



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

**CORSO DI LAUREA IN
MEDICINA E CHIRURGIA**

Tesi di Laurea

Dipartimento di Igiene e Medicina Preventiva

*“Progetto ImmuniGe: strategie per aumentare la
conoscenza del vaccino anti-HPV e recuperare le
coperture vaccinali - Risultati di due anni di esperienza
presso l’Università degli Studi di Genova”*

Relatore:

Prof. Andrea Orsi

Correlatori:

Dott.ssa Matilde Ogliastro

Dott. Vincenzo Paolozzi

Candidata:

Lisa Kathy Bertone

Anno Accademico 2025/2026

SOMMARIO

INTRODUZIONE AL PAPILLOMAVIRUS.....	1
EXCURSUS STORICO	2
EPIDEMIOLOGIA	3
IN ITALIA.....	3
NEL MONDO	4
STRUTTURA DEL VIRUS	5
MECCANISMI DI PATOGENICITÀ.....	6
HPV E IMMUNE EVASION	8
TRASMISSIONE	9
FATTORI DI RISCHIO.....	10
MANIFESTAZIONI CLINICHE	12
PATOLOGIE NON NEOPLASTICHE.....	12
PATOLOGIE NEOPLASTICHE	16
HPV E FERTILITÀ	23
SCREENING	25
DNA HPV TEST.....	25
PAP TEST	26
VACCINAZIONI.....	28
STRATEGIA GENDER NEUTRAL.....	29
VACCINAZIONE NELLE DONNE CON LESIONI HPV-CORRELATE.....	30
PIANO NAZIONALE DI PREVENZIONE VACCINALE	30
COPERTURA VACCINALE.....	31
IN ITALIA	32
NEL MONDO	36
OSTACOLI ALL’ADESIONE VACCINALE E POSSIBILI SOLUZIONI	39
APPROCCI GLOBALI ALLA PREVENZIONE E AL CONTRASTO DELL’HPV.....	41
CAMPAGNE DI SENSIBILIZZAZIONE E PROMOZIONE DELLA VACCINAZIONE ANTI-HPV	42
IN ITALIA	43
NEL MONDO	47
PROGETTO IMMUNIGE	52
INTRODUZIONE E FINALITÀ DEL PROGETTO	52
OBIETTIVI DELLO STUDIO	53
MATERIALI E METODI	53

RISULTATI.....	55
DISCUSSIONE E CONSIDERAZIONI	58
CONCLUSIONI	60
BIBLIOGRAFIA.....	61

INTRODUZIONE AL PAPILLOMAVIRUS

Il Papillomavirus Umano (HPV) è un piccolo virus a DNA a doppio filamento, privo di envelope, che infetta cellule epiteliali e mucosali.

I Papillomavirus sono classificati all'interno della famiglia Papillomaviridae, un gruppo che include centinaia di tipi virali, organizzati in 12 distinti generi, basati sulla sequenza nucleotidica di L1¹. Tali generi sono contrassegnati mediante lettere dell'alfabeto greco (Alpha, Beta, Gamma, Delta, Epsilon, Zeta, Theta, Iota, Kappa, Lambda, Mu, Nu) e ulteriormente suddivisi in specie identificate da numeri.

I papillomavirus capaci di infettare l'uomo appartengono a 5 generi (alpha, beta, gamma, mu, nu), suddivisi a loro volta in oltre 450 genotipi. Circa 40 genotipi hanno tropismo per le mucose anogenitali e si trasmettono principalmente attraverso il contatto sessuale. La trasmissione può avvenire anche in assenza di rapporti sessuali completi, tramite contatto pelle-a-pelle con aree infette, rendendo l'infezione estremamente comune nella popolazione sessualmente attiva².

La maggior parte delle infezioni da HPV è asintomatica³.

12 genotipi sono classificati come Low Risk (LR-HPV: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 e CP6108), cioè a basso rischio oncogeno; 3 genotipi sono stati classificati come Probable High-Risk (26, 53, e 66); 15 genotipi sono stati classificati come High Risk (HR-HPV: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, e 82)⁴.

I genotipi a basso rischio causano principalmente verruche cutanee e condilomi, mentre i genotipi oncogeni possono portare allo sviluppo di tumori maligni.

EXCURSUS STORICO

I primi sospetti circa un'origine infettiva delle verruche cutanee risalgono alla fine del XIX secolo. L'ipotesi di una natura virale fu formulata dal medico italiano Giuseppe Ciuffo nel 1907⁵.

Il Papillomavirus (HPV) venne tuttavia isolato e osservato al microscopio elettronico soltanto nel 1949 grazie agli studi di Maurice Strauss e Joseph Melnick⁶.

Il primo medico a ipotizzare una correlazione tra l'infezione da HPV e il carcinoma della cervice uterina fu il virologo tedesco Harald zur Hausen nel 1976⁷. Studi successivi, pubblicati nel 1983 e 1984, chiarirono in modo più preciso l'associazione tra il tumore della cervice uterina e i genotipi HPV16 e HPV18^{8,9}. Per queste scoperte il Dottor zur Hausen fu insignito del Premio Nobel per la Medicina nel 2008.

Negli anni successivi l'infezione da HPV venne progressivamente associata anche ad altre neoplasie, tra cui i tumori della vulva, della vagina, dell'ano, del pene e dell'orofaringe.

Nel 2017 il Lasker Foundation assegnò il Lasker-DeBakey Clinical Medical Research Award a Douglas Lowy e John Schiller per lo sviluppo del primo vaccino contro il Papilloma Virus Umano¹⁰.

EPIDEMIOLOGIA

L'infezione da HPV è estremamente diffusa nella popolazione: si stima infatti che fino all'80% delle donne sessualmente attive contragga, nel corso della vita, un'infezione da HPV di qualunque tipo e che oltre il 50% venga infettato da un genotipo ad alto rischio oncogeno¹¹.

IN ITALIA

Secondo una revisione sistematica italiana, pubblicata nel 2013¹², la prevalenza complessiva di HPV ad alto rischio nella popolazione generale (valutata su campioni casuali rappresentativi) risulta pari a circa l'8%. L'analisi dei dati evidenzia una lieve maggiore prevalenza nelle regioni del Sud Italia nelle donne di età inferiore ai 54 anni, mentre nelle fasce di età più avanzata si osserva un'inversione del trend, con una distribuzione differente dell'infezione rispetto alle età più giovani.

Per quanto concerne i singoli genotipi, la prevalenza di HPV16 nella popolazione femminile sana è stimata intorno al 5%, con un intervallo riportato tra il 2% e il 10%. Al contrario, HPV18 mostra una diffusione inferiore, con una prevalenza di poco superiore all'1% e un range compreso tra lo 0% e il 6%.

L'andamento della prevalenza dell'infezione da HPV risulta strettamente correlato all'età. I dati riportati evidenziano un primo picco nelle donne più giovani; si osserva inoltre un secondo possibile incremento della prevalenza in prossimità o dopo la menopausa, configurando un andamento bimodale della distribuzione dell'infezione nelle diverse fasce di età.

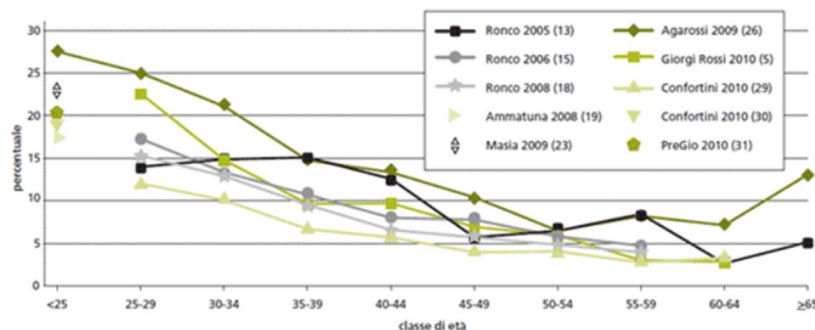


Figura 1. Prevalenza HPV alto rischio per classe di età nella popolazione generale in Italia. Gli studi di Ammatuna (2008), Masia (2009), Confortini (2010), PreGio (2010) hanno indagato solo donne giovani.
Figure 1. High risk HPV prevalence of infection by age in the general population in Italy. Studies by Ammatuna (2008), Masia (2009), Confortini (2010), PreGio (2010) sampled only young women.

Figura 1, Prevalenza di HPV in Italia (Giorgi Rossi et al.)

NEL MONDO

Secondo una metanalisi del 2010¹³, condotta a partire da 194 studi e comprendente complessivamente 1'016'719 donne senza alterazioni citologiche evidenti, la prevalenza globale dell'infezione da HPV nella popolazione femminile generale risulta pari a circa l'11,7%. L'analisi ha inoltre messo in luce significative differenze geografiche nella distribuzione dell'infezione: la prevalenza più elevata è stata riscontrata nell'Africa Sub-Sahariana (24%), seguita dall'Est Europa (21,4%) e dall'America Latina (16,1%). Per quanto riguarda la distribuzione dei genotipi virali l'analisi dei dati relativi a 215'568 donne per le quali era disponibile l'identificazione del genotipo ha consentito di individuare i cinque tipi più comuni: HPV16 (3,2%), HPV18 (1,4%), HPV52 (0,9%), HPV31 (0,8%) E HPV58 (0,7%).

Il carcinoma della cervice uterina rappresenta la quarta neoplasia più frequentemente diagnosticata e la quarta causa di morte oncologica nella popolazione femminile a livello globale. Secondo le stime del 2020 sono stati registrati circa 604'000 nuovi casi e 342'000 decessi nel mondo¹⁴.

In 23 Paesi il tumore cervicale costituisce la neoplasia più frequentemente diagnosticata nelle donne, mentre in 37 Paesi rappresenta la principale causa di morte per cancro nella popolazione femminile. La maggior parte di tali Stati si colloca nell'Africa subsahariana, in Melanesia, in alcune aree del Sud America e nel Sud-Est asiatico, evidenziando una marcata disomogeneità geografica nella distribuzione della malattia¹⁵.

L'Africa subsahariana registra i più elevati tassi regionali sia di incidenza sia di mortalità. In particolare, l'Africa orientale presenta i valori più alti a livello globale: il Malawi detiene il primato mondiale per incidenza e mortalità da carcinoma cervicale. Tassi significativamente elevati si osservano anche nell'Africa meridionale e centrale.

Al contrario l'incidenza risulta da sette a dieci volte inferiore in Nord America, in Australia/Nuova Zelanda e in Asia occidentale (in particolare Arabia Saudita e Iraq). Le differenze risultano ancora più marcate considerando la mortalità, che può variare fino a diciotto volte tra le diverse regioni del mondo.

Questi dati sottolineano il forte impatto delle disuguaglianze socio-sanitarie, dell'accesso ai programmi di screening e della copertura vaccinale anti-HPV nella determinazione del carico globale della malattia.

STRUTTURA DEL VIRUS

I Papillomavirus sono piccoli virus con un diametro di 55nm, sprovvisti di envelope. Posseggono un capsido icosaedrico composto da 72 capsomeri (60 esameri e 12 pentameri).

Il genoma è una molecola di DNA circolare a doppia elica, costituito approssimativamente da 7900 coppie di basi. Funzionalmente è suddiviso in 3 regioni:

- Regione precoce (Early): codifica proteine non strutturali che hanno un ruolo nella replicazione, nella trascrizione e nella trasformazione cellulare
 - E1 è una elicasi coinvolta nella replicazione del plasmide virale
 - E2 regola la trascrizione, bloccando quella di E6 e E7 quando attivato
 - E3 è non codificante
 - E4 arresta il ciclo cellulare in fase G2
 - E5 non è presente in tutti i virus, previene l'acidificazione degli endosomi riducendo l'immunogenicità, stimola l'Epidermal Growth Factor Receptor e contribuisce all'oncogenicità
 - E6 lega p53 e ne accelera la degradazione, lega la hTert telomerasi e induce anomalie cromosomiche
 - E7 lega l'oncosoppressore pRB (Retinoblastoma Protein) e proteine correlate, inibendone le funzioni
 - E8 non è presente in tutti i virus, quando è presente inibisce la trascrizione e la replicazione virale
- Regione tardiva (Late): codifica le proteine strutturali del capsido
 - L1 è altamente conservata
 - L2 è molto variabile e responsabile del polimorfismo
- Regione di controllo (Long Control Region): controlla la replicazione e la trascrizione dei geni virali

MECCANISMI DI PATOGENICITÀ

Il tropismo del Papillomavirus è determinato dall'interazione della proteina L1 con la superficie della cellula bersaglio: per questo motivo diversi generi (classificati in base alla sequenza nucleotidica di L1) hanno tropismi diversi. In particolare, i generi Beta, Gamma, Mu e Nu presentano un tropismo cutaneo, motivo per il quale sono per lo più causa di verruche a mani e piedi, mentre il genere Alpha ha maggiore tropismo per le mucose, motivo per il quale può essere associato a patologie neoplastiche¹.

HPV può solo infettare cellule in attiva proliferazione: non possedendo nel proprio genoma gli enzimi e le polimerasi necessari ad auto-replicarsi, è obbligato ad appoggiarsi alla replicazione della cellula che infetta per poter proliferare. Di conseguenza solo le cellule dello strato basale dell'epitelio vengono infettate, dato che le cellule più differenziate degli strati superiori non vanno incontro a mitosi¹.

Grazie ad una soluzione di continuo dell'epitelio, le particelle virali penetrano nell'ospite e si legano a componenti della matrice extracellulare, in particolare gli eparan proteoglicani presenti sulla membrana basale e sulle cellule basali¹⁶.

A livello della cervice uterina le cellule basali sono particolarmente esposte, principalmente nella zona di transizione dall'epitelio colonnare dell'endocervice all'epitelio squamoso dell'ectocervice: per questo motivo una soluzione di continuo può non essere una condizione necessaria affinché avvenga l'infezione. Tale regione è inoltre ricca di cellule staminali di riserva che sembrano essere coinvolte nel processo di metaplasia che precede l'insorgenza del carcinoma¹⁷.

HPV penetra all'interno delle cellule bersaglio attraverso un processo di endocitosi. Le particelle virali vengono quindi trasportate all'interno di endosomi e lisosomi, il cui basso pH permette l'uncoating del capsido.

L2, rimanendo legato al genoma virale, permette il trasporto attraverso il Trans-Golgi Network (TGN) e il successivo ingresso nel nucleo della cellula bersaglio.

Una volta penetrato nel nucleo della cellula infettata il virus si riproduce sfruttando il macchinario replicativo di tale cellula.

In una prima fase le proteine E1 e E2 hanno il ruolo di amplificare il genoma virale: E2 si lega nel sito di origine della replicazione di LCR e recluta E1, una elicasi; si dissocia quindi in modo ATP-dipendente e permette a E1 di svolgere l'elica di DNA, permettendone la duplicazione grazie al macchinario replicativo della cellula infettata¹⁸. Alla fine di questa prima fase, nella cellula ospite saranno presenti 50-100 episomi virali.

Nella fase di mantenimento dell'infezione l'obiettivo del virus è mantenere un numero costante di episomi virali e stabilire una infezione persistente. Durante la fase S del ciclo della cellula ospite, il genoma virale mette in atto una replicazione: qui E2 lega il genoma virale e ne assicura la segregazione corretta nelle cellule ospiti figlie¹⁹. Questo mantenimento nelle cellule basali può perdurare anni, durante i quali possono accumularsi mutazioni che porteranno poi a displasia.

In questa fase di mantenimento il DNA del virus si può integrare in quello della cellula infettata. Uno studio del 2014 suggerisce che questa integrazione promuova direttamente una instabilità genomica²⁰, la quale è un noto fattore di rischio per la progressione a cancro. L'integrazione inoltre interrompe i geni E1 e E2, bloccando la repressione trascrizionale che E2 impone su E6 e E7²¹, promuovendo ulteriormente l'oncogenicità del virus.

È stata studiata l'associazione tra l'integrazione del genoma virale e le eventuali conseguenze cliniche: nelle cellule dei tumori associati ad HPV sono stati trovati episomi, genomi integrati e combinazioni di entrambi; tuttavia, l'83% dei tumori della cervice uterina hanno genoma integrato, più precisamente il 76% di quelli positivi per HPV16 e il 100% di quelli HPV18 positivi²², mostrando una chiara correlazione tra l'integrazione del genoma e la progressione a neoplasia.

Con meccanismi ancora in parte sconosciuti, ad un certo punto questa fase di mantenimento stabile vira verso una replicazione vegetativa. Le cellule infettate migrano dallo strato basale verso gli strati più superficiali; in questo processo, fisiologicamente, le cellule perdono la loro capacità mitotica: nelle cellule infettate da HPV, invece, le proteine virali E6 e E7 attivano il macchinario replicativo ospite, permettendo la continua duplicazione del DNA virale¹.

HPV E IMMUNE EVASION

È stimato che meno dell'1% delle persone infettate da HPV sviluppi in seguito una neoplasia²³: la maggior parte delle infezioni viene debellata dal sistema immunitario e la maggior parte delle lesioni regredisce spontaneamente¹.

Quali sono quindi le tecniche utilizzate dai Papillomavirus per evadere il sistema immunitario dell'ospite, permettendo quindi la progressione neoplastica?

- Innanzitutto, il genoma e le proteine virali si trovano nel nucleo, dove non possono essere individuate dal SI.
- La trascrizione genica all'inizio dell'infezione è inibita dal gene E2 e ciò minimizza la probabilità che componenti virali vengano esposte in membrana dalle cellule epiteliali.
- Nel momento in cui E6 e E7 vengono espressi la cellula ospite si trova negli strati epiteliali più superficiali, che hanno un minor numero di APC²⁴.
- I virioni neoformati sono rilasciati tramite la desquamazione dell'epitelio, il che riduce ulteriormente le probabilità che una APC possa fagocitarli e presentarli al SI.

Oltre a queste caratteristiche, che permettono di *evitare* il SI dell'ospite, i Papillomavirus sono anche in grado di inibire il sistema immunitario innato ed adattativo.

- E7 di HPV18 lega STING²⁵, E7 di HPV16 evade all'IFN prodotto da STING grazie alla proteina NLRX1²⁶; entrambi gli E7 sono in grado di legare il dominio IRF1²⁷, bloccando la trascrizione di IFN- β .
- E6 e E7 degli HR-HPV sono in grado di downregolare il pathway NF-kB, diminuendo così l'attività antivirale²⁸
- È stato dimostrato che E5 di HPV16 diminuisce l'espressione di MHC di classe I²⁹
- E7 di HPV16 è in grado di reprimere Granzyme-B ed alterare quindi il killing citotossico da parte dei linfociti T CD8⁺³⁰; nei tumori a peggior prognosi e con una peggior risposta al trattamento è stata dimostrata una minor quantità di linfociti infiltranti il tumore e una loro minore attività citotossica³¹.

TRASMISSIONE

La trasmissione del Papillomavirus umano avviene attraverso differenti modalità, tra queste la via sessuale rappresenta la più frequente dal punto di vista epidemiologico³².

La diffusione avviene principalmente mediante contatto diretto pelle-mucosa o mucosa-mucosa durante rapporti vaginali, anali e orali. La trasmissione può avvenire anche in assenza di soluzioni di continuo dell'epitelio o della mucosa. L'utilizzo del preservativo riduce il rischio di contagio ma non lo elimina completamente, poiché il virus può infettare aree cutanee non coperte³³.

Accanto alla trasmissione sessuale è stata descritta la trasmissione verticale madre-figlio. Questa viene suddivisa in tre categorie: peri-concezionale (circa nel momento della fecondazione), prenatale (durante la gravidanza) e perinatale (durante il parto o immediatamente dopo)³⁴.

Esiste inoltre la possibilità di trasmissione attraverso il contatto cutaneo diretto non in contesto penetrativo, elemento che si ritrova soprattutto nelle forme di HPV non genitali che causano verruche cutanee.

