26	5
negli ultimi 6 mesi ha avuto ≥ 5 partner	1	0,2
non ha figli	508	89
ha 1 figlio	43	7
ha ≥ 2 figli	22	4
non ha mai praticato IVG	253	84
ha praticato 1 IVG	44	15
ha praticato ≥ 2 IVG	4	1

Le conoscenze circa la prevenzione del carcinoma della cervice

Prima di essere intervistato, il 92% delle donne aveva sentito parlare di Pap-test, l'83% di tumore del collo dell'utero, il 59% di HPV ed il 52% di vaccino contro l'HPV. La tabella 3.12 descrive le fonti di informazione su questi argomenti riportate dalle intervistate. Gli amici e i media rappresentano quelle citate più frequentemente anche se, rispetto alle informazioni

relative al vaccino, la quasi totalità delle donne riferisce che desidererebbero ricevere informazioni dai professionisti sanitari citando nel 55% dei casi il ginecologo e nel 49% il medico di medicina generale.

Tabella 3.12: Le fonti d'informazione su Pap-test, HPV e vaccino (%)

	Pap-test	HPV	Vaccino	
			Vissuto	Atteso
Amici/parenti	60	27	20	4
Riviste/quotidiani/TV	11	23	28	5
Ginecologo	31	13	8	55
Medico di famiglia	12	8	8	49
Consultorio familiare	3	3	3	16
Servizio vaccinale ASL	-	-	-	12
Farmacista	-	-	-	1
Internet	2	5	4	5
Non so, non ricordo	1	2	2	-

Le tabelle 3.13 e 3.14 riportano la percentuale di risposte corrette alle domande di conoscenza relative all'HPV, Pap-test e vaccino contro l'HPV utilizzate per costruire lo score di conoscenza descritto nel paragrafo relativo ai metodi. Circa due terzi del campione sa che l'HPV può causare il carcinoma della cervice uterina e che l'infezione da HPV è prevenibile; solo il 21% è consapevole che la maggior parte delle infezioni da HPV può regredire spontaneamente. La possibilità di prevenire il tumore del collo dell'utero grazie al Pap-test è nota al 63% del campione ma, solo il 28% ritiene che esso debba essere effettuato ogni 3 anni come raccomandato dalle linee guida nazionali, mentre la grande maggioranza ritiene che la periodicità ottimale sia quella annuale. La percentuale di intervistate consapevoli che il vaccino contro l'HPV è in grado di prevenire circa il 70% dei tumori è pari al 39%.

Tabella 3.13: Conoscenze delle intervistate sull'HPV

	%
L'HPV può provocare il carcinoma della cervice	74
Le infezioni da HPV sono prevenibili	76
L'HPV si trasmette attraverso i rapporti sessuali	65
Le infezioni da HPV sono frequenti	63
Talvolta l'infezione da HPV può durare anche anni	58
L'HPV può infettare sia l'uomo sia la donna	41
La maggior parte delle infezioni da HPV regredisce	21
L'HPV può provocare i condilomi ano-genitali	9

Tabella 3.14: Conoscenze delle intervistate su Pap-test e vaccino HPV

	%
Il Pap-test serve a prevenire il ca. della cervice	63
La protezione offerta dal Pap-test è:	
molto efficace	42
abbastanza efficace	47
Il Pap-test va eseguito ogni 3 anni	28
Il vaccino previene circa il 70% dei ca. cervice	39

*"score di conoscenza" costruito attraverso i precedenti 12 quesiti
 conoscenza bassa in caso di punteggio < 7
 conoscenza alta in caso di punteggio ≥ 7*

La tabella 3.15 mostra i risultati di un modello di regressione logistica in cui la variabile dipendente è lo score di conoscenza (alta per valori dello score ≥ 7 e bassa per valori < 7). Avere un livello di istruzione alto (OR=1,53 95%CI 0,98-2,41) e non essersi sottoposte ad un Pap-test preventivo (OR=1,40 95%CI 0,97-2,02) sono le variabili che risultano associate ad una maggiore probabilità di avere un livello di conoscenza alto circa la prevenzione primaria e secondaria del tumore della cervice uterina. Avere già avuto figli (OR=0,40 95%CI 0,22-0,74) e richiedere maggiori informazioni per decidere se vaccinarsi contro l'HPV (OR=0,38 95%CI 0,24-0,59) sono invece variabili associate a livelli di conoscenza bassa.

Tabella 3.15: Probabilità di avere uno score di conoscenza alto nella prevenzione primaria e secondaria del cervico-carcinoma - modello di regressione logistica

	OR adg	IC 95%
Istruzione bassa	1	
Istruzione alta	1,53	0,98 – 2,41
0 figli	1	
≥ 1 figli	0,40	0,22 – 0,74
Si vaccinerebbe contro l'HPV	1	
Non si vaccinerebbe	1,16	0,75 – 2,45
Non sa, vorrebbe maggiori informazioni	0,38	0,24 – 0,59
Ha fatto un Pap-test a scopo preventivo	1	
Non lo ha mai fatto	1,40	0,97 – 2,02

Altre variabili selezionate per la costruzione del modello: età, rapporti sessuali completi (OR=1,46 IC95% 0,94-2,27), numero partner, area geografica di residenza, uso del profilattico, abitudine al fumo, età al primo rapporto sessuale, metodi contraccettivi utilizzati, score di prevenzione, nazionalità (OR=1,84 IC95% 1,01-3,37).

Aspettative e attitudini riguardo le malattie a trasmissione sessuale e l'infezione da HPV

Circa il 60% del campione è molto o abbastanza preoccupato di poter contrarre un'infezione da HPV o una malattia sessualmente trasmessa (MST).

Al quesito che richiedeva di esprimere la propria percezione di rischio il 60% delle intervistate risponde di considerarsi a basso rischio o di non considerarsi affatto a rischio di infezione da HPV (Figura 3.10).

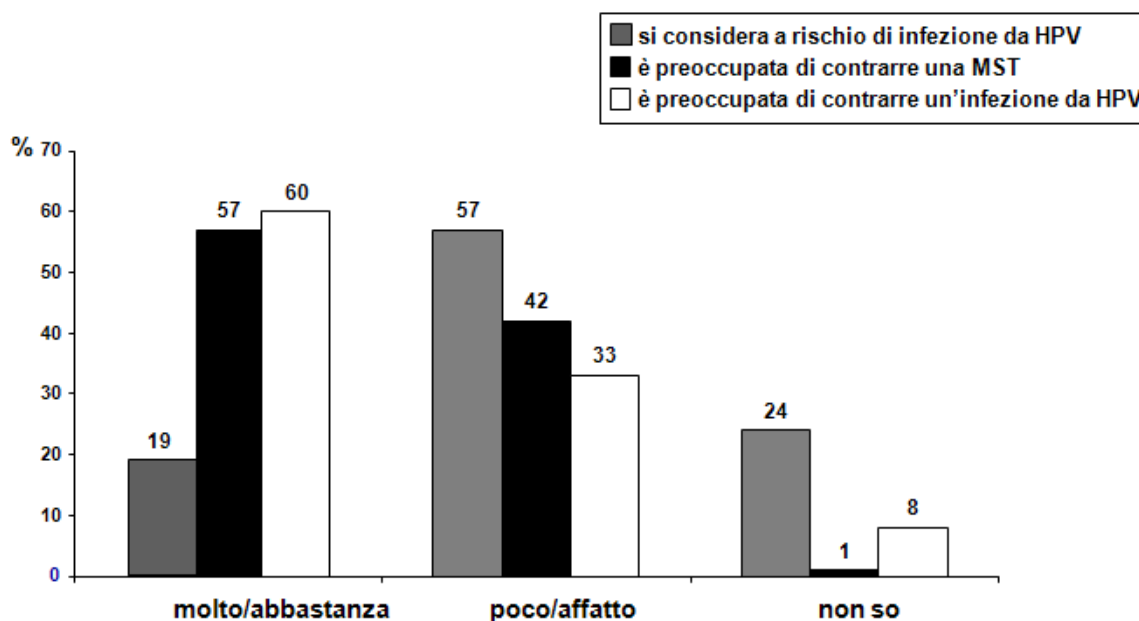


Figura 3.10: Attitudini delle intervistate nei confronti delle malattie a trasmissione sessuale e dell'infezione da HPV.

