

PREVENZIONE DEL CERVICOCARCINOMA ATTRAVERSO LA VACCINAZIONE ANTI-HPV

Cristina Giambi (a), Silvia Declich (a), Serena Donati (a), Antonino Bella (a), Francesca Carozzi (b), Fortunato D'Ancona (a), Stefania Salmaso (a).

(a) *Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(b) *Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica ISPO, UO Citologia Analitica e Molecolare, Firenze*

Introduzione

In Italia si registrano annualmente circa 3.500 nuovi casi e 1.000 morti per carcinoma invasivo della cervice uterina (CC), la prima neoplasia a essere riconosciuta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come totalmente riconducibile all'infezione da tipi oncogeni di Papilloma virus umano (HPV) (1). I programmi di screening mediante Pap-test permettono di identificare e trattare le lesioni pre-tumorali fornendo una protezione pari a circa l'80%. La disponibilità di vaccini anti-HPV, presenti sul mercato dal 2007, ha aperto la strada verso la prevenzione primaria del cervicocarcinoma. Ambedue i vaccini in commercio (quadrivalente e bivalente) hanno l'indicazione per la prevenzione di infezioni e lesioni pre-invasive e invasive del cervicocarcinoma correlate a HPV 16 e 18, ritenuti responsabili di circa il 70% dei CC. L'efficacia clinica per la prevenzione delle lesioni CIN2+ dai tipi oncogeni di HPV 16 e 18 è stimata pari al 99-100% nelle donne che non sono state ancora infettate da questi virus (2-4). Pertanto, l'immunizzazione delle ragazze che non hanno iniziato l'attività sessuale garantisce la massima efficacia della vaccinazione.

In accordo con le indicazioni dell'OMS (5), che raccomanda di offrire la vaccinazione alle pre-adolescenti, in Italia il target primario della campagna di vaccinazione contro l'HPV è rappresentato dalle dodicenni (6). L'obiettivo fissato dall'Intesa Stato-Regioni del 20/12/2007 (6) è il raggiungimento di una copertura vaccinale (CV) del 95% entro 5 anni dall'avvio del programma di vaccinazione. L'andamento del programma vaccinale è monitorato periodicamente dal Centro Nazionale di Epidemiologia Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS). Alcune Regioni hanno esteso l'offerta gratuita della vaccinazione a ragazze più grandi. Al fine di raccogliere informazioni utili per valutare l'estensione della vaccinazione ad altre fasce di età, il CNESPS ha condotto il progetto nazionale PreGio "PREvenzione GIOvani". Di seguito vengono riportati i risultati del progetto PreGio e viene descritto sia lo stato di avanzamento della campagna vaccinale anti-HPV in Italia che le iniziative future del CNESPS per promuovere questa vaccinazione.

Strategie per la vaccinazione anti-HPV e monitoraggio delle coperture vaccinali in Italia

Tutte le Regioni italiane hanno avviato la chiamata attiva delle dodicenni per l'offerta della vaccinazione anti-HPV entro la fine del 2008 (da luglio 2007 a novembre 2008). Ad oggi sette Regioni (Valle d'Aosta, Piemonte, Friuli-Venezia Giulia, Toscana, Liguria, Marche e Puglia)

hanno esteso l'offerta attiva e gratuita della vaccinazione a una seconda coorte di nascita compresa tra il 15° e 18° anno di vita e la Regione Basilicata a 4 coorti (12enni, 15enni, 18enni e 25enni). Quasi tutte le Regioni, inoltre, prevedono il pagamento agevolato per le fasce di età a cui il vaccino non viene offerto gratuitamente (7).

Al fine di monitorare l'andamento dell'offerta vaccinale, il CNESPS, in collaborazione con il Gruppo di Sanità Pubblica del Coordinamento Interregionale, raccoglie semestralmente i dati di CV. La rilevazione delle CV al 31/12/2010 (8) ha registrato una copertura nazionale della coorte di nascita 1997 (la prima coorte invitata attivamente nel 2008) pari al 70,8% per una dose e 65,3% per 3 dosi di vaccino con un'ampia variabilità regionale (dal 23,8% nella P.A. di Bolzano all'80,7% nella Regione Basilicata). I dati relativi alla coorte di nascita 1998 mostrano una CV nazionale del 65,5% e 51,9% per 1 e 3 dosi, con variabilità simile a quella della coorte 1997. Sebbene i dati della coorte del 1998 siano ancora provvisori (poiché in sei Regioni la chiamata era ancora in corso al momento della rilevazione), le CV vaccinali non sembrano incrementate nel secondo anno di campagna e l'obiettivo di CV fissato al 95% entro 5 anni è ancora lontano.

