

# *La vaccinazione per l'HPV: quando, perché?*

dott. Mario Sideri  
Direttore Unità di Ginecologia Preventiva  
Istituto Europeo di Oncologia

# Il Tumore Cervicale

*HPV e Carcinoma Cervicale:  
La sintesi*

**NO HPV? NO TUMORE!**

**NO MARTINI? NO PARTY!**

# **Per chi è indicato il vaccino?**

**Il vaccino tetravalente è destinato alle bambine e alle donne da 9 a 26 anni**



# HPV e tumore cervicale

## *Sviluppo del vaccino*

*Alcune riflessioni sui risultati della sperimentazione*

Trasferibilità dei risultati

Garland et al., NEJM, 2007;356:1928-1943

Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease (FUTURE) | Investigators

*POPOLAZIONE STUDIATA:  
criteri di selezione*

- o dosi di vaccino somministrate
- o sierologia
- o HPV status (PCR)

## *POPOLAZIONE STUDIATA*

Analysis of prophylactic efficacy under  
optimal conditions  
(prespecified primary analysis)

### **Per-Protocol Susceptible Population**

Defined as subjects who

- Received all 3 doses of vaccine or placebo within 12 mo
- Were seronegative and HPV DNA negative on PCR analysis for HPV-6, HPV-11, HPV-16, or HPV-18 at day 1
- Remained negative on PCR analysis for the same HPV type (to which they were negative at day 1) through 1 month after the third dose
- Had no major protocol violations
- Were included even if results on cervical cytologic examination at day 1 were abnormal

## QUADRIVALENT VACCINE: CLINICAL EFFICACY (against $\geq$ CIN2)

PCR	HPV Serology	
	Negative	Positive
Negative	<b>HPV-naïve</b>	<b>Previously Exposed</b> <i>(cleared infection)</i>
Positive	<b>Recent/Current</b> <i>(early infection)</i>	<b>Failed Immune Response</b> <i>(persistent infection)</i>



# United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease (FUTURE) I Investigators

Garland et al., NEJM, 2007;356:1928-1943

## Per-Protocol Susceptible Population

Defined as subjects who

- Received all 3 doses of vaccine or placebo within 12 mo
- Were seronegative and HPV DNA negative on PCR analysis for HPV-6, HPV-11, HPV-16, or HPV-18 at day 1
- Remained negative on PCR analysis for the same HPV type (to which they were negative at day 1) through 1 month after the third dose
- Had no major protocol violations
- Were included even if results on cervical cytologic examination at day 1 were abnormal

**VAX**

**PLAC**

*Efficacy*

HPV

External anogenital and vaginal lesions	2261	0	0	2279	60	1.1	100 (94–100)
According to type of lesion							
Condyloma	2261	0	0	2279	48	0.9	100 (92–100)
Vulvar condyloma	2261	0	0	2279	47	0.8	100 (92–100)
Vaginal condyloma	2261	0	0	2279	6	0.1	100 (14–100)
VIN grade 1 or VaIN grade 1	2261	0	0	2279	9	0.2	100 (49–100)
VIN grade 2 or 3 or VaIN grade 2 or 3	2261	0	0	2279	9	0.2	100 (49–100)
According to vaccine-type HPV							
HPV-6	1978	0	0	1991	41	0.8	100 (91–100)
HPV-11	1978	0	0	1991	12	0.2	100 (64–100)
HPV-16	1890	0	0	1855	12	0.3	100 (65–100)
HPV-18	2120	0	0	2136	3	0.1	100 (<0–100)
Cervical lesions	2241	0	0	2258	65‡	1.2	100 (94–100)
According to grade of lesion							
CIN grade 1	2241	0	0	2258	49	0.9	100 (92–100)
CIN grade 2	2241	0	0	2258	21	0.4	100 (81–100)
CIN grade 3	2241	0	0	2258	17	0.3	100 (76–100)
Adenocarcinoma in situ	2241	0	0	2258	6	0.1	100 (15–100)
According to vaccine-type HPV							
HPV-6	1961	0	0	1975	12	0.3	100 (64–100)
HPV-11	1961	0	0	1975	4	0.1	100 (<0–100)
HPV-16	1888	0	0	1847	39	0.9	100 (90–100)
HPV-18	2102	0	0	2120	16	0.3	100 (74–100)