La percentuale di donne che accetterebbe di vaccinarsi contro l'HPV è pari al 73% dell'intero campione, il 21% vorrebbe ricevere maggiori informazioni per decidere ed il 6% rifiuterebbe l'offerta vaccinale (Figura 3.11).

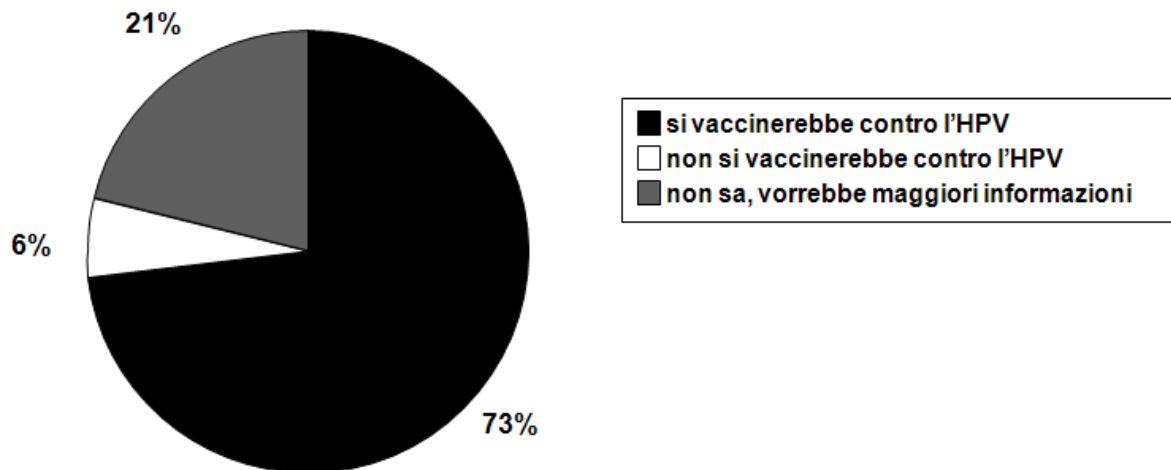


Figura 3.11: Attitudine espressa dalle intervistate verso il vaccino contro l'HPV.

Tra le variabili considerate maggiormente importanti nel processo decisionale relativo all'accettazione o meno del vaccino contro l'HPV, le intervistate citano: la possibilità di prevenire una patologia importante, il consiglio del medico (specificando che influirebbe molto/abbastanza su questa decisione nell'81% dei casi) ed il costo del vaccino (Figura 3.12).

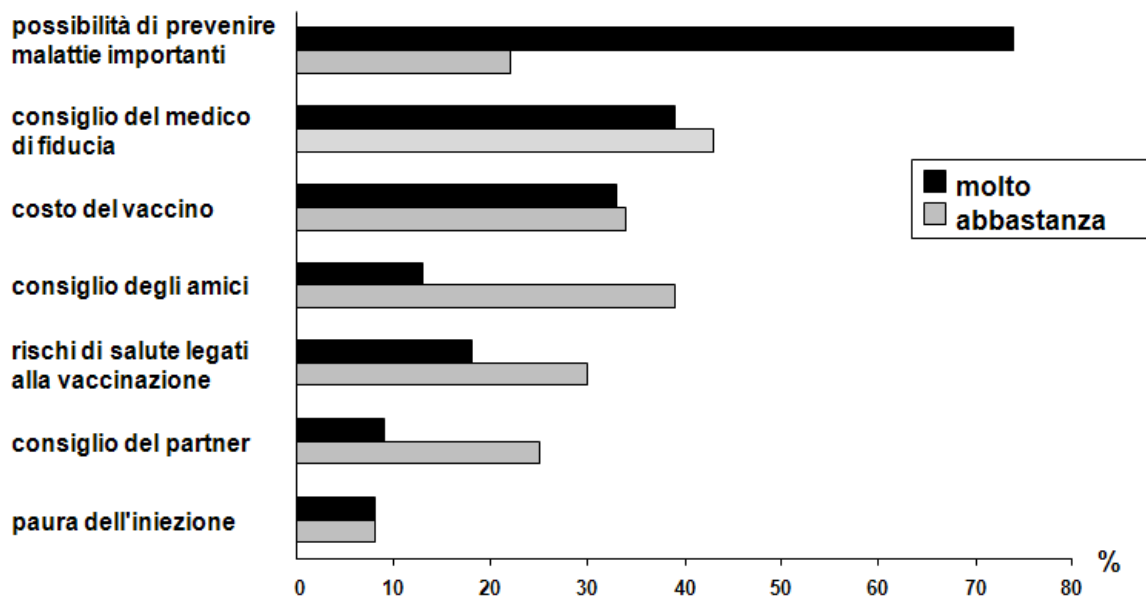


Figura 3.12: Aspetti ritenuti importanti nel decidere se vaccinarsi.

Il 91% del campione riferisce che, qualora si vaccinasse contro l'HPV, continuerebbe a sottoporsi regolarmente al Pap-test e l'82% afferma che continuerebbe ad utilizzare il profilattico in occasione dei rapporti sessuali.

La tabella 3.16 descrive un modello di regressione logistica in cui la variabile dipendente è rappresentata dall'intenzione di vaccinarsi contro l'HPV ("si" vs "non so"). Le donne con uno *score di conoscenza* alto (OR=2,95 95%CI 1,86-4,71) e quelle con 5 o più partners (OR=2,41 95%CI 1,17-4,95) hanno una maggiore probabilità di accettare l'offerta vaccinale, mentre le donne di 25-26 anni (OR=0,491 95%CI 0,32-0,76) rispetto alle più giovani e quelle che riferiscono di usare sempre o spesso il profilattico (OR=0,66 95%CI 0,43-1,01) hanno una probabilità maggiore di non accettare l'offerta vaccinale.

Tabella 3.16: Intenzione di vaccinarsi contro l'HPV - modello di regressione logistica

	OR adg	IC 95%
Score di conoscenza basso	1	
Score di conoscenza alto	2,95	1,86 – 4,71
18-24 anni	1	
25-26 anni	0,49	0,32 – 0,76
1 partner	1	
2 - 4 partner	1,97	0,75 – 3,13
≥ 5 partner	2,41	1,17 – 4,95
Usa mai/raramente il profilattico	1	
Usa sempre/spesso il profilattico	0,66	0,43 – 1,01

Altre variabili selezionate per la costruzione del modello: istruzione, rapporti sessuali completi, area geografica di residenza, abitudine al fumo, pap-test di prevenzione, età al primo rapporto sessuale, parità, score di prevenzione, nazionalità.

4. Discussione e conclusioni

La partecipazione a PreGio è risultata inferiore al 60%. La fascia di età a cui è rivolto il progetto rappresenta un target difficile da raggiungere per vari motivi. Innanzitutto le ragazze di 18-26 anni non sono abitualmente oggetto di offerta attiva di interventi di prevenzione: la chiamata allo screening per la prevenzione secondaria del cervicocarcinoma in Italia comincia oltre i 25 anni e l'ultimo accesso ai servizi vaccinali, in caso di piena aderenza al calendario vaccinale, è previsto all'età di 11-15 anni per il richiamo della vaccinazione contro difterite-tetano-pertosse. Inoltre l'alta mobilità delle ragazze in questa fascia di età, spesso domiciliate altrove per motivi di studio o lavoro, probabilmente ha contribuito al basso tasso di adesione.

Un'ampia variabilità è stata evidenziata tra le ASL, probabile espressione del diverso livello di accreditamento dei servizi territoriali agli occhi della popolazione residente. La variabilità è stata riscontrata sia nella partecipazione al progetto (34-84%), che nelle singole attività effettuate: prelievo cervicale per pap-test/test HPV (24-81%), vaccinazione (23-72%), indagine CAP (34-84%). La più bassa adesione (all'intero progetto e per ogni attività offerta) è stata registrata dalla ASL di Napoli, che ha una storia recente di programmi di screening organizzato con tassi di adesione bassi ed analoghi a quelli raggiunti in PreGio.