HPV è in grado di sopravvivere a calore e disidratazione, potendo quindi rimanere ancorato e attivo su superfici inanimate come indumenti o materiale sanitario per diversi giorni³⁵, seppur in assenza di dimostrazione che i virus fossero infettivi³⁶.

In un Case Report del 2013 sono riportati due possibili casi di esposizione professionale durante procedure di ablazione di lesioni HPV-correlate, potenzialmente collegate ad aerosolizzazione di particelle virali, che hanno causato tumori tonsillari e alla base della lingua³⁷.

FATTORI DI RISCHIO

Comprendere i fattori di rischio per la contrazione di un'infezione da HPV è fondamentale per impostare una campagna vaccinale efficace.

In una review del 2024³⁸ sono stati identificati 29 fattori di rischio, di cui 7 demografici, 13 clinici e 9 comportamentali.

Non è presente una chiara correlazione tra l'aumentare dell'età ed il rischio di infezione, con l'eccezione della popolazione >50 anni, chiaramente più suscettibile.

Donne che hanno rapporti solo con donne sono meno a rischio rispetto alle donne eterosessuali, mentre gli uomini che hanno rapporti con altri uomini (MSM, compresi coloro che hanno rapporti anche con donne) sono più a rischio rispetto agli uomini che hanno rapporti solo con donne.

L'uso del preservativo riduce il numero di infezioni, sia rispetto al suo mancato utilizzo sia rispetto ad altri metodi contraccettivi.

Un'anamnesi positiva per altre infezioni sessualmente trasmesse (STI) o per patologie HPV-correlate è associata ad un maggior rischio di infezione da HPV.

Una positività a HIV è associata ad un aumentato rischio solo se il paziente aveva una conta $CD4 < 350/mm^3$ (AIDS sintomatico) o non era sotto terapia HAART.

Il frequente uso di bevande alcoliche e droghe ricreative sembra essere associato ad un maggior rischio di infezione, ma i dati erano spesso non statisticamente significativi, mentre il fumo è un chiaro fattore di rischio.

I fattori che analizzano l'attività sessuale, come il numero di partner, l'età a cui si è iniziato ad avere rapporti, donne sex workers, la pratica di sesso orale e anale, sono associati ad un maggior rischio di infezione da HPV.

Non è presente invece alcuna chiara correlazione tra l'infezione da HPV e: etnia, livello di educazione, impiego lavorativo, status relazionale (relazione/matrimonio), circoncisione.



Figura 2, Fattori di rischio per la contrazione dell'infezione da HPV (Del Pino et al.)

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Il 90% delle infezioni da HPV viene eliminata dal nostro sistema immunitario, senza alcuna conseguenza clinica³⁹.

⁴Come precedentemente accennato, esistono circa 450 genotipi di HPV, classificati in base alla proteina L1, la quale determina il tropismo del virus. Questi genotipi vengono suddivisi in:

- Low Risk (LR-HPV): 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 e CP6108
- Probable High Risk: 26, 53, e 66
- High Risk (HR): 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, e 82

I genotipi a basso rischio sono considerati tali in quanto le manifestazioni cliniche da loro causate sono “benigne”, mentre i genotipi ad alto rischio sono maggiormente associati a manifestazioni maligne quali carcinomi.

PATOLOGIE NON NEOPLASTICHE

Verruche cutanee

L'infezione da Papillomavirus si instaura a livello dei cheratinociti dello strato basale dell'epidermide o della mucosa: l'espressione delle proteine virali precoci altera i meccanismi di controllo della proliferazione cellulare, promuovendo l'ingresso in fase S e favorendo l'attività mitotica; questo processo determina un'espansione clonale delle cellule infette. Questa replicazione si manifesta sotto forma di acantosi (iperplasia dello strato spinoso), papillomatosi e marcata ipercheratosi, cioè la formazione della verruca.

Le verruche si formano più comunemente su⁴⁰:

- Mani e piedi: verruche comuni, genotipi 2 e 4
- Pianta dei piedi: verruche plantari, genotipo 1 e in minor misura 2, 27, 57
- Unghie: verruche periungueali, genotipi 2, 4, 27, 57
- Volto, braccia e fronte: verruche piatte, più frequenti in bambini e adolescenti, genotipi 3 e 10

Il trattamento delle verruche può essere ambulatoriale, con la finalità di rimuovere la lesione tramite tecniche di crioterapia, laserterapia, curettage e diatermocoagulazione o iniezioni intralesionali di farmaci come la bleomicina per i casi particolarmente resistenti; il trattamento può anche essere domiciliare, tramite l'applicazione topica di cheratolitici o immunomodulatori

Epidermodisplasia verruciforme ⁴¹

L'epidermodisplasia verruciforme è una genodermatosi a trasmissione autosomica recessiva, caratterizzata da una elevata suscettibilità a numerosi tipi di HPV. Si può presentare come chiazze diffuse soprattutto su tronco e arti superiori e, più raramente, come lesioni che ricordano le verruche piatte. Le manifestazioni compaiono durante la prima decade di vita e circa 1/3 dei soggetti vanno incontro a trasformazione maligna nelle aree fotoesposte.

Non esiste una cura definitiva per l'epidermodisplasia verruciforme: il trattamento consiste nel controllarne la crescita (mediante, ad esempio, terapie topiche e fotodinamiche) e ridurre il rischio di trasformazione cancerosa.

Verruche anogenitali (condilomi acuminati)

I condilomi acuminati si presentano come formazioni papulose di colore variabile dal carne al grigiastro, con superficie ipercheratosica e a crescita esofitica. Possono essere adese alla superficie cutaneo-mucosa con base ampia (sessili) oppure, più frequentemente, essere collegate alla cute sottostante tramite un peduncolo corto e spesso.

Alcune appaiono come piccole papule lisce e perlacee, altre assumono una conformazione irregolare, "a cresta di gallo", tipicamente definita acuminata.

Le dimensioni sono estremamente variabili: possono misurare meno di 1 millimetro di diametro nelle fasi iniziali, ma possono successivamente confluire in placche di diversi centimetri quadrati.

⁴²Nelle donne si rilevano principalmente nel vestibolo posteriore, e solo in quantità minore a livello di labbra maggiori, labbra minori, clitoride, perineo, vagina, ano, cervice e uretra.

Nell'uomo la distribuzione cambia a seconda dello stato circoncisionale e alle pratiche sessuali: negli uomini non circoncisi la cavità prepuziale rappresenta la sede maggiormente interessata⁴³, mentre negli uomini circoncisi la sede più comune è il corpo del pene; il meato uretrale è coinvolto in circa 1-25% dei pazienti⁴⁴; la regione perianale ha una prevalenza di circa il 10% negli uomini che hanno rapporti con altri uomini (MSM), che raddoppia negli MSM HIV+ e si riduce drasticamente negli uomini eterosessuali^{45,46}.

La maggior parte delle lesioni anogenitali sono asintomatiche; se sono presenti sintomi, i più comuni sono prurito, sensazione di bruciore, dolore e elevata sensibilità della zona coinvolta.

Come dimostrato da trial randomizzati, con controllo placebo, queste lesioni regrediscono spontaneamente nel 30% dei casi⁴⁷.

Circa il 90% di queste lesioni sono causate dai genotipi 6 e 11⁴⁸

Queste lesioni possono essere rimosse in setting ambulatoriale o trattate con terapia topica.

Papillomatosi laringea ricorrente

Questa patologia è caratterizzata da lesioni papillomatose a livello dell'epitelio respiratorio, le quali possono estendersi oltre la laringe, fino a coinvolgere trachea e parenchima polmonare.

I pazienti si presentano frequentemente con raucedine persistente; si possono riscontrare anche dispnea e stridore inspiratorio, fino ad una ostruzione delle vie aeree e insufficienza respiratoria.

I genotipi maggiormente coinvolti sono 6 e 11⁴⁹ (quest'ultimo è un predittore negativo dell'andamento della patologia, assieme allo stato socioeconomico e ad una precoce età d'esordio)⁵⁰.

⁵¹Il trattamento è finalizzato a garantire la pervietà delle vie aeree e mantenere una qualità accettabile della voce: si rimuovono le lesioni tramite chirurgia (laser o microdebrider) e, se necessario, si possono somministrare terapie adiuvanti a base di cidofovir e bevacizumab.

Lesioni del cavo orale e dell'orofaringe

I papillomi squamosi del cavo orale sono le lesioni del cavo orale più comuni nelle infezioni da HPV. L'infezione può manifestarsi anche come condiloma acuminato orale⁵². I genotipi maggiormente coinvolti sono 6, 11 e 16⁵³.

Meno comuni sono le verruche volgari del cavo orale, clinicamente simili alle precedenti manifestazioni, tanto che può servire una valutazione istopatologica per la diagnosi differenziale. Queste lesioni sono generalmente correlate ai genotipi 2, 4 e 57⁵³.

Un'altra condizione correlata all'infezione da HPV è l'iperplasia epiteliale focale del cavo orale, o malattia di Heck: si presenta come multiple papule o noduli della mucosa orale che, nella maggior parte dei casi, regrediscono spontaneamente. È una patologia a carattere familiare con trasmissione autosomica recessiva, la quale causa varianti genetiche che sembrano alterare la risposta immunitaria nei confronti dell'HPV. Questa patologia è causata principalmente dai genotipi 13 e 32⁵³.

Altre sedi

L'infezione da HPV può manifestarsi anche in altre sedi: sono stati descritti papillomi congiuntivali, carcinomi squamocellulari della congiuntiva e carcinomi squamocellulari periungueali. Inoltre, il DNA virale dell'HPV è stato identificato in lesioni cutanee come cisti epidermoidi, cheratosi seborroiche, carcinomi cutanei squamocellulari e basocellulari. È però complicato stabilire un diretto rapporto causale tra infezione da HPV e tali patologie.

PATOLOGIE NEOPLASTICHE

Cancro della cervice uterina

Secondo la World Health Organization il tumore della cervice uterina è globalmente il quarto tumore più frequente nelle donne, con 660'000 nuovi casi e 350'000 morti nel 2022³.

Nella maggior parte dei Paesi ad alto reddito il tumore della cervice rappresenta una bassa percentuale di tutti i tumori diagnosticati, mentre rimane una delle principali cause di morte per tumore nei Paesi a basso e medio reddito⁵⁴. La maggiore incidenza e mortalità si rilevano in Africa Sub-Sahariana, alcune zone dell'America Latina e dei Caraibi, e Sud Sud-Est Asiatico, mentre si notano percentuali minori nell'Europa dell'Ovest, in Nord America, Australia/Nuova Zelanda e alcuni Paesi dell'Asia Orientale⁵⁵. Sono state anche evidenziate importanti differenze all'interno dei singoli Paesi: incidenza e mortalità sono maggiori nelle donne che risiedono in aree socioeconomicamente svantaggiate e rurali⁵⁶. I tassi di incidenza e mortalità nei contesti con basso Indice Socio-Demografico (SDI) risultano circa 2-4 volte superiori rispetto a quelli osservati nei contesti con un alto SDI; inoltre, nelle aree rurali la copertura dei programmi di screening è frequentemente inferiore del 30-60% rispetto a quella registrata nelle aree urbane^{57,58}.

Studi di carattere virologico hanno dimostrato la presenza di DNA di HPV nella grande maggioranza di tumori invasivi, con i genotipi 16 e 18 maggiormente rappresentati. Altri genotipi oncogeni, come 31, 33, 45, 52 e 58, contribuiscono in modo significativo alle percentuali, ma variano di peso a seconda dell'area geografica.

Patogenesi⁵⁹

I papillomavirus umani infettano prevalentemente le cellule basali immature dell'epitelio squamoso e le cellule squamose metaplastiche immature presenti a livello della giunzione squamo-colonnare della cervice. Al contrario, il virus non è in grado di infettare le cellule squamose mature e superficiali che rivestono esocervice, vagina o vulva. La cervice uterina è particolarmente suscettibile all'infezione da HPV, poiché presenta ampie aree di epitelio squamoso metaplastico immaturo, principalmente nella giunzione squamo-colonnare (zona di transizione). La capacità di agire da carcinogeno è da attribuirsi alle proteine virali E6 e E7, le

quali impediscono l'arresto del ciclo cellulare delle cellule mature in fase G1; queste proteine, inoltre, ostacolano la capacità delle cellule infettate di riparare i danni al loro genoma. Il risultato complessivo di questi meccanismi è un incremento della proliferazione cellulare, che favorisce l'accumulo progressivo di alterazioni genetiche aggiuntive, le quali possono contribuire nel tempo al processo di trasformazione neoplastica.

Neoplasia Intraepiteliale Cervicale (CIN) o Lesione Squamosa Intraepiteliale (SIL)^{60,61}

Queste due denominazioni indicano il grado di displasia della zona colpita:

- CIN1 indica una displasia lieve
- CIN2 indica una displasia moderata
- CIN3 indica una displasia grave
- LSIL (Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion) è equiparata a CIN1
- HSIL (High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion) è equiparata a CIN2 e CIN3

Nelle lesioni LSIL si riscontra un alto tasso di replicazione virale ma lievi alterazioni maturative delle cellule infettate, e la maggior parte di queste lesioni regredisce spontaneamente. Nelle lesioni HSIL, invece, la replicazione virale è minore, ma sono presenti un incremento della proliferazione cellulare e un decremento della maturazione epiteliale, fattori che portano molto più facilmente ad un fenotipo maligno.

È stato stimato che il 60% delle LSIL regredisce, il 30% persiste e il 10% progredisce a HSIL, mentre solamente il 30% delle HSIL regredisce, il 60% persiste e il 10% progredisce a carcinoma entro 2-10 anni⁶².

Sintomi

Le lesioni precancerose sono solitamente asintomatiche e vengono individuate grazie ai test di screening. I sintomi del carcinoma della cervice uterina possono includere⁶³:

- Sanguinamento vaginale anomalo, ad esempio durante o dopo i rapporti sessuali, intermestruale o dopo la menopausa;
- Mestruazioni più abbondanti del normale;
- Alterazioni delle secrezioni vaginali, che possono presentare variazioni in quantità, colore o consistenza;
- Dolore durante i rapporti sessuali (dispareunia);
- Dolore localizzato alla regione lombare, al bacino o al basso addome.

Diagnosi e Stadiazione

Il carcinoma della cervice uterina può essere identificato nelle sue fasi iniziali, o ancora in fase pre-cancerosa, tramite il Pap-Test o il Test HPV (ricerca del genoma virale). Qualora il Pap test evidenzia anomalie citologiche è indicato un approfondimento diagnostico mediante colposcopia, esame endoscopico che consente una valutazione migliore dell'epitelio cervicale e l'esecuzione di biopsie.

Nel caso in cui venisse diagnosticato un tumore della cervice si deve procedere con esami più approfonditi che ne permettano la stadiazione, come tomografia computerizzata, risonanza magnetica dell'addome e della pelvi (con e senza mezzo di contrasto) e tomografia a emissione di positroni (PET).

La stadiazione del carcinoma della cervice uterina si basa principalmente su due sistemi classificativi riconosciuti a livello internazionale: la stadiazione FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) e la stadiazione AJCC (American Joint Committee on Cancer).

Stadiazione FIGO⁶⁴:

- Stadio I: carcinoma strettamente confinato alla cervice
 - IA: carcinoma invasivo diagnosticato solo tramite microscopia, con invasione in profondità massima di 5mm
 - IA1: invasione stromale massima misurata 3mm
 - IA2: invasione stromale misurata tra 3mm e 5mm
 - IB: carcinoma invasivo con invasione massima misurata >5mm, lesione limitata alla cervice con dimensione misurata tramite diametro massimo del tumore
 - IB1: invasione stromale >5mm e ≤2cm nella sua dimensione massima
 - IB2: invasione stromale >2cm e ≤4cm nella sua dimensione massima
 - IB3: invasione stromale >4cm nella sua dimensione massima
- Stadio II: il carcinoma invade oltre l'utero, ma non oltre il terzo inferiore della vagina o della parete pelvica
 - IIA: coinvolgimento limitato ai due terzi superiori della vagina senza invasione parametricale
 - IIA1: carcinoma invasivo ≤4cm nella sua dimensione massima
 - IIA2: carcinoma invasivo >4cm nella sua dimensione massima

- IIB: coinvolgimento parametricale ma non della parete pelvica
- Stadio III: il carcinoma coinvolge il terzo inferiore della vagina e/o si estende alla parete pelvica e/o causa idronefrosi o rene afunzionante e/o coinvolge la pelvi e/o i linfonodi para-aortici
 - IIIA: il carcinoma coinvolge il terzo inferiore della vagina, senza estendersi alla parete pelvica
 - IIIB: estensione alla parete pelvica e/o idronefrosi o rene afunzionante (escludendo altre cause note)
 - IIIC: coinvolgimento della pelvi e/o dei linfonodi para-aortici (incluse micrometastasi), indifferentemente dalla dimensione e dall'estensione del tumore
 - IIIC1: metastasi solamente nei linfonodi pelvici
 - IIIC2: metastasi nei linfonodi para-aortici
- Stadio IV: il carcinoma si è esteso oltre la pelvi o ha coinvolto la mucosa della vescica o del retto (dimostrato con biopsia)
 - IVA: diffuso agli organi pelvici adiacenti
 - IVB: diffuso a distanza

Trattamento⁶⁵

Il trattamento del carcinoma della cervice uterina è definito in base allo stadio di malattia.

Nei tumori pre-invasivi le finalità del trattamento sono l'eliminazione delle lesioni potenzialmente evolutive e il riconoscimento di eventuali lesioni già invasive. Il trattamento escissionale deve essere conservativo e può essere eseguito mediante lama fredda, ansa diatermica, laser CO₂ o ago a radiofrequenza.

Nei tumori invasivi precoci (IA1, IA2, IB1, IB2, IIA1) le linee guida prevedono l'isterectomia radicale con linfadenectomia pelvica.

Per la malattia localmente avanzata e/o con linfonodi positivi (IB3-IVA) il trattamento standard è rappresentato dalla radioterapia associata a chemioterapia.

Nelle pazienti in stadio FIGO IB2, IIA e IIB il trattamento neoadiuvante seguito da chirurgia radicale non deve essere considerato come approccio terapeutico di prima intenzione.

Carcinoma della vulva e della vagina

Il carcinoma della vulva e quello della vagina costituiscono neoplasie ginecologiche relativamente rare. Nei Paesi occidentali l'incidenza del carcinoma vulvare è di 2,6 nuovi casi ogni 100'000 donne per anno⁶⁶, mentre il carcinoma vaginale presenta un'incidenza inferiore, pari a circa 0,5–1 caso ogni 100'000 donne/anno.

La prevalenza di HPV nelle lesioni VIN1, VIN2/3 e nei carcinomi vulvari è, rispettivamente, del 67,8%, 85,3% e 40,4%. Nelle lesioni vaginali VAIN1, VAIN2/3 e nei carcinomi vaginali si trova una prevalenza, rispettivamente, del 100%, 90,1% e 69,9%.

Il genotipo più frequentemente riscontrato nei carcinomi vulvari, vaginali e anali è HPV16 (>75%), mentre HPV18 è meno frequente (<10%).

È stimato quindi che il vaccino contro HPV16/18 potrebbe prevenire approssimativamente il 40% dei carcinomi vulvari, il 60% dei carcinomi vaginale e l'80% dei carcinomi anali.⁶⁷

Tra i sintomi del carcinoma vulvare si riscontrano: prurito, bruciore, sanguinamento, cambiamento del colore della cute, neoformazioni quali verruche, noduli, ulcere, dolore pelvico soprattutto durante la minzione e i rapporti sessuali.

I sintomi del carcinoma vaginale possono comprendere: perdite vaginali atipiche, sanguinamento, sangue nelle urine o nelle feci, pollachiuria, tenesmo, dolore pelvico e/o ipogastrico soprattutto durante la minzione e i rapporti sessuali⁶⁸.

Secondo le linee guida ESGO 2023⁶⁹ il trattamento del carcinoma della vulva è differenziato in base allo stadio della malattia: nelle forme iniziali è previsto il trattamento chirurgico con procedura del linfonodo sentinella nei casi eleggibili, mentre nelle forme avanzate è indicata la chemioradioterapia combinata.

