



Aspetti socio-epidemiologici di una coorte di ragazze sottoposte a vaccinazione HPV volontaria

Melissa Carrara, Isabel Giacomina Calvino, Eleonora Bruno,
Barbara Gardella, Arsenio Spinillo

Clinica Ostetrico-Ginecologica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

Aspetti socio-epidemiologici di una coorte di ragazze sottoposte a vaccinazione HPV volontaria

Obiettivo. Lo scopo di questo lavoro è stato quello di analizzare, in assenza di Linee Guida per la scelta del tipo di vaccino da somministrare, i dati anagrafici, epidemiologici e comportamentali della popolazione in studio, mettendoli in relazione al tipo di vaccino eseguito.

Pazienti e metodi. Abbiamo reclutato 111 ragazze dai 14 ai 33 anni, sottoposte a ciclo vaccinale di tre dosi contro il virus HPV con uno dei due vaccini profilattici: Cervarix o Gardasil. Le caratteristiche demografiche e comportamentali della popolazione sono state archiviate in una cartella informatizzata personalizzata ed in seguito analizzate.

Risultati. All'aumentare dell'età diminuisce l'utilizzo del Gardasil, ma aumenta quello del Cervarix: nel gruppo delle quattordicenni il 71.42% delle ragazze è stato sottoposto a vaccinazione con Gardasil, mentre tra le diciannovenenni e ventenni il 100% delle ragazze è stato vaccinato con Cervarix. Il gruppo delle pazienti sessualmente attive è stato sottoposto nell'87.5% dei casi a vaccinazione con Cervarix, mentre il gruppo delle ragazze non ancora sessualmente attive è stato sottoposto a Gardasil nel 61.9% dei casi. Infine, nel gruppo delle fumatrici il 75% delle ragazze è stato sottoposto a Cervarix, mentre il 25% ha ricevuto il Gardasil; nel gruppo delle non fumatrici è stato eseguito il Gardasil nel 45.78% dei casi, mentre Cervarix è stato somministrato nel 54.21% delle pazienti.

Conclusioni. Nelle pazienti di età >16 anni si tende a consigliare e a somministrare il Cervarix, indipendentemente dall'anamnesi sessuale della giovane, mentre fino a 16 anni di età, se la paziente non è ancora sessualmente attiva, si somministra più frequentemente il Gardasil, al contrario, se già sessualmente attiva, si predilige il Cervarix, ottenendo come *cut-off* i 16 anni di età. Inoltre, l'abitudine al fumo di sigaretta tende a far consigliare e somministrare il Cervarix, in modo da proteggere in maniera più specifica la paziente dal rischio oncologico.

Social-epidemiological aspects in a cohort study on girls who undergo voluntarily the HPV vaccine

Objective. The purpose of this study was to evaluate personal, epidemiological and behavioral data concerning the population studied, in relation to the vaccine injected, considering there are no Guide Lines on this topic.

Patients and methods. We enrolled 111 girls, aged 14-33 years and vaccinated them with one of the prophylactic vaccines available: Cervarix or Gardasil. Their demographic and behavioral characteristics were saved in computerized individual files and then analyzed.

Results. When the population's age increased, the use Gardasil decreased, while Cervarix injection increased: among girls aged 14 years 71.42% was vaccinated with Gardasil, while the entire group of patients aged 19 and 20 years were injected with Cervarix. 87.5% of sexually active girls was vaccinated with Cervarix, while 61.9% of non-sexually active patients was injected with Gardasil. Among smokers, 75% was vaccinated with Cervarix and 25% with Gardasil; among non-smokers, 45.78% was vaccinated with Gardasil, while 54.21% with Cervarix.

Conclusion. In patients aged >16 years we recommended vaccination with Cervarix, independently from their sexual activity, while among girls aged ≤16 years the choice of the vaccine depended on anamnestic data: if they were sexually active, we preferred the injection of Cervarix; if they were non-sexually active, we recommended the vaccination with Gardasil. Therefore, we identified the age of 16 years as the cut-off in order to decide the type of vaccine to inject. Finally, Cervarix was recommended to smokers, because of its high immunogenicity, which offers a better protection to these population from an oncological point of view.

Introduzione

Il Papillomavirus umano rappresenta la più comune infezione a trasmissione sessuale e svolge un ruolo centrale nell'eziologia delle lesioni displastiche e del carcinoma della cervice uterina [1]. Tali lesioni sono sostenute da diversi genotipi virali, distinti in genotipi ad alto rischio, perché più frequentemente associati allo sviluppo del carcinoma cervicale (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), e genotipi a basso rischio, poiché causano principalmente lesioni benigne genitali (HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81) [2-4].

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha riconosciuto il carcinoma della cervice uterina e le altre lesioni HPV-correlate come un problema globale di salute pubblica, per cui raccomanda l'inclusione della vaccinazione contro l'HPV nei programmi di immunizzazione dei Paesi di tutto il mondo che, associata all'esecuzione regolare dello *screening* citologico, permette di raggiungere la massima efficacia delle strategie preventive [5-6].

Rispetto al passato, il *background* in cui si inserisce la realtà vaccinale è in continuo mutamento. Nuovi fenomeni sociali e comportamentali, quali l'immigrazione, l'età precoce del primo rapporto sessuale, l'elevato numero di partner, il mancato utilizzo di contraccettivi di barriera, e l'abuso di fumo, alcool e sostanze stupefacenti, possono determinare una variazione nella distribuzione e nel numero di genotipi virali coinvolti nelle infezioni cervicali [7].