Vanno inoltre menzionate le difficoltà logistiche che sono emerse in alcune realtà territoriali nonché il complesso disegno dello studio che prevedeva la randomizzazione delle donne in quattro gruppi con quattro diversi percorsi nell'ambito del progetto (Figura 2.1) e la collaborazione tra diverse figure professionali (ostetriche e assistenti sanitarie) operanti in sedi diverse (centri screening e centri vaccinali).

La proporzione di donne che ha rifiutato di partecipare è stata maggiore nel Sud, in accordo con quanto detto sopra, e lievemente maggiore nel gruppo di donne a cui la vaccinazione non è stata offerta (Gruppi 3 e 4). L'interesse per l'offerta del vaccino per l'HPV potrebbe aver favorito la partecipazione al progetto.

La proporzione di donne che ha partecipato a PreGio, così come la proporzione di vaccinate, è risultata lievemente maggiore nelle donne con titolo di studio più alto.

Alla luce dell'introduzione della vaccinazione contro l'HPV, il progetto PreGio è stato disegnato per studiare tre aspetti diversi di questa tematica: prevalenza dei tipi oncogeni di HPV in donne di 18-26 anni, accettazione della vaccinazione in questa fascia di età e descrizione delle conoscenze, comportamenti e atteggiamenti delle donne verso la prevenzione primaria e secondaria del cervicocarcinoma.

Lo scopo principale dello studio di prevalenza è fotografare la prevalenza e la distribuzione dei tipi oncogeni di HPV in Italia prima dell'introduzione della vaccinazione contro il papillomavirus: questa informazione è importante sia per indirizzare le strategie vaccinali sia per monitorare negli anni l'efficacia vaccinale verso le infezioni da tipi di HPV contenuti nei vaccini, valutare la cross-protezione ed il possibile fenomeno del rimpiazzo dei tipi.

A livello italiano i dati più solidi sulla prevalenza delle infezioni da HPV derivano dal trial randomizzato NTCC (Ronco, 2007). Tale studio ha arruolato oltre 45.000 donne di 25-60 anni, aderenti a 9 programmi di screening organizzato in ASL del Centro-Nord Italia, che sono state testate con Hybrid Capture 2. In questa fascia di età la proporzione di donne HPV-HR positive è stata complessivamente del 9% e diminuiva con l'età in modo praticamente lineare dal 15% circa nella fascia 25-29 al 4,5% nella fascia 55-60 anni.

Lo studio PreGio ha valutato la prevalenza in ragazze di una fascia di età più giovane (18-26) utilizzando lo stesso test (Hybrid Capture 2) adottato nello studio NTCC permettendo così di avere un quadro complessivo della prevalenza da HPV in Italia (figura 3.3). Come atteso, la prevalenza osservata in questa fascia di età è risultata leggermente più alta (18,74%) rispetto alla fascia di età immediatamente successiva (15%) e questo trend corrisponde ad un andamento tipico dei paesi industrializzati, in particolare Europa e Nord America (Bosch, 2008).

Stratificando per fascia di età, la prevalenza nella fascia 21-24 è risultata lievemente più alta rispetto alla fascia 18-20 e 25-26 (18 vs 21 vs 17; $p=0,499$) pur senza significatività statistica.

La prevalenza descritta concorda con un altro studio italiano (Masia et al, 2009) che ha valutato la prevalenza di infezioni da tipi oncogeni di HPV in Sardegna e con i dati europei (Bosch, 2008) che riportano una prevalenza in questa fascia di età di circa il 20%.

Il campione dello studio PreGio ha coinvolto 10 ASL distribuite nell'intero territorio italiano; l'analisi dei dati per area geografica non ha messo in evidenza una differenza nella prevalenza tra Nord, Centro e Sud (19 vs 20 vs 18; $p=0,902$).

Relativamente alla distribuzione dei tipi di HPV, il tipo HPV 16 è risultato il più frequente, seguito da HPV 31: nel 50% dei campioni è stato identificato almeno uno dei due tipi, in accordo con altri lavori italiani (Agarossi et al, 2009; Broccolo et al, 2009; De Francesco et al, 2005; Ronco et al 2005) e con i dati europei riportati nella meta-analisi di de Sanjose (de Sanjose S et al, 2007) che ha esaminato 78 studi internazionali.

Nella distribuzione dei tipi di HPV riscontrata in PreGio, dopo HPV 16 e 31, compaiono in ordine decrescente di frequenza HPV 66, 51 e 18 rilevati nel 13, 11 e 9% dei campioni

rispettivamente. HPV 66 e 18 rientrano tra i tipi più frequentemente riscontrati in donne con citologia normale (popolazione femminile generale) secondo gli studi a livello nazionale ed europeo sopra menzionati; in tali lavori, invece, tra i tipi di HPV più rappresentati non è stato riscontrato il genotipo 51, che in PreGio è risultato il quarto tipo in ordine di frequenza ed è stato identificato soprattutto nei campioni prelevati da donne residenti nel Nord Italia. Altri studi hanno messo in luce una variabilità regionale dei tipi di HPV prevalenti. Ad esempio, in un campione di 536 donne della Sardegna Meridionale il genotipo di più frequente riscontro è stato HPV 52 (*Meloni et al, 2009*); in uno studio di prevalenza condotto a Catania, HPV 56 è risultato il secondo tipo ad alto rischio più comune dopo HPV 16 (*Agodi et al, 2009*).

Comunque, come detto, nel nostro studio la numerosità dei campioni positivi per tipi oncogeni di HPV per area geografica (78 campioni positivi al Nord, 44 al Centro e 72 al Sud) non consente di fare inferenze sulla differenza tra aree nella distribuzione dei tipi di HPV (Figura 3.5).

Numerosi studi (*Baseman et al, 2005; Trottier et al, 2006*) concordano nel ritenere il numero dei partner sessuali e la giovane età al primo rapporto sessuale i fattori di rischio più rilevanti per l'acquisizione dell'infezione da HPV. Anche l'analisi univariata effettuata in PreGio ha rilevato un'associazione tra positività del test HPV ed abitudini sessuali delle partecipanti; infatti è emerso un effetto dose risposta tra la positività al test HPV e il numero di partner avuti nel corso della vita e negli ultimi 6 mesi e l'età media al primo rapporto sessuale è risultata inferiore nelle donne HPV positive, sebbene lievemente.

Inoltre, i risultati dell'analisi univariata indicano una minore prevalenza per le infezioni da tipi oncogeni di HPV nelle donne con una relazione affettiva presumibilmente più stabile. Infatti, la proporzione di donne positive per HPV ad alto rischio è risultata inferiore nelle donne coniugate, in chi convive con il proprio partner e in chi ha avuto almeno un figlio.

Questi dati concordano con uno studio italiano condotto a Torino su circa 1000 donne (*Ronco et al, 2005*), che ha mostrato una prevalenza di infezioni da HPV maggiore nelle nubili e nelle nullipare rispetto alle sposate e a chi aveva avuto almeno una gravidanza.

Lo studio di Ronco, inoltre, ha riscontrato un profilo differenziato per i due gruppi: livelli elevati fino ai 35-44 anni e una successiva discesa molto pronunciata nelle donne nubili e livelli molto più bassi in giovane età con una successiva diminuzione molto modesta nelle coniugate, suggerendo che la riduzione complessiva nella popolazione sia largamente spiegata da modifiche di comportamento con l'età. La riduzione, più lieve, osservata anche nella sposate potrebbe essere dovuta all'immunità acquisita (*Ronco et al, 2007*).

Infine, in PreGio la proporzione di donne positive per HPV ad alto rischio è risultata maggiore in chi ha riferito di aver usato metodi contraccettivi negli ultimi 6 mesi rispetto a chi ha riferito il contrario; tra le possibili interpretazioni, l'uso di contraccettivi nell'ultimo semestre potrebbe essere considerato indicativo di attività sessuale in una relazione meno stabile.

Come anticipato, è necessario lo sviluppo di un modello multivariato che tenga conto contemporaneamente di tutte le variabili socio-demografiche sopra descritte per testare questi risultati.