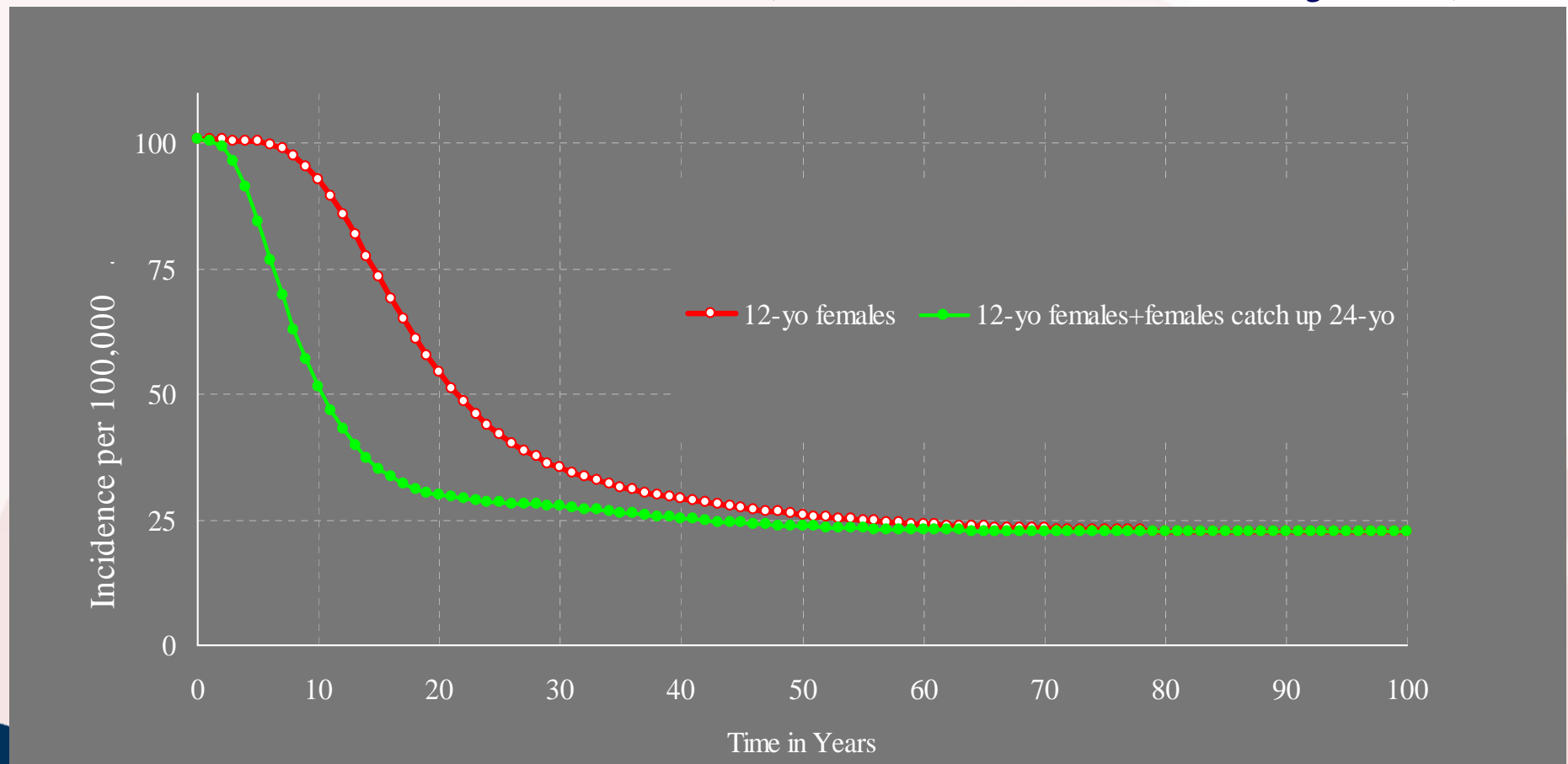
*Trasferibilità dei risultati dalla sperimentazione alla pratica clinica*

- o bambine-donne prima dell'inizio dell'attività sessuale
- o e per le altre?

# Strategia vaccinale

## Impatto della vaccinazione sull'incidenza di CIN2-3

(E. Elbasha, E. Dasbach, R. Insinga, 2006)



*POPOLAZIONE STUDIATA:  
criteri di selezione*

- o età 16-24
- o < 4 lifetime sex partners

## *POPOLAZIONE STUDIATA*

Analysis of population effect among  
all vaccinated subjects  
(prespecified supplementary analysis)  
(subjects may be positive for vaccine-type  
HPV DNA or have vaccine-type  
HPV antibodies)



### **Intention-to-Treat General Study Population**

Defined as subjects who

Were included even if they had infection or disease associated with HPV-6, HPV-11, HPV-16, or HPV-18 (i.e., cervical intraepithelial neoplasia, vulvar intraepithelial neoplasia, or vaginal intraepithelial neoplasia) before vaccination

Were included even if protocol violations were present

Were included even if results on cervical cytologic examination at day 1 were abnormal



Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical  
Disease (FUTURE) I Investigators

Garland et al., NEJM,  
2007;356:1928-1943

## *POPOLAZIONE STUDIATA*

Characteristic	Vaccine Group (N= 2723)	Placebo Group (N=2732)
<b>General</b>		
Mean age — yr	20.2±1.8	20.3±1.8
Geographic region — no./total no. (%)		
Asia–Pacific	257/2723 (9.4)	264/2732 (9.7)
North America	796/2723 (29.2)	801/2732 (29.3)
Latin America	1107/2723 (40.7)	1108/2732 (40.6)
Europe	563/2723 (20.7)	559/2732 (20.5)
Current smoker — no. (%)	696/2723 (25.6)	716/2732 (26.2)

Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease (FUTURE) I Investigators  
 Garland et al., NEJM, 2007;356:1928-1943

## POPOLAZIONE STUDIATA

### Sexual and gynecologic history

Mean age at first sexual intercourse — yr	16.9±1.9	16.9±1.9
Median lifetime no. of sex partners†	2	2
Past pregnancy — no./total no. (%)	752/2723 (27.6)	753/2732 (27.6)
Type of contraceptive use — no./total no. (%)		
Barrier	872/2717 (32.1)	874/2725 (32.1)
Behavioral‡	487/2717 (17.9)	498/2725 (18.3)
Hormonal	1568/2717 (57.7)	1539/2725 (56.5)
Other	125/2717 (4.6)	138/2725 (5.1)
Prevalence of <i>Chlamydia trachomatis</i> — no./total no. (%)	118/2683 (4.4)	135/2680 (5.0)
Prevalence of <i>Neisseria gonorrhoeae</i> — no./total no. (%)	10/2679 (0.4)	9/2679 (0.3)

**VAX**

**PLAC**

Baseline HPV-associated pathological finding — no./total no. (%)

Abnormal

DNA positive

HPV-16

HPV-18

HPV-31

HPV-33

Positive for

HPV-16

HPV-18

HPV-31

HPV-33

Positive for

serologic testing

**POSITIVITA' ALL'INFEZIONE**

- PCR = 13.6%
- HPV sieropositività = 19.6%
- PCR o sieropos. = 27%

Positive for all vaccine-type HPV on PCR analysis or serologic testing

1/2687 (<0.04)

7/2701 (<0.3)

### Intention-to-Treat General Study Population

Defined as subjects who

Were included even if they had infection or disease associated with HPV-6, HPV-11, HPV-16, or HPV-18 (i.e., cervical intraepithelial neoplasia, vulvar intraepithelial neoplasia, or vaginal intraepithelial neoplasia) before vaccination