Considerando da questo punto di vista la situazione italiana, nel periodo compreso tra il 1985 e il 2007 si è potuto assistere all'introduzione di nuovi genotipi di HPV nelle infezioni cervicali, quali HPV 51, 52, 53, 56 e 58 che, rari fino a 20 anni fa, sono stati isolati in un terzo delle neoplasie intraepiteliali cervicali, mentre HPV 6, 11, 16 e 18, bersaglio dei vaccini multivalenti, sono stati isolati 2-3 volte meno frequentemente rispetto alle due decadi precedenti [7]. Nello stesso periodo è stata dimostrata, inoltre, la presenza di un trend lineare significativo tra l'incremento del numero dei genotipi virali ad alto rischio e l'aumento della gravità delle lesioni displastiche cervicali [7-8]. Infatti è risultato che CIN1 è sostenuto più frequentemente dalla coinfezione tra HPV 16 e 18, mentre CIN_≥2 dall'associazione tra HPV 16-51-52 e HPV 31-51-56 [9]. Anche l'età e lo stato di salute delle pazienti influiscono sulla redistribuzione dei genotipi virali nella nostra epoca. Le donne più giovani rappresentano la popolazione più frequentemente colpita dall'infezione, sebbene all'aumentare dell'età delle pazienti corrisponda un incremento del numero di genotipi di HPV coinvolti nelle infezioni, con conseguente aumento del rischio di sviluppare lesioni displastiche cervicali [10]. Per quanto riguarda lo stato di salute, l'immunodepressione può compromettere la capacità dell'ospite di eliminare l'infezione [11]. Infatti, in pazienti sieropositive per HIV vengono isolati più frequentemente genotipi virali ad alto rischio, diversi da HPV 16: nelle lesioni di basso grado sono più comunemente coinvolti HPV 56 e 53, mentre nelle lesioni di alto grado HPV 52 e 58 [12-13].

Sebbene siano stati descritti questi enormi cambiamenti nella distribuzione dei genotipi virali, possiamo comunque asserire che gli HPV 16 e 18 sono a tutt'oggi i genotipi più comunemente coinvolti nelle neoplasie intraepiteliali cervicali in tutto il mondo [7, 10] e in più del 90% dei casi di carcinoma della cervice uterina [14]. Per tali genotipi, infatti, è stata descritta una storia naturale più aggressiva, che porta alla diagnosi di carcinoma cervicale invasivo 4 anni prima rispetto al cancro causato da altri tipi di HPV [15]. Ed è proprio nell'ottica della prevenzione da tali genotipi virali che dal 2008 è stata introdotta in Italia la vaccinazione anti-HPV. In commercio sono disponibili due tipi di vaccini profilattici:

- Cervarix, bivalente, attivo contro HPV 16 e 18;
- Gardasil, quadrivalente, attivo contro HPV 6, 11, 16 e 18 [16].

D'altro canto è necessario considerare che a livello mondiale, oltre HPV 16 e 18, i più frequenti genotipi virali isolati in campioni bioptici di CIN3 risultano essere HPV 31 e 52, nei casi di carcinoma squamoso della cervice HPV 31, nei campioni di adenocarcinoma in situ HPV 45 e 35 e nei casi di adenocarcinoma invasivo HPV 45 [15, 17]. A ciò si aggiunga il fatto che nelle regioni settentrionali italiane il 35.9% di CIN sono interamente sostenuti da genotipi di HPV che non sono bersaglio dei vaccini multivalenti disponibili [7]. Tutto ciò permette di valutare l'impatto dei vaccini attuali sull'infezione da HPV e di determinare quali genotipi virali possano essere il bersaglio di vaccini futuri, in modo da offrire una miglior protezione alle giovani generazioni che si stanno affacciando a questa nuova realtà dell'HPV, in un'epoca di importanti cambiamenti epidemiologici e sociali.

Scopo del lavoro

Lo scopo principale di questo lavoro è stato quello di valutare la nostra esperienza nell'Ambulatorio di Prevenzione e Vaccinazione ad un anno dalla sua apertura. In assenza di Linee Guida per la scelta del tipo di vaccino da somministrare, abbiamo voluto analizzare i dati anagrafici, epidemiologici e comportamentali della popolazione in studio, mettendoli in relazione al tipo di vaccino eseguito.

Materiali e metodi

Da Novembre 2010 a Ottobre 2011 sono state arruolate 111 pazienti, che hanno usufruito dell'Ambulatorio di Prevenzione e Vaccinazione della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia. Alla prima visita è stato offerto un *counseling* per illustrare in dettaglio il progetto alle giovani pazienti, soffermandosi sul meccanismo d'azione del vaccino, la sua sicurezza, il protocollo di sorveglianza post somministrazione, l'importanza della combinazione di vaccinazione e *screening* citologico per una prevenzione più efficace del cancro alla cervice uterina e, nella stessa sede, è stata consegnata l'informativa che precede l'acquisizione del consenso informato (nel caso di pazienti minorenni è stato acquisito il consenso di uno dei due genitori). Sono stati, inoltre, raccolti dati demografici, clinici e sessuali delle pazienti mediante compilazione di una cartella ambulatoriale informatizzata, in base alla cui valutazione viene consigliato il tipo di vaccino (Cervarix o Gardasil) da eseguire. Al termine del primo incontro viene stabilita la data di inizio del ciclo vaccinale, che nella maggior parte dei casi coincide con la data della prima visita. Solo in caso di malattia acuta febbrile in atto, assenza del genitore legalmente responsabile all'atto della firma del consenso, mancanza di un Pap test recente (<3 mesi) o esecuzione nei 6 mesi precedenti di dose di richiamo di altro vaccino, la vaccinazione anti-HPV viene rimandata. Le dosi successive alla prima vengono programmate secondo la schedula vac-

cinale: 1^a dose a t=0, 2^a dose a 1 o 2 mesi da t=0, 3^a dose a sei mesi da t=0. La vaccinazione consiste nell'iniezione intramuscolo (a livello del muscolo deltoide o gluteo) del preparato vaccinale da parte di personale ostetrico formato, in presenza del medico responsabile. Nei momenti successivi alla somministrazione la paziente viene monitorata mediante controllo dei parametri vitali, per riconoscere eventuali reazioni avverse al vaccino e mettere in atto, se necessario, manovre di soccorso.

