



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA

Tesi di Laurea Sperimentale

Dipartimento di Igiene e Medicina Preventiva

**“Infezione da HPV e prevenzione: un modello di promozione della vaccinazione
dell’Università di Genova”**

Relatore:

Prof. Andrea Orsi

Correlatrice:

Dr.ssa Giulia Canepa

Candidato:

Andrea Vicini

Anno accademico 2025/2026

Sommario

ABSTRACT.....	5
INTRODUZIONE	5
OBIETTIVI.....	5
MATERIALI E METODI.....	5
RISULTATI.....	5
CONCLUSIONI.....	5
PAPILLOMAVIRUS: STRUTTURA, GENOMA E CLASSIFICAZIONE.....	6
CICLO VITALE E MECCANISMI PATOGENETICI	8
TROPISMO CELLULARE ED INGRESSO DELL'HPV.....	8
CICLO VITALE E FASI REPLICATIVE	9
INTEGRAZIONE DEL GENOMA VIRALE ED IMPLICAZIONI ONCOLOGICHE	11
TRASFORMAZIONE CELLULARE E TUMORIGENESI	12
EVASIONE IMMUNITARIA DA PARTE DI HPV.....	15
EPIDEMIOLOGIA.....	21
IN ITALIA	21
IN EUROPA	25
NEL MONDO	26
TRASMISSIONE DEL VIRUS.....	28
FATTORI DI RISCHIO.....	30
MALATTIE ASSOCIATE AD HPV	31
MANIFESTAZIONI BENIGNE	32
MANIFESTAZIONI MALIGNI	37
SCREENING CERVICALE.....	41
VACCINAZIONI CONTRO HPV.....	45
COPERTURA VACCINALE.....	50
BARRIERE E FATTORI FACILITANTI LA VACCINAZIONE ANTI-HPV	56
INIZIATIVE DI INFORMAZIONE E PROMOZIONE DELLA VACCINAZIONE ANTI-HPV	57
IN ITALIA	58
CAMPAGNE REGIONALI ED UNIVERSITARIE	61

NEL MONDO	62
<i>IL PROGETTO “IMMUNIGE”</i>	65
CONTESTO E SCOPI DEL PROGETTO	65
OBIETTIVI DELLO STUDIO	66
MATERIALI E METODI.....	67
RISULTATI.....	68
DISCUSSIONE E CONSIDERAZIONI DEI DATI	71
CONCLUSIONI.....	73
<i>Bibliografia.....</i>	75
<i>Ringraziamenti.....</i>	79

ABSTRACT

INTRODUZIONE

Il papillomavirus umano (HPV) è una comune infezione sessualmente trasmessa. La persistenza di genotipi ad alto rischio può causare lesioni precancerose e neoplasie; HPV è il principale agente eziologico del carcinoma della cervice uterina. Le coperture vaccinali sono inferiori al 95% entro il 15° anno. ImmUniGe, avviato nel 2024 da Università degli Studi di Genova e Servizio Sanitario Regionale della Liguria, interviene sulla popolazione universitaria con informazione, sensibilizzazione e facilitazione dell'accesso.

OBIETTIVI

Descrivere e analizzare ImmUniGe e le strategie per promuovere la conoscenza dell'HPV, sensibilizzare alla prevenzione e facilitare l'accesso. Analizzare i soggetti per età, genere, nazionalità, categorie a maggior rischio, punti di forza e criticità.

MATERIALI E METODI

Studio osservazionale descrittivo, marzo 2024-settembre 2026 (dati al 18/09/2026), a Genova e Savona, su soggetti non vaccinati, con offerta gratuita o compartecipazione. Analizzate caratteristiche, dosi, completamento e modalità di accesso. Informazione e sensibilizzazione tramite canali digitali e attività universitarie, con consulenza e prenotazione semplificata.

RISULTATI

Vaccinati 689 soggetti, con 1.724 dosi: 687 prime, 621 seconde e 416 terze. Riduzione dell'adesione: 9,61% tra prima e seconda dose, 33,01% tra seconda e terza e 39,5% tra prima e terza. Età mediana 28 anni (19–69); donne 70% (n=485), uomini 30% (n=204); stranieri 60% (n=410), italiani 40% (n=277). Presenti 114 MSM, 5 donne con CIN2 o superiore e 2 persone con HIV. Gratuita nell'83% (n=574), compartecipazione 17% (n=115).