Were included even if protocol violations were present

Were included even if results on cervical cytologic examination at day 1 were abnormal

## United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease (FUTURE) I Investigators

Garland et al., NEJM, 2007;356:1928-1943

**VAX**

**PLAC**

*Efficacy*

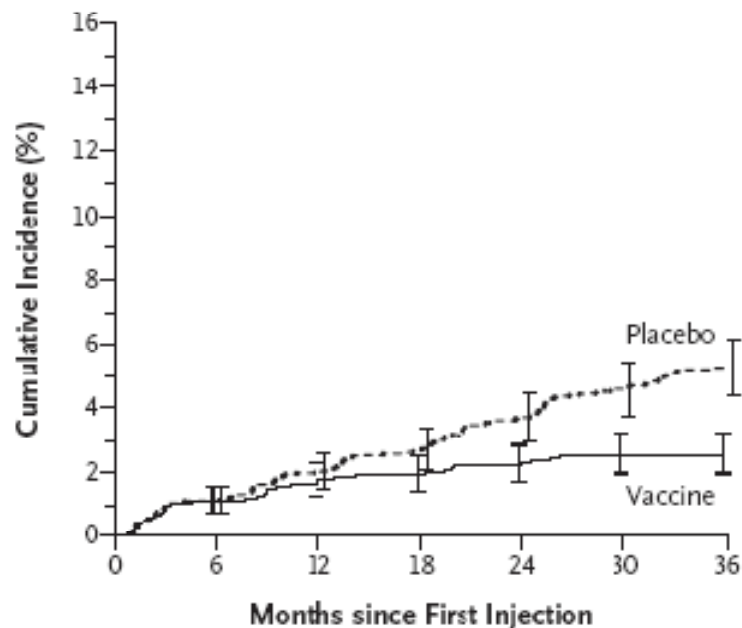
	VAX	PLAC	Relative Risk	VAX	PLAC	Relative Risk	95% CI
External anogenital and vaginal lesions††	2723	28	0.4	2732	102	1.3	73 (58–83)
According to type of lesion							
Condyloma	2723	21	0.3	2732	86	1.1	76 (61–86)
Vulvar condyloma	2723	18	0.2	2732	82	1.1	78 (63–88)
Vaginal condyloma	2723	3	<0.1	2732	10	0.1	70 (<0–95)
VIN grade 1 or VaIN grade 1	2723	6	0.1	2732	16	0.2	63 (<0–88)
VIN grade 2 or 3 or VaIN grade 2 or 3	2723	5	0.1	2732	13	0.2	62 (<0–89)
According to HPV type							
HPV-6	2723	1	0.1	2732	9	0.1	72 (53–84)
HPV-11	2723	2	0.1	2732	2	0.1	90 (57–99)
HPV-16	2723	6	0.1	2732	22	0.3	73 (31–91)
HPV-18	2723	1	<0.1	2732	9	0.1	89 (20–100)
Cervical lesions§§	2723	71	0.9	2732	155	2.1	55 (40–66)
According to grade of lesion							
CIN grade 1	2723	45	0.6	2732	118	1.6	62 (46–74)
CIN grade 2	2723	36	0.5	2732	51	0.7	30 (<0–56)
CIN grade 3	2723	39	0.5	2732	44	0.6	12 (<0–44)
Adenocarcinoma in situ	2723	1	<0.1	2732	6	0.1	83 (<0–100)
According to vaccine-type HPV							
HPV-6	2723	7	0.1	2732	26	0.3	73 (37–90)
HPV-11	2723	0	0	2732	11	0.1	100 (60–100)
HPV-16	2723	58	0.8	2732	106	1.4	46 (25–61)
HPV-18	2723	8	0.1	2732	33	0.4	76 (47–90)

**EFFICACIA DEL 55%**

# Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease (FUTURE) I Investigators

Garland et al., NEJM, 2007;356:1928-1943

**C CIN Grade 1, 2, 3, or Worse Associated with Vaccine-Type HPV**



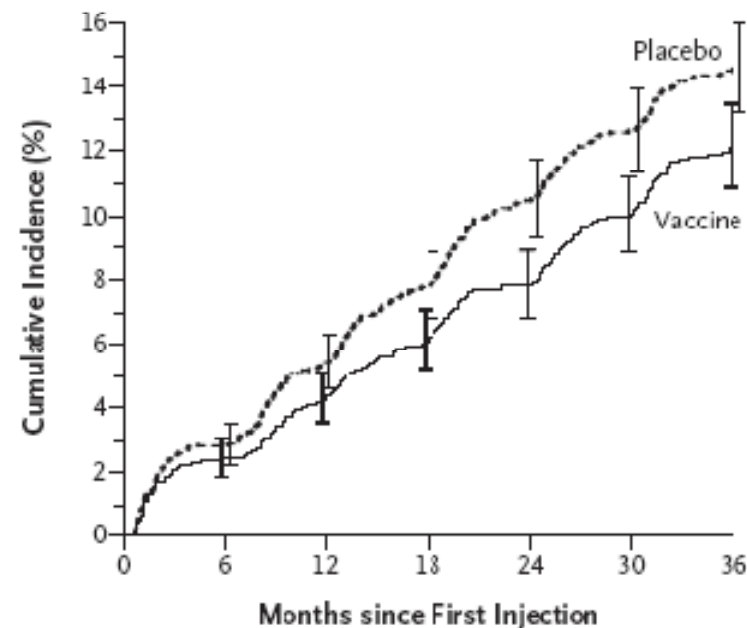
**No. at Risk**

Vaccine group	2723	2562	2505	2443	2382	2293	1249
Placebo group	2732	2566	2497	2419	2345	2249	1222

**Cumulative No. of Subjects with an End Point**

Vaccine group	0	30	46	51	59	66	66
Placebo group	0	30	53	70	94	115	131

**D CIN Grade 1, 2, 3, or Worse, Regardless of Causal HPV Type**



**No. at Risk**

Vaccine group	2723	2536	2455	2365	2290	2180	1168
Placebo group	2732	2531	2423	2325	2221	2115	1129

**Cumulative No. of Subjects with an End Point**

Vaccine group	0	63	111	158	201	255	304
Placebo group	0	74	141	201	269	321	367

**Figure 2. Times to End-Point Events in the Intention-to-Treat Population.**

# *PERCHE' VACCINARE LE GIOVANI DONNE ADULTE?*

Se la vaccinazione delle “esposte” non è completamente efficace che utilità ha la vaccinazione?