La proporzione di infezioni multiple è risultata pari al 27%, in accordo con quanto riportato in letteratura (15-50%) sia a livello nazionale (*Agarossi et al, 2009; Broccolo et al, 2009; Centurioni et al, 2005; Ripabelli et al, 2010; Ronco et al, 2005*) (tabella 1.5) che internazionale (*Shiffman et al, 2007; Spinillo et al, 2009*).

Il significato clinico, virologico ed epidemiologico delle infezioni multiple da papilloma virus è ancora discusso; in particolare ci sono dati discordanti circa il potenziale ruolo delle co-infezioni nel determinare il rischio e la storia naturale delle lesioni cervicali precancerose. In alcuni studi, infatti, tali infezioni sono associate ad un più alto rischio di neoplasia cervicale intraepiteliale (*Gargiulo et al, 2009*), mentre altri studi non hanno evidenziato un maggior rischio di CIN o cancro invasivo nelle donne con infezioni multiple rispetto a quelle con infezioni singole (*Sandri et al, 2009*).

Come atteso, nelle donne con citologia anormale la prevalenza di tipi oncogeni di HPV è risultata più elevata, in accordo con quanto riportato in letteratura: la proporzione di donne positive al test HPV è risultato notevolmente superiore nelle donne con lesioni potenzialmente preneoplastiche rispetto alle donne con pap-test normale (52 vs 15%, $p=0,000$). La tabella 1.6 riassume i risultati di alcuni lavori italiani (*Agarossi et al, 2009; Broccolo et al, 2009; Masia et al, 2009; 2010; Ronco et al, 2006; Agodi et al, 2009*) che hanno riportato una prevalenza in donne con citologia anormale pari al 34-68% e direttamente proporzionale alla gravità delle lesioni: 24-56% in caso di ASCUS, 42-72% in caso di LSIL e 73-95% in HSIL e oltre. In PreGio le donne con citologia anormale rappresentano l'11% del campione con ASC-US e LSIL nel 92% dei casi.

Il laboratorio di Biologia Molecolare dell'ISPO di Firenze ha coordinato le attività molecolari svolte all'interno del progetto, ottimizzando ed uniformando le procedure, la metodologia utilizzata nonché lo stoccaggio dei campioni per l'eventuale genotipizzazione; ha inoltre messo in atto un programma di controllo di qualità delle analisi molecolari basato sulla

circolazione di campioni fra i vari laboratori (*Carozzi et al; 2005*), secondo le procedure già sperimentate nel trial NTCC.

Gli studi per la valutazione della prevalenza delle infezioni da HPV finanziati dal Ministero della Salute, tra cui PreGio, hanno coinvolto oltre 10 Regioni: Toscana, Lazio, Campania, Sicilia, Sardegna, Valle D'Aosta, Piemonte, Veneto, Emilia Romagna, Abruzzo, Trentino Alto Adige e hanno consentito di creare un network di laboratori che ha condiviso le procedure e partecipato ad un programma di controlli di qualità, in cui il laboratorio dell'ISPO di Firenze ha svolto le funzioni di coordinamento e teaching per i centro meno esperti. L'HPV test rappresenta una nuova tecnologia, per adesso confinato in ambiti ristretti e controllati, ma la diffusione dei laboratori che eseguono il test rende necessario un programma di assicurazione di qualità per monitorare e confermare l'accuratezza dei risultati. In particolare per quanto riguarda la ricerca e tipizzazione di HPV i risultati non solo hanno una ricaduta sul management della donna ma sono fondamentali per valutazioni sull'utilizzo ed efficacia dei vaccini. L'Organizzazione mondiale della Sanità, a seguito della disponibilità dei vaccini, ha costituito un gruppo denominato 'HPVLabnet' per l'analisi e la valutazione degli aspetti laboratoristici legati all'introduzione, follow-up e sorveglianza dei vaccini profilattici per HPV. Gli obiettivi principali di questo gruppo sono quello di promuovere procedure condivise a livello internazionale, contribuire a trasferire le tecnologie laboratoristiche, le metodologie e i protocolli ad altri laboratori all'interno del proprio paese, fornire informazioni sull'uso di standard internazionali per HPV DNA e sierologia, partecipare a controlli di quality assurance, nonché il coordinamento con le autorità nazionali di tutti gli aspetti laboratoristici connessi con le malattie da HPV. Il Laboratorio dell'ISPO, unico laboratorio italiano inviato a partecipare attivamente dal 2007 ai lavori nel gruppo HPV-LAB Net del WHO, ha applicato nel presente studio le procedure e metodologie condivise a livello del gruppo.

Relativamente allo studio di fattibilità dell'offerta del vaccino contro il papilloma virus umano in donne di 18-26 anni, occorre affermare che dal progetto PreGio è emersa una bassa adesione all'offerta vaccinale in questa fascia di età, infatti è stato vaccinato soltanto il 50% del campione arruolato. E' presumibile, inoltre, che l'adesione all'offerta vaccinale sia sovrastimata in conseguenza del setting protetto in cui è stato condotto lo studio che si è avvalso di personale dedicato e appositamente addestrato per il progetto e che ha previsto diverse strategie di recupero della popolazione target, che prevedevano tre contatti telefonici e due visite domiciliari, in caso di mancata presenza all'appuntamento presso la ASL.

La proporzione di donne vaccinate è risultata inferiore nelle regioni meridionali (42,6%) rispetto a quelle centro-settentrionali (53,3% e 55,9% rispettivamente). Questo dato potrebbe essere in parte legato alla più recente attivazione dei programmi di prevenzione del carcinoma della cervice uterina al Sud rispetto al Centro-Nord e quindi alla minore confidenza e fidelizzazione della popolazione ai programmi di salute pubblica che prevedono l'offerta attiva di misure di prevenzione secondaria della patologia oncologica femminile. A conferma di questa ipotesi l'adesione ai programmi di screening organizzato per la prevenzione del cervicocarcinoma, mediante offerta attiva del Pap-test alle donne a rischio, nell'anno 2007 è risultata pari al 27% al Sud e rispettivamente al 50% e 40% al Nord e al Centro (*Ronco et al, 2009*). Analoghe differenze di adesione per area geografica sono state rilevate anche nell'ambito dei programmi di screening mammografico e del colon-retto (*Giorgi et al, 2009; Zorzi et al, 2009*).

Come detto, le donne di 18-26 anni rappresentano un obiettivo difficile da raggiungere, sia per l'elevata mobilità in questa fascia di età, sia perché non sono abitualmente coinvolte in interventi di prevenzione primaria e non hanno occasione di entrare in contatto con i servizi vaccinali della ASL. Inoltre, la compliance agli interventi vaccinali è maggiore nei bambini rispetto che negli adolescenti; questo viene dimostrato anche dall'ultima indagine ICONA (Indagine di Copertura Nazionale), un'indagine campionaria (condotta ogni 5 anni a livello nazionale) che nel 2008 ha fotografato la copertura vaccinale per le vaccinazioni obbligatorie e raccomandate sia per i bambini entro i 24 mesi di età che per gli adolescenti (*ICONA 2008, Rapporto Istisan 09/29*). A fronte di elevate coperture raggiunte nei bambini entro i due anni di età per la maggior parte delle vaccinazioni, l'indagine ha registrato una copertura vaccinale di poco superiore al 50% per la quinta dose di vaccino difterite-tetano prevista dal calendario vaccinale nazionale tra 11 e 15 anni. Inoltre, nonostante sia in corso un Piano Nazionale di Eliminazione del morbillo e della rosolia congenita, la seconda dose di vaccino contro il morbillo prevista dal Piano è stata effettuata solo dal 54% del campione ed anche la copertura vaccinale delle adolescenti per la rosolia, pari al 75%, è insufficiente, poiché esiste ancora una elevata percentuale di ragazze che si avvicinano all'età riproduttiva ancora suscettibili alla rosolia.

E' importante anche sottolineare che la vaccinazione contro l'HPV ha alcune peculiarità che la rendono diversa rispetto alle altre vaccinazioni incluse nel calendario italiano. Innanzitutto si tratta di una vaccinazione contro una malattia sessualmente trasmessa e, in generale, i programmi relativi a tematiche sensibili quali le malattie a trasmissione sessuale risultano più difficili da proporre rispetto ad altre iniziative di sanità pubblica. Inoltre, questo

vaccino ha come target soltanto la popolazione femminile e ha l'obiettivo finale di prevenire una neoplasia.