CONCLUSIONI

ImmUniGe evidenzia il potenziale di strategie integrate per promuovere l'adesione alla vaccinazione anti-HPV nella popolazione universitaria. Criticità: completamento del ciclo e adesione dei soggetti non rientranti nei criteri di gratuità. Notifiche, promemoria e strategie per ridurre le barriere economiche potrebbero migliorare adesione e prevenzione HPV-correlata.

PAPILLOMAVIRUS: STRUTTURA, GENOMA E CLASSIFICAZIONE

Il Papillomavirus Umano (HPV), appartiene alla famiglia dei Papillomaviridae (PV), famiglia suddivisa in 53 generi (indicati da lettere dell'alfabeto greco) secondo la classificazione dell'International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). [1]

Sono stati identificati ad oggi più di 400 tipi di Papillomavirus e OMS al 2024, lo definiva come causa del 5% di tutti i tumori. Sono resistenti a molti tipi di disinfettanti, se bene non in grado di adattarsi a condizioni di vita estreme; ad oggi non esistono farmaci in grado limitarne la replicazione; perciò, le strategie maggiormente utilizzate sono quella chirurgica, con la rimozione delle lesioni e la prevenzione, tramite vaccinazione. [2]

È un virus di circa 60 nM di diametro a singolo DNA circolare a doppio filamento non avvolto, costituito da un capsido icosaedrico e con un genoma lungo circa 8 kb. Solo un filamento del dsDNA viene utilizzato come stampo per la trascrizione e contiene tre regioni genomiche distinte e 10 ORF (Open Reading Frame): **la regione regolatrice a monte** (URR), che include un'origine di replicazione (Ori), e **le regioni geniche precoci** (E) e **tardive** (L). [3]

L'attivazione delle regioni geniche precoci e tardive avviene in fasi distinte del ciclo vitale del virus. [4]

La regione precoce occupa oltre il 50% del genoma virale e codifica per 7 proteine non strutturali: E1, E2, E1^E4, E5, E6, E7 ed E8^E2 le quali hanno un ruolo nella replicazione, trascrizione e nella trasformazione cellulare. [3]

Nello specifico:

- E1 è una elicasi coinvolta nella replicazione del plasmide virale
- E2 regola la trascrizione, bloccando quella di E6 e E7 quando attivata
- 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 lo è inibisce la trascrizione e la replicazione virale

La regione tardiva, che rappresenta quasi il 40% dell'intero genoma, si trova a valle dei geni precoci e codifica la proteina maggiore e minore del capsido, rispettivamente L1, altamente conservata, e L2, molto variabile e responsabile del polimorfismo. Il capsido icosaedrico dell'HPV contiene 360 copie di L1 costruite da 72 pentameri con una singola proteina L2 al centro di ciascuno. Questa struttura unica ha permesso lo sviluppo del vaccino contro l'HPV, uno sviluppo rivoluzionario nella prevenzione del cancro.

Infine, **la regione regolatrice a monte** è costituita da un segmento di circa 850 bp (10% del genoma). L'URR non ha alcuna funzione di codifica proteica, ma contiene l'origine della replicazione del DNA così come sequenze coinvolte nella regolazione trascrizionale. [3]

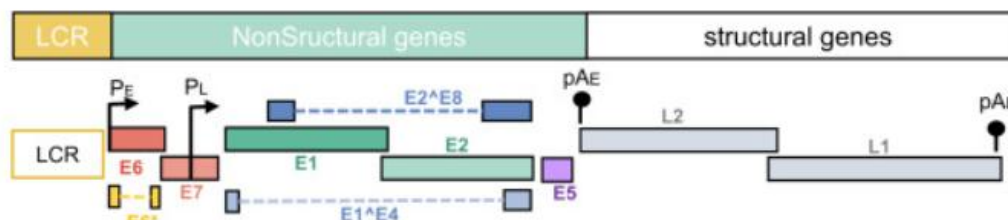


Figura 1: organizzazione del genoma di HPV [4]