# United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease (FUTURE) I Investigators

Garland et al., NEJM, 2007;356:1928-1943

## Per-Protocol Susceptible Population

Defined as subjects who

- Received all 3 doses of vaccine or placebo within 12 mo
- Were seronegative and HPV DNA negative on PCR analysis for HPV-6, HPV-11, HPV-16, or HPV-18 at day 1
- Remained negative on PCR analysis for the same HPV type (to which they were negative at day 1) through 1 month after the third dose
- Had no major protocol violations
- Were included even if results on cervical cytologic examination at day 1 were abnormal

# VAX

# PLAC

## Efficacy

	VAX	PLAC	HR	95% CI	HR	95% CI
External anogenital and vaginal lesions	2261	0	0	2279	60	1.1 100 (94–100)
According to type of lesion						
Condyloma	2261	0	0	2279	48	0.9 100 (92–100)
Vulvar condyloma	2261	0	0	2279	47	0.8 100 (92–100)
Vaginal condyloma	2261	0	0	2279	6	0.1 100 (14–100)
VIN grade 1 or VaIN grade 1	2261	0	0	2279	9	0.2 100 (49–100)
VIN grade 2 or 3 or VaIN grade 2 or 3	2261	0	0	2279	9	0.2 100 (49–100)
According to vaccine-type HPV						
HPV-6	1978	0	0	1991	41	0.8 100 (91–100)
HPV-11	1978	0	0	1991	12	0.2 100 (64–100)
HPV-16	1890	0	0	1855	12	0.3 100 (65–100)
HPV-18	2120	0	0	2136	3	0.1 100 (<0–100)
Cervical lesions	2241	0	0	2258	65†	1.2 100 (94–100)
According to grade of lesion						
CIN grade 1	2241	0	0	2258	49	0.9 100 (92–100)
CIN grade 2	2241	0	0	2258	21	0.4 100 (81–100)
CIN grade 3	2241	0	0	2258	17	0.3 100 (76–100)
Adenocarcinoma in situ	2241	0	0	2258	6	0.1 100 (15–100)
According to vaccine-type HPV						
HPV-6	1961	0	0	1975	12	0.3 100 (64–100)
HPV-11	1961	0	0	1975	4	0.1 100 (<0–100)
HPV-16	1888	0	0	1847	39	0.9 100 (90–100)
HPV-18	2102	0	0	2120	16	0.3 100 (74–100)

### Intention-to-Treat General Study Population

Defined as subjects who

Were included even if they had infection or disease associated with HPV-6, HPV-11, HPV-16, or HPV-18 (i.e., cervical intraepithelial neoplasia, vulvar intraepithelial neoplasia, or vaginal intraepithelial neoplasia) before vaccination

Were included even if protocol violations were present

Were included even if results on cervical cytologic examination at day 1 were abnormal

## United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease (FUTURE) I Investigators

Garland et al., NEJM, 2007;356:1928-1943

# VAX

# PLAC

## Efficacy

External anogenital and vaginal lesions††	2723	28	0.4	2732	102	1.3	73 (58–83)
According to type of lesion							
Condyloma	2723	21	0.3	2732	86	1.1	76 (61–86)
Vulvar condyloma	2723	18	0.2	2732	82	1.1	78 (63–88)
Vaginal condyloma	2723	3	<0.1	2732	10	0.1	70 (<0–95)
VIN grade 1 or VaIN grade 1	2723	6	0.1	2732	16	0.2	63 (<0–88)
VIN grade 2 or 3 or VaIN grade 2 or 3	2723	5	0.1	2732	13	0.2	62 (<0–89)
According to vaccine-type HPV							
HPV-6	2723	20	0.3	2732	70	0.9	72 (53–84)
HPV-11	2723	2	<0.1	2732	19	0.2	90 (57–99)
HPV-16	2723	6	0.1	2732	22	0.3	73 (31–91)
HPV-18	2723	1	<0.1	2732	9	0.1	89 (20–100)
Cervical lesions§§	2723	71¶¶	0.9	2732	155¶¶	2.1	55 (40–66)
According to grade of lesion							
CIN grade 1	2723	45	0.6	2732	118	1.6	62 (46–74)
CIN grade 2	2723	36	0.5	2732	51	0.7	30 (<0–56)
CIN grade 3	2723	39	0.5	2732	44	0.6	12 (<0–44)
Adenocarcinoma in situ	2723	1	<0.1	2732	6	0.1	83 (<0–100)
According to vaccine-type HPV							
HPV-6	2723	7	0.1	2732	26	0.3	73 (37–90)
HPV-11	2723	0	0	2732	11	0.1	100 (60–100)
HPV-16	2723	58	0.8	2732	106	1.4	46 (25–61)
HPV-18	2723	8	0.1	2732	33	0.4	76 (47–90)

## *EFFICACIA RELATIVA*

- o sulle ragazze HPV naive 23 donne vaccinate per ogni CIN prevenuto (93/2200)
- o sulle ragazze HPV esposte e naive 27 donne vaccinate per ogni CIN prevenuto (98/2700)

## *VACCINARE LE ADOLESCENTI SESSUALMENTE ATTIVE?*

la vaccinazione delle adolescenti sessualmente attive permette di prevenire un numero analogo di lesioni per dose di vaccino



*Trasferibilità dei risultati della sperimentazione in una popolazione selezionata alla popolazione generale*

è necessaria una pre-selezione?