Inoltre, il messaggio da trasferire alle donne è complesso a causa delle molteplici informazioni che è necessario trasmettere contestualmente all'offerta della vaccinazione per favorire una corretta comunicazione e una scelta consapevole. Alle ragazze va infatti spiegato che i vaccini contro l'HPV ad oggi disponibili conferiscono protezione solo verso alcuni tipi oncogeni di HPV, che hanno un'efficacia molto elevata solo se somministrati prima del contatto con i tipi di HPV contenuti nel vaccino e quindi prima dell'avvio dei rapporti sessuali e che la vaccinazione non deve interferire in alcun modo con le correnti misure di prevenzione secondaria, cioè i programmi di screening citologico.

Nell'ambito della fascia 18-26 anni, è emerso un tasso di adesione all'offerta vaccinale lievemente inferiore nelle ragazze di 25-26 anni rispetto alle più giovani (46,5% vs 52,7%, $p=0,036$). Questa differenza potrebbe essere dovuta alla maggiore mobilità e forse a una minore influenza genitoriale nelle scelte delle ragazze più grandi, ma anche alla maggiore consapevolezza di una ridotta efficacia del vaccino in caso di pregresso contatto con i tipi di HPV in esso contenuti.

Uno studio americano (*Licht et al, 2010*), che ha esaminato i fattori legati all'accettazione della vaccinazione contro l'HPV in 406 studentesse universitarie di 18-26 anni, ha rilevato che le diciottenni riferivano di essere state vaccinate quattro volte di più rispetto alle partecipanti di 19-26 anni. Gli autori ipotizzano che il maggiore tasso di adesione alla vaccinazione nelle ragazze di 18 anni, frequentanti il primo anno di college universitario, sia legato al recente contatto con personale medico tipico del periodo immediatamente precedente l'accesso al college quando sono promossi interventi di prevenzione (incluse le vaccinazioni), oppure al parere genitoriale più influente sulle decisioni legate alla salute nelle ragazze più giovani rispetto alle più grandi.

In PreGio, inoltre, la proporzione di donne vaccinate è risultata maggiore nelle donne con titolo di studio più elevato (diploma di scuola media superiore o laurea) e nelle donne nubili. Il fatto che le donne nubili abbiano aderito alla vaccinazione di più rispetto alle sposate potrebbe essere legato alla minore percezione del rischio di esposizione all'HPV nelle donne coniugate.

L'indagine dei motivi di mancata vaccinazione si è rivelato un limite di questo studio. Le donne avevano la possibilità di rifiutare di partecipare all'intero progetto, che prevedeva diverse attività oltre all'offerta del vaccino (colloquio informativo, Pap-test/test HPV, indagine CAP), oppure di partecipare al progetto ma rifiutare una o più attività nell'ambito

dello stesso. Nel caso di un rifiuto totale al progetto non è possibile comprendere se il rifiuto totale è legato al rifiuto di una specifica attività; ad esempio nel caso di una donna del gruppo vaccino che ha rifiutato di partecipare a PreGio non siamo in grado di capire se il rifiuto è legato all'offerta vaccinale o ad altre motivazioni. Inoltre le categorie proposte per classificare i motivi di rifiuto al progetto o alla vaccinazione sono risultate troppo ampie per indagare dettagliatamente le motivazioni del rifiuto. Conoscere esaustivamente le ragioni della mancata vaccinazione sarebbe, invece, stato molto utile per ottimizzare eventuali interventi futuri e indirizzare eventuale campagne comunicative.

L'analisi delle reazioni avverse al vaccino ha mostrato un buon profilo di sicurezza del vaccino, in accordo con i dati presenti in letteratura (*Block et al, 2007; Einstein et al, 2009; Olsson et al, 2007; Olsson et al, 2009; FUTURE II, 2007*). E' stata registrata almeno una reazione avversa dal 39-33% delle donne (range tra le tre dosi), ma in oltre il 90% dei casi si trattava di reazioni locali (soprattutto dolore nel sito di iniezione di lieve entità). Non è stato segnalato nessun evento avverso grave. Nonostante almeno una reazione avversa sia stata segnalata da quasi il 40% delle donne, questo non ha influito sulla compliance alla vaccinazione infatti il 93% delle donne ha completato il ciclo vaccinale con tre dosi.

La finalità dell'indagine campionaria effettuata nell'ambito di PreGio consisteva nel rilevare le conoscenze, le attitudini, le aspettative e i comportamenti di donne di età compresa tra 18 e 26 anni circa le opportunità di prevenzione primaria e secondaria del tumore della cervice uterina.

Le caratteristiche socio-demografiche del campione descrivono una popolazione che, grazie alla giovane età, presenta un elevato livello di istruzione, per oltre il 40% ancora in formazione, nella quasi totalità ancora nubile e per due terzi ancora residente nella famiglia di origine. La gran parte riferisce di essere sessualmente attiva, nel 74% dei casi con una relazione affettiva stabile e pochissime (5%) sono quelle che hanno avuto più di un partner negli ultimi 6 mesi. L'età media e mediana di inizio dei rapporti sessuali (rispettivamente 17 e 18 anni) è tardiva rispetto ai paesi nord-europei e nord americani ed il ricorso ai contraccettivi ad alta efficacia non riguarda ancora la totalità delle donne sessualmente attive (14% riferisce di non usare alcun metodo e 13% usa metodi a bassa efficacia contraccettiva).

La quasi totalità delle intervistate lamenta una carenza di informazioni di qualità sulla prevenzione del cervicocarcinoma e richiede che le informazioni vengano veicolate da professionisti sanitari e non da amici, parenti e media che rappresentano la principale fonte informativa su Pap-test, HPV e vaccino riferita dalle intervistate. L'informazione e la qualità

della comunicazione con le donne, finalizzata a permettere loro di effettuare scelte consapevoli rispetto alle modalità di prevenzione del cervicocarcinoma, emergono come aree bisognose di attenzione e di intervento da parte dei professionisti sanitari. Le donne riferiscono di aver ricevuto informazioni sul Pap-test, che rappresenta la misura di prevenzione secondaria adottata da decenni, in percentuali ancora molto basse, pari al 31% e 12% da parte rispettivamente del ginecologo e del medico di famiglia. Il 63% sa che il Pap-test serve a prevenire il cervicocarcinoma, ma solo il 28% ritiene che vada ripetuto ogni tre anni nonostante l'esecuzione triennale sia raccomandata anche dalle linee guida nazionali in accordo con le prove di efficacia della letteratura.

Poco più della metà delle intervistate riferiscono di aver ricevuto informazioni su HPV e vaccino come registrato anche in altre indagini condotte a livello internazionale (*Klug et al, 2008; Mc Clelland et al, 2006; Lenselink et al, 2008; Allen et al, 2009*).

L'estrema variabilità nei disegni e nella metodologia degli studi impone cautela nel comparare i risultati delle indagini conoscitive disponibili in letteratura. Inoltre le indagini rivolte alle giovani donne sono poche rispetto a quelle che hanno coinvolto i genitori delle bambine cui viene offerta la vaccinazione. Sono state rintracciate anche due pubblicazioni relative ad indagini effettuate in Italia: la prima su un campione di 1348 studentesse di 14-24 anni residenti in Campania (*Di Giuseppe et al 2008*) e la seconda su un campione di 212 donne afferenti ai servizi screening di Pordenone (*Sopracordevole et al, 2009*). Entrambe hanno rilevato bassi livelli di conoscenza e consapevolezza sull'HPV e sulla sua relazione con il carcinoma della cervice uterina e unanime richiesta di informazioni da parte dei professionisti sanitari il cui parere è ritenuto cruciale nel processo decisionale (*Di giuseppe et al 2008; Sopracordevole et al, 2009*). Nell'indagine condotta in Campania, su un campione di 1348 studentesse di 14-24 anni il 30% ha riferito di aver sentito parlare di HPV, l'82% si dice favorevole alla vaccinazione e il parere dei professionisti sanitari è riferito come il più importante nel prendere la decisione di vaccinarsi (*Di giuseppe et al 2008*).