Attualmente solo cinque generi di papillomavirus (PV) sono in grado di infettare l'essere umano. La classificazione tassonomica si basa sul grado di identità nucleotidica nella regione codificante la proteina capsidica maggiore L1 (open reading frame, ORF L1). Due PV con identità di sequenza nell'ORF L1 inferiore al 60% sono assegnati a generi distinti, mentre PV appartenenti allo stesso genere e con identità di sequenza L1 compresa tra 60% e 70% sono classificati nella stessa specie o clade. All'interno della stessa specie, PV con identità di sequenza L1 tra 71% e 89% sono considerati tipi distinti; quelli con similarità nucleotidica compresa tra 90% e 98% sono definiti sottotipi, mentre PV con similarità di sequenza superiore

al 98% sono classificati come varianti dello stesso tipo. Questa struttura gerarchica consente di organizzare la notevole diversità genetica dei papillomavirus in categorie tassonomiche funzionali, fondamentali per studi epidemiologici, diagnostici e clinici.

Sono stati identificati **222 tipi di papillomavirus umano** suddivisi in cinque generi principali, associati a diverse malattie. Ci sono 65 Alphapapillomavirus, 54 Betapapillomavirus, 99 Gammapapillomavirus, 3 Mupapillomavirus e un singolo Nupapillomavirus. I generi differiscono per il loro tropismo, che è determinato dall'ingresso virale guidato dall'interazione della proteina del capsido L1 con la superficie cellulare.

Gli HPV dei generi beta, gamma, mu e nu hanno tropismo cutaneo, responsabili della formazione di verruche su mani o piedi; i membri del genere alpha presentano un tropismo maggiormente spiccato per le mucose, e possono essere associati a patologie più severe, incluse patologie tumorali.

I papillomavirus alfa possono essere definiti con un profilo a basso rischio (LR) o ad alto rischio (HR) in base alla loro capacità di trasformazione cellulare e di cancerogenesi. L'infezione da HPV LR, come HPV6 e HPV11 (clade α -10), non è cancerogena e in genere causa verruche anogenitali (condilomi acuminati). Al contrario, l'infezione da tipi di HPV HR (più comunemente cladi α -7 e α -9) può portare allo sviluppo di diversi tumori, come quelli della cervice, della vagina, della vulva, dell'ano, del pene e della testa e del collo. Gli HPV HR includono i tipi 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58, 59, 66 e 68, tra gli altri, e sono l'agente causale di circa il 5% di tutti i tumori a livello globale. [3]

CICLO VITALE E MECCANISMI PATOGENETICI

TROPISMO CELLULARE ED INGRESSO DELL'HPV

Il tropismo di HPV dipende dalla loro capacità di infettare determinati tipi cellulari, a seconda delle cellule e del tessuto bersaglio. È bene distinguere il tropismo cellulare, che è legato soprattutto all'infezione delle cellule epiteliali, in particolar modo i cheratinociti, e un tropismo tissutale, riferendosi alla grande affinità nei confronti di epitelio cutaneo o mucoso a seconda della diversa sede anatomica.

HPV infetta selettivamente gli epiteli squamosi cutanei e mucosali, organizzati in uno strato basale di cellule indifferenziate adiacente alla membrana basale, seguito da strati soprabasali, granulati e corneo via via più differenziati.

Poiché il virus non codifica polimerasi o enzimi propri per la replicazione del genoma, esso dipende interamente dal macchinario replicativo dell'ospite e può stabilire l'infezione solo in cellule in attiva divisione. Per questo motivo il bersaglio primario è rappresentato dalle cellule basali, mentre le cellule più differenziate, non mitotiche, non sono suscettibili all'infezione iniziale. L'ingresso del virus avviene tipicamente attraverso microabrasioni o piccole lesioni della superficie epiteliale, che espongono le cellule basali o le cellule di riserva specializzate presenti nella zona di trasformazione cervicale, regione di transizione tra epitelio colonnare endocervicale ed epitelio squamoso stratificato ectocervicale, dove le cellule basali sono più accessibili e possono essere infettate anche in assenza di lacerazioni macroscopiche.

Il processo di ingresso è multifasico e coordinato: nel caso di HPV16, il virione si lega inizialmente ai proteoglicani eparan solfato (HSPG) sulla superficie cellulare, interagendo con componenti della matrice extracellulare e subendo cambiamenti conformazionali del capside che espongono i siti N-terminali RG-1 della proteina L2. Questi siti vengono successivamente scissi dalle convertasi proteiche furina-like, riducendo l'affinità per gli HSPG e favorendo l'internalizzazione virale mediante endocitosi.