*Trasferibilità dei risultati dalla  
sperimentazione alla pratica clinica*

le linee guida nazionali ed internazionali  
raccomandano di non pre-selezionare la  
popolazione da vaccinare



# Perché non pre-selezionare

- ✓ Difficile coinfezione 4 tipi virali (2 tipi!)
- ✓ Cross protezione
- ✓ Test non adatti
- ✓ Incerta storia naturale
- ✓ Barriera alla vaccinazione
- ✓ Costo



# Perché pre-selezionare

- ✓ Prevenzione “personale” concetto allargato
- Informazione
- ✓ Screening - determinazione del rischio individuale
- ✓ Test non adatti vs clinici
- ✓ Incerta storia naturale (OR 436)
- ✓ Barriera alla vaccinazione ???
- ✓ Costo ?????

# EFFICACIA DEL VACCINO NELLE GIOVANI DONNE SESSUALMENTE ATTIVE

**TABLE 5. Efficacy of quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine against HPV 16- or 18-related CIN 2/3 or AIS\* caused by the HPV type with which the participant was or had been infected at the time of vaccination (protocols 005, 007, 013, and 015)**

Baseline characteristics	Quadrivalent HPV vaccine		Placebo		Efficacy	
	No.	Cases	No.	Cases	%	(95% CI†)
HPV DNA negative, HPV seropositive	853	0	910	4	100.0	(-63.6–100.0)
HPV DNA positive, HPV seronegative	661	42	626	57	31.2	(-4.5–54.9)
HPV DNA positive, HPV seropositive	473	79	499	69	-25.8	(-76.4–10.1)

**Source:** Food and Drug Administration. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee. FDA GARDASIL briefing information. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2006. Available at <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/slides/2006-4222s-index.htm>.

\* CIN: cervical intraepithelial neoplasia; AIS: adenocarcinoma in situ.

† Confidence interval.

## QUADRIVALENT VACCINE: CLINICAL EFFICACY (against $\geq$ CIN2)

		HPV Serology	
		Negative	Positive
PCR	Negative	HPV-naïve	Previously Exposed <i>(cleared infection)</i>
	Positive	Recent/Current <i>(early infection)</i>	Failed Immune Response <i>(persistent infection)</i>

100%

100%

30%

-25%

# Vaccini

RAZIONALE



**Vaccino quadrivalente GARDASIL**  
**Siringhe pre-riempite**

**Vaccino bivalente CERVARIX**  
**Siringhe pre-riempite**



## CARATTERISTICHE GENERALI DEI VACCINI

### GARDASIL

**Vaccino ricombinante: preparato da particelle simil-virali (VLPs) dalla proteina maggiore L1**

vettore , per L1 VLPs,  
*Saccharomyces cerevesiae*

- **Quadrivalente**

HPV 6= 20 microg

HPV 11= 20 microg

HPV 16= 40 microg

HPV 18= 20 microg

- **Via i.m. ( 3 dosi ) 0,2 e 6 mesi**

### CERVARIX

**Vaccino ricombinante: preparato da particelle simil-virali (VLPs) dalla proteina maggiore L1**

Le proteine sono espresse in colture cellulari di insetti infettate dal vettore ricombinante baculovirus

- **Bivalente**

HPV 16= 20 microg

HPV 18= 20 microg

- **Via i.m. ( 3 dosi) 0,1 e 6 mesi**

# *I DUE VACCINI SONO PROFONDAMENTE DIFFERENTI: QUALE SCEGLIERE?*

- ✓ mancano i dati di un confronto diretto
- ✓ se ci sono differenze si saprà tra molto tempo
- ✓ la comunicazione alla donna deve essere veritiera ma semplice

# *I DUE VACCINI SONO PROFONDAMENTE DIFFERENTI: QUALE COMUNICAZIONE?*

- ✓ i due vaccini sono ugualmente attivi sui tumori
- ✓ uno costa di più e protegge anche dai condilomi

# Organizzazione di un ambulatorio per la vaccinazione anti-papillomavirus umano

# Un'epocale innovazione

- Primo vaccino sviluppato e percepito come rivolto contro un tumore.
- L'introduzione di una nuova tecnologia sanitaria porta un confronto tra il mondo dei tecnici e quello dei politici, per valutare la situazione attuale e pianificare gli interventi futuri.
- L'introduzione di questa vaccinazione prevede anche operatori, luoghi e modalità d'accesso innovativi rispetto al passato.