In considerazione della scarsa e carente qualità dell'informazione ricevuta dalle donne non stupisce il basso livello di conoscenza evidenziato tra le intervistate: meno della metà del campione sa che l'HPV può infettare sia l'uomo sia la donna, il 63% sa che le infezioni da HPV sono frequenti, ma solo il 21% sa che gran parte di esse regredisce spontaneamente e solo il 39% è a conoscenza del fatto che il vaccino protegge dal 70% dei tumori della cervice. L'analisi multivariata ha evidenziato migliori conoscenze tra le donne più istruite, tra le italiane rispetto alle straniere e tra quelle che non avevano già fatto uno o più Pap-

test a scopo preventivo. Quest'ultima associazione sembrerebbe confermare il dato relativo alla scarsa comunicazione da parte dei professionisti sanitari sull'argomento.

Benché la conoscenza non rappresenti un predittore certo della modificazione dei comportamenti in ambito sanitario tuttavia ne rappresenta un prerequisito essenziale e, anche in considerazione della persistenza di diseguaglianze nell'accesso allo screening del cervicocarcinoma in Italia, è cruciale poter identificare le donne maggiormente bisognose di informazioni.

Nonostante le informazioni, ricevute principalmente tramite conoscenti e media, non siano accurate, il 73% delle donne risulta favorevole alla vaccinazione, soprattutto se supportata dal consiglio di un medico. Si vaccinerebbero contro l'HPV specie le più giovani, quelle con score di conoscenza alta, con partner multipli, che riferiscono di non usare mai o quasi mai il profilattico. Paradossalmente risultano essere interessate alla vaccinazione proprio le donne che, alla luce delle prove di efficacia disponibili sul vaccino contro l'HPV, ne trarrebbero il minor beneficio: quelle con maggior numero di partner e con comportamenti maggiormente a rischio di MST cioè quelle a maggior rischio di essere già entrate in contatto con l'HPV 16 e 18 contenuti nel vaccino.

La necessità di continuare ad usare il profilattico e a sottoporsi al Pap-test anche in caso di vaccinazione contro l'HPV sembra essere un messaggio che ha raggiunto la gran parte delle intervistate. L'aggiornamento dei professionisti sanitari emerge come un bisogno, in particolar modo per gli aspetti relativi al counselling.

I limiti di questo lavoro comprendono il disegno cross-sectional dello studio e la rappresentatività del campione in termini di validità esterna dello studio. Le donne arruolate, attraverso un campionamento dalle liste anagrafiche, non possono essere considerate un campione rappresentativo di tutte le donne italiane in età 18-26 anni, ma sono tuttavia rappresentative della base di campionamento nelle singole ASL partecipanti al progetto. Nonostante la rispondenza complessiva dello studio sia pari al 60%, alcune ASL hanno registrato tassi di adesione più alti (84% a Viterbo, 75% a Teramo e 72% a Imola) tuttavia non è possibile escludere un bias di selezione dovuto alla diversità delle caratteristiche socio-demografiche delle rispondenti rispetto alle non rispondenti. A tal proposito è stato possibile escludere solo eventuali differenze di età.

Concludendo, riteniamo che lo studio PreGio abbia raccolto importanti informazioni per indirizzare o supportare scelte di sanità pubblica in tema di prevenzione primaria del cervicocarcinoma. Innanzitutto, questo progetto ha permesso di raccogliere, prima dell'introduzione della vaccinazione contro il papilloma virus, dati di prevalenza su un

campione consistente di donne giovani residenti in 10 ASL distribuite sul territorio nazionale, informazioni finora mancanti essendo la maggior parte dei dati disponibili relativi al Centro-Nord Italia e a donne in età di screening (*Ronco, 2007*).

Relativamente all'offerta vaccinale, la fascia di età 18-26 anni si è dimostrata difficile da raggiungere, infatti, nonostante il setting protetto dello studio, è stato vaccinato soltanto il 50% del campione. In un'ottica di salute pubblica l'organizzazione di una campagna vaccinale attiva deve tener conto, oltre alle caratteristiche epidemiologiche della malattia da prevenire, anche di altri fattori quali le priorità a livello locale, le risorse umane e finanziarie disponibili e richieste e i livelli di copertura vaccinale da raggiungere perché la campagna sia costo/efficace.

Inoltre, se l'HPV test ed il vaccino contro l'HPV dovessero confermarsi come il futuro della prevenzione del cervicocarcinoma, una comunicazione efficace e il monitoraggio della diffusione delle conoscenze, specie tra le donne identificate come maggiormente bisognose di informazioni, rappresentano elementi cruciali per favorire scelte consapevoli.

I risultati dell'indagine CAP del presente studio, così come delle altre realizzate nel nostro paese, confermano l'urgente bisogno di accesso ad una comunicazione evidence-based, chiara e completa rivolta all'intera popolazione target ed in particolare alle giovani donne da parte di professionisti sanitari opportunamente aggiornati.

Riteniamo pertanto che le informazioni raccolte attraverso lo studio PreGio e gli approfondimenti che emergeranno dall'analisi multivariata ancora in corso, anche alla luce delle richieste del Consiglio Superiore di Sanità che ha raccomandato di raccogliere maggiori evidenze prima di procedere con un'eventuale offerta attiva della vaccinazione ad altre fasce di età, saranno utili per la programmazione di eventuali programmi vaccinali di catch up della fascia d'età 18-26 anni (attualmente nella maggior parte delle regioni l'offerta attiva e gratuita coinvolge soltanto le coorti delle dodicenni) e per il miglioramento dei contenuti della comunicazione che tanti operatori sanitari (ginecologi, pediatri, medici di medicina generale, ostetriche ecc.) sono chiamati ad affrontare a seguito dell'introduzione nel mercato dei vaccini contro l'HPV.

Referenze bibliografiche

1. ACIP Provisional Recommendations for HPV Vaccine; 21 October 2009. Available at: <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/provisional/downloads/hpv-vac-dec2009-508.pdf>
2. Adams M, Jasani B, Fiander A. Prophylactic HPV vaccination for women over 18 years of age. *Vaccine* 2009;27:3391-4.
3. Agarossi A, Ferrazzi E, Parazzini F, Perno CF, Ghisoni L. Prevalence and type distribution of high-risk human papillomavirus infection in women undergoing voluntary cervical cancer screening in Italy. *J Med Virol* 2009;81:529-35.
4. Agodi A, Barchitta M, La Rosa N et al. Human Papillomavirus infection. Low-risk and High Risk genotypes in women in Catania, Sicily. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:1094-98.
5. AIRT Working Group. I tumori in Italia – Rapporto 2006. Incidenza, mortalità e stime. *Epidemiologia e Prevenzione* 2006;(1)S:64-65.
6. Allen J.D., Mohllajee A.P, Shelton R.C. et al Stage of adoption of the human papillomavirus vaccine among college women. *Preventive Medicine* 48 (2009) 420-25.
7. Australian Government, Department of Health and Aging. The National HPV vaccination program; 2007. Available at: <http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/immunise-hpv>
8. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol* 2005; 32S:S16-S24.
9. Bastos J, Peleteiro B, Gouveia J, Coleman MP, Lunet N. The state of the art of cancer control in 30 European countries in 2008. *Int J Cancer* 2010;126:2700–2715.
10. Block SL, Nolan T, Sattler C 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; 118(5):2135-45.
11. Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine* 2008; 26S:K1-16.
12. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55:244-265.
13. Broccolo F, Chiari S, Piana A et al. Prevalence and viral load of oncogenic human papilloma virus types associated with cervical carcinoma in a population of North Italy. *J Med Virol* 2009;83:278-287.
14. Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6,11,16 and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine types in generally HPV-naïve women aged 16-26 years. *JID* 2009;199:926-35.
15. Buonaguro FM, Tornesello ML, Buonaguro L. Basi immunologiche dell'infezione da HPV e della vaccinazione. ATTI del 43° Congresso Nazionale Siti "La promozione della salute per lo sviluppo sociale ed economico dell'Italia: il contributo dell'Igiene e della Sanità Pubblica". Bari, 1-4 ottobre 2008. Pag. 42-48.
16. Bulkman NWJ, Berkhof J, van Kemenade FJ et al. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow up of a randomized controlled implementation trial. *Lancet* 2007;370:1764-72.
17. Carozzi FM. Le basi biologiche dei vaccini per il papilloma virus umano (HPV). *Epidemiologia e Prevenzione*, 2007; 31(2):12-19.