Per quanto riguarda il carcinoma della vagina, le linee guida NCCN 2026⁷⁰ riportano che le opzioni terapeutiche comprendono il trattamento della malattia in stadio precoce e avanzato mediante radioterapia, terapia sistemica e altre strategie definite in base allo stadio e alle caratteristiche del tumore. Inoltre, poiché il carcinoma vaginale condivide numerose caratteristiche biologiche e cliniche con il carcinoma della cervice uterina, diverse raccomandazioni terapeutiche derivano dalle evidenze disponibili per il carcinoma cervicale.

Carcinoma anale

Nel canale anale si riconoscono tre diversi epiteli: cilindrico, di transizione e squamoso stratificato; per la trasformazione neoplastica di quest'ultimo il legame con l'infezione da HPV è chiara: in oltre il 90% dei tumori anali è stato rilevato HPV DNA⁷¹, principalmente appartenente ai genotipi 16 e 18⁷².

Nonostante la sua infrequenza nella popolazione generale, l'incidenza globale di questo tumore è in costante aumento, specialmente nelle popolazioni che presentano uno o più fattori di rischio per l'infezione da HPV⁷².

L'HPV induce trasformazione neoplastica dell'epitelio squamoso anale, determinando la progressione verso lesioni intraepiteliali squamose di basso grado (LSIL), lesioni intraepiteliali squamose di alto grado (HSIL) e, infine, carcinoma squamocellulare dell'ano (SCCA).

I sintomi comprendono: sanguinamento anale, sangue nelle feci, dolore e prurito anale, tenesmo, alterazioni dell'alvo, presenza di escrescenza anale⁷³.

Nel carcinoma anale localizzato il trattamento standard è rappresentato dalla chemioradioterapia, la quale consente una regressione completa del tumore nell'80-90% dei pazienti. La chirurgia è attualmente riservata a casi selezionati e a trattamenti di salvataggio⁷⁴.

Carcinoma del pene

Il tumore del pene è un carcinoma raro, con un'incidenza di circa 1 caso su 100'000 uomini in Europa e USA⁷⁵.

Nel 29% di tali tumori è stato riscontrato il DNA di HPV ad alto rischio, dei quali il 76% era HPV16.

È stata dimostrata una differenza nella sopravvivenza a 5 anni nei carcinomi HPV-relati e non correlati: 93% e 78% rispettivamente, indicando un vantaggio nei pazienti con tumore HPV+⁷⁶.

Uno dei primi sintomi è la variazione del colore e dello spessore della pelle, la presenza di noduli o ulcerazioni, rash, sanguinamento dal pene o sotto il prepuzio, perdite maleodoranti, fimosi e linfadenomegalia inguinale⁷⁷.

Il trattamento dipende dal tipo, dalla sede e dall'estensione della neoplasia. La chirurgia rappresenta l'approccio più utilizzato, associata, ove necessario, alla linfadenectomia inguinale e pelvica. La radioterapia può essere impiegata da sola o in associazione alla chirurgia, mentre la chemioterapia trova indicazione nelle forme localmente avanzate. Negli ultimi anni, l'immunoterapia con inibitori di checkpoint immunitari ha mostrato efficacia in alcuni casi selezionati⁷⁸.

Carcinoma orofaringeo

I carcinomi squamocellulari dell'orofaringe HPV-correlati rappresentano una delle neoplasie con l'incremento di incidenza più rapido nei Paesi ad alto reddito⁷⁹.

In una metanalisi del 2023 è stato stimato che il 48,1% dei carcinomi squamocellulari orofaringei è positivo ad HPV, con il valore più elevato osservato in Nord America (72,6%).

Il genotipo più rappresentativo è HPV16, con una prevalenza del 40,2%.⁸⁰

I sintomi clinici più frequentemente associati comprendono faringodinia persistente, otalgia, disfonia, linfadenopatia laterocervicale, odinofagia e calo ponderale non intenzionale⁸¹.

I pazienti con tumore dell'orofaringe correlato all'HPV presentano generalmente una migliore risposta ai trattamenti oncologici rispetto ai soggetti affetti dalla stessa neoplasia non associata al virus⁸². La scelta terapeutica è definita in funzione dello stadio di malattia, della sede e delle dimensioni del tumore, nonché dalle condizioni cliniche generali del paziente: può prevedere chirurgia, radioterapia e chemioterapia utilizzate singolarmente o in combinazione⁸³.

HPV E FERTILITÀ

L'infertilità è definita come l'incapacità di una coppia di concepire dopo almeno 12 mesi consecutivi di rapporti non protetti. È stato stimato dalla World Health Organization che il 17,5% della popolazione adulta nel mondo (circa 1 persona su 6) sia interessato da problematiche di infertilità⁸⁴.

In questa review sistematica del 2015⁸⁵ sono stati analizzati 21 studi sull'effetto dell'HPV, dei quali 9 sui valori seminali, 5 sull'outcome della IVF (In Vitro Fertilization) e 7 sull'outcome della gravidanza.

⁸⁶Il Papillomavirus Umano può essere riscontrato nel liquido seminale fino al 64,3% dei pazienti.

Studi sperimentali condotti in vitro hanno dimostrato che l'esposizione al DNA di HPV è in grado di indurre frammentazione del DNA spermatico: tale frammentazione è un segnale che attiva processi apoptotici. I genotipi coinvolti in questa modalità di danno sono il 16 e il 31, mentre i genotipi 18, 33 e 6/11 non hanno compromesso l'integrità del genoma dell'ospite.

È stata inoltre rilevata una riduzione dell'ampiezza dello spostamento laterale della testa degli spermatozoi nei campioni esposti ai genotipi 16 e 6/11.

La motilità degli spermatozoi risulta ridotta nei campioni di liquido seminale esposti a HPV 6/11, 16, 18, 31 e 33⁸⁷.

⁸⁵In conclusione, l'infezione del liquido seminale da HPV è risultata significativamente correlata ad una riduzione della vitalità cellulare, della motilità spermatica e dell'ampiezza dello spostamento laterale della testa degli spermatozoi, nonché ad una diminuzione della concentrazione spermatica e della percentuale di spermatozoi con morfologia normale. È stato inoltre osservato un incremento dei livelli di anticorpi anti-spermatozoo nel liquido seminale.

I risultati ottenuti dagli studi sulla correlazione tra HPV e outcome della IVF non sono concludenti: due studi^{88 89} hanno rilevato un'associazione tra infezione da HPV e fallimento della IVF, mentre altri⁹⁰ hanno dato un risultato opposto.

La correlazione tra infezione da HPV e fallimento della IVF potrebbe trovarsi in lesioni citologiche cervicali date dal HPV o in alterazioni nella salute del feto.

Gli altri studi analizzati dalla review riguardavano una possibile correlazione tra infezione da HPV e outcome della gravidanza.

Uno studio in vitro⁹¹ ha evidenziato un tasso di apoptosi 3-6 volte superiore nei trofoblasti infettati con HPV16 rispetto ai controlli, con possibili conseguenze come disfunzione placentare, rottura prematura delle membrane e aborto precoce.

Studi epidemiologici^{91 92} hanno rilevato una maggiore prevalenza di HPV nelle placente di donne che erano andate incontro ad aborto spontaneo e nei casi di rottura precoce delle membrane. Un altro studio⁹³ non ha evidenziato tale correlazione.

Uno studio caso-controllo italiano⁹⁴ ha esplorato la possibile correlazione tra HPV e aborti ricorrenti, paragonando la prevalenza di HPV in donne con multipli aborti in anamnesi e donne con almeno una gravidanza a termine e anamnesi negativa per aborti spontanei: la prevalenza di HPV è più bassa nelle donne con una storia di aborti ricorrenti (26,53% vs 61,89%). Per spiegare questi risultati gli autori hanno ipotizzato un ruolo del sistema immunitario, il quale potrebbe essere causa degli aborti ricorrenti e, al contempo, fornire protezione contro l'infezione da HPV.

SCREENING

DNA HPV TEST

Il Test HPV rappresenta un esame di biologia molecolare finalizzato all'identificazione dei genotipi virali ad alto rischio oncogeno all'interno di un campione di cellule cervicali.

Tale metodica consente di individuare infezioni da HPV ad alto rischio, anche in assenza di alterazioni citologiche evidenti, contribuendo in modo significativo alla riduzione del numero di lesioni clinicamente significative.

La procedura prevede il prelievo di una modesta quantità di cellule dalla cervice uterina tramite campionamento citologico, campione che verrà quindi sottoposto a PCR⁹⁵.

Il programma di screening della Regione Liguria estende l'esecuzione del Test HPV a tutta la popolazione femminile di età compresa tra i 30 e i 64 anni, con cadenza quinquennale⁹⁶.

I risultati possono essere classificati come negativi o positivi per la presenza di genotipi HPV ad alto rischio oncogeno.

- Un risultato negativo è associato ad un rischio molto basso di sviluppare lesioni nel breve termine e, secondo il programma di screening regionale, consente la ripetizione del test dopo 5 anni.
- Un risultato positivo documenta la presenza di infezione da parte di uno o più genotipi virali oncogeni. Tale risultato non implica la presenza di una lesione, ma identifica un aumentato rischio per la paziente: viene quindi eseguito un Pap Test⁹⁶ sullo stesso campione:
 - In caso di negatività del Pap Test, la donna dovrà eseguire un HPV Test a distanza di 1 anno, dato che la maggior parte delle infezioni regredisce spontaneamente dopo 1-2 anni.
 - In caso di positività al Pap Test la donna verrà invitata a sottoporsi a colposcopia, quale accertamento di II livello.

Le metodiche più recenti consentono una genotipizzazione parziale o estesa.

La genotipizzazione parziale consente di distinguere i genotipi 16/18 (alcuni test anche il genotipo 45) dai genotipi non 16/18 (circa una decina di HPV). La genotipizzazione estesa distingue i genotipi 16, 18 e, per alcuni test, 45 tra di loro e consente di suddividere i restanti HPV in 2 o 3 gruppi⁹⁷.

PAP TEST

Il Pap Test (test di Papanicolaou) rappresenta un esame di screening citologico volto ad individuare precocemente alterazioni cellulari della cervice uterina. Tale indagine consente di rilevare lesioni precancerose e neoplastiche nelle fasi iniziali della loro evoluzione, contribuendo in maniera significativa alla diagnosi precoce del carcinoma della cervice uterina⁹⁸.

Il test consiste nel prelievo di un campione di cellule esfoliate dalla superficie della cervice uterina mediante una spatola o uno spazzolino; il materiale raccolto viene trasferito su un vetrino e fissato con agenti conservanti, oppure immerso in un liquido apposito. In laboratorio tali cellule vengono sottoposte a specifiche procedure di colorazione per poi essere valutate al microscopio, talvolta con il supporto di sistemi computerizzati.

Il Pap Test viene offerto, in Liguria, alle donne tra i 25 e i 64 anni, con cadenza triennale; a partire dai 30 viene però proposto il Test HPV ogni 5 anni⁹⁹.

Il Pap Test non va eseguito durante le mestruazioni e si dovrebbero evitare rapporti sessuali nelle 24 ore precedenti⁹⁸.

Il Pap Test può risultare¹⁰⁰:

- Negativo: è raccomandato ripeterlo ogni 3 anni
- ASC-US (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance): segnala la presenza di cellule con lievi anomalie, le quali potrebbero essere causate da infezioni o infiammazioni oppure legate alla menopausa; solitamente si consiglia di effettuare un Test HPV o ripetere il Pap Test dopo alcuni mesi
- ASC-H (Atypical Squamous Cells – cannot exclude HSIL): sono alterazioni più significative che potrebbero essere date da lesioni più gravi, pertanto sono raccomandati esami di II livello quali colposcopia e, se necessario, biopsia
- LSIL (Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion): in molti casi regredisce spontaneamente, ma è necessario impostare un follow up ristretto
- HSIL (High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion): può rappresentare una lesione precancerosa, è quindi necessario sottoporre la paziente a colposcopia con biopsia
- AGC (Atypical Glandular Cells): è indicata l'esecuzione di ulteriori indagini diagnostiche

- Carcinoma: è un reperto citologico raro ma altamente suggestivo di neoplasia; in base alle caratteristiche morfologiche individuate, il referto può indicare:
 - Carcinoma a cellule squamose, derivante dall'epitelio pavimentoso della cervice uterina
 - Adenocarcinoma, originato dall'epitelio ghiandolare, il quale si suddivide a sua volta in adenocarcinoma endocervicale (insorge a livello della cervice uterina), endometriale (origina dalla mucosa della cavità uterina) o non altrimenti specificato (NOS, qualora non sia possibile determinare il sito di origine sulla base del solo esame citologico).

In caso di rilevamento di cellule tumorali già al Pap Test è necessario procedere tempestivamente con ulteriori valutazioni specialistiche.

VACCINAZIONI

Lo sviluppo del vaccino anti-HPV è stato reso possibile dalla produzione di particelle simil-virali (Virus-Like Particles, VLPs) ottenute dall'assemblaggio delle proteine del capsido virale L1 e L2, altamente immunogene ma non contenenti materiale genetico, dunque incapaci di causare infezione o trasformazione oncogena. Questa tecnologia è stata sviluppata da Zhou e Frazer nei primi anni '90¹⁰¹.

Nel 2002 la Dottoressa Laura Koutsky ha pubblicato uno studio in doppio cieco eseguito su 2'392 donne tra i 16 e i 23 anni, le quali hanno ricevuto un placebo oppure il vaccino composto da VLPs di HPV16: tale studio ha dimostrato l'efficacia della vaccinazione (100 percent efficacy; 95 percent confidence interval, 90 to 100; $P < 0.001$; tutti e 9 i casi di neoplasia intraepiteliale HPV-relata, rilevati a 17 mesi dal completamento del ciclo vaccinale, sono stati riscontrati nel gruppo placebo)¹⁰².

Nel 2006 la US Food and Drug Administration ha approvato l'utilizzo del vaccino Gardasil 4[®] nelle ragazze dai 9 ai 26 anni negli Stati Uniti: tale vaccino è composto dalle Proteine L1 (sottoforma di particelle simili al virus prodotte da cellule di lievito mediante tecnologia da DNA ricombinante) dei ceppi di HPV 6, 11, 16, 18. Nel 2009 tale approvazione è stata estesa ai ragazzi dai 9 ai 26 anni per la prevenzione delle verruche genitali. È stato inoltre approvato il vaccino Cervarix[®], contro i ceppi 16 e 18, offerto nella prima campagna vaccinale in Liguria, iniziata l'8 marzo 2008, alle adolescenti nate nel 1996 e nel 1997¹⁰³.

Nel 2014 la US Food and Drug Administration ha approvato il vaccino Gardasil 9[®], contro i ceppi 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58. Questo vaccino è tuttora il principale in uso.

¹⁰⁴Gli studi principali condotti su Gardasil 9 hanno dimostrato la capacità del vaccino di fornire protezione contro 9 tipi di HPV. In uno studio che ha coinvolto oltre 14'000 donne di età compresa tra i 16 e i 26 anni è stata osservata una riduzione delle patologie associate ai genotipi 31, 33, 45, 52 e 58 rispetto al vaccino quadrivalente; nel contempo i livelli anticorpali ottenuti nei confronti dei genotipi 6, 11, 16 e 18 sono risultati adeguati a garantire la protezione contro tali tipi virali. Ulteriori studi hanno evidenziato che il vaccino induce una risposta anticorpale adeguata nei soggetti di età compresa tra 9 e 15 anni, sia uomini che donne, e che uno schema a due dosi nei soggetti più giovani produce livelli anticorpali comparabili a quelli ottenuti con lo schema a tre dosi.

Gardasil 9 ha dimostrato un'efficacia prossima al 97% nella prevenzione delle patologie cervicali, vulvari e vaginali associate ai genotipi 31, 33, 45, 52 e 58. Considerando che i vaccini precedentemente disponibili erano in grado di prevenire circa il 70% dei tumori della cervice uterina, il vaccino nonavalente presenta il potenziale di estendere tale protezione fino al 90% dei casi di carcinoma cervicale¹⁰⁵.

Per quanto riguarda la sicurezza, gli studi clinici hanno evidenziato che gli effetti indesiderati più comuni associati a Gardasil 9 sono le reazioni nel sito di iniezione (in particolare dolore, arrossamento e gonfiore) e la cefalea. Tali eventi sono stati osservati in più di 1 soggetto su 10 e sono risultati generalmente di intensità lieve o moderata.

STRATEGIA GENDER NEUTRAL

In una prima fase, i programmi di vaccinazione anti-HPV erano rivolti prevalentemente alla popolazione femminile con l'obiettivo di prevenire il carcinoma della cervice uterina. Successivamente, l'approfondimento del ruolo dell'infezione da HPV nel sesso maschile ha favorito l'adozione di strategie vaccinali "gender neutral", oggi sostenute dalle principali società scientifiche.

L'infezione da HPV interessa una quota molto rilevante della popolazione maschile. Sebbene le neoplasie HPV-correlate siano meno frequenti rispetto alle donne, esse mostrano un'incidenza crescente nei Paesi occidentali.

La mancanza di programmi di screening dedicati alla popolazione maschile e la frequente diagnosi tardiva delle patologie HPV-correlate rafforzano l'importanza della prevenzione vaccinale. Gardasil 4 ha dimostrato un'efficacia del 89,4% nel prevenire lesioni genitali esterne¹⁰⁶ e del 74,9% delle lesioni precancerose anali di alto grado¹⁰⁷.

Dal punto di vista della salute pubblica, la vaccinazione degli uomini contribuisce a ridurre la trasmissione virale, offre protezione ai gruppi a maggior rischio (come i MSM), favorisce l'equità di genere e migliora l'accettazione della vaccinazione nella popolazione.

In Italia tutte le regioni hanno adottato la strategia vaccinale gender neutral, mentre a livello mondiale circa 70 Paesi hanno incluso gli uomini nelle campagne vaccinali.

VACCINAZIONE NELLE DONNE CON LESIONI HPV-CORRELATE

Una precedente diagnosi o il trattamento di lesioni correlate all'HPV non rappresentano una controindicazione alla vaccinazione.

Diversi studi osservazionali e retrospettivi hanno evidenziato come la vaccinazione sia associata ad una significativa riduzione del rischio di recidiva dopo procedure terapeutiche quali conizzazioni o LEEP: in uno studio che ha visto coinvolte 737 pazienti diagnosticate con CIN2-3 e trattate con LEEP, 360 pazienti sono state vaccinate con il vaccino quadrivalente, mentre 377 non sono state sottoposte a vaccinazione. Ad un follow up di 2 anni, il 2,5% delle pazienti vaccinate avevano sviluppato recidiva, contro il 7,2% delle donne non vaccinate (HR = 2.840; 95% confidence interval, 1.335–6.042; $P < 0.01$)¹⁰⁸.

I vaccini anti-HPV non sono in grado di trattare un'infezione già presente; tuttavia, la loro somministrazione dopo il trattamento delle lesioni HPV-correlate potrebbe fornire beneficio aggiuntivo, contribuendo a prevenire nuove infezioni o reinfezioni e limitando potenzialmente la riattivazione del virus. Sebbene siano necessari ulteriori studi randomizzati per confermare tali evidenze, la vaccinazione può essere proposta alle donne già sottoposte a trattamento.

PIANO NAZIONALE DI PREVENZIONE VACCINALE

Nel 2007 l'Italia è stato il primo Paese europeo a introdurre una strategia vaccinale contro l'HPV. Inizialmente adottata con un approccio rivolto ad un solo genere, prevedeva l'offerta gratuita del vaccino alle bambine nel dodicesimo anno di vita, con l'obiettivo di raggiungere una copertura vaccinale del 95% entro 5 anni. Le Regioni avevano la possibilità di estendere gratuitamente la vaccinazione fino ai 18 o ai 25 anni.