# L'Ambulatorio



# L'informazione

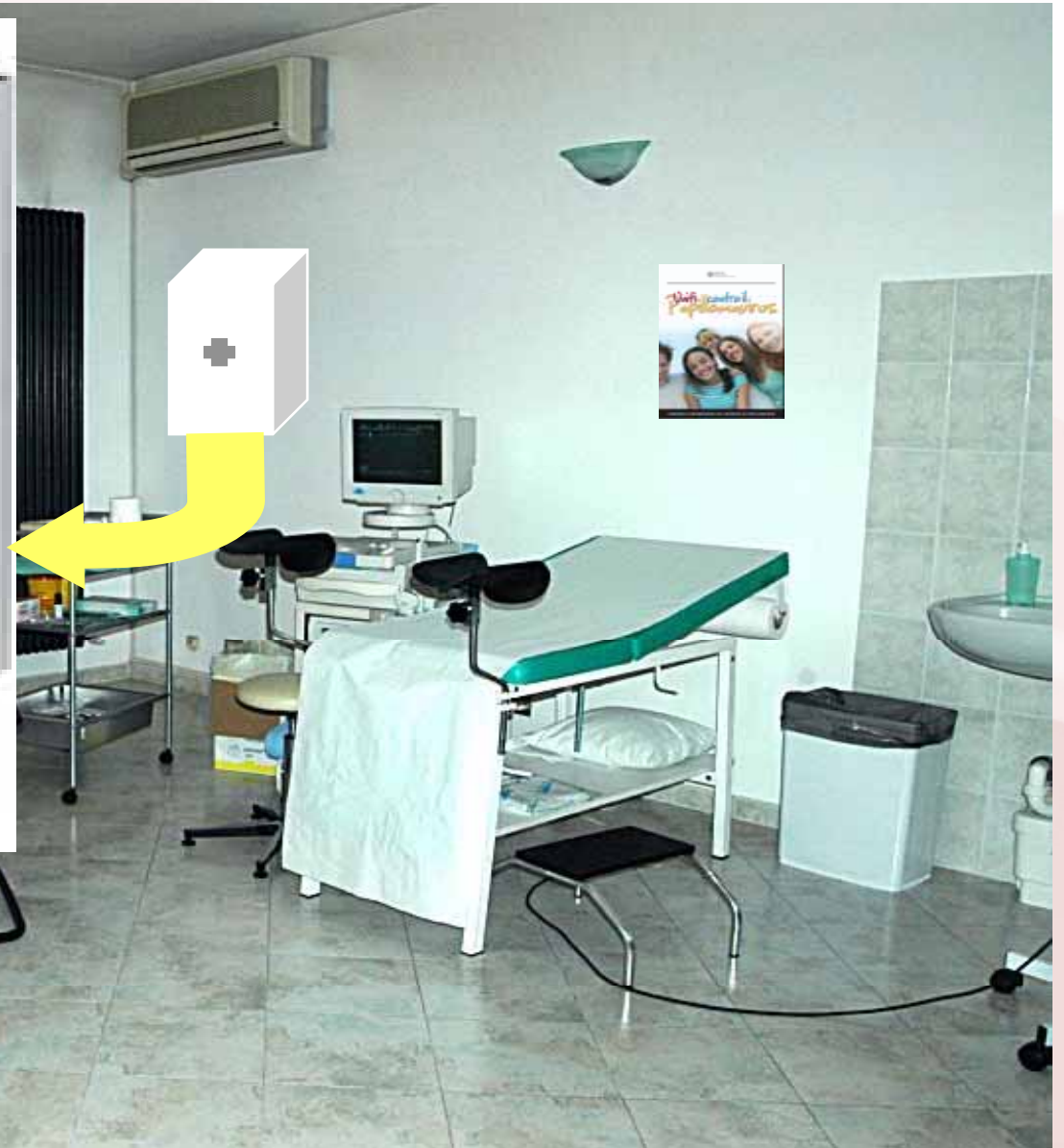


Il vaccinatore deve ottenere un'adesione consapevole ed un valido consenso informato, garantendo che la persona da vaccinare, o chi per essa, sia stata informata dei benefici e dei rischi legati alla vaccinazione e abbia ottenuto le delucidazioni desiderate, allo scopo di prendere una decisione consapevole (Piano Nazionale Vaccini 2005-07)

I contenuti dell'informazione da rivolgere alla popolazione generale dovrebbero comprendere:

- la descrizione e l'epidemiologia del **carcinoma della cervice uterina**;
- le notizie rilevanti riguardo **l'infezione da HPV** ed il suo ruolo nella **patologia del collo dell'utero**;
- le nozioni principali sulla **prevenzione secondaria** di questa malattia;
- le informazioni riguardanti il **vaccino contro l'HPV**.

# L'Ambulatorio





# Gestione emergenze

Fra gli effetti avversi che si possono verificare immediatamente dopo la vaccinazione, quello che rappresenta un grave pericolo per la vita del soggetto vaccinato è la **reazione anafilattica**.

Contenuto del **kit d'emergenza**:

- **farmaci** (adrenalina, cortisone, antistaminici);
- **siringhe** da 1 ml e siringhe da 10 ml per la diluizione dell'adrenalina;
- **aghi** di varia lunghezza;
- **soluzione fisiologica** in fiale da 10 ml;
- tutto il necessario per un'eventuale **fleboclisi**;
- attrezzature di base per la **rianimazione cardio-polmonare** (pallone di Ambu con mascherine di diverse dimensioni, cannule oro-faringee, sfigmomanometro, fonendoscopio, ecc.);
- sarebbe opportuno fosse presente anche un dispositivo per l'erogazione d'**ossigeno** con le relative connessioni e mascherine di dimensioni varie.