18. Carozzi F, Del Mistro A, Confortini M, et al. Reproducibility of HPV DNA testing by Hybrid Capture 2 in a screening setting: Intralaboratory and Interlaboratory quality control in seven laboratories participating in the same Clinical Trial. *Am.J.Clin.Pathol.* 2005;124:1-6.
19. Centurioni MG, Puppo A, Merlo DF et al. Prevalence of human papillomavirus cervical infection in an Italian asymptomatic population *BMC Infect Dis* 2005;5:77.
20. Clifford GM, Franceschi S, Diaz M, Muñoz N, Villa LL. Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine* 2006;24S3:S3/26-S334
21. Clifford GM, Gallus S, Herrero R et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet* 2005;366:991-8.
22. Clifford GM, Rana RK, Franceschi S, Smith JS, Gough G, Pimenta JM. Human Papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(5):1157-64.
23. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Muñoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003;88:63-73.
24. Clifford GM, Smith JS, Aguado T, Franceschi S. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003;89:101-5.
25. De Francesco MA, Gargiulo F, Schreiber C, Ciravolo G, Salinaro F, Manca N. Detection and genotyping of human papillomavirus in cervical samples from Italian patients. *J Med Virol* 2005;75:588-592.
26. De Sanjosè S, Diaz M, Castellsagué X et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7:453-9.
27. De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; 324: 17-27.
28. De Vuyst H, Clifford G, Li N, Franceschi S. HPV infection in Europe. *EJC* 2009;2632-9.
29. Descamps D, Hardt K, Spiessens B et al. Safety of human papilloma virus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine for cervical cancer prevention. *Human Vaccines* 2009; 5:332-40.
30. Di Giuseppe G., Abbate R., Liguori G, Albano L and Angelillo I.F. Human Papillomavirus and vaccination: knowledge, attitudes and behavioural intention in adolescents and young women in Italy. *British Journal of Cancer* (2008) 99, 225-229.
31. Di Mario S, Bergamini M, Spettoli D, Basevi V, Magrini N. Il vaccino contro il papilloma virus umano: efficacia dichiarata ed efficacia dimostrata. *Medico e Bambino* 2007;9:562-71.
32. Ferlay J, Bray P, Pizani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC Cancer Base No 5, Version 2.0. Lyon, France: IARC Press; 2004.
33. Frazer IH, Cox JT, Mayeaux EJ et al. Advances in prevention of cervical cancer and other human papillomavirus-related diseases. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:S65-81.
34. Gabutti G. Importanza della protezione a lungo termine. ATTI della XI Conferenza Nazionale di Sanità Pubblica "Prevenzione e sanità pubblica: modelli organizzativi e buone pratiche". Napoli, 15-17 ottobre 2009. Pag:173-177.

35. Gargiulo F, De Francesco MA, Schreiber C et al. Prevalence and distribution of single and multiple HPV infections in cytologically abnormal cervical samples from Italian women. *Virus Research* 2007;125:176-182.
36. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007;19:1928-43.
37. Ginsberg GM, Edejer TT, Lauer JA and Sepulveda C. Screening, prevention and treatment of cervical cancer—A global and regional generalized cost-effectiveness analysis. *Vaccine* 2009; 27(43): 6060-6079.
38. Giorgi D, Giordano L, Ventura L et al. Mammography screening in Italy: 2007 survey. *Epidemiol Prev* 2009; 33(3) Suppl 2: 13-28.
39. Giorgi Rossi. "Possibili nuovi scenari nello screening dei tumori del collo dell'utero con particolare attenzione al costo/beneficio". Atti del Convegno "La sorveglianza epidemiologica al 31/12/2006 dello screening dei tumori del collo dell'utero". Bologna, 31 marzo 2008. Disponibile su: http://www.saluter.it/wcm/screening_femminili/sezioni/regionale/documentazione/Atti_convegni/attico_nvegni/par_01/98_Bo_31_mar_08/par_01/giorgi_rossi.pdf Ultimo accesso il 22/04/2010
40. IARC Working Group. IARC handbooks of cancer prevention: Cervix cancer screening, vol.10. Lyon. IARC Press; 2005.
41. ICONA Gruppo di Lavoro. ICONA 2008: Indagine di COpertura vaccinale NAzionale nei bambini e negli adolescenti. Rapporto ISTISAN 09/29. ISS, Roma 2009. Disponibile su: http://www.iss.it/binary/publ/cont/09_29_web.pdf. Ultimo accesso: 10/05/2010.
42. Intesa tra il governo, le Regioni e le Provincie autonome concernente "Strategie per l'offerta attiva del vaccino contro l'infezione da HPV in Italia" del 20 dicembre 2007. Disponibile su: http://www.statoregioni.it/Documenti/DOC_016696_264%20csr.pdf
43. Istituto Superiore di Sanità (Reparto di Epidemiologia di Malattie Infettive del CNESPS) e Gruppo Sanità Pubblica del Coordinamento Interregionale della Prevenzione. Ricognizione delle decisioni regionali in merito alla vaccinazione anti-HPV e stato di avanzamento dei programmi vaccinali nelle regioni italiane a fine anno 2008. Disponibile su: <http://www.epicentro.iss.it/focus/hpv/pdf/campagna-Hpv08.pdf>
44. Kahn JA. HPV vaccination for the prevention of Cervical Intraepithelial Neoplasia. *N Eng J Med* 2009;361:271-278.
45. Kirnbauer R, Booy F, Cheng N et al. Papillomavirus L1 major capsid protein self-assembles into virus-like particles that are highly immunogenic. *Prot Nat Acad Sci USA* 1992;89:12180-84.
46. Klug SJ, Hukelmann M, Blettner M. Knowledge about infection with human papillomavirus: A systematic review. *Preventive Medicine* 46 (2008) 87-98.
47. Lenselink C.H., Schmeink C.E., Melchers W.J.G., et al Young adults and acceptance of the human papillomavirus vaccine. *Public Health* (2008) 122, 1295-1301.
48. Lévi-Bruhl D, Bousquet V, King LA. The current state of introduction of HPV vaccination into national immunization schedules in Europe: Results of the VENICE 2008 survey. *Eur J Cancer* 2009;45:2709-13.
49. Levi F, Lucchini F, Negri E, Franceschi S, La Vecchia C. Cervical cancer mortality in young women in Europe: patterns and trends. *EJC* 2000; 17(36):2266-71.
50. Licht AS, Nurphy JM, Hyland AJ et al. Is use of the human papillomavirus vaccine among female college students related to human papillomavirus knowledge and risk perception? *Sex Transm Infect* 2010;86:74-78.