Risultati

La popolazione in studio è composta da 111 ragazze, di età compresa tra 14 e 33 anni (età media 17.93 anni), con menarca comparso all'età media di 12.13 anni (*range* 9-16 anni).

Nella tabella 1 sono riassunte le principali caratteristiche delle pazienti all'atto dell'arruolamento, separate in base al dato anamnestico dell'attività sessuale.

Il 38.73% dei cicli vaccinali è stato concluso, il 54.95% è tutt'ora in corso e il 6.3% non è ancora stato iniziato a causa di dosi di richiamo di altri vaccini eseguiti nei 6 mesi precedenti la prima visita o poiché si è in attesa dell'esito del Pap test. Nel 40.54% dei casi è stato eseguito il vaccino quadrivalente Gardasil, nella percentuale rimanente (59.45%) è stato utilizzato il bivalente Cervarix. La tabella 2 descrive le variabili considerate nella decisione riguardo al tipo di vaccino da somministrare. Stratificando le pazienti per età (Figura 1), si nota come il Gardasil sia stato somministrato maggiormente alle pazienti di età ≤ 16 anni e, più in particolare, la frequenza massima ottenuta è stata nel gruppo delle quattordicenni con il 71.42%. Mentre il Cervarix è stato eseguito più frequentemente nelle pazienti di età > 16 anni, con picco massimo nel gruppo delle diciannovenni (100%) e ventenni (100%).

Dopo stratificazione in base al dato anamnestico dell'attività sessuale (Figura 2), il gruppo delle pazienti sessualmente attive è stato sottoposto nell'87.5% dei casi a vaccinazione con Cervarix, mentre il gruppo delle ragazze non ancora sessualmente attive è stato sottoposto a Gardasil nel 61.9% dei casi. Sovrapponendo la stratificazione per età e per attività sessuale (Figura 3) si nota come, nelle pazienti di età > 16 anni si tende a consigliare e a somministrare il Cervarix, indipendentemente dall'anamnesi sessuale della giovane, mentre fino a 16 anni di età, se la paziente non è ancora sessualmente attiva, si somministra più frequentemente il Gardasil, al contrario, se già sessualmente attiva, si predilige il Cervarix.

Considerando il fumo di sigaretta (Figura 4), nel gruppo delle fumatrici il 75% delle ragazze è stato sottoposto a Cervarix, mentre il 25% ha ricevuto il Gardasil; nel gruppo delle non fumatrici è stato eseguito il Gardasil nel 45.78% dei casi, mentre Cervarix è stato somministrato nel 54.21% delle pazienti.

Se poniamo l'attenzione sui principali fattori di rischio per la trasmissione del virus e per il carcinoma cervicale, dai nostri risultati emerge uno spaccato epidemiologico della società odierna, riguardante adolescenti e giovani. Considerando infatti la variabile fumo di sigaretta (Figura 5), stratificando per età, si nota come solo nel gruppo delle quattordicenni nessuna ragazza abbia assunto questa abitudine, mentre nelle altre fasce di età si va da un minimo di 25% di fumatrici a 18 anni, ad un massimo di 75% nella stessa fascia.

Dalla Figura 6 si evince invece come la percentuale di ragazze sessualmente attive, stratificate per età, aumenti a partire dai 15 anni, con pendenza massima della curva dai 18 anni fino alla fascia di età > 20 anni.

Per quanto riguarda il numero di partner sessuali (Tabella 1), nelle pazienti sessualmente attive si va da 1 a 2 partner mensili, con picco di 7 in un'adolescente di 15 anni.

Discussione

Tra le variabili considerate nella scelta del tipo di vaccino da somministrare, l'età e l'attività sessuale giocano un ruolo preponderante. Il Gardasil è stato consigliato alle pazienti giovani, non ancora sessualmente attive, mentre il Cervarix è stato somministrato alle pazienti più mature e già sessualmente attive, utilizzando come *cut-off* l'età di 16 anni. La spiegazione di queste scelte è semplice. In primo luogo, è stato dimostrato da McKeage come la risposta immune indotta dal vaccino bivalente sia superiore a quella indotta dal vaccino quadrivalente in un gruppo di donne di età compresa tra 18 e 45 anni, sieronegative per HPV 16 e 18 [18]. Questo giustifica completamente l'utilizzo del Cervarix nelle fasce di età ≥ 18 anni, indipendentemente dal dato anamnestico dell'attività sessuale. Nel nostro Ambulatorio abbiamo, in realtà, utilizzato questo dato a partire dai 16 anni, poiché abbiamo aggiunto la valutazione della storia sessuale delle pazienti. Infatti, come emerge dai nostri risultati, l'età media del primo rapporto sessuale è di 16.56 anni (*range* 14-20), dato che sottolinea la maggior probabilità, a partire dalla fascia di età di 16 anni, di già avvenuta esposizione al virus HPV. Pertanto abbiamo ritenuto necessario proteggere tali pazienti soprattutto contro genotipi virali ad alto rischio oncogeno. Il Cervarix è stata reputata la scelta migliore, poiché sono state descritte in letteratura importanti cross reazioni con HPV 31, 33 e 45 [18-19]. Invece, le giovani appartenenti alle fasce di età più basse (<16 anni), non ancora sessualmente attive, hanno un maggior rischio di esposizione a diversi genotipi virali, anche a basso rischio oncogeno, a partire dall'inizio della loro vita sessuale. Per questo motivo si è deciso di proteggerle sia contro i genotipi ad alto rischio, che quelli a basso rischio, contenuti nel Gardasil. Se andiamo infatti a considerare l'età media delle pazienti sottoposte a Cervarix (18.93 anni) e a Gardasil (16.44 anni) possiamo affermare che le nostre decisioni risultano in linea con le considerazioni precedenti.