La vaccinazione entra nel PNPV negli anni 2012-2014¹⁰⁹. L'offerta attiva e gratuita era rivolta alle ragazze nel dodicesimo anno di vita, con l'obiettivo principale di prevenire il carcinoma della cervice uterina. Il vaccino è il quadrivalente, somministrato in 3 dosi a 0, 2 e 6 mesi. L'obiettivo della copertura vaccinale è stato modificato rispetto a quello impostato nel 2007: almeno il 70% nelle dodicenni a partire dalla coorte del 2001, l'80% del 2002, il 95% del 2003.

Il PNPV 2017-2019¹¹⁰ rappresenta un importante punto di svolta della strategia italiana contro l'HPV: viene introdotta l'offerta gratuita anche ai maschi undicenni, adottando la strategia gender neutral. L'obiettivo di copertura vaccinale è di almeno il 95% sia per le ragazze che per i ragazzi. Vengono inoltre considerate opportune le vaccinazioni nelle donne di 25 anni di età e negli MSM. Nel 2017 viene approvato l'utilizzo del vaccino nonavalente Gardasil 9 in Italia¹¹¹.

Nel PNPV 2023-2025¹¹² l'obiettivo del Piano è ridurre le disuguaglianze territoriali attraverso l'estensione della vaccinazione gratuita alle ragazze fino ai 26 anni, corrispondenti all'età di inizio dello screening cervicale, e ai ragazzi fino ai 18 anni; viene garantita al contempo la prosecuzione della gratuità per le coorti già incluse. Il Piano promuove inoltre il recupero attivo dei circa 2,2 milioni di giovani che non hanno ancora ricevuto il vaccino¹¹³. Nell'ottica di accelerare il raggiungimento dell'obiettivo di eliminare i tumori correlati all'HPV, diverse Regioni hanno già provveduto ad ampliare l'offerta vaccinale gratuita, includendo ulteriori coorti di donne e uomini adulti mediante apposite delibere locali.

In Italia il vaccino Gardasil 9 è offerto gratuitamente a ragazze e ragazzi nel corso del dodicesimo anno di età. Il ciclo vaccinale è a 2 dosi (0 e 6 mesi) fino ai 14 anni inclusi e a 3 dosi (0, 2 e 6 mesi) a partire dai 15 anni.

COPERTURA VACCINALE

La copertura vaccinale costituisce un indicatore fondamentale per valutare l'efficacia dei programmi di immunizzazione e il loro potenziale impatto sulla salute pubblica, valutando i risultati raggiunti e permettendo di identificare eventuali criticità.

Dalla sua prima introduzione nei programmi vaccinali nazionali a partire dalla metà degli anni 2000, l'adozione del vaccino ha mostrato una progressiva espansione a livello globale, con differenze sostanziali tra Paesi e aree geografiche in termini di accesso, strategie di offerta e livelli di adesione. Nonostante l'obiettivo della Organizzazione Mondiale della Sanità di vaccinare il 90% delle ragazze entro i 15 anni di età¹¹⁴, persistono importanti disuguaglianze tra Paesi ad alto e basso reddito, nonché differenze all'interno delle singole nazioni legate a fattori socioeconomici, organizzativi e culturali.

IN ITALIA¹¹⁵

Analizzando le coperture vaccinali al 10 dicembre 2009¹¹⁶ (l'offerta era gratuita e attiva per le ragazze nate nel 1997, gratuita e non attiva per le ragazze nate nel 1996), si evidenzia una adesione del 61,8% (1997) e del 43,9% (1996) per almeno una dose, percentuale che scende rispettivamente al 34,5% e 26,7% quando si osservano i dati per le 3 dosi.

Di seguito sono riportate le coperture vaccinali nazionali degli anni 2015, 2016, 2017, 2020 e 2024, dalle quali si evince un incremento lento ma costante sia nelle femmine che nei maschi.

I dati riguardanti la popolazione maschile sono disponibili a partire dal 2017, anno in cui il nuovo PNPV ha introdotto l'offerta gratuita della vaccinazione per i maschi dodicenni.

Nonostante si noti un incremento in tutte le coorti, la copertura vaccinale rimane lontana dall'obiettivo dell'OMS di vaccinare almeno il 90% della popolazione femminile entro i 15 anni di età.

Tabella 1, Copertura vaccinale al 31 dicembre 2015 (solo femmine), Ministero della Salute

Annata	1 dose (%)	Ciclo completo (%)
1997	73,92	70,30
1998	74,47	70,73
1999	75,48	71,48
2000	76,19	72,16
2001	75,13	70,04
2002	71,82	64,59
2003	66,64	56,26

Tabella 2, Copertura vaccinale al 31 dicembre 2016 (solo femmine), Ministero della Salute

Annata	1 dose (%)	Ciclo completo (%)
1997	72,95	69,94
1998	74,15	70,92
1999	75,19	71,65
2000	75,78	72,13
2001	75,88	70,72
2002	73,21	65,44
2003	69,42	62,15
2004	65,02	53,14

Tabella 3, Copertura vaccinale al 31 dicembre 2017 – femmine, Ministero della Salute

Annata	1 dose (%)	Ciclo completo (%)
1997	72,64	68,74
1998	73,23	69,52
1999	75,34	71,43
2000	75,70	71,93
2001	75,89	70,56
2002	74,34	67,50
2003	72,02	64,71
2004	71,02	63,46
2005	64,39	49,92

Tabella 4, Coperture vaccinale al 31 dicembre 2017 - maschi, Ministero della Salute

Annata	1 dose (%)	Ciclo completo (%)
2003	12,62	9,48
2004	22,70	18,83
2005	21,80	15,44

Tabella 5, Copertura vaccinale al 31 dicembre 2020 – femmine, Ministero della Salute

Annata	1 dose (%)	Ciclo completo (%)
1996	46,34	43,77
1997	65,62	62,84
1998	67,77	65,01
1999	69,87	66,97
2000	72,34	68,92
2001	74,56	70,12
2002	75,01	67,47
2003	74,91	65,42
2004	75,40	63,84
2005	75,49	63,25
2006	75,10	62,15
2007	69,88	58,66
2008	50,06	30,32

Tabella 6, Copertura vaccinale al 31 dicembre 2020 – maschi, Ministero della Salute

Annata	1 dose (%)	Ciclo completo (%)
1996	0,48	0,31
1997	0,52	0,38
1998	0,67	0,49
1999	0,97	0,74
2000	1,55	1,20
2001	3,33	2,69
2002	5,69	4,44
2003	13,54	11,30
2004	21,37	18,42
2005	24,51	20,58
2006	59,51	49,85
2007	56,98	46,61
2008	41,28	24,17

Tabella 7, Copertura vaccinale al 31 dicembre 2024 - femmine, Ministero della Salute

Annata	1 dose (%)	Ciclo completo (%)
2000	71,11	68,24
2001	74,03	70,00
2002	74,96	69,52
2003	75,36	70,66
2004	76,58	72,15
2005	77,93	72,15
2006	79,45	73,52
2007	79,61	73,39
2008	78,84	72,50
2009	77,50	70,58
2010	75,50	68,34
2011	72,46	64,07
2012	66,29	51,18

Tabella 8, Copertura vaccinale al 31 dicembre 2024 – maschi, Ministero della Salute

Annata	1 dose (%)	Ciclo completo (%)
2000	2,79	2,05
2001	4,66	3,72
2002	7,30	5,95
2003	15,31	13,07
2004	23,02	19,79
2005	27,34	23,71
2006	63,53	57,38
2007	66,98	60,49
2008	68,22	61,35
2009	67,66	60,05
2010	66,17	58,55
2011	64,33	55,80
2012	58,69	44,65

L'analisi delle coperture vaccinali anti-HPV nel periodo 2009-2024 evidenzia un andamento complessivamente favorevole, caratterizzato da un progressivo incremento delle adesioni sia nella popolazione femminile sia in quella maschile. Tuttavia, i livelli raggiunti rimangono inferiori agli obiettivi di sanità pubblica fissati a livello nazionale e internazionale.

Per quanto riguarda le coorti femminili, nel 2015 le coperture per ciclo completo nelle nate tra il 1997 e il 2003 variavano dal 56,26% al 72,16%. Negli anni successivi si osserva un miglioramento costante, fino al 2024, quando le coorti nate tra il 2000 e il 2009 mostrano coperture per ciclo completo generalmente oltre il 70%, con un valore massimo del 73,52% nelle nate nel 2006. Tali risultati indicano un progressivo recupero vaccinale nel tempo e una maggiore adesione delle generazioni più recentemente coinvolte nei programmi di immunizzazione.

L'andamento della popolazione maschile appare particolarmente significativo. Le prime rilevazioni disponibili mostrano coperture molto lontane dagli obiettivi, con un massimo del 18,83%. Nel 2020 emergono coperture estremamente basse (generalmente sotto il 5%) nelle coorti dal 1996 al 2002, un andamento stabile nelle coorti dal 2003 al 2005 e un netto

miglioramento rispetto alle coorti più anziane nei nati nel 2006 e 2007 (rispettivamente 49,85% e 46,61%). Tale crescita prosegue ulteriormente nel 2024, quando le coperture complete raggiungono circa il 60% nelle coorti nate tra il 2007 e il 2010. Questo andamento testimonia l’efficacia dell’estensione della vaccinazione universale e il progressivo consolidamento dell’adesione nella popolazione maschile.

Un elemento rilevante è rappresentato dalla differenza tra la copertura con almeno una dose e quella a ciclo completo. Questo fenomeno evidenzia l’importanza di strategie di richiamo e recupero finalizzate al completamento della schedula vaccinale.

NEL MONDO¹¹⁷

Analizzando i dati relativi alla copertura vaccinale anti-HPV pubblicati dalla World Health Organization per l’intera Regione Europea, emergono percentuali complessivamente inferiori rispetto a quelle registrate in Italia. Questo evidenzia la presenza di significative differenze tra i vari Paesi europei, indicando una marcata eterogeneità nell’adesione ai programmi vaccinali e nei livelli di copertura raggiunti all’interno della regione.

Country / Region	Antigen	Data source	2024
European Region	HPV Vaccination coverage by age 15, first dose, females	HPV	40%
	HPV Vaccination coverage by age 15, first dose, males	HPV	23%
	HPV Vaccination coverage by age 15, last dose, females	HPV	32%
	HPV Vaccination coverage by age 15, last dose, males	HPV	20%
	HPV Vaccination program coverage, first dose, females	HPV	41%
	HPV Vaccination program coverage, first dose, males	HPV	28%
	HPV Vaccination program coverage, last dose, females	HPV	38%
	HPV Vaccination program coverage, last dose, males	HPV	25%

Figura 3, Copertura vaccinale nella Regione Europea, OMS

Le percentuali osservate risultano notevolmente più elevate nelle regioni delle Americhe, dove si registrano livelli di copertura vaccinale sensibilmente superiori rispetto a quelli delle aree geografiche considerate finora. Al contrario, nelle restanti regioni del mondo i valori rimangono decisamente più contenuti, evidenziando livelli di copertura vaccinale significativamente inferiori.

Country / Region	Antigen	Data source	2024
Region of the Americas	HPV Vaccination coverage by age 15, first dose, females	HPV	76%
	HPV Vaccination coverage by age 15, first dose, males	HPV	42%
	HPV Vaccination coverage by age 15, last dose, females	HPV	68%
	HPV Vaccination coverage by age 15, last dose, males	HPV	33%
	HPV Vaccination program coverage, first dose, females	HPV	70%
	HPV Vaccination program coverage, first dose, males	HPV	49%
	HPV Vaccination program coverage, last dose, females	HPV	64%
	HPV Vaccination program coverage, last dose, males	HPV	41%

Figura 4, Copertura vaccinale nelle Americhe, OMS

Country / Region	Antigen	Data source	2024
African Region	HPV Vaccination coverage by age 15, first dose, females	HPV	28%
	HPV Vaccination coverage by age 15, first dose, males	HPV	0%
	HPV Vaccination coverage by age 15, last dose, females	HPV	22%
	HPV Vaccination coverage by age 15, last dose, males	HPV	0%
	HPV Vaccination program coverage, first dose, females	HPV	47%
	HPV Vaccination program coverage, first dose, males	HPV	1%
	HPV Vaccination program coverage, last dose, females	HPV	44%
	HPV Vaccination program coverage, last dose, males	HPV	1%

Figura 5, Copertura vaccinale nella Regione Africana, OMS

South-East Asia Region	HPV Vaccination coverage by age 15, first dose, females	HPV	4%
	HPV Vaccination coverage by age 15, first dose, males	HPV	0%
	HPV Vaccination coverage by age 15, last dose, females	HPV	3%
	HPV Vaccination coverage by age 15, last dose, males	HPV	0%
	HPV Vaccination program coverage, first dose, females	HPV	14%
	HPV Vaccination program coverage, first dose, males	HPV	0%
	HPV Vaccination program coverage, last dose, females	HPV	13%
	HPV Vaccination program coverage, last dose, males	HPV	0%

Figura 6, Copertura vaccinale nel Sud-Est Asiatico, OMS

Western Pacific Region	HPV Vaccination coverage by age 15, first dose, females	HPV	8%
	HPV Vaccination coverage by age 15, first dose, males	HPV	1%
	HPV Vaccination coverage by age 15, last dose, females	HPV	6%
	HPV Vaccination coverage by age 15, last dose, males	HPV	1%
	HPV Vaccination program coverage, first dose, females	HPV	25%
	HPV Vaccination program coverage, first dose, males	HPV	1%
	HPV Vaccination program coverage, last dose, females	HPV	20%
	HPV Vaccination program coverage, last dose, males	HPV	1%

Figura 7, Copertura vaccinale nella Regione del Pacifico, OMS

Un dato particolarmente rilevante riguarda la quota di maschi vaccinati in Paesi situati al di fuori dell'Europa e delle Americhe: in queste aree, infatti, le percentuali di copertura vaccinale maschile risultano estremamente ridotte, attestandosi tra lo 0% e l'1%. Tale situazione riflette le notevoli difficoltà nell'implementazione di strategie vaccinali gender neutral, difficoltà che sono attribuibili principalmente a limitazioni di natura economica.

OSTACOLI ALL'ADESIONE VACCINALE E POSSIBILI SOLUZIONI

Una review sistematica pubblicata nel 2021¹¹⁸ ha analizzato 13 studi condotti in soggetti di età compresa tra 9 e 26 anni, identificando vari fattori associati alla mancata adesione alla vaccinazione anti-HPV.

L'ostacolo più frequentemente riportato è la carenza di conoscenze riguardo l'HPV, le patologie ad esso correlate e il vaccino stesso. A questo si aggiungono i dubbi relativi alla sicurezza e all'efficacia della vaccinazione, il timore degli effetti avversi e le preoccupazioni legate ai costi. Ulteriori barriere comprendono una bassa percezione del rischio di infezione, la convinzione che la vaccinazione non sia necessaria, la mancanza di raccomandazioni da parte di figure di riferimento, l'influenza negativa di familiari o comunità, nonché fattori culturali e religiosi. Sono stati inoltre segnalati ostacoli pratici, quali la paura delle iniezioni, la difficoltà nel completare il ciclo vaccinale per mancanza di tempo, il limitato accesso ai servizi sanitari e l'incertezza su dove effettuare la vaccinazione. Gli autori concludono che la scarsa conoscenza dell'HPV e della vaccinazione rappresenta ancora una delle principali cause della bassa adesione vaccinale, evidenziando la necessità di interventi educativi rivolti ad adolescenti e giovani adulti.

Di seguito alcuni degli studi considerati, con i rispettivi ostacoli e fattori facilitanti.

Barriers to and Facilitators of HPV Vaccination

References	Population Group Concerned (Age, y)	Barriers Encountered	Facilitators Reported
Widjaja ²⁹	Students (21–24)	1. I feel shy to talk about it to my parent/health care professional 2. I do not have time to bare 3 injections to the hospital 3. My parents do not allow me to take the vaccine 4. Safety and efficacy regarding the vaccine 5. Price 6. I'm not sure where to get the vaccination	1. Suggested by health care professional 2. Benefits of vaccination regardless of the pricing 3. I can be sexually active to everyone after the injection 4. Forced by parent/partner 5. Self-awareness regarding HPV infection 6. Discounted price of vaccination
Turiho et al. ²⁵	Girls (9–19)	Several negative rumors	1. Appreciation of its preventive role against cervical cancer 2. Realized that side effects were rare
Ortashi et al. ²²	Male students (21 ± 1.5)	1. If it has side effects 2. If it has no clear benefits for myself 3. Objections from my family and friends 4. Objections from religious authority 5. I'm not sexually active	1. It protects my partner from cervical cancer 2. If it is safe 3. Protects me from getting cancer 4. I'm sexually active 5. If it is recommended by family or friends 6. Recommended by doctor 7. If it is recommended by religious authority
Lee et al. ²³	Female students (12–19)	1. Cost of vaccination 2. Side effects 3. Being too young for vaccination 4. Low perceived needs 5. Fear of injection	1. The perceived risk of getting cervical cancer 2. Recommendations from credible sources including doctors parents 3. The efficacy of the vaccine

Figura 8, Ostacoli e fattori facilitanti, Zheng et al.

Una review narrativa del 2023¹¹⁹ si è posta come obiettivo quello di comprendere quali barriere impedissero una buona copertura vaccinale nei Paesi della Regione del Mediterraneo Orientale. Estremamente rilevante il fatto che solo 2 dei Paesi di questa regione avevano introdotto il vaccino nei programmi nazionali al momento della review (Libia ed Emirati Arabi Uniti, con l'aggiunta del Marocco che stava pianificando la sua introduzione). Le barriere principali che sono state rilevate in questa zona sono una scarsa conoscenza e consapevolezza, barriere economiche, insicurezza sociale e conflitti, norme culturali e religiose.

Ad oggi i Paesi del Mediterraneo Orientale che hanno implementato programmi nazionali di vaccinazione sono la Libia, il Marocco, l'Arabia Saudita, gli Emirati Arabi Uniti, il Kuwait e il Qatar¹²⁰.

Questi studi dimostrano quanto sia fondamentale, come primo passo, investire nell'educazione della popolazione in merito all'HPV, aumentando il livello di conoscenza e consapevolezza riguardo all'infezione e alle strategie di prevenzione disponibili.

In secondo luogo, è necessario intervenire sulla riduzione dei costi della vaccinazione, sia attraverso lo sviluppo e la disponibilità di vaccini meno costosi, sia mediante l'adozione di schemi vaccinali semplificati, basati su due dosi o, ove possibile, su una singola dose.

Le difficoltà logistiche e organizzative associate ai programmi vaccinali basati su 3 dosi hanno spinto la ricerca a valutare schemi semplificati: infatti, le evidenze raccolte negli anni suggeriscono che la riduzione del numero di dosi non comporti necessariamente una perdita significativa di efficacia. Uno studio multicentrico prospettico condotto in India¹²¹ ha analizzato ragazze vaccinate con Gardasil 4 con un follow up mediano di 9 anni; gli autori hanno osservato che la protezione contro l'infezione persistente da HPV 16 e 18 era sostanzialmente sovrapponibile tra i diversi schemi vaccinali: 95,4% con una dose, 93,1% con due dosi e 93,3% con tre dosi.

Uno studio clinico¹²² condotto in Costa Rica su oltre 20'000 ragazze di età compresa tra i 12 e i 16 anni ha dimostrato che una singola dose di vaccino fornisce una protezione contro le infezioni cervicali persistenti da HPV 16 e 18 non inferiore a quella ottenuta con 2 dosi. Confrontando i dati delle partecipanti vaccinate con quelli di una popolazione non vaccinata, l'efficacia di tutte le strategie vaccinali valutate è risultata pari ad almeno il 97%.

Tali dati suggeriscono che una singola dose possa garantire una protezione adeguata contro l'infezione dall'HPV e dalle sue conseguenze, strategia questa che migliorerebbe certamente la copertura vaccinale nei Paesi con minori risorse economiche. Ad esempio, nel novembre 2025 il Kenya (Paese in cui il tumore della cervice è il secondo tumore più frequente dopo quello al seno) è passato da una schedula vaccinale a 2 dosi ad una con dose singola¹²³.