La campagna per la vaccinazione HPV si annunciava di non facile realizzazione sin dall'inizio, poiché questa vaccinazione ha delle caratteristiche che la differenziano dalle altre vaccinazioni incluse nel calendario vaccinale: è rivolta soltanto alla popolazione femminile, in particolare a ragazze pre-adolescenti, protegge da un'infezione che si trasmette per via sessuale e previene una neoplasia che colpisce prevalentemente l'adulto ovvero più di 20 anni dopo la vaccinazione. Il messaggio da trasmettere alle ragazze e alle famiglie per favorire una scelta consapevole è complesso: va spiegato che i vaccini attualmente disponibili proteggono solo verso alcuni tipi di HPV, che hanno un'efficacia molto elevata solo se somministrati prima dei rapporti sessuali e che la vaccinazione è complementare ai programmi di screening citologico.

Dato l'ampio range di CV tra le Regioni e in alcuni casi anche tra ASL della stessa Regione, è stato ipotizzato che il tasso di CV possa essere influenzato dalle modalità di organizzazione e promozione della campagna, dalle caratteristiche socio-demografiche e dall'accettazione da parte dei diversi professionisti. Nel 2011 è stato avviato dall'Istituto Superiore di Sanità, con fondi del Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie, CCM, il progetto VALORE (VALutazione LOcale e REgionale delle campagne di vaccinazione per HPV), che si prefigge di studiare la pianificazione, organizzazione, implementazione e promozione delle campagne di vaccinazione HPV nelle Regioni e ASL italiane, utilizzando un questionario elettronico diretto ai referenti regionali e di ASL. Il progetto prevede anche una seconda indagine per studiare i motivi di mancata vaccinazione, da effettuarsi in un campione di ASL attraverso un questionario spedito alle famiglie delle ragazze che non hanno aderito al programma vaccinale. Il progetto si propone, inoltre, di valutare i materiali utilizzati nelle campagne di comunicazione in diverse realtà italiane. I risultati ottenuti, messi in relazione con le CV, saranno utilizzati per produrre un documento tecnico e un pacchetto formativo, che saranno messi a disposizione di Regioni e ASL per le prossime campagne vaccinali.

Progetto PreGio: PREvenzione del cervicocarcinoma in GIOvani donne di 18-26 anni

L'estensione della vaccinazione contro l'HPV a donne sessualmente attive è oggetto di dibattito in Europa e in Italia (9-12). Al fine di raccogliere dati utili su questo aspetto, negli anni 2007-2009 l'ISS ha condotto un progetto nazionale indirizzato a donne di 18-26 anni, finanziato dal Ministero della Salute, con il triplice obiettivo di:

1. descrivere la prevalenza delle infezioni da tipi oncogeni di HPV;
2. realizzare un'indagine su conoscenza, attitudine e pratica (CAP) su HPV e prevenzione del CC;
3. valutare la fattibilità dell'offerta vaccinale.

Il protocollo prevedeva l'arruolamento di 2.000 donne in 10 ASL distribuite sull'intero territorio nazionale (Avezzano-Sulmona, Bologna, Firenze, Imola, Ivrea, Napoli, Pescara, Teramo, Torino, Viterbo). I criteri di inclusione erano: 18-26 anni di età, domicilio nel territorio considerato, padronanza della lingua italiana e assenza di gravidanza. Ipotizzando un tasso di adesione pari all'80%, dalle liste anagrafiche di popolazione delle ASL sono state campionate 2.500 donne con metodo casuale semplice.

Il progetto prevedeva le seguenti attività (Figura 1):

- colloquio informativo sulle opportunità di prevenzione del CC, Pap-test e test HPV offerti a tutte le donne arruolate;
- somministrazione del questionario per l'indagine CAP a un campione di 1.000 donne;
- offerta della vaccinazione contro l'HPV a un campione di 1.000 donne.