Trattando ora il problema del fumo di sigaretta, si è notato come il Cervarix sia stato somministrato ad una percentuale maggiore di ragazze fumatrici, mentre il Gardasil sia stato eseguito più frequentemente nelle pazienti non fumatrici. Questa considerazione è supportata dalla conoscenza della storia naturale dell'infezione da HPV e dell'evoluzione delle lesioni displastiche cervicali verso il carcinoma della cervice uterina. Partendo infatti dal presupposto che il Papillomavirus umano è la causa necessaria ma non sufficiente per lo sviluppo del carcinoma e che, quindi, sono necessari altri cofattori affinché questo avvenga, il fumo di sigaretta si pone al primo posto di tale lista. Quindi possiamo asserire che vaccinando con il Cervarix le pazienti fumatrici, si è cercato di prevenire in maniera più specifica il rischio oncogeno, considerando le cross-reazioni di tale vaccino.

Passando allo spaccato epidemiologico della nostra società descritto da questo lavoro, possiamo concludere che, rispetto al passato, i fattori di rischio principali per la trasmissione del virus HPV e per il carcinoma alla cervice uterina stanno andando incontro ad un'importante evoluzione. Si possono descrivere infatti enormi cambiamenti per quanto riguarda le abitudini sessuali e l'utilizzo del fumo di sigaretta: l'età media del primo rapporto sessuale è diminuita rispetto ai 19 anni degli anni '70 [20], così come è in aumento l'abitudine al fumo, come dimostrato anche dal rapporto del Portale di Epidemiologia per la Sanità Pubblica dell'Istituto Superiore di Sanità, in cui viene descritto un incremento del 13.5% di giovani che iniziano a fumare tra i 14 e i 17 anni [21]. Prendendo in considerazione, l'utilizzo dei metodi contraccettivi (Tabella 1), si può notare come il 47.91% delle ragazze sessualmente attive non utilizzi mezzi di barriera, aumentando in questo modo il rischio di trasmissione del virus HPV, ma anche di altre infezioni a trasmissione sessuale, non solo virali, come *Chlamydia trachomatis*, responsabile della cosiddetta malattia infiammatoria pelvica, che può avere come diretta conseguenza la sterilità. Per tale motivo, nel progetto del nostro Ambulatorio, è contenuta anche l'apertura di un Ambulatorio dedicato, oltre che all'esecuzione del Pap test per valutare l'efficacia del vaccino a distanza di 1 anno, allo *screening* per l'infezione da *Chlamydia*.

Analizzando, infine, le caratteristiche della popolazione in studio, si è potuto notare come solo tre delle pazienti vaccinate abbiano origine diversa da quella caucasica: due provengono dal Sud America e una, nata a Pavia, ha origini cinesi. Il lavoro di Bednarczyk sostiene che, rispetto alle popolazioni bianche, donne nere africane o americane abbiano un 33% di probabilità in meno di iniziare la vaccinazione anti-HPV. Le principali ragioni sono da ricercare nei dubbi per quanto riguarda la sicurezza del vaccino, nella mancata raccomandazione da parte del proprio medico pediatra o di medicina generale, nella mancata partecipazione a campagne vaccinali precedenti, nella religione e nelle false credenze associate al comportamento sessuale [22].

Tabelle e figure

Tabella 1. Le principali caratteristiche della popolazione in studio all'atto dell'arruolamento, stratificate in base al dato anamnestico dell'attività sessuale.