Il 6 febbraio 2023 l'Australia ha modificato il programma nazionale di vaccinazione contro l'HPV, passando da uno schema a due dosi a uno schema a dose singola con il vaccino Gardasil 9 per l'immunizzazione routinaria dei giovani nell'ambito del National Immunisation Program¹²⁴.

APPROCCI GLOBALI ALLA PREVENZIONE E AL CONTRASTO DELL'HPV

Nel 2020 l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha adottato la prima strategia sanitaria globale finalizzata all'eliminazione di un tumore come problema di salute pubblica, individuando nel carcinoma della cervice uterina un obiettivo raggiungibile attraverso un approccio integrato basato su vaccinazione anti-HPV, screening con test ad alta efficacia e trattamento delle lesioni precancerose e del cancro invasivo. La strategia definisce come soglia di eliminazione un'incidenza inferiore a 4 casi ogni 100'000 donne/anno e prevede il raggiungimento entro il 2030 dei target 90-70-90:

- Vaccinazione del 90% delle ragazze entro i 15 anni;
- Screening del 70% delle donne con test ad alte prestazioni entro i 35 anni e, nuovamente, entro i 45;
- Trattamento del 90% delle donne con patologia cervicale diagnosticata (90% delle lesioni precancerose trattate e 90% dei tumori invasivi gestiti in maniera terapeutica adeguata).

Secondo le stime dell'OMS, il raggiungimento di tali obiettivi nei Paesi a basso e medio reddito potrebbe ridurre l'incidenza del carcinoma cervicale del 42% entro il 2045 e del 97% entro il 2120, evitando oltre 74 milioni di nuovi casi e più di 62 milioni di decessi nel corso del secolo¹²⁵.

La vaccinazione rappresenta il principale strumento di prevenzione a lungo termine, poiché garantisce sia protezione individuale sia benefici di popolazione attraverso l'immunità di gregge. Secondo l'OMS nel 2024 il vaccino anti-HPV era stato introdotto nei programmi nazionali di immunizzazione di 147 Paesi, con quattro nuove introduzioni registrate nel corso dell'anno¹²⁶. Questo dato testimonia i significativi progressi compiuti a livello globale nell'implementazione delle strategie vaccinali contro l'HPV.

Tuttavia, persistono significative disuguaglianze, soprattutto nei Paesi a basso e medio reddito, dove organizzazioni come Gavi e UNICEF svolgono un ruolo fondamentale nel sostenere l'implementazione dei programmi vaccinali. Secondo i dati dell'Alliance¹²⁷, la copertura vaccinale anti-HPV nei 57 Paesi supportati da Gavi è aumentata dal 4% nel 2019 all'8% nel 2022, al 16% nel 2023 e al 25% nel 2024. Entro la fine del 2024, 42 Paesi avevano introdotto con successo programmi nazionali di vaccinazione anti-HPV con il supporto di Gavi, consentendo l'immunizzazione completa di oltre 59,8 milioni di ragazze dal 2014 e contribuendo a prevenire più di 1,2 milioni di futuri decessi per carcinoma cervicale. Inoltre, a seguito della raccomandazione dell'OMS sull'utilizzo di uno schema vaccinale a dose singola, nel 2022 il Consiglio di Gavi ha approvato un investimento superiore a 600 milioni di dollari fino al 2025 per rilanciare il programma HPV. Grazie a tale iniziativa, l'Alliance prevede di raggiungere oltre 86 milioni di ragazze vaccinate entro la fine del 2025, con l'obiettivo di evitare più di 1,4 milioni di futuri decessi per carcinoma cervicale.

CAMPAGNE DI SENSIBILIZZAZIONE E PROMOZIONE DELLA VACCINAZIONE ANTI-HPV

Le campagne di comunicazione rappresentano uno strumento fondamentale per promuovere la vaccinazione anti-HPV, contrastare la disinformazione e aumentare la consapevolezza sui tumori HPV-correlati. In Italia, accanto alle campagne istituzionali nazionali, sono state sviluppate numerose iniziative rivolte a giovani, famiglie e studenti universitari. Analogamente, a livello internazionale, organizzazioni sanitarie e governi nazionali hanno implementato programmi di sensibilizzazione con obiettivi comuni di prevenzione e incremento delle coperture vaccinali.

IN ITALIA

HAI PRENOTATO, VERO?

La campagna nazionale “Hai Prenotato, Vero?” è stata lanciata nel 2021, inizialmente attraverso l'utilizzo di canali digitali come i social media, per poi essere progressivamente ampliata nel 2022 con attività di comunicazione radiofonica e, successivamente, completata con la diffusione di spot televisivi sui principali canali nazionali.

Il progetto è rivolto in particolare alle famiglie e ai genitori dei ragazzi inclusi nei programmi di vaccinazione, con l'obiettivo di rafforzare la consapevolezza sull'importanza della prevenzione dei tumori HPV-correlati.

Elemento centrale dell'iniziativa è il sito “infohvp.it”¹²⁸, strutturato con un'impostazione chiara e un linguaggio pensato per essere accessibile alla popolazione target. Al suo interno sono presenti sette sezioni principali:

1. Vaccinarsi nella tua regione

La sezione rimanda ad una mappa interattiva delle regioni italiane. Selezionando la regione di interesse, vengono fornite informazioni su chi ha diritto alla vaccinazione gratuita ed è inoltre disponibile un collegamento diretto ai portali regionali dedicati alle vaccinazioni.

2. HPV: che cos'è

3. Vaccinazione HPV

4. HPV nelle donne

5. HPV negli uomini

6. HPV negli adolescenti

7. HPV: falsi miti

Questa sezione è dedicata alla disinformazione e alla correzione dei principali falsi miti, tra cui l'idea che l'HPV sia una patologia esclusiva dei giovani o delle donne, che non possa essere contratto da un partner stabile o che la vaccinazione sia poco tollerata.



LA VACCINAZIONE ANTI-HPV PROTEGGE IL NOSTRO FUTURO E QUELLO DEI NOSTRI FIGLI.

COS'È IL PAPILOMAVIRUS?

Il Papillomavirus è stato classificato come il **secondo agente patogeno responsabile di tumore nel mondo**.¹ Può causare tumori di cervice uterina, ano, vagina, vulva, pene, cavità orale, faringe e laringe.^{1*} Si stima che ogni anno in Italia il Papillomavirus sia la causa di **6.500 tumori sia in uomini che in donne**. Nel 2022 in Italia nelle donne il Papillomavirus ha causato 2.400 nuovi casi di tumore della cervice uterina.²

È FONDAMENTALE

Perché, insieme allo **screening**, è uno degli **strumenti più efficaci** per proteggere la tua salute da pericolosi **tumori HPV-correlati**.

È SEMPLICE

Perché bastano **due sole dosi** per chi si vaccina entro i 14 anni. Dai 15 anni le dosi diventano tre.³

È GRATUITA

- Per **adolescenti** di entrambi i sessi al compimento dell'undicesimo anno di vita;
- per le **donne** almeno fino a 26 anni, anche utilizzando l'occasione opportuna della chiamata al primo screening per la prevenzione dei tumori del collo dell'utero;
- per gli **uomini** almeno fino a 18 anni inclusi.

Con mantenimento della gratuità per tutte le dosi del ciclo vaccinale, qualora non siano stati precedentemente vaccinati o non abbiano completato il ciclo vaccinale.

- per le **donne** che sono state trattate per lesioni di tipo CIN2+ o di grado superiore;
- per i **soggetti con infezione da HIV**;
- per gli **uomini che fanno sesso con uomini**.⁴

Per le altre categorie il vaccino è a pagamento.

Per maggiori informazioni rivolgersi al **centro vaccinale della propria ASL**.

Scopri di più su
HAIPRENOTATOVERO.IT

CONTATTA LA TUA AZIENDA SANITARIA PER PRENOTARE IL VACCINO

¹ AACR CANCER PROGRESS REPORT 2020.
² Il vaccino è indicato per l'immunizzazione attiva di individui a partire da 9 anni di età contro i tipi di HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 e contro le seguenti patologie da virus del Papilloma Umano (Human Papilloma Virus, HPV): lesioni pre-cancerose e cancri che colpiscono il collo dell'utero, la vulva, la vagina e l'ano causati dai sottotipi di HPV contenuti nel vaccino; condilomi genitali (Condyloma acuminata) causati da tipi specifici di HPV.
³ I numeri del cancro in Italia, Airtum, 2022.
⁴ Portale Malattie Infettive Ministero della Salute, Papillomavirus umano (infezione da).
⁵ Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2023-2025, Ministero della Salute.
 Il Ministero della Salute autorizza esclusivamente il contenuto pubblicitario.
 Campagna autorizzata dal Ministero della Salute in data 15/09/2023.



Figura 9, Campagna "Hai Prenotato, Vero?"

IL PAPILLOMAVIRUS NON SCEGLIE, TU SÌ

Tra le principali campagne istituzionali si inserisce “Il Papillomavirus non sceglie, tu sì”, promossa dal Ministero della Salute. La campagna è stata lanciata nell’ottobre 2019 con una diffusione su diversi canali digitali. La seconda edizione, attiva da novembre 2020 a marzo 2021, è stata veicolata attraverso Instagram, YouTube e campagne pubblicitarie su Spotify, consentendo di raggiungere e informare un ampio numero di utenti. Nel complesso, in due anni di attività multicanale, la campagna ha ottenuto 142 milioni di impressions, 46 milioni di video visualizzazioni e circa 940'000 accessi al sito informativo dedicato¹²⁹.

BLOCCA L'HPV CON LA VACCINAZIONE

Tra le iniziative più recenti di sensibilizzazione si inserisce la campagna “Blocca l’HPV con la vaccinazione”, promossa nel 2026 da Serie A Women e MSD Italia e approvata dal Ministero della Salute. L’iniziativa utilizza il linguaggio e la visibilità dello sport per diffondere messaggi di salute pubblica.

La campagna, sviluppata attraverso un approccio multicanale, è stata diffusa sui canali digitali, sui social media, su YouTube, durante le partite della Serie A Women, nel corso della Coppa Italia Women e attraverso messaggi sui LED a bordocampo negli stadi¹³⁰.



Figura 10, Campagna "Blocca l'HPV con la vaccinazione"

HPV: SMONTIAMO I MITI, COSTRUIAMO LA PREVENZIONE

La campagna “HPV: smontiamo i miti, costruiamo la prevenzione” viene promossa nel 2026 da CICAP e Fondazione Umberto Veronesi ETS: le attività previste includono eventi pubblici sul territorio (ad esempio a Milano, Torino, Perugia e Bari), iniziative nelle scuole, contenuti digitali divulgativi e un podcast, con l’obiettivo di rafforzare il pensiero critico e promuovere decisioni informate basate sulla scienza^{131,132}.

PERCH¹³³

Il progetto PERCH (PartnERship to Contrast HPV) è una Joint Action europea avviata ufficialmente il 5 dicembre 2022 e cofinanziata dal programma EU4Health. L’iniziativa è coordinata dall’Istituto Superiore di Sanità (ISS) e coinvolge numerosi Paesi europei e organizzazioni partner con l’obiettivo di contribuire all’attuazione dello Europe’s Beating Cancer Plan e della strategia dell’Organizzazione Mondiale della Sanità per l’eliminazione dei tumori correlati all’HPV.

Il progetto mira a supportare gli Stati membri nel miglioramento della pianificazione e dell’implementazione delle campagne vaccinali, nel rafforzamento dei sistemi di raccolta e monitoraggio dei dati relativi a vaccinazioni e screening, nell’aumento della consapevolezza sull’HPV tra adolescenti e giovani e nel potenziamento delle competenze degli operatori sanitari nella comunicazione vaccinale.

In Italia, tra le iniziative sviluppate nell’ambito del progetto si distingue la campagna “Proteggi il domani”, che ha coinvolto studenti delle scuole secondarie superiori nella realizzazione di una canzone rap e di un videoclip musicale dedicati alla sensibilizzazione sul tema della prevenzione dell’HPV.

CAMPAGNE REGIONALI E UNIVERSITARIE

Accanto alle campagne nazionali, diverse Regioni italiane hanno sviluppato iniziative locali finalizzate ad aumentare la copertura vaccinale contro l'HPV attraverso strategie di prossimità, open day vaccinali, collaborazioni con le università e attività di informazione rivolte ai giovani. Tali interventi mirano a facilitare l'accesso alla vaccinazione e a raggiungere gruppi di popolazione che potrebbero essere meno coinvolti dalle tradizionali campagne, destinate solitamente a fasce di età più giovani.

In Emilia-Romagna, in occasione della Giornata internazionale per la lotta contro l'HPV, numerose Aziende sanitarie hanno organizzato open day con vaccinazioni gratuite per ragazze e ragazzi.

In Lombardia l'Università Bocconi ha aderito a una campagna vaccinale gratuita contro il Papilloma virus realizzata in collaborazione con la Regione Lombardia e con l'ASST Santi Paolo e Carlo, prevedendo la somministrazione del vaccino direttamente negli spazi universitari.

Nel complesso, queste iniziative regionali e universitarie condividono alcuni elementi comuni, quali il coinvolgimento diretto della popolazione giovanile, l'integrazione tra attività informative e offerta vaccinale, la collaborazione tra istituzioni sanitarie e mondo accademico e l'obiettivo di ridurre le barriere di accesso alla vaccinazione.

NEL MONDO

DANIMARCA: STOP HPV, STOP CERVICAL CANCER¹³⁴

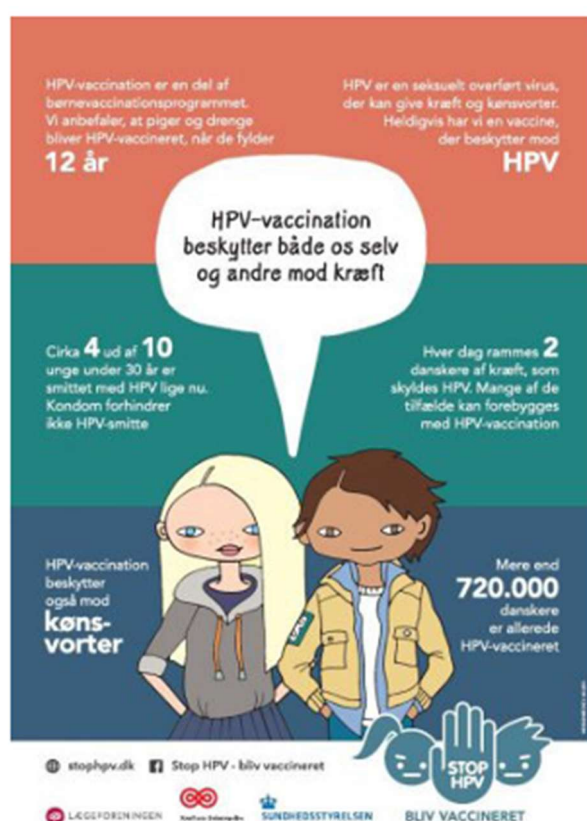
Nel 2015 in Danimarca cominciarono a circolare false informazioni sugli effetti collaterali a lungo termine della vaccinazione contro l'HPV, causando un abbassamento della copertura vaccinale da un precedente 90% a circa il 40% in alcune coorti di ragazze. Il Governo danese, davanti a questi dati in così forte calo, decise di lanciare un progetto per aumentare le conoscenze sul virus e sul vaccino.

Il lavoro iniziò con dei questionari per comprendere appieno quale dovesse essere la popolazione target di tale campagna e quale fosse il motivo di questa reticenza alla vaccinazione: essi determinarono che le principali responsabili di questa scelta fossero le madri, e che tale scelta derivasse dalla non conoscenza della funzione del vaccino e del motivo per il quale dovrebbe essere somministrato prima dell'inizio dell'attività sessuale.

Con questi dati la Danish Health Authority, la Danish Cancer Society e la Danish Medical Association si unirono per creare la campagna informativa “Stop HPV – Stop cervical cancer”: vennero divulgate indicazioni e chiarimenti sul virus e sul vaccino, assieme a storie personali di donne affette da tumore della cervice uterina, venne creato un sito web ed utilizzati i social media.

Questa campagna ebbe un successo tale che nel 2017 30'000 ragazze iniziarono il ciclo vaccinale anti-HPV, il doppio rispetto all'anno precedente.

La campagna venne successivamente rinominata “Stop HPV – Get Vaccinated” per coinvolgere anche la parte maschile della popolazione.



Il poster presenta al centro la scritta “La vaccinazione contro l'HPV protegge sia noi stessi sia gli altri dal cancro” e tutto intorno informazioni sulla modalità di trasmissione del virus (compreso il fatto che il preservativo non protegga dal contagio), sulle patologie principali da esso causate (cancro e verruche genitali), il fatto che ogni giorno 2 persone in Danimarca sviluppino un tumore HPV-correlato, quanti giovani hanno già contratto il virus (4 su 10 sotto i 30 anni) e quanti danesi sono vaccinati.

Figura 11, Campagna "Stop HPV - Get Vaccinated"

REGNO UNITO: CATCH FEELINGS, NOT HPV

Nel 2025 la NHS South East London Cancer Alliance ha lanciato la campagna “Catch feelings, not HPV”, diffondendo messaggi di sensibilizzazione attraverso poster affissi in città, contenuti pubblicitari su Spotify e app di incontri; è stata inoltre organizzata un’importante attività di outreach durante il Mighty Hoopla Festival, il festival musicale LGBTQIA+ più grande d’Europa, all’interno del quale era presente uno stand con medici del NHS a disposizione per rispondere a domande sull’HPV.

Nel mese di settembre 2025 si sono svolte iniziative di sensibilizzazione nei campus universitari di Avery Hill e Greenwich. In occasione degli eventi, l’NHS Vaccination Bus è stato messo a disposizione degli studenti per fornire informazioni sull’HPV, promuovere la cultura della prevenzione e offrire gratuitamente le vaccinazioni¹³⁵.



Figura 12, Campagna "Catch feelings, not HPV"

INDIA – SWASTH NARI, SASHAKT PARIVAR ABHIYAAN (SNSPA)

Il Governo dell’India ha avviato la campagna nazionale di vaccinazione contro l’HPV nell’ambito del programma “Swasth Nari, Sashakt Parivar Abhiyaan” (“Campagna Donna Sana, Famiglia Forte”), un’iniziativa promossa dal Ministero della Salute e del Welfare Familiare e dal Ministero per le Donne e lo Sviluppo dell’Infanzia. Il 28 febbraio 2026 è stata lanciata una campagna nazionale gratuita di vaccinazione anti-HPV rivolta a circa 12 milioni di ragazze di 14 anni in tutti gli Stati e Territori dell’Unione Indiana^{136,137}.

AUSTRALIA: NATIONAL SCHOOL HPV VACCINATION PROGRAM¹³⁸

In Australia, l'introduzione del programma nazionale di vaccinazione contro l'HPV, finanziato pubblicamente e avviato nel 2007, ha coinciso con l'adozione di una strategia uniforme di vaccinazione scolastica per gli adolescenti. Il programma era inizialmente rivolto alle ragazze del primo anno della scuola secondaria e prevedeva inoltre una campagna di recupero ("catch-up") per le giovani donne fino ai 26 anni di età, attiva fino alla fine del 2009, che veniva realizzata nelle scuole per le studentesse delle scuole secondarie. Tale strategia era finalizzata al raggiungimento di elevate coperture vaccinali nel gruppo di età a maggior rischio nel breve periodo di tempo. Dal 2013, per motivi di equità nell'accesso alla prevenzione, la vaccinazione anti-HPV è stata estesa anche ai maschi adolescenti attraverso il National Immunisation Program. La somministrazione del vaccino in ambito scolastico ha rappresentato il fondamento del successo australiano nel conseguimento di elevate coperture vaccinali a livello nazionale, con percentuali dell'83% per l'avvio del ciclo vaccinale e del 70% per il completamento nelle ragazze fino ai 17 anni di età. Negli anni successivi tali livelli di copertura sono stati mantenuti e ulteriormente incrementati in entrambi i sessi. I genitori hanno dimostrato elevati livelli di sostegno alla vaccinazione scolastica, attribuiti principalmente alla semplicità dell'accesso e alla fiducia nel processo vaccinale; interventi educativi specificatamente progettati si sono dimostrati utili nel ridurre l'ansia degli adolescenti e nel promuovere atteggiamenti positivi nei confronti della vaccinazione.