# Eventi avversi

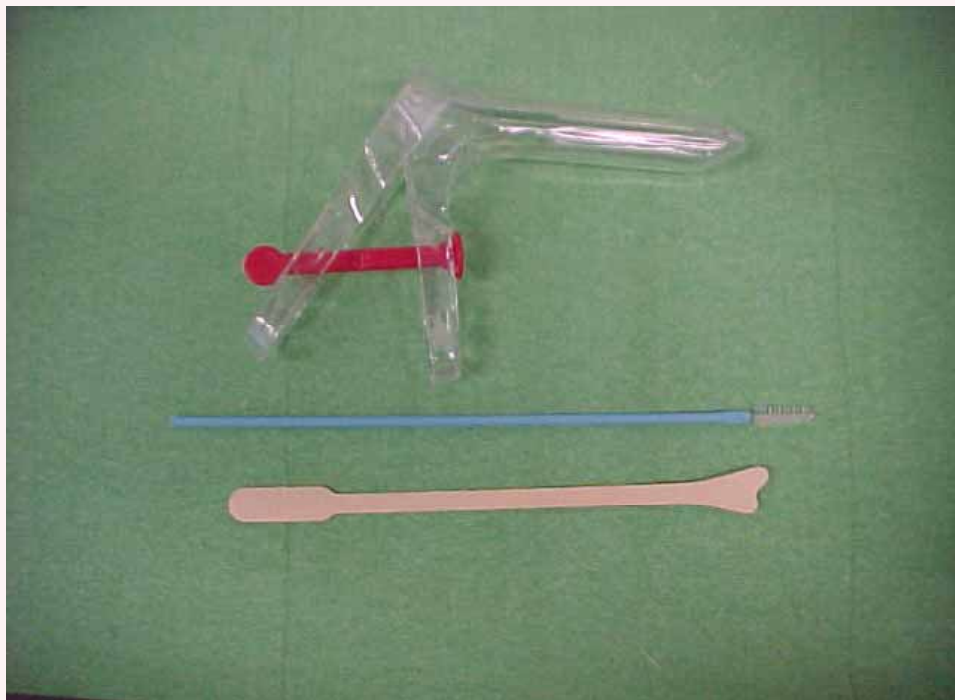


- I soggetti vaccinati devono essere invitati a restare in **osservazione almeno per 30 min** dopo la somministrazione del vaccino, per assicurarsi che non sviluppino una precoce reazione avversa
- In caso di comparsa di **eventuali eventi avversi** al vaccino si devono seguire le procedure indicate dal Sistema di farmacovigilanza, previste dalla normativa vigente (Decreto Legislativo del 24 aprile 2006, N ° 219).
- I medici sono invitati a **notificare** alla ASL di riferimento e all'AIFA le **reazioni avverse sospette** in seguito a vaccino, secondo il modello di segnalazione di reazione avversa (Decreto del Ministero della Salute del 12 dicembre 2003).

# L'Ambulatorio



# Pap test



Secondo l'**ACIP** (CDC) non è necessario eseguire nè Pap test nè HPV test prima della vaccinazione, non fornendo tali test indicazioni se vi sia un'infezione dovuta ad uno dei ceppi di HPV contro cui è diretto il vaccino.

La vaccinazione contro l'HPV può essere, però, un utile strumento per avvicinare una giovane donna, che abbia già avuto rapporti sessuali, sia alla **prevenzione primaria** che a quella **secondaria**.

# HPV test

**TABLE 5. Efficacy of quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine against HPV 16- or 18-related CIN 2/3 or AIS\* caused by the HPV type with which the participant was or had been infected at the time of vaccination (protocols 005, 007, 013, and 015)**

Baseline characteristics	Quadrivalent HPV vaccine		Placebo		Efficacy	
	No.	Cases	No.	Cases	%	(95% CI) <sup>†</sup>
HPV DNA negative, HPV seropositive	853	0	910	4	100.0	(-63.6–100.0)
HPV DNA positive, HPV seronegative	661	42	626	57	31.2	(-4.5–54.9)
HPV DNA positive, HPV seropositive	473	79	499	69	-25.8	(-76.4–10.1)

**Source:** Food and Drug Administration. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee. FDA GARDASIL briefing information. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2006. Available at <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/slides/2006-4222s-index.htm>.

\* CIN: cervical intraepithelial neoplasia; AIS: adenocarcinoma in situ.

† Confidence interval.



# L'Ambulatorio



NDC 0006-4100-02  
1 Single-Dose 0.5 mL Syringe With Separate 1" Needle

**Quadrivalent Human Papillomavirus  
(Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine)**  
**GARDASIL**

**REFRIGERATE**

0.5 mL (5 mL) contains human papillomavirus L1 protein of each type adsorbed on aluminum hydroxide.  
Suspend in 0.5 mL saline solution as follows:  
Type 6: 20 mcg; Type 11: 40 mcg; Type 16: 20 mcg; Type 18: 20 mcg.

Vaccine is prepared from fermentation cultures of a recombinant strain of yeast (*Saccharomyces cerevisiae*) containing the genes for the human papillomavirus L1 protein of each type (6, 11, 16, 18).

Roanoke

NDC 49281-372-15

**Virus  
Vaccine**

5 mL

*Roanoke*

# La vaccinazione



## Vaccino quadrivalente

- Siringhe pre-riempite.
- 3 dosi da somministrare per via intramuscolare a 0, 2 e 6 mesi e comunque entro un anno dalla prima dose.



## Vaccino bivalente

- Siringhe pre-riempite.
- 3 dosi da somministrare per via intramuscolare a 0, 1 e 6 mesi.

Per il mantenimento del vaccino, inoltre, deve essere garantita la catena del freddo e devono essere attuate specifiche modalità di gestione dei frigoriferi, in modo che le dosi di vaccino siano mantenute ad una temperatura compresa tra i 2 ° e gli 8 ° C.

# Registrazione della vaccinazione

La somministrazione delle singole dosi di vaccino deve essere registrata dal vaccinatore su una **scheda** che rimarrà al servizio vaccinale e su una **scheda** che sarà consegnata al soggetto che è stato vaccinato.

## SCHEDA VACCINALE INDIVIDUALE

**REGIONE**

**AZIENDA UNITÀ SANITARIA LOCALE N °** \_\_\_\_\_

Nome \_\_\_\_\_

Cognome \_\_\_\_\_

Data di nascita \_\_\_\_\_

**Data**

**Lotto**

1a dose \_\_\_\_\_

2a dose \_\_\_\_\_

3a dose \_\_\_\_\_

# Registrazione della vaccinazione

Il servizio vaccinale dovrebbe **archiviare** le informazioni relative alla vaccinazione eseguita e i dati dovrebbero, inoltre, essere inviati al **Servizio d'Igiene** della zona. La comunicazione non è obbligatoria, ma raccomandata (Piano Nazionale Vaccini 2005-07).

Le informazioni da archiviare sono:

- nome e cognome del vaccinato (eventuale codice identificativo);
- data di nascita;
- dose 1, 2 o 3;
- data della vaccinazione;
- ora della vaccinazione;
- lotto del vaccino somministrato;
- lato e sede di inoculo del vaccino;
- medico vaccinatore.

Tutta la documentazione personale deve essere trattata nel rispetto delle **norme sulla privacy** ed essere disponibile al soggetto su richiesta.

# *LE INIZIATIVE DELLO IEO*

- o Vaccino gratuito per 1000 adolescenti di 18 anni milanesi all'interno di uno studio clinico controllato
- o Programma educativo a distanza (FAD) per medici consultoriali su prevenzione del tumore cervicale ed HPV e costituzione di una WEB community

# Informazione...



**HPV.**  
UN PROBLEMA PER POCHI  
O UN RISCHIO CONCRETO PER TUTTI?

LE RISPOSTE DELLA SCIENZA.