	Attive	Non attive	Totale
Numero pazienti	48 (43.24%)	63 (56.75%)	111 (100%)
Ciclo vaccinale			
• Concluso	15 (31.25%)	28 (44.44%)	43 (38.73%)
• In corso	28 (58.33%)	33 (52.38%)	61 (54.95%)
• Da iniziare	5 (10.41%)	2 (3.17%)	7 (6.30%)
Età media (range)	19.83 (15-33)	15.58 (14-26)	17.93 (14-33)
Fasce di età			
• 14 anni	0 (0%)	14 (100%)	14 (100%)
• 15 anni	5 (25%)	15 (75%)	20 (100%)
• 16 anni	4 (21.05%)	15 (78.94%)	19 (100%)
• 17 anni	5 (45.45%)	6 (54.54%)	11 (100%)
• 18 anni	4 (33.33%)	8 (66.66%)	12 (100%)
• 19 anni	1 (50%)	1 (50%)	2 (100%)
• 20 anni	6 (75%)	2 (25%)	8 (100%)
• >20 anni	22 (88%)	3 (12%)	25 (100%)
Pazienti fumatrici	18 (37.50%)	10 (15.87%)	28 (25.22%)
Numero medio sigarette/die (range)	5.44 (1-15)	5.1 (1-16)	5.32 (1-16)
Assunzione di droghe	2 (4.16%)		2 (1.8%)
Età media del 1° rapporto sessuale (range)	16.56 (14-20)		
Numero medio di rapporti/mese (range)	7.52 (0-20)		
Numero medio di partner/mese (range)	1.14 (1-7)		
Contracezione			
• Ormonale E/P	20 (41.66%)		20 (18.01%)
• Condom	25 (52.08%)		25 (22.52%)
• Nessuna	3 (6.25%)	63 (100%)	66 (59.45%)
Pap test			
• Negativo	36 (72.91%)		
• In attesa di esito/da eseguire	12 (27.08%)		
Infezioni vaginali			
• Nessuna	48 (100%)	62 (98.41%)	110 (99.09%)
• Miceti		1 (1.58%)	1 (0.9%)
• Vaginosi batteriche			
• <i>Chlamydia trachomatis</i>			

Tabella 2. Le principali variabili considerate nella decisione del tipo di vaccino da somministrare.

	Gardasil	Cervarix	Totale
Numero pazienti	45 (40.54%)	66 (59.45%)	111 (100%)
Età media (range)	16.44 (14-33)	18.93 (14-26)	17.93 (14-33)
Fasce di età			
• 14 anni	10 (71.42%)	4 (28.57%)	14 (100%)
• 15 anni	12 (60%)	8 (40%)	20 (100%)
• 16 anni	12 (63.15%)	7 (36.84%)	19 (100%)
• 17 anni	3 (27.27%)	8 (72.72%)	11 (100%)
• 18 anni	4 (33.33%)	8 (66.66%)	12 (100%)
• 19 anni	0 (0%)	2 (100%)	2 (100%)
• 20 anni	0 (0%)	8 (100%)	8 (100%)
• >20 anni	4 (16%)	21 (84%)	25 (100%)
Fumo di sigaretta			
• Si	7 (25%)	21 (75%)	28 (100%)
• No	38 (45.78%)	45 (54.21%)	83 (100%)
Attività sessuale			
• Si	6 (12.5%)	42 (87.5%)	48 (100%)
• No	39 (61.9%)	24 (38.09%)	63 (100%)
Pap test			
• Negativo	6 (12.5%)	42 (87.5%)	48 (100%)
• Non eseguito	39 (61.9%)	24 (38.09%)	63 (100%)
Contracezione			
• Ormonale E/P	2 (10%)	18 (90%)	20 (100%)
• Condom	3 (12%)	22 (88%)	25 (100%)
• Nessuna	40 (60.6%)	26 (39.39%)	66 (100%)

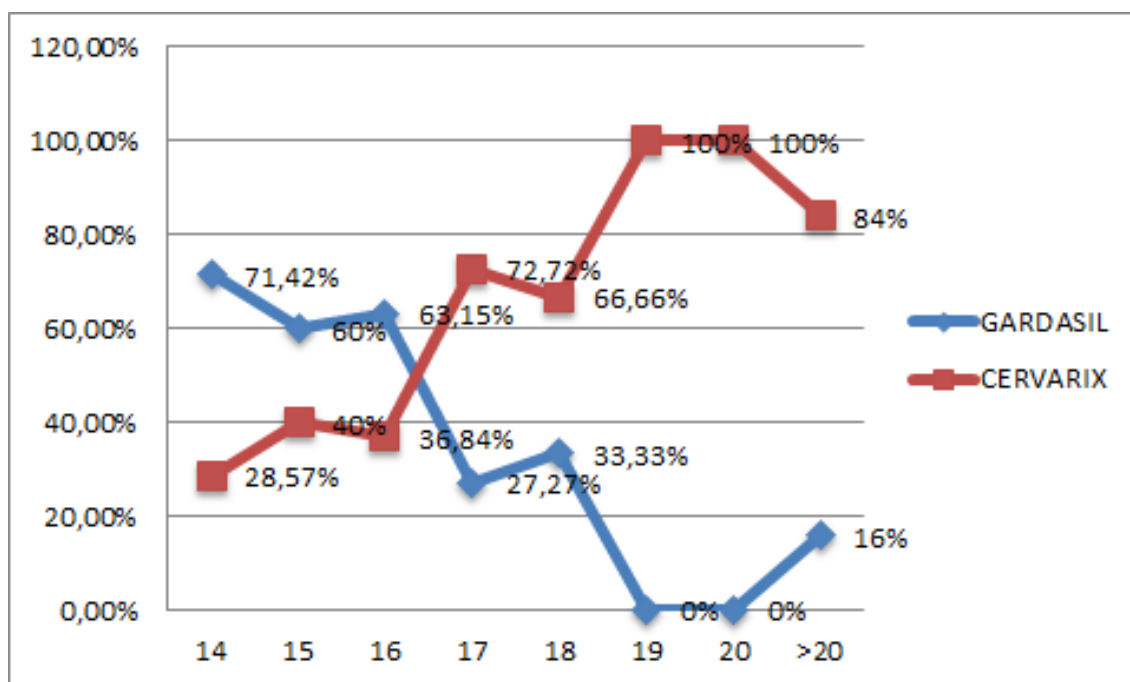


Figura 1. Tipo di vaccino somministrato in base all'età delle pazienti.