MESSICO: CAMPAÑAS DE PREVENCIÓN DEL CÁNCER CERVICOUTERINO

Il 2 settembre 2024 il Messico ha lanciato una campagna di prevenzione con l'obiettivo di vaccinare oltre 1 milione di ragazze, rivolgendosi principalmente alle bambine di 11 anni o frequentanti il quinto anno della scuola primaria, oltre a gruppi vulnerabili e persone prive di una copertura vaccinale¹³⁹.

RUANDA: NATIONAL HPV VACCINATION CAMPAIGN¹⁴⁰

Nel 2011 MSD ha dato il via ad un programma di prevenzione del carcinoma cervicale, in collaborazione con il Governo del Ruanda, della durata di 3 anni: grazie anche alla disponibilità economica di Gavi, MSD ha donato oltre 1,3 milioni di dosi di Gardasil 4, sufficienti a vaccinare tutte le bambine idonee fino ai 12 anni e finanziare un catch-up di tutte le ragazze fino ai 14 anni. In 1 anno il Ruanda ha raggiunto una copertura vaccinale di oltre il 90% e dal 2011 al 2018 sono state vaccinate con una dose oltre 1 milione di ragazze, portando la copertura vaccinale al 98% della popolazione target¹⁴¹.

In conclusione, le principali strategie di prevenzione utilizzate nel mondo sono state:

- la vaccinazione nelle scuole
- il coinvolgimento delle comunità locali
- il contrasto alla disinformazione soprattutto tramite l'utilizzo di strumenti digitali
- l'integrazione con programmi di screening.

L'analisi di queste campagne di prevenzione e dei risultati ottenuti consente di individuare gli approcci più efficaci, ossia quelli capaci di incrementare la copertura vaccinale, favorire una maggiore adesione ai cicli vaccinali completi e, in ultima analisi, ridurre l'incidenza delle patologie benigne e maligne associate all'infezione da HPV, fino a poter eradicare il tumore alla cervice uterina in tutto il mondo.

PROGETTO IMMUNIGE

INTRODUZIONE E FINALITÀ DEL PROGETTO

Il Progetto ImmUniGe è un'iniziativa finalizzata alla prevenzione dell'infezione da HPV attraverso attività di informazione e sensibilizzazione rivolte ai giovani, con l'obiettivo di incrementare la conoscenza dei rischi correlati al virus e favorire una maggiore adesione alla vaccinazione.

Il Progetto è stato avviato nel marzo 2024 grazie alla cooperazione tra l'Università degli Studi di Genova, le ASL territoriali e l'Azienda Ligure Sanitaria (A.Li.Sa.) e ha visto attivamente coinvolti studenti universitari e operatori sanitari.

Il Progetto ha incluso sia attività finalizzate all'informazione e alla sensibilizzazione, realizzate attraverso campagne di comunicazione via e-mail e colloqui di counselling, sia un'estensione dell'offerta vaccinale gratuita rispetto a quanto previsto dal PNPV.

L'iniziativa prevede la vaccinazione gratuita per diversi gruppi di popolazione:

- Donne fino ai 29 anni (nate dal 1995);
- Uomini fino ai 20 anni (nati dal 2004);
- Donne con lesioni cervicali CIN2 o superiori;
- Uomini appartenenti alla categoria MSM;
- Uomini e donne con infezione da HIV.

In modo da estendere ulteriormente la copertura vaccinale, per i soggetti non rientranti in queste categorie la vaccinazione è stata resa disponibile attraverso un regime di compartecipazione alla spesa.

A 2 anni dall'avvio del progetto, i dati disponibili permettono di effettuare una valutazione dell'efficacia della campagna e di individuare elementi utili per la progettazione e l'ottimizzazione delle future iniziative di prevenzione.

OBIETTIVI DELLO STUDIO

Gli obiettivi principali di questo studio sono i seguenti:

- Analizzare il risultato della campagna informativa volta a sensibilizzare la popolazione circa i rischi correlati all'infezione da HPV.
- Valutare le categorie dei soggetti che hanno aderito e di quelli che non hanno aderito alla campagna vaccinale: vengono analizzate età, genere, nazionalità, abitudini sessuali, eventuale sieropositività o lesioni cervicali.
- Individuare i punti di forza e di debolezza della campagna, al fine di fornire indicazioni utili al miglioramento delle future strategie di prevenzione e promozione vaccinale.

MATERIALI E METODI

Il Progetto ImmUniGe è stato avviato nel Marzo 2024 grazie al coinvolgimento di personale sanitario delle ASL territoriali, medici in formazione specialistica in Igiene e Medicina Preventiva, dottorandi dell'Università di Genova e studenti tirocinanti. L'iniziativa è stata messa in atto nel polo universitario di Genova e nel Campus universitario di Savona.

La popolazione target era costituita da pazienti mai vaccinati contro l'HPV e, ad alcune categorie, il vaccino è stato offerto gratuitamente:

- Donne nate dal 1995 in avanti
- Uomini nati dal 2004 in avanti
- Donne con lesioni CIN2 o superiori
- MSM
- Donne e uomini positivi ad HIV

Il periodo preso in considerazione nello studio va da Marzo 2024 a Giugno 2026, durante il quale sono stati raccolti dati quali il numero delle dosi somministrate ed entro quali categorie ricadevano le persone che avevano aderito all'iniziativa.

Di seguito le strategie metodologiche utilizzate per raggiungere l'obiettivo di aumentare le conoscenze sull'HPV e la sua prevenzione al fine di incrementare la copertura vaccinale:

1. **Strategie di comunicazione online:** mediante i canali digitali dell'Ateneo, inclusi email istituzionali e social network, è stata realizzata una campagna informativa capace di raggiungere un ampio numero di studenti.
2. **Distribuzione di materiale informativo:** sono stati distribuiti e affissi opuscoli e locandine all'interno delle sedi universitarie, con l'obiettivo di fornire agli studenti informazioni sull'infezione da HPV e sull'importanza della prevenzione.
3. **Attività informative durante le lezioni:** operatori sanitari hanno messo in atto brevi interventi, della durata di cinque o dieci minuti, prima o dopo le lezioni di diversi corsi universitari, fornendo chiarimenti circa le patologie associate ad HPV, il vaccino e le modalità per accedere al servizio vaccinale.
4. **Consulenza individuale:** agli studenti che manifestavano dubbi o incertezze relativamente alla vaccinazione è stata offerta la possibilità di partecipare a colloqui personalizzati con medici specialisti; tale servizio ha consentito di identificare alcune delle principali motivazioni alla base dell'esitazione vaccinale, successivamente oggetto di analisi.
5. **Procedure semplificate per la prenotazione:** è stato attivato un indirizzo di posta elettronica dedicato (cirinet@cirinet.it) attraverso il quale gli studenti potevano fissare direttamente un appuntamento presso l'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, favorendo così un accesso più rapido e riducendo gli ostacoli organizzativi.
6. **Erogazione della vaccinazione:** la somministrazione del vaccino nonavalente è avvenuta presso il Policlinico San Martino, con sessioni dedicate a cadenza bisettimanale; ogni dose somministrata è stata inserita nei sistemi informatici dell'ASL, unitamente a informazioni di carattere sociodemografico, anamnestico e motivazionale.
7. **Elaborazione e valutazione dei dati raccolti:** le informazioni relative alle vaccinazioni effettuate, alle caratteristiche dei partecipanti e ai canali di adesione utilizzati sono state analizzate e confrontate con i dati di copertura precedenti all'avvio della campagna, così da stimare il contributo del Progetto ImmUniGe.



Figura 13, Campagna ImmUnige

RISULTATI

La popolazione inclusa nello studio consta di 662 soggetti vaccinati contro HPV nel periodo dal 26 marzo 2024 al 18 giugno 2026.

Sono state somministrate 662 prime dosi, 547 seconde dosi e 390 terze dosi, per un totale di 1'599 dosi. Il calo di adesione tra la prima e la seconda dose risulta dunque del 17,37% e tra la seconda e la terza dose del 28,70%, con quindi un calo complessivo tra la prima e la terza dose del 41,09%.

L'età mediana è pari a 28 anni, con un'età minima di 19 anni e un'età massima di 69 anni.

Sono state vaccinate un totale di 467 donne contro 195 uomini, che corrispondono al 71 e 29%.

Dal punto di vista della cittadinanza, sono stati vaccinati più cittadini stranieri che italiani, rispettivamente 397 e 265, equivalenti al 60 e 40%.

Per quanto riguarda le categorie a rischio, sono stati vaccinati 107 MSM (men who have sex with men), 3 donne con lesioni CIN2 o superiori e 2 pazienti positivi ad HIV.

La vaccinazione è stata offerta gratuitamente a 550 dei pazienti coinvolti (83%), mentre 112 hanno partecipato in regime di compartecipazione alla spesa (17%).

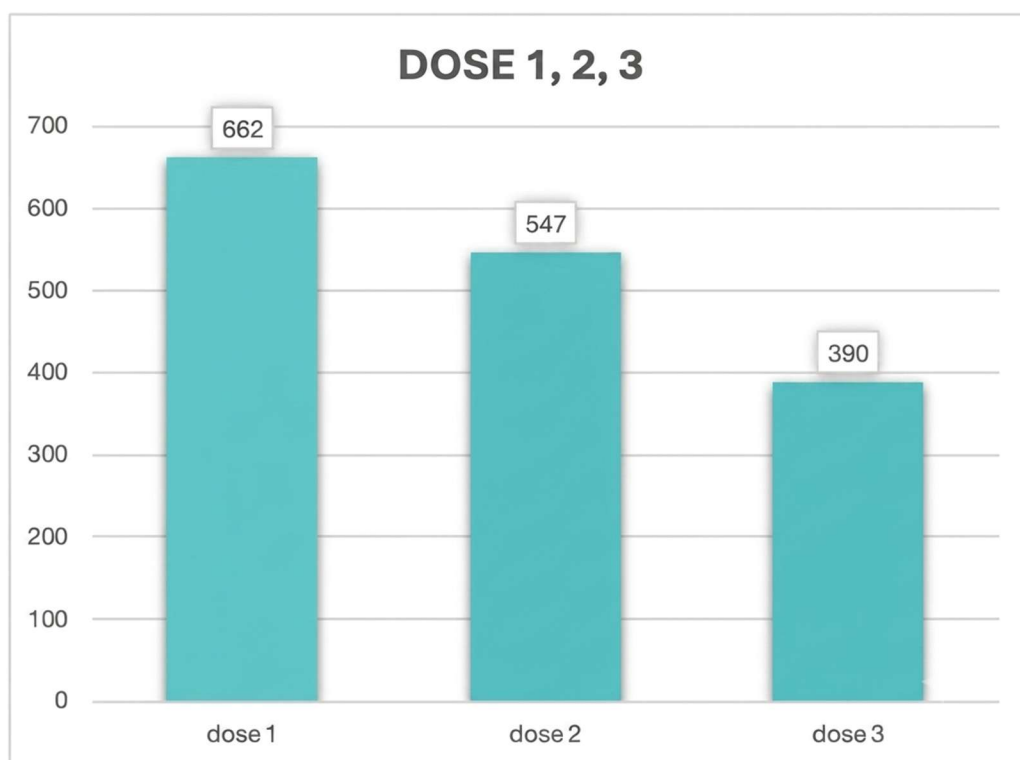


Figura 14, Numero di dosi somministrate

Tabella 9, Categorie dei pazienti vaccinati

POPOLAZIONE	662
Età mediana	28
Età minima	19
Età massima	69
Maschi	195
Femmine	467
Italiani	265
Stranieri	397
Gratis	550
Copay	112
MSM	107
CIN2 o +	3
HIV+	2
Dose 1	662
Dose 2	547
Dose 3	390

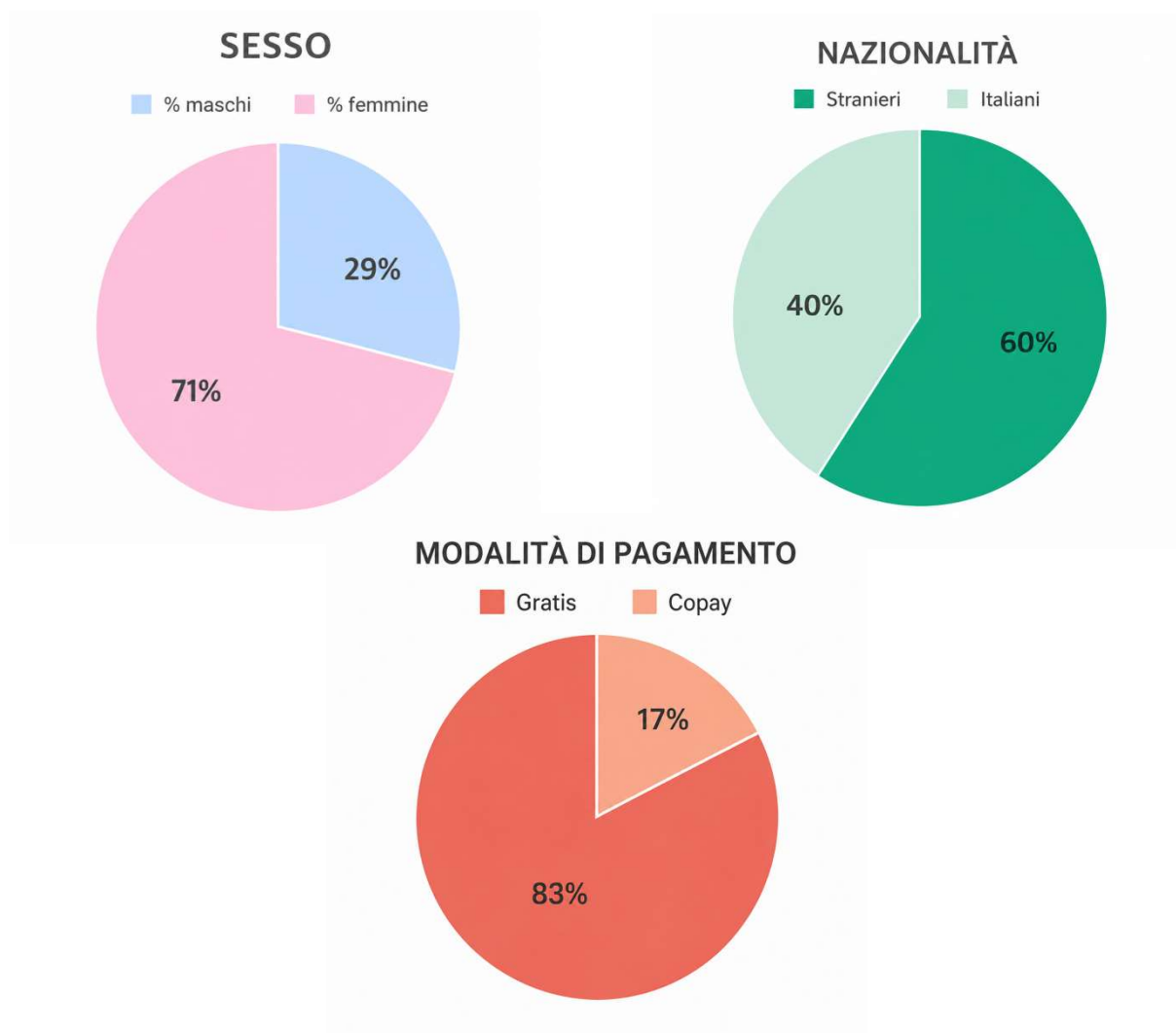


Figura 15, Grafici di distribuzione di: sesso, nazionalità e modalità di pagamento

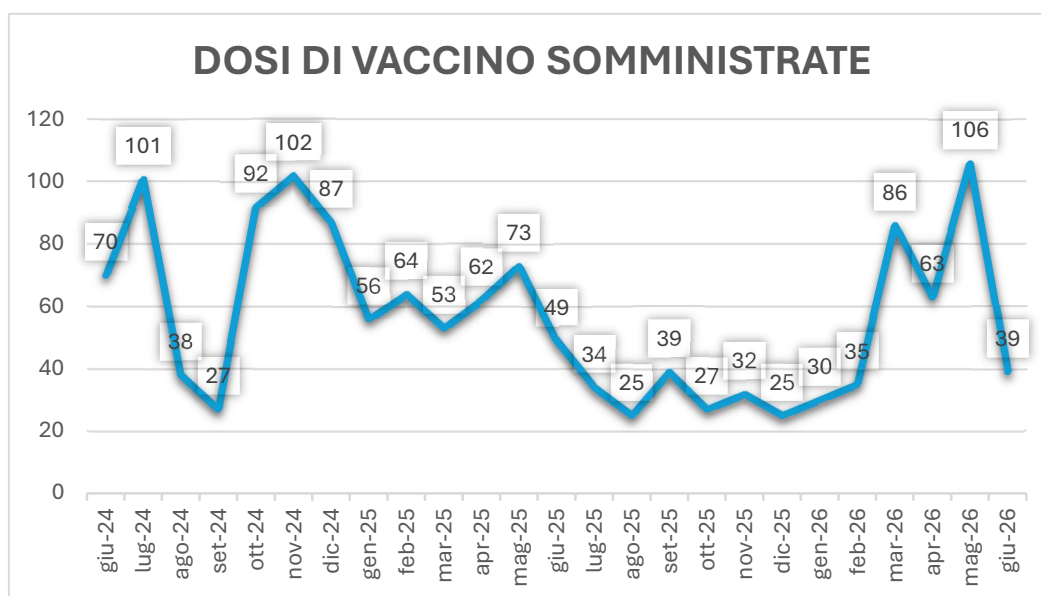


Figura 16, Grafico di andamento delle dosi somministrate

DISCUSSIONE E CONSIDERAZIONI

Nel periodo preso in considerazione dallo studio sono state somministrate un totale di 1'599 dosi di vaccino Gardasil 9.

Di queste, 662 erano prime dosi, 547 seconde dosi e 390 terze dosi. Il calo di adesione tra la prima e la seconda dose risulta pertanto del 17%; il calo di adesione tra la seconda e la terza dose è pari al 28%; il calo complessivo di adesione si attesta quindi al 41%. Questo dato può essere in parte da attribuire al fatto che per 173 pazienti non è ancora trascorso il semestre necessario per completare il ciclo vaccinale; inoltre, alcuni pazienti hanno scelto di ricevere la prima dose presso l'ambulatorio dell'Ospedale San Martino, ma hanno poi concluso il ciclo vaccinale presso altre sedi. Secondo i dati del Ministero della Salute¹¹⁵, la percentuale di non conclusione del ciclo vaccinale al 2024 varia dal 2,87% al 15,11% a seconda delle annate prese in considerazione. La perdita di adesione lungo il percorso vaccinale può inficiare l'efficacia della misura preventiva ed è dunque un problema da affrontare con attenzione, nonostante i più recenti studi abbiano evidenziato una buona immunizzazione anche a fronte della somministrazione di due dosi o, addirittura, di una sola.

L'età mediana (28 anni) mette in luce un importante coinvolgimento della popolazione più giovane, principale target del progetto: ciò evidenzia un'efficacia della modalità di diffusione delle informazioni, principalmente tramite canali digitali e distribuzione di materiale informativo negli spazi universitari.