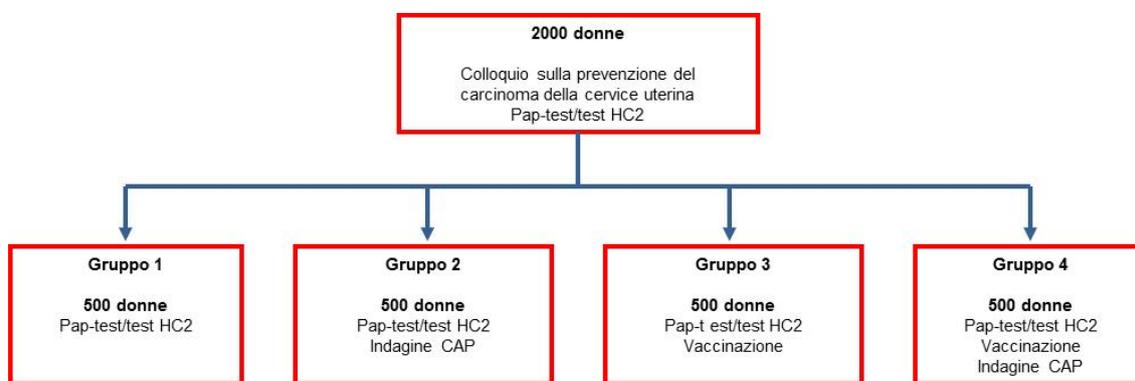


Figura 1. Disegno del progetto PreGio

Le donne sono state invitate attraverso una lettera nominativa e successivamente contattate per telefono da personale dedicato al progetto (ostetriche e assistenti sanitarie); in caso di mancata risposta alla prima telefonata, erano previste altre due telefonate e due visite domiciliari. La responsabilità dei prelievi citologici e l'indagine CAP era affidata alle ostetriche; la somministrazione del vaccino alle assistenti sanitarie. Per la raccolta dei dati è stato predisposto un software su web. L'analisi descrittiva e multivariata dei dati è stata effettuata presso l'ISS utilizzando il Package statistico STATA 11.

Complessivamente sono state invitate 2.533 donne, di cui 2.295 arruolabili. Di queste, 290 (13%) non sono state rintracciate e 655 (29%) hanno rifiutato di partecipare. In totale, quindi, hanno partecipato 1.350 (59%) donne. Le donne avevano anche la possibilità di accettare solo alcune attività del progetto. Di seguito sono riportati brevemente i risultati relativi ai tre obiettivi. Dettagli sui metodi e risultati preliminari sono riportati nel Rapporto ISTISAN 10/25 (13).

Studio di prevalenza dei tipi oncogeni di HPV

L'obiettivo principale dello studio di prevalenza era avere una fotografia della prevalenza e distribuzione dei tipi di HPV prima dell'introduzione dei vaccini per valutare le possibili

strategie vaccinali e monitorare negli anni l'efficacia dei vaccini verso i tipi di HPV contenuti nei vaccini, verso altri tipi (cross-protezione) e il possibile fenomeno del rimpiazzo dei tipi.

Il test HPV è stato eseguito su 1.094 campioni, 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). La prevalenza è risultata pari a 18,74%, senza differenze statisticamente significative tra Nord, Centro e Sud.

La genotipizzazione è stata eseguita su 204 dei 206 campioni positivi all'HC2. In accordo con altri dati italiani (14, 15), l'HPV 16 è risultato il tipo oncogeno più frequente, rilevato nel 29,13% dei campioni. A seguire: HPV 31 (18,45%), 66 (12,1%) e 51 (10,7%); la prevalenza di HPV 18 è risultata di poco superiore all'8%.

Sebbene non siano emerse differenze statisticamente significative per età, la proporzione di donne HPV positive è risultata lievemente più elevata tra le donne di 21-24 anni (20,9%) rispetto alla prevalenza nelle età precedenti e successive. A livello italiano i dati più solidi sulla prevalenza delle infezioni da HPV derivano dal *trial* randomizzato NTCC, *New Technologies for Cervical Cancer* (16, 17), che ha arruolato oltre 45.000 donne di 25-60 anni, aderenti a 9 programmi di screening organizzato in ASL del Centro-Nord Italia. Lo studio PreGio ha valutato la prevalenza in ragazze di 18-26 anni utilizzando lo stesso test adottato nello studio NTCC permettendo di avere un quadro complessivo della prevalenza da HPV in Italia. Come mostrato in Figura 2, la prevalenza osservata nelle ragazze giovani (18-24) è risultata leggermente più alta rispetto alla fascia di età immediatamente successiva, in linea con l'andamento tipico dei Paesi industrializzati (18).