I virioni vengono quindi trasportati attraverso endosomi precoci, endosomi tardivi/lisosomi, la rete trans-Golgi (TGN) e il reticolo endoplasmatico, fino a raggiungere il nucleo durante la profase, sfruttando la rottura temporanea dell'involucro nucleare. La proteina L2 rimane associata al DNA virale e media il traffico intracellulare, mentre il genoma virale si mantiene nella componente luminale del TGN per eludere il riconoscimento immunitario innato; esistono evidenze che il DNA virale risieda in vescicole di trasporto anche durante la mitosi. [4]

CICLO VITALE E FASI REPLICATIVE

Il ciclo vitale produttivo dell'HPV può essere suddiviso in tre fasi sequenziali: **instaurazione** (o stabilizzazione), **mantenimento** e **amplificazione vegetativa/produttiva**. [4]

Durante la **fase di instaurazione**, successiva all'ingresso nucleare, avviene la trascrizione virale precoce e l'amplificazione del genoma, processi in cui le proteine E1 ed E2 svolgono un ruolo centrale. E2, proteina legante il DNA, si lega all'origine di replicazione (ori) nella regione

LCR/URR, recluta E1 (elicasi virale, unico enzima codificato dall'HPV) e forma un complesso sequenza-specifico; dopo la dissociazione ATP-dipendente di E2, il complesso E1 svolge il DNA e recluta i fattori di replicazione dell'ospite, portando alla formazione di circa 50–100 copie episomali per cellula. In questa fase, il trascritto splicing E1^E4 (E4) interagisce con E2 stabilizzandolo, induce arresto in G2/M, promuove l'amplificazione di E6/E7 e attiva le MAPK (ERK, JNK, p38), mentre la proteina E5, la cui espressione dipende da E4, collabora con quest'ultima per sostenere l'amplificazione del DNA virale e indurre proliferazione cellulare, rientro nel ciclo cellulare e attivazione delle funzioni virali tardive.

Nella **fase di mantenimento**, il genoma virale si replica una volta per ciclo cellulare (fase S) per mantenere un numero costante di copie e stabilire un'infezione persistente nelle cellule basali dell'epitelio, dove può persistere per anni o decenni. E2 è fondamentale in questa fase perché ancora il genoma virale ai cromosomi dell'ospite, garantendo la corretta segregazione nelle cellule figlie durante la mitosi, mentre la proteina splicing E8^E2 agisce come soppressore virale limitando la replicazione nelle cellule indifferenziate. Durante questa lunga fase, il DNA dell'HPV può integrarsi nel genoma dell'ospite, un evento che non fa parte del ciclo vitale produttivo ma che si osserva frequentemente in lesioni pre-maligne e maligne. L'integrazione interrompe tipicamente i geni E1 ed E2, abolendo la repressione trascrizionale di E6 ed E7 mediata da E2 e portando a una maggiore espressione degli oncogeni virali; i trascritti di fusione risultanti sono più stabili e contribuiscono ulteriormente all'oncogenesi. L'integrazione avviene preferenzialmente in siti genomici fragili e regioni attive dal punto di vista della trascrizione, promuovendo instabilità genomica; spesso è associata a una prognosi peggiore in diversi tumori HPV-correlati.

La transizione alla **fase di amplificazione vegetativa/produttiva** avviene nelle cellule epiteliali in differenziazione, che migrano verso la superficie dell'epitelio. Sebbene queste cellule non siano più mitoticamente attive, le proteine oncoproteiche E6 ed E7 riattivano il macchinario di replicazione del DNA dell'ospite, consentendo la sintesi continua del DNA virale. E6 è essenziale per il mantenimento del genoma episomiale durante tutto il ciclo vitale, mentre E7 modula profondamente il trascrittoma cellulare influenzando molteplici fattori di trascrizione. L'espressione delle proteine strutturali tardive L1 e L2 avviene nelle cellule altamente o terminalmente differenziate e segue sempre l'espressione di E4, portando all'assemblaggio, maturazione e rilascio non litico di nuovi virioni dallo strato epiteliale più superficiale.