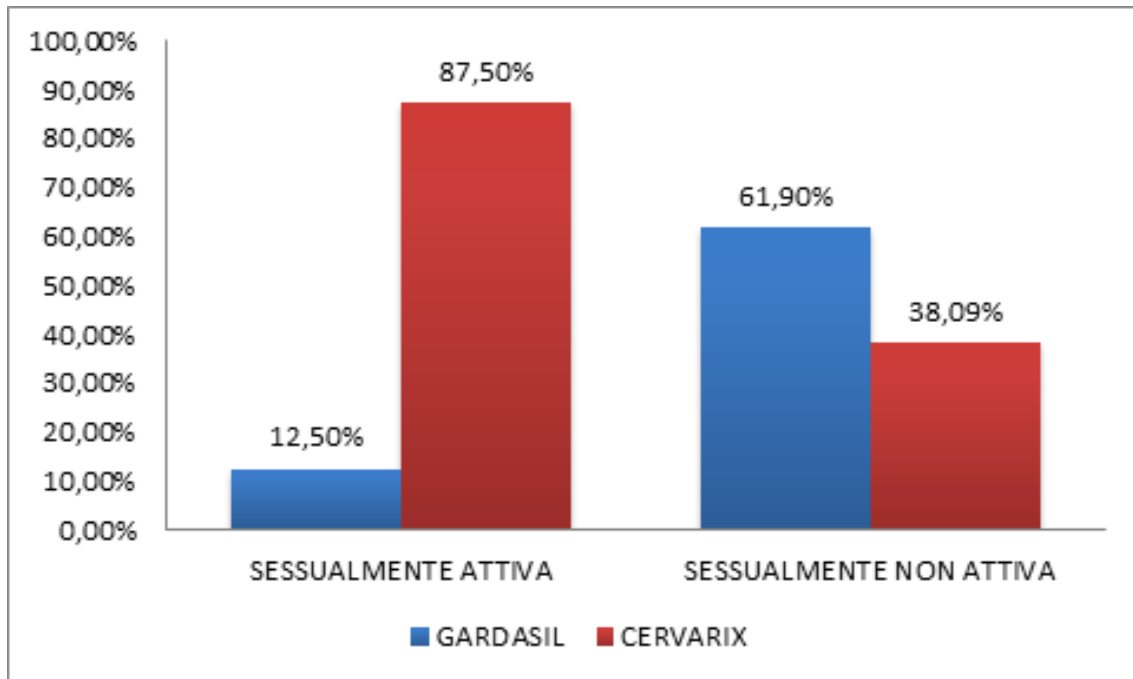


Figura 2. Tipo di vaccino somministrato in base al dato anamnestico dell'attività sessuale.

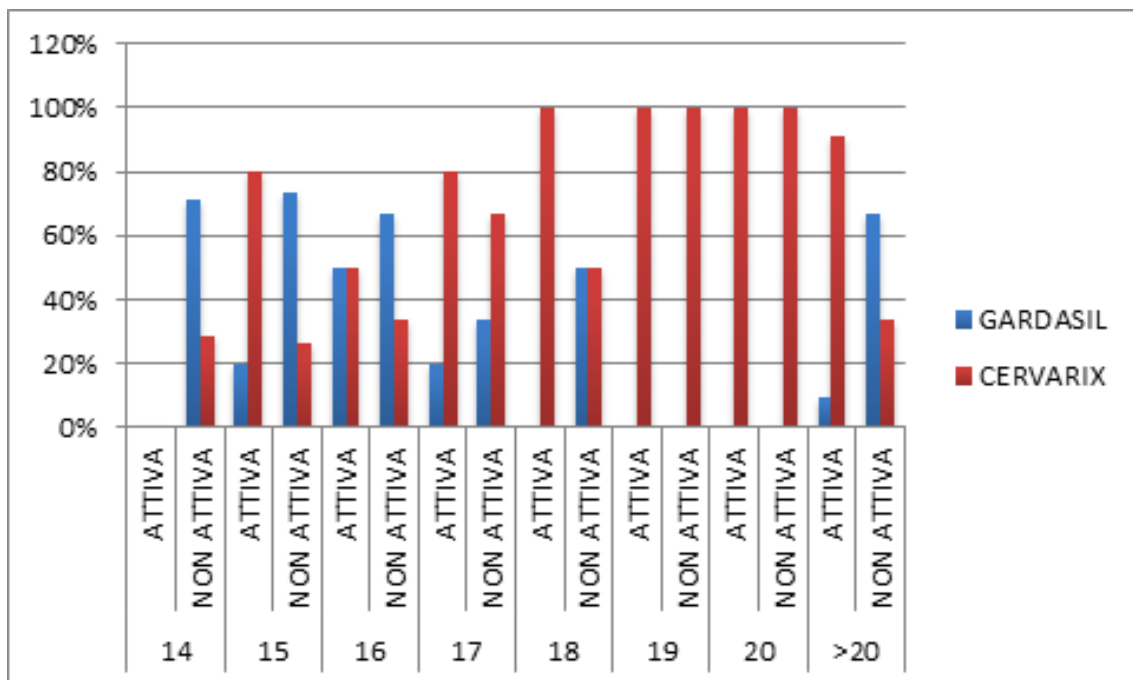


Figura 3. Tipo di vaccino somministrato sulla base dell'età e dell'attività sessuale.