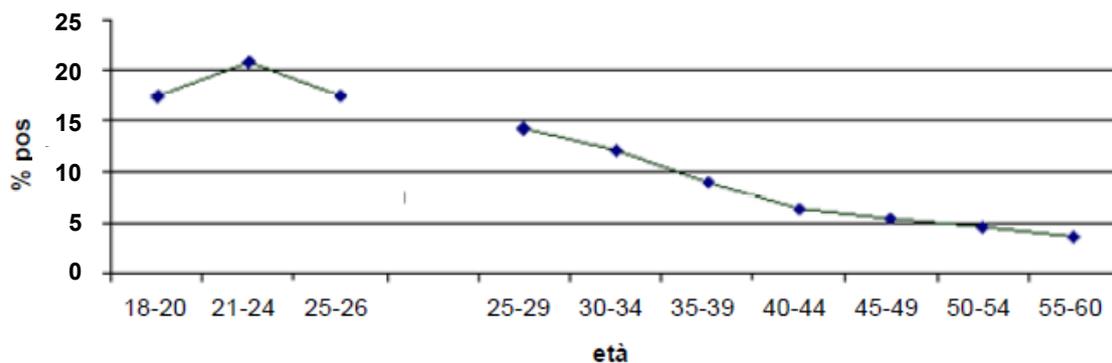


Figura 2. Prevalenza tipi di HPV ad alto e medio rischio oncogeno per età in Italia. Combinazione dei risultati PreGio (età 18-26 anni) e NTCC (età 25-60 anno)

Indagine CAP su HPV e prevenzione del cervicocarcinoma

La finalità dell'indagine campionaria consisteva nel rilevare conoscenze, attitudini e comportamenti di donne di 18-26 anni circa le opportunità di prevenzione del CC. Il questionario utilizzato per l'indagine comprendeva 56 domande chiuse su: Pap-test, Papillomavirus, vaccino, tumore della cervice e storia personale della donna. Il questionario è stato somministrato presso i centri screening prima del colloquio informativo. In totale sono state intervistate 667 donne.

Gran parte delle intervistate lamenta una carenza di informazioni di qualità sulla prevenzione del cervicocarcinoma e richiede che le informazioni vengano veicolate da professionisti sanitari. Prima di essere intervistato, il 92% delle donne aveva sentito parlare di Pap-test, l'83% di

tumore della cervice; solo il 59% e il 52% di HPV e vaccino rispettivamente. Gli amici e i media rappresentano le fonti citate più frequentemente anche se la quasi totalità delle donne desidererebbe ricevere informazioni dai professionisti sanitari citando nel 55% dei casi il ginecologo e nel 49% il medico di medicina generale (Tabella 1).

Tabella 1. Indagine CAP, Progetto Pregio: le fonti d'informazione su Pap-test, HPV e vaccino (%)

	Pap-test	HPV	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	-

La Tabella 2 riporta la percentuale di risposte corrette alle domande di conoscenza relative all'HPV, Pap-test e vaccino anti-HPV.

Tabella 2. Indagine CAP, Progetto Pregio: conoscenze delle intervistate su HPV, Pap test e vaccino (%)

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

Circa due terzi del campione sa che l'HPV può causare il cervicocarcinoma e che l'infezione da HPV è prevenibile, ma solo il 21% è consapevole che la maggior parte delle infezioni da HPV può regredire spontaneamente. La possibilità di prevenire il cervicocarcinoma grazie al Pap-test è nota al 63% del campione, ma solo il 28% sa che esso deve essere effettuato ogni 3 anni come raccomandato dalle linee guida nazionali, mentre il 57% ritiene che la periodicità ottimale sia quella annuale. Solo il 39% sa che il vaccino anti-HPV è in grado di prevenire circa il 70% dei tumori.

Nonostante la bassa conoscenza, il 72% delle donne accetterebbe di vaccinarsi. Un'analisi multivariata ha investigato i fattori associati all'accettazione dell'offerta vaccinale: le donne con istruzione elevata, con più di un partner sessuale e poco preoccupate di contrarre l'infezione da HPV hanno una maggiore probabilità di accettare l'offerta. Quelle che usano regolarmente il

profilattico e quelle di età più avanzata (25-26 anni) hanno invece una maggiore probabilità di rifiutarla.