Ogni tipo di HPV può presentare un programma di espressione genica tardiva unico, e la perdita di E4 comporta una ridotta attività delle MAPK, sottolineando il ruolo coordinato di E4 ed E5 nel sostenere l'amplificazione del DNA virale e l'attivazione delle funzioni virali tardive. [4]

INTEGRAZIONE DEL GENOMA VIRALE ED IMPLICAZIONI ONCOLOGICHE

L'integrazione del DNA dell'HPV nel genoma dell'ospite è un evento frequente in lesioni pre-maligne e maligne, sebbene non faccia parte del ciclo vitale produttivo e rappresenti un "vicolo cieco" per il virus. Il genoma virale può integrarsi interrotto o intatto, con copie multiple fiancheggiate da copie parziali; il meccanismo preciso non è completamente chiarito, ma è stato proposto un modello a loop in cui concatameri di DNA virale e dell'ospite si formano durante la replicazione del DNA, promuovendo instabilità genomica. L'integrazione non avviene in hotspot definiti, ma preferenzialmente in siti fragili comuni e regioni trascrizionalmente attive; l'inserzione vicino a oncogeni cellulari non è il principale meccanismo oncogeno. **L'interruzione dei geni E1 ed E2 determina la perdita della repressione di E6/E7, con conseguente sovraespressione degli oncogeni virali e trascritti di fusione più stabili.**

Nei tumori associati all'HPV, il DNA virale può essere presente come episomi isolati, integrato o in forma mista.

L'83% dei tumori cervicali HPV-positivi presenta genomi integrati (76% per HPV16, 100% per HPV18), con una frequenza di integrazione che aumenta con il grado della lesione ed è massima nel carcinoma invasivo. **L'integrazione è associata a una prognosi peggiore:** nei tumori cervicali, **livelli più elevati di integrazione correlano con una minore sopravvivenza post-trattamento;** una bassa carica virale iniziale (indice di virus prevalentemente integrato) è associata a un maggior tasso di recidiva dopo radioterapia.

Nel cancro della testa e del collo HPV-correlato, il 69,4% dei tumori HPV+ presenta integrazione virale, e i pazienti senza integrazione mostrano una sopravvivenza maggiore, associata a una maggiore infiltrazione immunitaria. Nei tumori anali HPV+, il 45% mantiene il virus in forma episomale e un carico virale più elevato correla con una migliore sopravvivenza complessiva. Complessivamente, l'integrazione del DNA virale è più comune nel cancro cervicale ed è associata a una maggiore espressione di E6/E7, a un carico virale inferiore e a una prognosi peggiore in molti tumori HPV-correlati. [3]

TRASFORMAZIONE CELLULARE E TUMORIGENESI

Le oncoproteine E6 ed E7 degli HPV ad alto rischio (HR) sono fondamentali per l'acquisizione iniziale di un vantaggio proliferativo e per il mantenimento del fenotipo trasformato. Entrambe sono prevalentemente nucleari, sebbene esistano evidenze di funzioni citoplasmatiche; E7 mostra proprietà immortalizzanti e trasformative più marcate rispetto a E6, ma le due proteine agiscono in modo cooperativo per promuovere la tumorigenesi.

La funzione meglio caratterizzata di E7 è il legame alla proteina del retinoblastoma (Rb) e alle proteine correlate della "pocket" (p107, p130), determinandone l'inibizione funzionale o la degradazione proteasomica. La perdita di Rb libera i fattori di trascrizione E2F, attivando la trascrizione di geni che promuovono la transizione G1-S e la proliferazione cellulare, con conseguente aumento della trascrizione dei geni virali. E7 lega inoltre gli inibitori delle cicline p21 e p27, incrementando l'attività di CDK2 e favorendo ulteriormente l'ingresso in fase S.

La deregolazione del pathway Rb-E2F induce una sovraregolazione compensatoria di p53, che normalmente arresterebbe la crescita e indurrebbe apoptosi. Per contrastare questo effetto, E6 forma un complesso con la ligasi E3 dell'ubiquitina E6AP, mediando la degradazione proteasomica di p53; in alcuni tipi di HPV, E6 può inoltre legare p53 e bloccare direttamente la trascrizione di geni oncosoppressori. Nonostante la riduzione di p53 funzionale, le cellule HPV+ mantengono un'attività residua di p53, il che può contribuire alla loro maggiore radiosensibilità. **La degradazione di p53 favorisce la replicazione virale ma consente anche l'accumulo di mutazioni, predisponendo a trasformazione e progressione neoplastica.**

E6 possiede inoltre numerosi bersagli p53-independent: le proteine contenenti domini PDZ (regolazione di adesione e segnalazione cellulare), gli co-attivatori trascrizionali p300/CBP (differenziazione e ciclo cellulare) e fattori pro- e anti-apoptotici. Inoltre, E6 attiva la trascrizione di TERT (telomerasi inversa), essenziale per l'immortalizzazione cellulare.