Per quanto riguarda la distribuzione di genere, si evidenzia una preponderanza della popolazione femminile ad aderire al progetto: questo dato è attribuibile alla maggiore propensione a partecipare a programmi di prevenzione, alla maggiore conoscenza dell'HPV e delle patologie ad esso correlate (favorita anche dai programmi di screening, assenti per gli uomini) e alla storica associazione tra HPV e carcinoma della cervice uterina (l'associazione con le altre patologie è molto meno conosciuta tra la popolazione generale).

Prendendo in considerazione la nazionalità dei vaccinati, si osserva che il 60% delle adesioni riguarda cittadini stranieri, mentre il 40% cittadini italiani. Questo dato potrebbe essere spiegato, in primo luogo, dalla possibile difficoltà, sia logistica che economica, dei cittadini stranieri ad accedere alla vaccinazione anti-HPV nel loro Paese d'origine. Un'ulteriore interpretazione riguarda la maggiore autonomia decisionale che gli studenti internazionali, lontani dal contesto familiare, sono portati a sviluppare rispetto agli studenti italiani. Se tale interpretazione fosse confermata ne deriverebbe che, per incrementare la copertura vaccinale, le campagne di sensibilizzazione dovrebbero essere rivolte prioritariamente alla popolazione giovanile, favorendo un maggiore grado di autonomia nelle decisioni relative alla propria salute.

Analizzando la modalità di offerta della vaccinazione, gratuita o in regime di compartecipazione alla spesa, si osserva che la maggior parte delle adesioni ha riguardato soggetti rientranti nei criteri di gratuità. Tuttavia, le 112 persone che hanno scelto di sostenere direttamente la spesa evidenziano la presenza di un interesse, anche da parte della popolazione non esente, verso tale misura di prevenzione. Questo dato suggerisce che il costo della vaccinazione possa rappresentare una barriera per una parte di utenza. Di conseguenza, strategie volte a ridurre l'onere economico, attraverso una diminuzione dei costi del vaccino o un maggiore sostegno economico da parte dello Stato, potrebbero contribuire ad aumentare ulteriormente la copertura vaccinale.

Infine, osservando il grafico dell'andamento delle somministrazioni, emerge un'importante adesione nella fase iniziale del Progetto a marzo 2024, adesione che subisce un calo nei mesi estivi, per poi risalire con l'inizio delle lezioni; la partecipazione diminuisce nuovamente nei mesi estivi dell'anno successivo, stabilizzandosi su tali livelli fino a marzo 2026: il rilevante aumento delle dosi somministrate coincide con l'invio di una nuova e-mail informativa e con l'ampliamento dei giorni di apertura dell'ambulatorio ImmUniGe, da 1 a 2 giorni alla settimana.

CONCLUSIONI

I dati raccolti nell'ambito del Progetto ImmUniGe evidenziano il potenziale delle iniziative che hanno lo scopo di sviluppare una maggiore consapevolezza sul Papillomavirus e semplificare le procedure di prenotazione. L'esperienza maturata mostra come la popolazione in esame sia ricettiva delle iniziative proposte: in tal senso, dunque, una combinazione di campagne informative online, cartacee e svolte di persona dimostra di poter ottenere un incremento della copertura vaccinale.

Queste conclusioni sono in accordo con quelle derivate da altre iniziative, sia sul territorio nazionale che nel mondo, dove campagne informative e vaccinazioni nelle scuole hanno favorito l'aumento dell'adesione alle campagne di prevenzione.

È altresì rilevabile come le maggiori difficoltà si riscontrino nel completamento del ciclo vaccinale e nel coinvolgimento dei soggetti non rientranti nei criteri di gratuità: punti questi sui quali si dovrebbe concentrare maggiormente lo sforzo delle istituzioni. Per favorire il completamento del ciclo vaccinale si potrebbe implementare un sistema di promemoria automatizzato, come SMS o e-mail, che semplifichi ulteriormente il processo di prenotazione e riduca il rischio di dimenticanza da parte degli utenti. Al fine di migliorare la copertura vaccinale nelle fasce di popolazione non incluse nei programmi di vaccinazione gratuita, risulta fondamentale favorire l'accessibilità economica del vaccino, sia attraverso lo sviluppo di formulazioni a minor costo, sia mediante un maggiore sostegno economico da parte dello Stato e delle organizzazioni operanti nell'ambito della salute pubblica.

In conclusione, il Progetto ImmUniGe dimostra che investire in programmi di prevenzione rivolti a giovani adulti può tradursi in un concreto miglioramento delle coperture vaccinali e, dunque, contribuire alla tutela della salute pubblica e alla riduzione delle patologie HPV-correlate, permettendo il raggiungimento dell'obiettivo OMS di eliminare il carcinoma della cervice uterina.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Cosper, P. F.; Bradley, S.; Luo, Q.; Kimple, R. J. Biology of HPV Mediated Carcinogenesis and Tumor Progression. *Semin. Radiat. Oncol.* **2021**, *31* (4), 265–273.
<https://doi.org/10.1016/j.semradiatonc.2021.02.006>.
- (2) *Human papillomavirus (HPV) | European Medicines Agency (EMA)*.
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/public-health-threats/vaccine-preventable-diseases-key-facts/human-papillomavirus-hpv> (accessed 2026-05-15).
- (3) *Cervical cancer*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer> (accessed 2026-05-15).
- (4) Muñoz, N.; Bosch, F. X.; De Sanjosé, S.; Herrero, R.; Castellsagué, X.; Shah, K. V.; Snijders, P. J.; Meijer, C. J. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. *N. Engl. J. Med.* **2003**, *348* (6), 518–527.
- (5) Ciuffo, G. Innesto Positivo Con Filtrato Di Verruca Volgare. *Giorn Ital Mal Venereol* **1907**, *48* (1), 12–17.
- (6) Strauss, M. J.; Shaw, E. W.; Bunting, H.; Melnick, J. L. “Crystalline” Virus-Like Particles from Skin Papillomas Characterized by Intranuclear Inclusion Bodies. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **1949**, *72* (1), 46–50.
- (7) Zur Hausen, H. Condylomata Acuminata and Human Genital Cancer. *Cancer Res.* **1976**, *36* (2_Part_2), 794–794.
- (8) Boshart, M.; Gissmann, L.; Ikenberg, H.; Kleinheinz, A.; Scheurlen, W.; zur Hausen, H. A New Type of Papillomavirus DNA, Its Presence in Genital Cancer Biopsies and in Cell Lines Derived from Cervical Cancer. *EMBO J.* **1984**, *3* (5), 1151–1157.
- (9) Dürst, M.; Gissmann, L.; Ikenberg, H.; Zur Hausen, H. A Papillomavirus DNA from a Cervical Carcinoma and Its Prevalence in Cancer Biopsy Samples from Different Geographic Regions. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1983**, *80* (12), 3812–3815.
- (10) Lowy, D. R.; Schiller, J. T. Preventing Cancer and Other Diseases Caused by Human Papillomavirus Infection: 2017 Lasker-DeBakey Clinical Research Award. *Jama* **2017**, *318* (10), 901–902.
- (11) *HPV - Human Papilloma Virus*. VaccinarSi. <https://www.vaccinarsi.org/scienza-conoscenza/malattie-prevenibili/hpv> (accessed 2026-06-18).
- (12) Giorgi Rossi, P.; Chini, F.; Borgia, P.; Guasticchi, G.; Carozzi, F.; Confortini, M.; Angeloni, C.; Buzzoni, C.; Buonaguro, F. Gruppo Di Lavoro HPV Prevalenza. Epidemiologia Del Papillomavirus Umano (HPV), Incidenza Del Cancro Della Cervice Uterina e Diffusione Dello Screening: Differenze Fra Macroaree in Italia. *Epidemiol Prev* **2012**, *36*, 108–119.
- (13) Bruni, L.; Diaz, M.; Castellsagué, M.; Ferrer, E.; Bosch, F. X.; de Sanjosé, S. Cervical Human Papillomavirus Prevalence in 5 Continents: Meta-Analysis of 1 Million Women with Normal Cytological Findings. *J. Infect. Dis.* **2010**, *202* (12), 1789–1799.
- (14) Sung, H.; Ferlay, J.; Siegel, R. L.; Laversanne, M.; Soerjomataram, I.; Jemal, A.; Bray, F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA. Cancer J. Clin.* **2021**, *71* (3), 209–249.
- (15) Global Cancer Facts and Figures.
- (16) DiGiuseppe, S.; Bienkowska-Haba, M.; Guion, L. G.; Sapp, M. Cruising the Cellular Highways: How Human Papillomavirus Travels from the Surface to the Nucleus. *Virus Res.* **2017**, *231*, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2016.10.015>.
- (17) Doorbar, J.; Griffin, H. Refining Our Understanding of Cervical Neoplasia and Its Cellular Origins. *Papillomavirus Res.* **2019**, *7*, 176–179.
- (18) Bergvall, M.; Melendy, T.; Archambault, J. The E1 Proteins. *Virology* **2013**, *445* (1–2), 35–56.

- (19) Sekhar, V.; Reed, S. C.; McBride, A. A. Interaction of the Betapapillomavirus E2 Tethering Protein with Mitotic Chromosomes. *J. Virol.* **2010**, *84* (1), 543–557.
- (20) Akagi, K.; Li, J.; Broutian, T. R.; Padilla-Nash, H.; Xiao, W.; Jiang, B.; Rocco, J. W.; Teknos, T. N.; Kumar, B.; Wangsa, D.; others. Genome-Wide Analysis of HPV Integration in Human Cancers Reveals Recurrent, Focal Genomic Instability. *Genome Res.* **2014**, *24* (2), 185–199.
- (21) Thierry, F.; Yaniv, M. The BPV1-E2 Trans-Acting Protein Can Be Either an Activator or a Repressor of the HPV18 Regulatory Region. *EMBO J.* **1987**, *6* (11), 3391–3397.
- (22) Network, C. G. A. R.; others. Integrated Genomic and Molecular Characterization of Cervical Cancer. *Nature* **2017**, *543* (7645), 378.
- (23) *Infezione da HPV: diagnosi e cura*. Humanitas. <https://www.humanitas.it/malattie/infezione-da-hpv-papilloma-virus/> (accessed 2026-05-15).
- (24) Stanley, M. A. Epithelial Cell Responses to Infection with Human Papillomavirus. *Clin. Microbiol. Rev.* **2012**, *25* (2), 215–222.
- (25) Lau, L.; Gray, E. E.; Brunette, R. L.; Stetson, D. B. DNA Tumor Virus Oncogenes Antagonize the cGAS-STING DNA-Sensing Pathway. *Science* **2015**, *350* (6260), 568–571.
- (26) Luo, X.; Donnelly, C. R.; Gong, W.; Heath, B. R.; Hao, Y.; Donnelly, L. A.; Moghbeli, T.; Tan, Y. S.; Lin, X.; Bellile, E.; others. HPV16 Drives Cancer Immune Escape via NLRX1-Mediated Degradation of STING. *J. Clin. Invest.* **2020**, *130* (4), 1635–1652.
- (27) Park, J.-S.; Kim, E.-J.; Kwon, H.-J.; Hwang, E.-S.; Namkoong, S.-E.; Um, S.-J. Inactivation of Interferon Regulatory Factor-1 Tumor Suppressor Protein by HPV E7 Oncoprotein: Implication for the E7-Mediated Immune Evasion Mechanism in Cervical Carcinogenesis. *J. Biol. Chem.* **2000**, *275* (10), 6764–6769.
- (28) Huang, S.-M.; McCance, D. Down Regulation of the Interleukin-8 Promoter by Human Papillomavirus Type 16 E6 and E7 through Effects on CREB Binding Protein/P300 and P/CAF. *J. Virol.* **2002**, *76* (17), 8710–8721.
- (29) Miyauchi, S.; Sanders, P. D.; Guram, K.; Kim, S. S.; Paolini, F.; Venuti, A.; Cohen, E. E.; Gutkind, J. S.; Califano, J. A.; Sharabi, A. B. HPV16 E5 Mediates Resistance to PD-L1 Blockade and Can Be Targeted with Rimantadine in Head and Neck Cancer. *Cancer Res.* **2020**, *80* (4), 732–746.
- (30) Munguía-Moreno, J. A.; Díaz-Chavéz, J.; García-Villa, E.; Albino-Sanchez, M. E.; Mendoza-Villanueva, D.; Ocádiz-Delgado, R.; Bonilla-Delgado, J.; Marín-Flores, A.; Cortés-Malagón, E. M.; Alvarez-Rios, E.; others. Early Synergistic Interactions between the HPV16-E7 Oncoprotein and 17 β -Oestradiol for Repressing the Expression of Granzyme B in a Cervical Cancer Model. *Int. J. Oncol.* **2018**, *53* (2), 579–591.
- (31) Cosper, P. F.; McNair, C.; González, I.; Wong, N.; Knudsen, K. E.; Chen, J. J.; Markovina, S.; Schwarz, J. K.; Grigsby, P. W.; Wang, X. Decreased Local Immune Response and Retained HPV Gene Expression during Chemoradiotherapy Are Associated with Treatment Resistance and Death from Cervical Cancer. *Int. J. Cancer* **2020**, *146* (7), 2047–2058.
- (32) EpiCentro. *Hpv e cervicocarcinoma, i papillomavirus, trasmissione e prevenzione*. EpiCentro. <https://www.epicentro.iss.it/hpv/> (accessed 2026-05-15).
- (33) *Virus del papilloma umano (HPV)*. <https://vaccination-info.europa.eu/it/schede-informative-sulle-malattie/virus-del-papilloma-umano-hpv> (accessed 2026-06-18).
- (34) Syrjänen, S. Current Concepts on Human Papillomavirus Infections in Children. *Apmis* **2010**, *118* (6–7), 494–509.
- (35) Canada, P. H. A. of. *Pathogen Safety Data Sheets: Infectious Substances – Human papillomavirus*. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/laboratory-biosafety-biosecurity/pathogen-safety-data-sheets-risk-assessment/human-papillomavirus.html> (accessed 2026-05-15).

- (36) Gallay, C.; Miranda, E.; Schaefer, S.; Catarino, R.; Jacot-Guillarmod, M.; Menoud, P.-A.; Guerry, F.; Achtari, C.; Sahli, R.; Vassilakos, P.; others. Human Papillomavirus (HPV) Contamination of Gynaecological Equipment. *Sex. Transm. Infect.* **2016**, *92* (1), 19–23.
- (37) Rioux, M.; Garland, A.; Webster, D.; Reardon, E. HPV Positive Tonsillar Cancer in Two Laser Surgeons. *J. Otolaryngol.-Head Neck Surg.* **2013**, *42* (1), 54.
- (38) Del Pino, M.; Vorsters, A.; Joura, E. A.; Doorbar, J.; Haniszewski, M.; Gudina, I. A.; Kodjamanova, P.; Velicer, C.; Drury, R. Risk Factors for Human Papillomavirus Infection and Disease: A Targeted Literature Summary. *J. Med. Virol.* **2024**, *96* (2), e29420.
- (39) Kiamba, E. W.; Goodier, M. R.; Clarke, E. Immune Responses to Human Papillomavirus Infection and Vaccination. *Front. Immunol.* **2025**, *16*, 1591297.
- (40) *How To Identify Warts*. Cleveland Clinic.
<https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/15045-warts> (accessed 2026-06-24).
- (41) Patel, T.; Morrison, L. K.; Rady, P.; Tyring, S. Epidermodysplasia Verruciformis and Susceptibility to HPV. *Dis. Markers* **2010**, *29* (3–4), 199–206.
- (42) Oriel, J. Natural History of Genital Warts. *Br. J. Vener. Dis.* **1971**, *47* (1), 1.
- (43) Goon, P.; Sonnex, C. Frequently Asked Questions about Genital Warts in the Genitourinary Medicine Clinic: An Update and Review of Recent Literature. *Sex. Transm. Infect.* **2008**, *84* (1), 3–7.
- (44) Kaplinsky, R. S.; Pranikoff, K.; Chasan, S.; DeBerry, J. L. Indications for Urethroscopy in Male Patients with Penile Condylomata. *J. Urol.* **1995**, *153* (4), 1120–1121.
- (45) Goorney, B.; Waugh, M.; Clarke, J. Anal Warts in Heterosexual Men. *Genitourin. Med.* **1987**, *63* (3), 216.
- (46) Oriel, J. Anal Warts and Anal Coitus. *Br. J. Vener. Dis.* **1971**, *47* (5), 373.
- (47) Grillo-Ardila, C. F.; Angel-Müller, E.; Salazar-Díaz, L. C.; Gaitán, H. G.; Ruiz-Parra, A. I.; Lethaby, A. Imiquimod for Anogenital Warts in Non-Immunocompromised Adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2014**, No. 11.
- (48) *Human Papillomavirus (HPV) Infection - STI Treatment Guidelines*.
<https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/anogenital-warts.htm> (accessed 2026-06-18).
- (49) Derkay, C. S.; Wiatrak, B. Recurrent Respiratory Papillomatosis: A Review. *The Laryngoscope* **2008**, *118* (7), 1236–1247.
- (50) Li, S.-L.; Wang, W.; Zhao, J.; Zhang, F.-Z.; Zhang, J.; Ni, X. A Review of the Risk Factors Associated with Juvenile-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis: Genetic, Immune and Clinical Aspects. *World J. Pediatr.* **2022**, *18* (2), 75–82.
- (51) *Orphanet: Papillomatosi respiratoria ricorrente*.
<https://www.orpha.net/it/disease/detail/60032> (accessed 2026-06-18).
- (52) Syrjänen, S. Oral Manifestations of Human Papillomavirus Infections. *Eur. J. Oral Sci.* **2018**, *126*, 49–66.
- (53) Syrjänen, S. Human Papillomavirus Infections and Oral Tumors. *Med. Microbiol. Immunol. (Berl.)* **2003**, *192* (3), 123–128.
- (54) Bray, F.; Laversanne, M.; Sung, H.; Ferlay, J.; Siegel, R. L.; Soerjomataram, I.; Jemal, A. Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA. Cancer J. Clin.* **2024**, *74* (3), 229–263.
- (55) Momenimovahed, Z.; Mazidimoradi, A.; Maroofi, P.; Allahqoli, L.; Salehiniya, H.; Alkatout, I. Global, Regional and National Burden, Incidence, and Mortality of Cervical Cancer. *Cancer Rep.* **2023**, *6* (3), e1756.
- (56) Huang, J.; Deng, Y.; Boakye, D.; Tin, M. S.; Lok, V.; Zhang, L.; Lucero-Prisno III, D. E.; Xu, W.; Zheng, Z.-J.; Elcarte, E.; others. Global Distribution, Risk Factors, and Recent Trends for Cervical Cancer: A Worldwide Country-Level Analysis. *Gynecol. Oncol.* **2022**, *164* (1), 85–92.