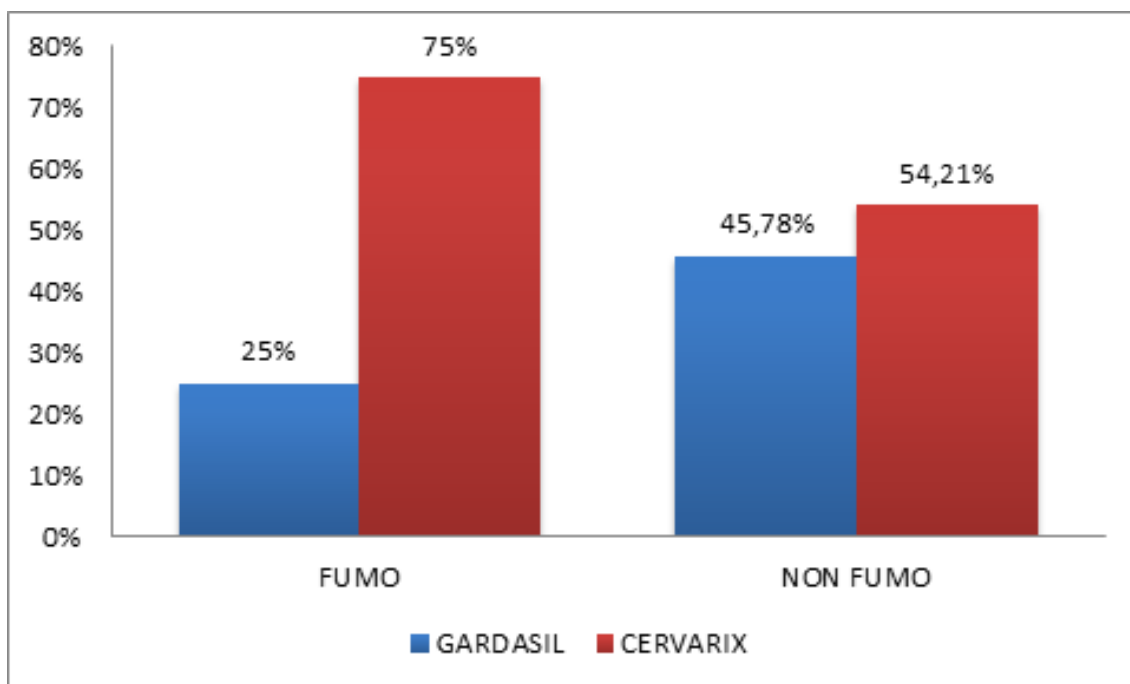


Figura 4. Tipo di vaccino somministrato in base al dato anamnestico fumo di sigaretta.

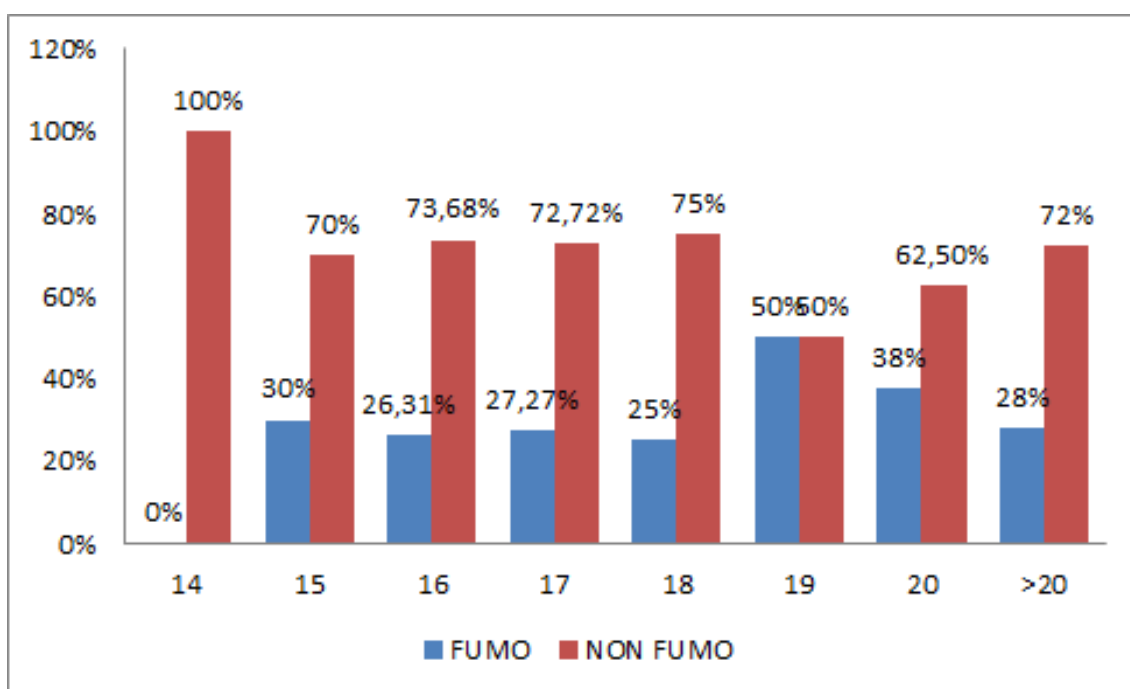


Figura 5. Abitudine al fumo di sigaretta in base all'età.