La necessità di continuare ad usare il profilattico e sottoporsi al Pap-test anche in caso di vaccinazione anti-HPV sembra essere un messaggio che ha raggiunto gran parte delle intervistate (82 e 91% rispettivamente).

I risultati di questa indagine, in accordo con altre realizzate nel nostro Paese (19, 20), confermano l'urgente bisogno di accesso a una comunicazione *evidence-based*, chiara e completa rivolta all'intera popolazione target da parte di professionisti sanitari opportunamente aggiornati, il cui parere è considerato cruciale per la scelta di accettare o meno questa vaccinazione.

Valutazione dell'accettazione dell'offerta vaccinale

La vaccinazione è stata proposta a 1.032 donne in totale. È stato offerto il vaccino quadrivalente, l'unico disponibile in Italia al momento della stesura del protocollo.

PreGio ha registrato un tasso di accettazione della vaccinazione anti-HPV del 56,2%. Questa percentuale potrebbe essere sovrastimata visto il *setting* protetto dello studio e le procedure adottate per i non rispondenti (tre telefonate e due visite domiciliari). Delle 580 donne che hanno accettato la vaccinazione, 542 (93,4%) hanno completato il ciclo vaccinale, rappresentando il 52,6% del campione, con un'ampia variabilità tra ASL (24,3-76,5%). La più bassa adesione sia al progetto che alla vaccinazione è stata registrata dalla ASL di Napoli, che ha una storia recente di programmi di screening organizzato con tassi di adesione bassi, analoghi a quelli raggiunti in PreGio.

I risultati ottenuti mostrano che le ragazze di 18-26 anni rappresentano un target difficile da raggiungere. In generale, in Italia le giovani donne non sono abituate all'offerta attiva di interventi di prevenzione, infatti i programmi di screening cervicale iniziano a 25 anni e l'ultimo appuntamento vaccinale programmato è previsto a 11-15 anni per il richiamo contro difterite-tetano-pertosse (21, 22). Inoltre, come sopra menzionato, le peculiarità di questa vaccinazione ne rendono più complessa l'offerta.

Pertanto, in un'ottica di salute pubblica in cui 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 e i livelli di CV da raggiungere perché la campagna sia costo/efficace, riteniamo prematura l'estensione dell'offerta gratuita della vaccinazione anti-HPV alle ragazze più grandi.

Considerazioni conclusive

In vista dell'obiettivo di copertura del 95% da raggiungere entro i 5 anni è opportuno concentrare l'attenzione e le risorse disponibili sulle dodicenni. Vista l'ampia variabilità di CV tra Regioni e ASL e le considerazioni sopra riportate su questa vaccinazione, riteniamo che sia necessario incentivare interventi di promozione della vaccinazione nel target primario e promuovere la formazione specifica degli operatori sanitari con particolare attenzione agli aspetti della comunicazione. Gli operatori sanitari che ruotano intorno alla vaccinazione contro l'HPV sono molteplici (il pediatra, il medico di famiglia, gli operatori dei centri vaccinali, il ginecologo e altri specialisti), pertanto è opportuno favorire la collaborazione tra le varie figure professionali e la coerenza e standardizzazione del messaggio tra queste, in modo tale che le informazioni raggiungano in maniera chiara e trasparente l'adolescente candidata alla

vaccinazione e la famiglia, favorendo un'adesione consapevole al programma vaccinale. Il progetto VALORE ci aiuterà a capire i punti di forza e debolezza dei programmi di immunizzazione delle Regioni italiane e a mettere a punto uno strumento condiviso che possa agevolare il conseguimento dell'obiettivo di copertura e ridurre al minimo le disomogeneità territoriali.