Le differenze funzionali tra E6/E7 di HPV HR e a basso rischio (LR) spiegano la diversa capacità oncogenica. Le E6 degli HPV LR non possiedono il motivo di legame ai domini PDZ e, sebbene possano legare p53, non ne inducono la degradazione. Le E7 degli HPV LR legano Rb con affinità inferiore rispetto alle E7 degli HPV HR, contribuendo a una minore progressione neoplastica.

La degradazione di Rb mediata da E7 determina un feedback positivo con sovraregolazione di p16INK4A (CDKN2A), inibitore di CDK4/6 che normalmente blocca la fosforilazione di Rb e la progressione G1–S. In assenza di Rb funzionale, l'elevata espressione di p16 non arresta la proliferazione, ma è necessaria per la sopravvivenza di alcune linee di cancro cervicale. Per questa ragione, p16 è utilizzato come marcatore surrogato di infezione da HPV HR in ambito clinico e ha valore prognostico, ad esempio negli HNSCC trattati con chemioradioterapia.

L'immunoistochimica (IHC) per p16 è il metodo diagnostico più diffuso, sebbene **la rilevazione dell'mRNA di E6/E7 rimanga il gold standard per documentare l'espressione trascrizionale attiva del virus**. Nei tumori orofaringei esiste un'eccellente concordanza tra p16 IHC+ ed espressione di mRNA E6/E7 (97%), con un basso tasso di falsi negativi (5% di tumori mRNA+ ma p16–). Nella citologia cervicale anomala la correlazione è meno forte (188/300 campioni mRNA+ vs 96/300 p16+), ma migliora con l'aumentare del grado di neoplasia intraepiteliale cervicale (CIN), indicando una maggiore sensibilità di p16 per lesioni di grado elevato.

Sebbene le oncoproteine E6 ed E7 degli HPV ad alto rischio (HR) siano sufficienti a trasformare i cheratinociti umani primari, esse non sono di per sé in grado di indurre direttamente la carcinogenesi completa e la progressione a carcinoma invasivo, richiedendosi l'accumulo di ulteriori eventi oncogenici, in particolare l'instabilità cromosomica, che favorisce l'acquisizione di oncogeni attivati o la perdita di geni oncosoppressori. È stato infatti dimostrato che l'espressione concomitante di oncogeni cellulari come ras o fos insieme a HPV18 è necessaria per lo sviluppo di carcinoma squamocellulare invasivo in vivo, mentre HPV18 non integrato da solo non è sufficiente.

Gli HPV HR promuovono instabilità cromosomica attraverso molteplici meccanismi mediati da E6 ed E7, tra cui **amplificazioni geniche, delezioni, inversioni, traslocazioni e riarrangiamenti cromosomici**, con un'entità delle aberrazioni numeriche e strutturali che correla con i livelli di espressione di E7; inoltre, E6 ed E7 inducono difetti mitotici multipli, quali amplificazione dei centrosomi, formazione di ponti anafasici e mitosi multipolari, che determinano una segregazione cromosomica errata e aneuploidia, permettendo la sopravvivenza e la proliferazione di cellule geneticamente instabili grazie all'attenuazione dei checkpoint del ciclo cellulare e all'inibizione dell'apoptosi.

Parallelamente, gli HPV HR dirottano la risposta cellulare al danno del DNA (DDR) per favorire la replicazione del genoma virale, incrementando lo stress replicativo: E6 ed E7 attivano le vie di segnalazione ATM (attivata da rotture a doppio filamento) e ATR (attivata da rotture a singolo filamento), che normalmente indurrebbero arresto del ciclo cellulare, ma E7 previene tale arresto mediante la degradazione della claspina, proteina essenziale per il mantenimento del checkpoint del danno al DNA, consentendo alle cellule di progredire in mitosi nonostante la presenza di danno al DNA e accumulando ulteriori aberrazioni genomiche, come suggerito anche dall'aumento dell'espressione di fattori di riparazione del DNA quali fosfo-CHK1, pCHK2, FANCD2 e BRCA1 con il grado delle lesioni intraepiteliali squamose cervicali (SIL).