- (57) Amboree, T. L.; Montealegre, J. R.; Damgacioglu, H.; Orr, B.; Wrangle, J.; Sonawane, K.; Deshmukh, A. A. County-Level Cervical Cancer Screening Coverage and Differences in Incidence and Mortality. *JAMA Netw. Open* **2025**, 8 (8), e2526709.
- (58) Adzigbli, L. A.; Aboagye, R. G.; Adeleye, K.; Osborne, A.; Ahinkorah, B. O. Cervical Cancer Screening Uptake and Its Predictors among Women Aged 30–49 in Ghana: Providing Evidence to Support the World Health Organization’s Cervical Cancer Elimination Initiative. *BMC Infect. Dis.* **2025**, 25 (1), 246.
- (59) Robbins e Cotran. *Le Basi Patologiche Delle Malattie*, 9[^].
- (60) Schiffman, M.; Castle, P. E.; Jeronimo, J.; Rodriguez, A. C.; Wacholder, S. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. *The lancet* **2007**, 370 (9590), 890–907.
- (61) cancer, C. C. S. / S. canadienne du. *Precancerous conditions of the cervix*. Canadian Cancer Society. <https://cancer.ca/en/cancer-information/cancer-types/cervical/what-is-cervical-cancer/precancerous-conditions> (accessed 2026-05-15).
- (62) Östör, A. G. Natural History of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Critical Review. *Int. J. Gynecol. Pathol.* **1993**, 12 (2), 186.
- (63) *Symptoms of cervical cancer*. nhs.uk. <https://www.nhs.uk/conditions/cervical-cancer/symptoms/> (accessed 2026-05-15).
- (64) Salvo, G.; Odetto, D.; Pareja, R.; Frumovitz, M.; Ramirez, P. T. Revised 2018 International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Cervical Cancer Staging: A Review of Gaps and Questions That Remain. *Int. J. Gynecol. Cancer* **2020**, 30 (6), 873–878.
- (65) *LINEE GUIDA NEOPLASIE DELL’UTERO: ENDOMETRIO E CERVICE*. AIOM. <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-2024-neoplasie-dellutero-endometrio-e-cervice/> (accessed 2026-06-24).
- (66) *Cancer of the Vulva - Cancer Stat Facts*. SEER. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/vulva.html> (accessed 2026-05-15).
- (67) De Vuyst, H.; Clifford, G. M.; Nascimento, M. C.; Madeleine, M. M.; Franceschi, S. Prevalence and Type Distribution of Human Papillomavirus in Carcinoma and Intraepithelial Neoplasia of the Vulva, Vagina and Anus: A Meta-Analysis. *Int. J. Cancer* **2009**, 124 (7), 1626–1636.
- (68) CDC. *Symptoms of Vaginal and Vulvar Cancers*. Vaginal and Vulvar Cancers. <https://www.cdc.gov/vaginal-vulvar-cancers/symptoms/index.html> (accessed 2026-05-15).
- (69) Oonk, M. H.; Planchamp, F.; Baldwin, P.; Mahner, S.; Mirza, M. R.; Fischerová, D.; Creutzberg, C. L.; Guillot, E.; Garganese, G.; Lax, S.; others. European Society of Gynaecological Oncology Guidelines for the Management of Patients with Vulvar Cancer-Update 2023. *Int. J. Gynecol. Cancer* **2023**, 33 (7), 1023–1043.
- (70) Abu-Rustum, N. R.; Campos, S. M.; Amarnath, S.; Arend, R.; Barber, E.; Bradley, K.; Brooks, R.; Chino, J.; Chon, H. S.; Crispens, M. A.; others. Vaginal Cancer, Version 2.2026, NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* **2026**, 24 (3), 101–126.
- (71) Saraiya, M.; Unger, E. R.; Thompson, T. D.; Lynch, C. F.; Hernandez, B. Y.; Lyu, C. W.; Steinau, M.; Watson, M.; Wilkinson, E. J.; Hopenhayn, C.; others. US Assessment of HPV Types in Cancers: Implications for Current and 9-Valent HPV Vaccines. *J. Natl. Cancer Inst.* **2015**, 107 (6), djv086.
- (72) Ebrahimi, F.; Rasizadeh, R.; Jafari, S.; Baghi, H. B. Prevalence of HPV in Anal Cancer: Exploring the Role of Infection and Inflammation. *Infect. Agent. Cancer* **2024**, 19 (1), 63.
- (73) *Anal cancer - Symptoms and causes*. Mayo Clinic. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/anal-cancer/symptoms-causes/syc-20354140> (accessed 2026-05-15).

- (74) Glynne-Jones, R.; Nilsson, P. J.; Aschele, C.; Goh, V.; Peiffert, D.; Cervantes, A.; Arnold, D. Anal Cancer: ESMO–ESSO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Radiother. Oncol.* **2014**, *111* (3), 330–339.
- (75) Fu, L.; Tian, T.; Yao, K.; Chen, X.-F.; Luo, G.; Gao, Y.; Lin, Y.-F.; Wang, B.; Sun, Y.; Zheng, W.; others. Global Pattern and Trends in Penile Cancer Incidence: Population-Based Study. *JMIR Public Health Surveill.* **2022**, *8* (7), e34874.
- (76) Lont, A. P.; Kroon, B. K.; Horenblas, S.; Gallee, M. P.; Berkhof, J.; Meijer, C. J.; Snijders, P. J. Presence of High-Risk Human Papillomavirus DNA in Penile Carcinoma Predicts Favorable Outcome in Survival. *Int. J. Cancer* **2006**, *119* (5), 1078–1081.
- (77) *Symptoms of penile cancer*. nhs.uk. <https://www.nhs.uk/conditions/penile-cancer/symptoms/> (accessed 2026-05-15).
- (78) *Tumore al pene: Sintomi, prevenzione, cause, diagnosi* | AIRC. <https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/guida-ai-tumori/tumore-del-pene> (accessed 2026-06-18).
- (79) Lechner, M.; Liu, J.; Masterson, L.; Fenton, T. R. HPV-Associated Oropharyngeal Cancer: Epidemiology, Molecular Biology and Clinical Management. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **2022**, *19* (5), 306–327.
- (80) Lu, Y.; Clifford, G. M.; Fairley, C. K.; Grulich, A. E.; Garland, S. M.; Xiao, F.; Wang, Y.; Zou, H. Human Papillomavirus and p16INK4a in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinomas: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Cancer* **2024**, *154* (5), 830–841.
- (81) CDC. *HPV and Oropharyngeal Cancer*. Cancer. <https://www.cdc.gov/cancer/hpv/oropharyngeal-cancer.html> (accessed 2026-05-15).
- (82) *Infezioni da HPV e tumori dell'orofaringe: cosa sapere*. <https://www.hsr.it/news/2022/novembre/infezione-hpv-tumori-orofaringei-cosa-sapere> (accessed 2026-06-18).
- (83) *tumori testa collo*. IEO_cms12. <https://www.ieu.it/it/PER-I-PAZIENTI/Cure/Tumori-della-testa-e-del-collo/> (accessed 2026-06-18).
- (84) Organization, W. H.; others. Infertility Prevalence Estimates, 1990–2021. 2023. *World Health Organ. Geneva* **2023**.
- (85) Souho, T.; Benlemlih, M.; Bennani, B. Human Papillomavirus Infection and Fertility Alteration: A Systematic Review. *PLoS One* **2015**, *10* (5), e0126936.
- (86) Connelly, D. A.; Chan, P. J.; Patton, W. C.; King, A. Human Sperm Deoxyribonucleic Acid Fragmentation by Specific Types of Papillomavirus. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **2001**, *184* (6), 1068–1070.
- (87) Lee, C. A.; Huang, C. T.; King, A.; Chan, P. J. Differential Effects of Human Papillomavirus DNA Types on P53 Tumor-Suppressor Gene Apoptosis in Sperm. *Gynecol. Oncol.* **2002**, *85* (3), 511–516.
- (88) Perino, A.; Giovannelli, L.; Schillaci, R.; Ruvolo, G.; Fiorentino, F. P.; Alimondi, P.; Cefalù, E.; Ammatuna, P. Human Papillomavirus Infection in Couples Undergoing in Vitro Fertilization Procedures: Impact on Reproductive Outcomes. *Fertil. Steril.* **2011**, *95* (5), 1845–1848.
- (89) Spandorfer, S. D.; Bongiovanni, A. M.; Fasioulotis, S.; Rosenwaks, Z.; Ledger, W. J.; Witkin, S. S. Prevalence of Cervical Human Papillomavirus in Women Undergoing in Vitro Fertilization and Association with Outcome. *Fertil. Steril.* **2006**, *86* (3), 765–767.
- (90) Tanaka, H.; Karube, A.; Kodama, H.; Fukuda, J.; Tanaka, T. Mass Screening for Human Papillomavirus Type 16 Infection in Infertile Couples. *J. Reprod. Med.* **2000**, *45* (11), 907–911.
- (91) Gomez, L.; Ma, Y.; Ho, C.; McGrath, C.; Nelson, D.; Parry, S. Placental Infection with Human Papillomavirus Is Associated with Spontaneous Preterm Delivery. *Hum. Reprod.* **2008**, *23* (3), 709–715.

- (92) Hermonat, P.; Han, L.; Wendel, P.; Quirk, J.; Stern, S.; Lowery, C.; Rechtin, T. Human Papillomavirus Is More Prevalent in First Trimester Spontaneously Aborted Products of Conception Compared to Elective Specimens. *Virus Genes* **1997**, *14* (1), 13–17.
- (93) Skoczyński, M.; GOŹDZICKA-JÓZEFIAK, A.; Kwaśniewska, A. Prevalence of Human Papillomavirus in Spontaneously Aborted Products of Conception. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **2011**, *90* (12), 1402–1405.
- (94) Ticconi, C.; Pietropolli, A.; Fabbri, G.; Capogna, M. V.; Perno, C. F.; Piccione, E. Recurrent Miscarriage and Cervical Human Papillomavirus Infection. *Am. J. Reprod. Immunol.* **2013**, *70* (5), 343–346.
- (95) *HPV test: Cos'è, come si effettua, FAQ | AIRC*. <https://www.airc.it/cancro/affronta-la-malattia/guida-agli-esami/hpv-test> (accessed 2026-06-15).
- (96) *Screening del tumore della cervice uterina - ASL2*. <https://www.asl2.liguria.it/prevenzione-e-screening/informativa-screening/screening-oncologici/screening-del-tumore-della-cervice-uterina.html> (accessed 2026-06-15).
- (97) Executive Summary. In *WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention: Use of human papillomavirus (HPV) DNA genotyping [Internet]*; World Health Organization, 2026.
- (98) *Pap test: Cos'è, come si effettua, FAQ | AIRC*. <https://www.airc.it/cancro/affronta-la-malattia/guida-agli-esami/pap-test> (accessed 2026-06-15).
- (99) *Screening oncologici - Liguria Salute - Sistema Sanitario Regione Liguria*. <https://www.alisa.liguria.it/organizzazione/direzione-generale/prevenzione-epidemiologia-programmazione-e-controlli/screening/screening-oncologici.html> (accessed 2026-06-15).
- (100) *Pap test: significato delle sigle e interpretazione dei risultati*. Fondazione Umberto Veronesi. <https://www.fondazioneveronesi.it/educazione-alla-salute/controlli/screening/pap-test-significato-delle-sigle-e-interpretazione-dei-risultati> (accessed 2026-06-15).
- (101) Frazer, I. H. The HPV Vaccine Story. *ACS Pharmacology & Translational Science*, 2019, *2*, 210–212.
- (102) Koutsky, L. A.; Ault, K. A.; Wheeler, C. M.; Brown, D. R.; Barr, E.; Alvarez, F. B.; Chiacchierini, L. M.; Jansen, K. U. A Controlled Trial of a Human Papillomavirus Type 16 Vaccine. *N. Engl. J. Med.* **2002**, *347* (21), 1645–1651.
- (103) EpiCentro. *Hpv documentazioni dalle Regioni*. https://www.epicentro.iss.it/hpv/documentazione-regioni?utm_source=chatgpt.com (accessed 2026-06-16).
- (104) *Gardasil 9 | European Medicines Agency (EMA)*. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gardasil-9> (accessed 2026-06-15).
- (105) Slomski, A. New HPV Vaccine Provides Wider Protection. *JAMA* **2015**, *313* (16), 1609. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.3851>.
- (106) Giuliano, A. R.; Palefsky, J. M.; Goldstone, S.; Moreira Jr, E. D.; Penny, M. E.; Aranda, C.; Vardas, E.; Moi, H.; Jessen, H.; Hillman, R.; others. Efficacy of Quadrivalent HPV Vaccine against HPV Infection and Disease in Males. *N. Engl. J. Med.* **2011**, *364* (5), 401–411.
- (107) Schiller, J. T.; Castellsagué, X.; Garland, S. M. A Review of Clinical Trials of Human Papillomavirus Prophylactic Vaccines. *Vaccine* **2012**, *30*, F123–F138.
- (108) Kang, W. D.; Choi, H. S.; Kim, S. M. Is Vaccination with Quadrivalent HPV Vaccine after Loop Electrosurgical Excision Procedure Effective in Preventing Recurrence in Patients with High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN2–3)? *Gynecol. Oncol.* **2013**, *130* (2), 264–268.

- (109) EpiCentro. *Prevenzione vaccinale: il Piano nazionale 2012-2014*. <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/Piano2012-2014> (accessed 2026-06-15).
- (110) EpiCentro. *Piano nazionale di prevenzione vaccinale (Pnpv) 2017-2019*. https://www.epicentro.iss.it/vaccini/piano-nazionale-vaccini-2017-2019?utm_source=chatgpt.com (accessed 2026-06-15).
- (111) *Gazzetta Ufficiale*. https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2017/02/21/17A01391/sg?utm_source=chatgpt.com (accessed 2026-06-29).
- (112) EpiCentro. *Piano nazionale di prevenzione vaccinale (PNPV) 2023-2025*. <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/piano-nazionale-vaccini-2023-2025> (accessed 2026-06-15).
- (113) Morelli, F. *Tumori HPV correlati: piano nazionale di prevenzione vaccinale*. Tecnica Ospedaliera. <https://www.tecnicaospedaliera.it/tumori-hpv-correlati-piano-nazionale-di-prevenzione-vaccinale/> (accessed 2026-06-24).
- (114) *Cervical Cancer Elimination Initiative*. <https://www.who.int/initiatives/cervical-cancer-elimination-initiative> (accessed 2026-06-16).
- (115) *Ministero della Salute - Vaccinazione contro il papilloma virus (HPV) - Coperture vaccinali*. <https://www.salute.gov.it/new/it/banche-dati/vaccinazione-contro-il-papilloma-virus-hpv-coperture-vaccinali/> (accessed 2026-06-16).
- (116) EpiCentro. *Hpv archivio 2009*. <https://www.epicentro.iss.it/hpv/2009> (accessed 2026-06-16).
- (117) *WHO Immunization Data portal - Detail Page*. Immunization Data. <https://immunizationdata.who.int/global/wiise-detail-page> (accessed 2026-06-16).
- (118) Zheng, L.; Wu, J.; Zheng, M. Barriers to and Facilitators of Human Papillomavirus Vaccination among People Aged 9 to 26 Years: A Systematic Review. *Sex. Transm. Dis.* **2021**, *48* (12), e255–e262.
- (119) Hakimi, S.; Lami, F.; Allahqoli, L.; Alkatout, I. Barriers to the HPV Vaccination Program in the Eastern Mediterranean Region: A Narrative Review. *J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc.* **2023**, *24* (1), 48.
- (120) emhj. *Immunization in the Eastern Mediterranean Region: some signs of post-COVID-19 recovery, but more work ahead*. https://www.emro.who.int/emhj-volume-29-2023/volume-29-issue-9/immunization-in-the-eastern-mediterranean-region-some-signs-of-post-covid-19-recovery-but-more-work-ahead.html?utm_source=chatgpt.com (accessed 2026-06-16).
- (121) Basu, P.; Malvi, S. G.; Joshi, S.; Bhatla, N.; Muwonge, R.; Lucas, E.; Verma, Y.; Esmy, P. O.; Poli, U. R. R.; Shah, A.; others. Vaccine Efficacy against Persistent Human Papillomavirus (HPV) 16/18 Infection at 10 Years after One, Two, and Three Doses of Quadrivalent HPV Vaccine in Girls in India: A Multicentre, Prospective, Cohort Study. *Lancet Oncol.* **2021**, *22* (11), 1518–1529.
- (122) Kreimer, A. R.; Porras, C.; Liu, D.; Hildesheim, A.; Carvajal, L. J.; Ocampo, R.; Romero, B.; Gail, M. H.; Cortes, B.; Sierra, M. S.; others. Noninferiority of One HPV Vaccine Dose to Two Doses. *N. Engl. J. Med.* **2025**, *393* (24), 2421–2433.
- (123) *Cervical cancer elimination: Kenya transitions to single-dose HPV vaccination schedule | WHO | Regional Office for Africa*. <https://www.afro.who.int/photo-story/cervical-cancer-elimination-kenya-transitions-single-dose-hpv-vaccination-schedule> (accessed 2026-06-16).
- (124) Australian Government Department of Health, D. and A. *Change to single dose HPV vaccine*. <https://www.health.gov.au/ministers/the-hon-mark-butler-mp/media/change-to-single-dose-hpv-vaccine> (accessed 2026-06-17).

- (125) *Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem*. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107> (accessed 2026-06-17).
- (126) *Immunization coverage*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage> (accessed 2026-06-17).
- (127) *Human papillomavirus*. <https://www.gavi.org/our-work/vaccine-portfolio/human-papillomavirus> (accessed 2026-06-17).
- (128) *Homepage*. InfoHPV. <https://infohvp.it/> (accessed 2026-06-17).
- (129) *Il papillomavirus non sceglie, tu sì*. MSD Italia. <https://www.msd-italia.it/stories/il-papillomavirus-non-sceglie-tu-si/> (accessed 2026-06-17).
- (130) *“Blocca l’HPV con la vaccinazione”: l’iniziativa della Serie A Women per sensibilizzare sulla prevenzione del papillomavirus*. <https://www.figc.it/it/serie-a-women/news/blocca-lhpv-con-la-vaccinazione-liniziativa-della-serie-a-women-per-sensibilizzare-sulla-prevenzione-del-papillomavirus-n0zw8fph> (accessed 2026-06-17).
- (131) *HPV: smontiamo i miti, costruiamo la prevenzione - Fondazione Umberto Veronesi*. <https://www.fondazioneveronesi.it/news/hpv-smontiamo-i-miti-costruiamo-la-prevenzione> (accessed 2026-06-17).
- (132) *HPV: smontiamo i miti, costruiamo la prevenzione | CICAP*. <https://www.cicap.org/articolo/hpv-smontiamo-i-miti-costruiamo-la-prevenzione> (accessed 2026-06-17).
- (133) *PERCH Project*. PERCH Project. <https://www.projectperch.eu/> (accessed 2026-06-17).
- (134) *Danish health literacy campaign restores confidence in HPV vaccination*. <https://www.who.int/europe/news/item/28-01-2019-danish-health-literacy-campaign-restores-confidence-in-hpv-vaccination> (accessed 2026-06-17).
- (135) *NHS ‘Catch Feelings, Not HPV - Get Vaccinated’ Campaign | Events*. University of Greenwich. <https://www.gre.ac.uk/events/current-events/student-affairs/nhs-catch-feelings,-not-hpv-get-vaccinated-campaign2> (accessed 2026-06-17).
- (136) *Prime Minister Shri Narendra Modi To Launch Swasth Nari Sashakt Parivar Abhiyaan and 8th Poshan Maah On 17th September 2025 | Department of Health & Family Welfare*. https://master-mohfw-dohfw.digifootprint.gov.in/documents/press-release/prime-minister-shri-narendra-modi-to-launch-swasth-nari-sashakt-parivar-abhiyaan-and-8th-poshan-maah-on-17th-september-2025-MTM4czMtQWa?utm_source=chatgpt.com (accessed 2026-06-17).
- (137) *Steps Taken for Advancing the Vision of “Swasth Nari, Sashakt Parivar.”* <https://www.pib.gov.in/www.pib.gov.in/Pressreleaseshare.aspx?PRID=2244519> (accessed 2026-06-17).
- (138) Tools, S. *HPV World*. HPV World. <https://www.hpvworld.com/> (accessed 2026-06-17).
- (139) Salud, S. de. *Inician Salud y SEP campaña de vacunación contra el virus del papiloma humano (VPH) 2024*. gob.mx. <http://www.gob.mx/salud/prensa/inician-salud-y-sep-campana-de-vacunacion-contra-el-virus-del-papiloma-humano-vph-2024> (accessed 2026-06-18).
- (140) *Rwandan HPV National Vaccination Program*. Global Health Progress. <https://globalhealthprogress.org/collaboration/rwandan-hpv-national-vaccination-program/> (accessed 2026-06-18).
- (141) Sayinzoga, F.; Umulisa, M. C.; Sibomana, H.; Tenet, V.; Baussano, I.; Clifford, G. M. Human Papillomavirus Vaccine Coverage in Rwanda: A Population-Level Analysis by Birth Cohort. *Vaccine* **2020**, *38* (24), 4001–4005.