Bibliografia

1. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, *et al.* Human Papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-9.
2. 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 randomised clinical trials. *Lancet* 2007;369(9576):1861-8.
3. Paavonen J, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, Kitchener H, *et al.* Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009;374(9686):301-14.
4. WHO position paper. Human papillomavirus vaccines. *Weekly epidemiological record* 2009; 15(84):117-32. Disponibile all'indirizzo: <http://www.who.int/wer/2009/wer8415.pdf>; ultima consultazione 05/11/2012.
5. WHO. Preparing for the introduction of HPV vaccines: policy and program guidance for countries. 2006. Disponibile all'indirizzo: http://www.rho.org/files/WHO_HP_Vac_intro_2006.pdf; ultima consultazione 05/11/2012.
6. Italia. 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. 2007. Disponibile all'indirizzo: http://www.statoregioni.it/Documenti/DOC_016696_264%20csr.pdf; ultima consultazione 05/11/2012.
7. Giambi C, Declich S, AC, Pascucci MG, Salmaso S e il Gruppo di Sanità Pubblica del Coordinamento Interregionale della Prevenzione. Strategie vaccinali nazionali e regionali per la vaccinazione anti-HPV e primi dati di copertura vaccinale: a che punto siamo. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*, Inserto BEN 2010;3(11):i-iv.
8. Giambi C. Stato di avanzamento della campagna vaccinale per l'HPV: dati di copertura vaccinale al 31/12/2010 e aggiornamento delle decisioni in merito alle strategie vaccinali. Disponibile all'indirizzo: <http://www.epicentro.iss.it/focus/hpv/pdf/Hpv-31-12-2010-bis.pdf>; ultima consultazione 05/11/2012
9. Adams M, Jasani B, Fiander A. Prophylactic HPV vaccination for women over 18 years of age. *Vaccine* 2009;27:3391-4.
10. 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.
11. Apter D on behalf of the HPV PATRICIA Study Group. HPV-16/18 baseline DNA and serological prevalence in adolescent and young women from a phase III trial of the as04-adjuvanted human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine (PATRICIA). In *Proceedings of the 9th International multidisciplinary congress of the European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia*. EUROGIN 2010. Monte Carlo, 17-20 febbraio 2010, abstract P VC-3, p. 218.
12. Muñoz N, Manalastas Jr R, Pitisuttithum P, Tresukosol D, Monsonogo J, Ault K, *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.
13. Giambi C, De Santis S (Ed.). *Workshop. La prevenzione dell'infezione da papilloma virus umano in Italia. Roma, 28 settembre 2009, Atti*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2010 (Rapporti ISTISAN 10/25).

14. Ammatuna P, Giovannelli L, Matranga D, Ciriminna S, Perino A. Prevalence of genital human papilloma virus infection and genotypes among young women in Sicily, South Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17(8):2002-6.
15. Confortini M, Carozzi F, Zappa M, Ventura L, Iossa A, Cariaggi P, Brandigi L, Franchini M, Mirri F, Via-cava P, Scarfanti A, Bazzanti D, Sani C. Human papillomavirus infection and risk factors in a cohort of Tuscan women aged 18-24: results at recruitment. *BMC Infect Dis* 2010;10:157.
16. Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P, Zappa M, Casadei GP, Carozzi F, Dalla Palma P, Del Mistro A, Foli-caldi S, Gillio-Tos A, Nardo G, Naldoni C, Schincaglia P, Zorzi M, Confortini M, Cuzick J; New Technologies for Cervical Cancer Working Group. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: re-sults at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(11):765-74.
17. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, Gillio-Tos A, Minucci D, Naldoni C, Rizzolo R, Schincaglia P, Volante R, Zappa M, Zorzi M, Cuzick J, Segnan N; New Technologies for Cervical Cancer Screening Working Group. Results at recruitment from a randomized con-trolled trial comparing human papillomavirus testing alone with conventional cytology as the pri-mary cervical cancer screening test. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(7):492-501.
18. 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.
19. Di Giuseppe G., Abbate R., Liguori G, Albano L and Angelillo I.F. Human Papillomavirus and vaccina-tion: knowledge, attitudes and behavioural intention in adolescents and young women in Italy. *British Journal of Cancer* 2008;99:225-29.
20. 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.
21. Ministero della Salute. Il calendario delle vaccinazioni per l'età evolutiva. Disponibile all'indirizzo: <http://www.salute.gov.it/speciali/pdSpeciali.jsp?sub=3&id=67&area=ministero&lang=it&titolo=&idhome=66>; ultima consultazione 05/11/12.
22. Gruppo di Lavoro ICONA. *ICONA 2008: Indagine di COpertura vaccinale NAzionale nei bambini e negli adolescenti*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2009. (Rapporto ISTISAN 09/29).