51. Lizioli A. Efficacia della immunogenicità del vaccino contro i ceppi oncogeni ad alto rischio di HPV. ATTI della XI Conferenza Nazionale di Sanità Pubblica "Prevenzione e sanità pubblica: modelli organizzativi e buone pratiche". Napoli, 15-17 ottobre 2009. Pag:178.
52. Martinelli D, Chironna M, Tafuri S et al. Epidemiologia delle infezioni da HPV e del cervicocarcinoma in Puglia: studi ad hoc ed analisi dei dati correnti. *Ann Ig* 2007;19:499-508.
53. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2007;56(RR-2):1-24.
54. Maucourt-Boulch D, Plummer M, Castle PE et al. Predictors of human papillomavirus persistence among women with equivocal or mildly abnormal cytology. *Int J Cancer* 2010;126:684-691.
55. Masia G, Mazzoleni AP, Contu G et al. Epidemiology and genotype distribution of human papillomavirus (HPV) in women of Sardinia (Italy). *Vaccine* 2009;27:A11-16.
56. Mc Clelland A and Liamputtong P. Knowledge and acceptance of human papillomavirus vaccination: perspectives of young Australians living in Melbourne, Australia. *Sexual Health*,2006,3, 95-101.
57. Meloni A, Ferrai L, Pettinau A et al. Frequenza del virus del papilloma umano (HPV) in un campione di donne della Sardegna Meridionale. ATTI della XI Conferenza Nazionale di Sanità Pubblica "Prevenzione e sanità pubblica: modelli organizzativi e buone pratiche". Napoli, 15-17 ottobre 2009. Pag:434.
58. Menegazzi P, Barzon L, Palù G, Reho E, Tagliaferro L. Human papilloma virus type distribution and correlation with cyto-histological patterns in women from the South of Italy. *Infect Dis Obst Gynecol* 2009. Disponibile su: <http://www.hindawi.com/journals/idoj/2009/198425.html>
59. Ministero della Salute, Dipartimento Generale delle Prevenzione, 2006. Raccomandazioni per la pianificazione e l'esecuzione degli screening di popolazione per la prevenzione del cancro della mammella, del cancro della cervice uterina e del cancro del colon retto. A cura dei Gruppi di lavoro nominati dai Decreti del Ministro della Salute (3/11/2004 e 18/10/2005), in applicazione della L. 138/2004 (art. 2 bis).
Disponibile: http://www.ccm-network.it/screening/files/documenti/raccomandazioni_linee_guida.pdf
Ultimo accesso il 15 Aprile 2010.
60. Moreno V, Bosch FX, Muñoz N et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002;359:1085-192.
61. Muñoz N, Bosch FX, Castellsagué X et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004;111:278-85.
62. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S et al. Epidemiologic classification of Human Papillomavirus Typer associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:6:518-27.
63. Muñoz N, Castellsaguè X, Berrington de Gonzàles, Gissman L. Charter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006; 24 (suppl. 3): S3/1-S3/10.
64. Muñoz N, Manalastas Jr R, Pitisuttithum P et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6,11,16,18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomized, double-blind trial. *Lancet* 2009;373:1949-57.
65. Nath AK, Thappa DM. Vaccines for human papillomavirus infection: a critical analysis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009; 75(3):245-54.
66. Naucler P, Ryd W, Tornberg S et al. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl Med* 2007;357:1589-97.
67. Nielsen A, Kjaer SK, Munk C, Osler M, Iftner T. Persistence of high-risk human papillomavirus infection in a population-base cohort of Danish women. *J Med Virol* 2010;82:616-623.

68. Olsson SE, Kjaer SK, Sigurdsson K et al. Evaluation HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type HPV infection. *Human Vaccines*, 2009;5(10):696-704.
69. Olsson SE, Villa LL, Costa RLR 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;25:4931-9.
70. Olsson SE for the quadrivalent HPV vaccine investigators. Quadrivalent 6/11/16/18 vaccine against cervical and external genital disease. 8th international multidisciplinary congress of the European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN) NICE 2008. EUROGIN 2008 Abstracts; SS 1-3:65.
71. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancer in the year 2000. *Int J Cancer* 2006;118(12):3030-44.
72. Parkin DM, Bray F. The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006;24S3:S3/11-S3/25.
73. Paavonen J, Naud P, Salmeron J et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009;374(9686)301-14.
74. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2007;369:2161-70.
75. Parere Consiglio Superiore di Sanità. Sessione XLVI Sezioni Congiunte II e III. Seduta dell'11 gennaio 2007.
76. PASSI: il Sistema di Sorveglianza sui Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia. Rapporto nazionale 2008. Disponibile su: <http://www.epicentro.iss.it/passi/pdf2009/report-passi08.pdf>
77. Piccoli R, Cavallaro A, De Rosa N, Neri S. Vaccini anti-HPV: le più rilevanti evidenze scientifiche. ATTI della XI Conferenza Nazionale di Sanità Pubblica "Prevenzione e sanità pubblica: modelli organizzativi e buone pratiche". Napoli, 15-17 ottobre 2009. Pag:179-86.
78. Presidenza del Consiglio dei Ministri. Intesa ai sensi dell'art.8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n.131, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano concernente "Strategia per l'offerta attiva del vaccino contro l'infezione da HPV in Italia" del 20 dicembre 2007.
79. Ripabelli G, Grasso GM, Del Riccio I, Tamburro M, Sammarco ML. Prevalence and genotype identification of human papilloma virus in women undergoing voluntary cervical cancer screening in molise, Central Italy. *Cancer Epidemiology* 2010; 34(2):162-7.
80. Ronco G. Epidemiologia dell'infezione genitale da HPV e delle sue complicazioni e utilizzo della ricerca molecolare per lo screening del cancro del collo dell'utero. *Epidemiologia e Prevenzione*, 2007; 31(2):6-10.
81. Ronco G, Brezzi S, Carozzi f et al. The New Technologies for Cervical Cancer Screening randomised controlled trial. An overview of results during the first phase of recruitment. *Gynecol Oncol* 2007;107:S230-2.
82. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2010;11:249-57.
83. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F et al. Human papilloma virus testing and liquid-based cytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment for a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7:547-55.

84. Ronco G, Giubilato P, Naldoni C et al. Extension of organized cervical cancer screening programmes in Italy and their process indicators: 2007 activity. *Epidemiol Prev* 2009;33(3) Suppl.2:41-56.
85. Ronco G, Ghisetti V, Segnan N et al. Prevalence of human papillomavirus infection in women in Turin, Italy. *Eur J Cancer* 2005;297-305.
86. 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.
87. Rose RC, Reichman RC, Bonnez W. Human papillomavirus (HPV) type 11 recombinant virus like particles induce the formation of neutralizing antibodies and detect HPV specific antibodies in human sera. *J Gen Virol* 1994;75:2075-79.
88. Sandri MT, Riggio D, Salvatici M et al. Typing of human papillomavirus in women with cervical lesions: prevalence and distribution of different genotypes. *J Med Virol* 2009;81:271-7.
89. Schwarz TF, Dubin G. Human papillomavirus (HPV) 16/18 L1 AS04 virus-like particle (VLP) cervical cancer vaccine is immunogenic and well-tolerated 18 months after vaccination in women up to age 55 years. *J Clin Oncol* 2007;25(Suppl.):S3007.
90. Schwarz TF, Spaczynski M, Schneider A et al. Immunogenicity and tolerability of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted prophylactic cervical cancer vaccine in women aged 15-55 years. *Vaccine* 2009;27:581-7.
91. Shiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007; 370: 890–907.
92. Sideri M, Cristoforoni P, Casadio C et al. Distribution of human papillomavirus genotypes in invasive cervical cancer in Italy: A representative, single institution case series. *Vaccine* 2009; 27:A30-A33.
93. Smith J, Lindsay L, Hoots B, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: A meta-analysis update. *Int J Cancer* 2007;121, 621–632.
94. Smith EM, Ritchie JM, Yankowitz J et al. Human papillomavirus prevalence and types in newborns and parents: concordance and modes of transmission. *Sex Transm Dis* 2004;31(1):63-4.
95. Solomon D, Davey D, Kurman R et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002;287(16):2114-9.
96. Sopracordevole F, Cigolot F, Lucia E, Marchesoni D. Conoscenze delle patologie genitali HPV-correlate e sul vaccino anti HPV in una popolazione femminile del nord-est italiano. *Minerva Ginecol*, 2009;61:81-7.
97. Spinillo A, Dal Bello B, Alberizzi P et al. Clustering patterns of human papilloma virus genotypes in multiple infections. *Virus Research* 2009;154-159.
98. The FUTURE II Study group. 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 randomized clinical trials. *Lancet* 2007;369:1861-8.
99. The FUTURE II Study group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent High-Grade Cervical Lesion. *N Engl J Med* 2007;19:1915-27.
100. Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine* 2006; S1/4-S1/15.
101. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM et al. Human Papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-19.

102. WHO 2006. Preparing for the introduction of HPV vaccines: policy and programme guidance for countries. Disponibile su: http://www.rho.org/files/WHO_HPВ_vac_intro_2006.pdf
103. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol* 2003;157(3):218-26.
104. Wright Jr TC, Huh WK, Monk BJ, Smith JS, Ault K, Herzog TJ. Age considerations when vaccinating against HPV. *Gyn Onc* 2008;109:S40-7.
105. Zorzi M, Fedato C, Naldoni C et al. Screening for colorectal cancer in Italy: 2007 survey. *Epidemiol Prev* 2009; 33(3) Suppl 2: 57-73.