....e formazione

**PREVENZIONE ONCOLOGICA:  
GINECOLOGI CONSULTORIALI IN 1<sup>a</sup> LINEA**

Un'occasione di aggiornamento "dedicata"

[www.iismaster.it/ginecologiconsultoriali](http://www.iismaster.it/ginecologiconsultoriali)

# HAI 18 ANNI E VIVI A MILANO?

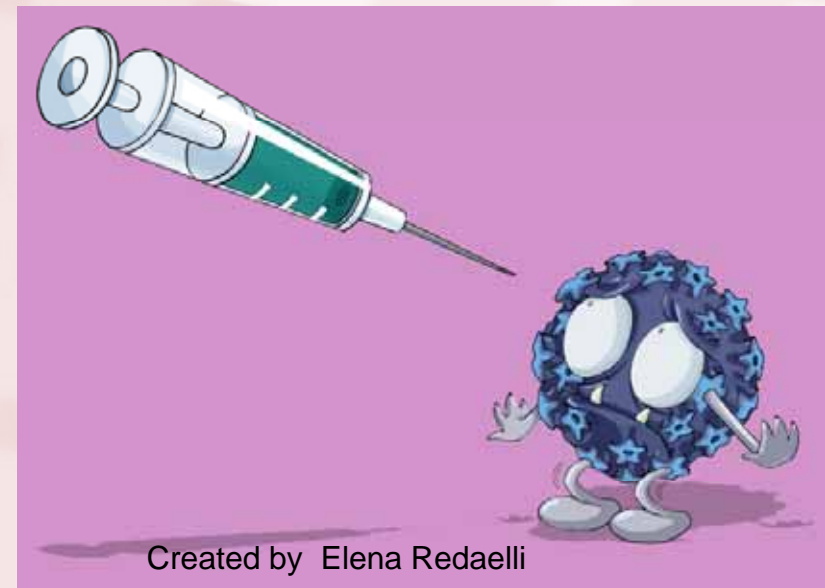
Allo IEO, alle prime mille ragazze viene offerta la vaccinazione gratuita, una visita di controllo, Pap test e HPV test prima della vaccinazione e ogni anno per 5 anni.

**TUTTO COMPLETAMENTE  
GRATUITO.**

Scopo dello studio è di confrontare l'accuratezza diagnostica di pap test su strato sottile ed HPV test per le precancerosi cervicali nella popolazione vaccinata. I risultati saranno pronti nel 2016, quando le 12enni vaccinate oggi avranno 20 anni



Ma è anche un'opportunità per fornire protezione ad una popolazione a rischio in forma gratuita, di fare informazione e formazione alle giovani, e di acquisire dati su di una popolazione poco studiata.





## Characteristics of patients

Age at menarche (mean; range)	12.3 ; 10 – 17
Not sexually active (%)	63 (37.3)
Age of first sexual intercourse (mean; range)	16.1 ; 14 – 18
Number of sex partners (mean; range)	2 ; 1 – 10
Estroprogestin use (%)	49 (29.2)
Condom use (%)	45 (26.8)
Smoking (%)	58 (34.5)

### Distribution of patients in relation to age of sexual debut

Age	Number (%)
14	7 (6.7)
15	14 (13.5)
16	52 (50.0)
17	22 (21.1)
18	9 (8.7)





## RESULTS

HPVDNA TEST		Number (%)	
Negative		155 (91.7)	
Borderline positive		5 (3.0)	
Positive		9 (5.3)	
TOTAL		169	
Pap smear result		Number (%)	
Negative		98 (92.5)	
ASC-US		2 (1.9)	
L-SIL		6 (5.6)	
TOTAL		106	
PAP smear	HPV DNA TEST		
	Negative	Positive	Total
ASC-US	-	2	2
L-SIL	2	4	6
Negative	-	6	6



## Vaccination

	N vaccinations
first dose administered	169
second dose administered	127
third dose administered	76
<b>TOTAL</b>	<b>372</b>

## Adverse Events of vaccination

<b>Early</b>	N of cases
Weakness	1
Pain at injection site	1
Lipotimia	4
<b>Late</b>	
Weakness	4
Pain at injection site	14
Swelling at injection site	1
Fever	1





It's an important study which offers new investigation opportunities :

- o for improving information and education on cervical cancer prevention (to find new communication methods in very young people)
- o for collecting clinico-epidemiological data about milan 18 years old girls and epidemiology of HPV infection and early cervical lesions



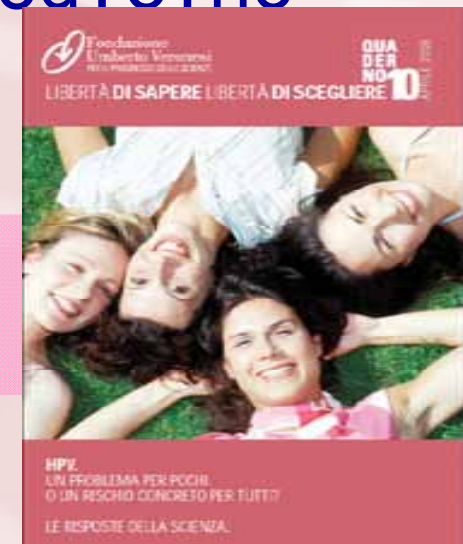
# ACKNOWLEDGEMENTS

Gloria Roberti, midwife  
Stefania Laurenza, nurse  
Sarah Igidbashian, investigator  
Sara Boveri, data manager  
Francesca Sanvito, gynecologist

Preventive Gynecology, Laboratory Medicine  
and Cytopathology Units



Promoted and supported by  
IEO and Umberto Veronesi  
Foundations



# ***GRAZIE PER L'ATTENZIONE***