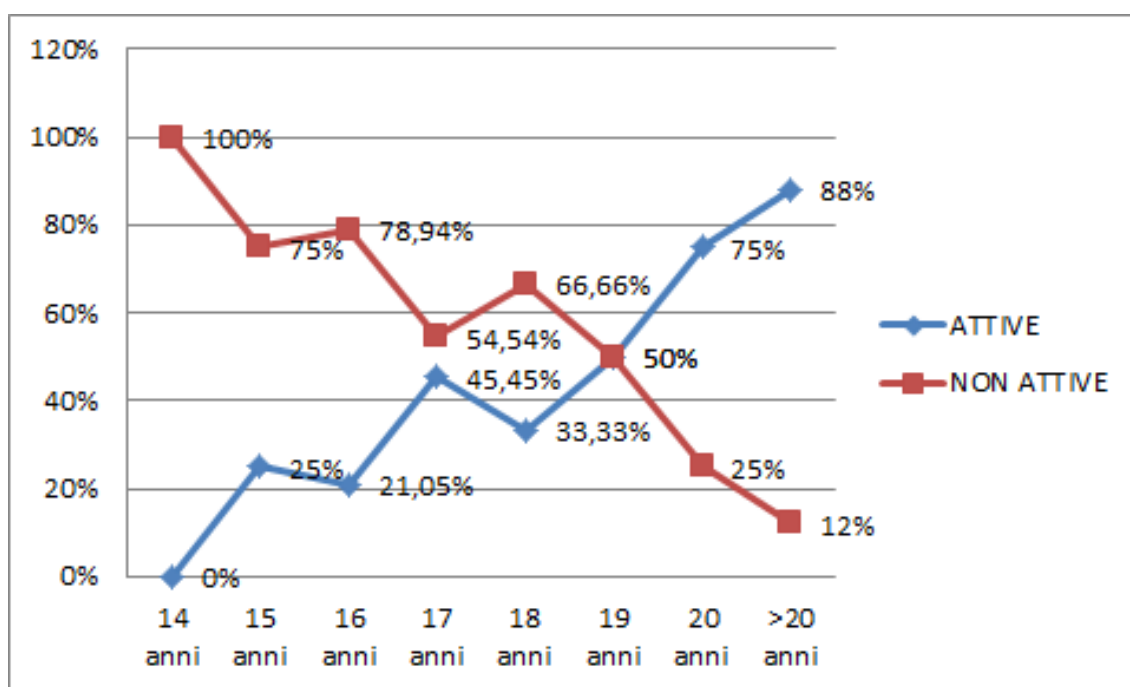


Figura 6. Attività sessuale in base all'età.

Bibliografia

1. Human Papillomaviruses. IARC, Lyon 2007.
2. Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine* 2006;24:S1-S15.
3. Munoz N, Bosch FX, de Sanjosé S et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-527.
4. Munoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB et al. HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006;24:S3/1-10.
5. WHO. Human papillomavirus vaccine. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2009;84:118-131.
6. Kim SC, Sang Song Y, Kim YT et al. Human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: immunogenicity and safety in 15-25 years old healthy Korean women. *J Gynecol Oncol* 2011;22:67-75.
7. Dal Bello B, Spinillo A, Alberizzi P et al. Time trends of human papillomavirus type distribution in Italian women with cervical intraepithelial neoplasia (CIN). *Gynecol Oncol* 2009;115:262-266.
8. Spinillo A, Dal Bello B, Gardella B et al. Multiple human papillomavirus infection and high grade cervical intraepithelial neoplasia among women with cytological diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance or low grade squamous intraepithelial lesions. *Gynecol Oncol* 2009;113:115-119.
9. Spinillo A, Dal Bello B, Alberizzi P et al. Clustering patterns of human papillomavirus genotypes in multiple infections. *Virus Res* 2009;142:154-159.
10. Dal Bello B, Spinillo A, Alberizzi P et al. Cervical infections by multiple human papillomavirus (HPV) genotypes: Prevalence and impact on the risk of precancerous epithelial lesions. *J Med Virol* 2009;81:703-712.
11. Anastos K, Hoover DR, Burk RD et al. Risk factors for cervical precancer and cancer in HIV-infected, HPV-positive Rwandan women. *PLoS One* 2010;5:e13525.
12. Luque AE, Jabeen M, Messing S et al. Prevalence of human papillomavirus genotypes and related abnormalities of cervical cytological results among HIV-1-infected women in Rochester, New York. *J Infect Dis* 2006;194:428-434.
13. Clifford GM, Goncalves MA, Franceschi S. Human papillomavirus types among women infected with HIV: a meta-analysis. *AIDS* 2006;20:2337-2344.
14. Dinc B, Rota S, Onan A et al. Prevalence of human papillomavirus (HPV) and HPV-16 genotyping by real-time PCR in patients with several cervical pathologies. *Braz J Infect Dis* 2010;14:19-23.
15. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010;11:1048-1056.
16. Huang CF, Monie A, Weng WH et al. DNA vaccines for cervical cancer. *Am J Transl Res* 2010;2:75-87.

17. Quint KD, de Koning MN, van Doorn LJ et al. HPV genotyping and HPV16 variant analysis in glandular and squamous neoplastic lesions of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2010;117:297-301.
18. McKeage K, Romanowski B. Spotlight on AS04-adjuvanted human papillomavirus (HPV) types 16 and 18 vaccine (Cervarix®). *BioDrugs* 2011;25:265-269.
19. Kim SC, Sang Song Y, Kim YT et al. Human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: immunogenicity and safety in 15-25 years old healthy Korean women. *J Gynecol Oncol* 2011;22:67-75.
20. <<www.golemindispensabile.it>>
21. <<www.epicentro.iss.it>>
22. Bednarczyk RA, Birkhead GS, Morse DL et al. Human papillomavirus vaccine uptake and barriers: association with perceived risk, actual risk and race/ethnicity among female students at a New York State University, 2010. *Vaccine* 2011;29:3138-3143.