Anche nel cancro della testa e del collo HPV-correlato, HPV16 E7 promuove il danno al DNA in modo Rb-dipendente, favorendo lo sviluppo tumorale in presenza di difetti concomitanti nella riparazione del DNA. Le cellule HPV+ mostrano inoltre un ritardo nella risoluzione dei foci γ H2AX dopo irradiazione, indicativo di una riparazione del DNA rallentata, e presentano difetti sia nella giunzione delle estremità non omologhe (NHEJ) che nella ricombinazione omologa (HR); in modelli cellulari non squamosi, HPV16 E7 induce l'attività di MMEJ (microhomology-mediated end joining) e HR mentre reprime NHEJ, e sopprime ulteriormente NHEJ in seguito a danno da radiazioni, alterando i pathway di riparazione dell'ospite per favorire la replicazione virale e determinando una riparazione del DNA più soggetta a errori che contribuisce all'instabilità genomica e, paradossalmente, alla maggiore radiosensibilità dei tumori HPV-correlati, poiché i difetti nella riparazione del danno al DNA aumentano la morte cellulare dopo irradiazione. [3]

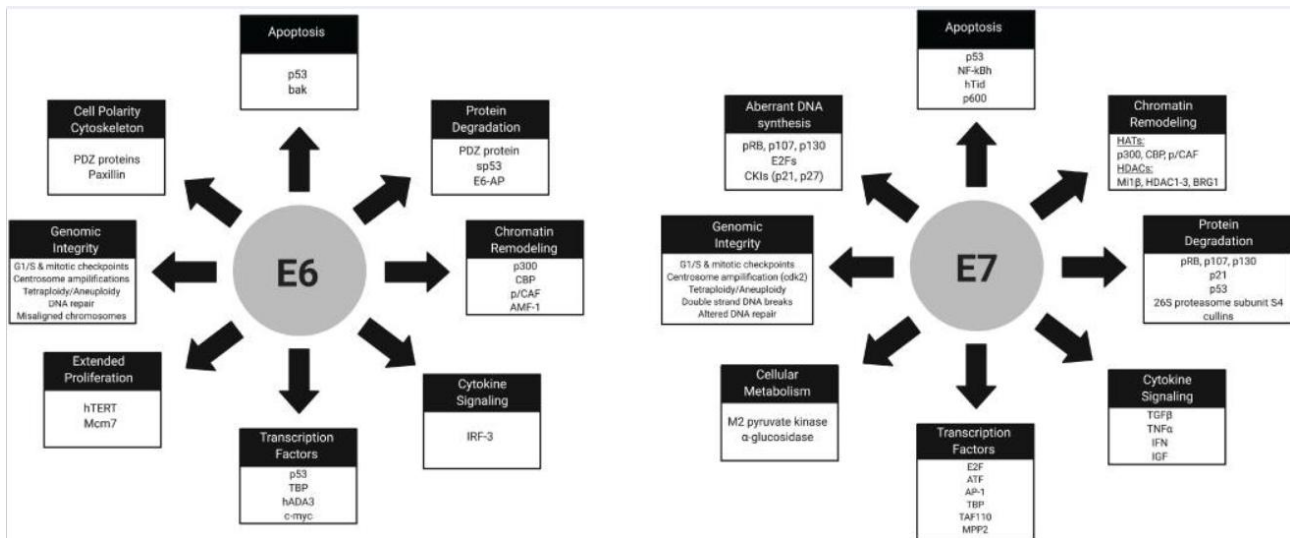


Figura 2: ruoli di E6 ed E7; Fonte: [3]

EVASIONE IMMUNITARIA DA PARTE DI HPV

Sebbene la maggior parte della popolazione umana contragga infezioni da HPV, solo il 10-15% circa degli individui infetti sviluppa un'infezione persistente per tutta la vita, e solo una parte di questi ha il potenziale di progredire verso un cancro invasivo. Ciò suggerisce che, per la maggior parte degli individui infetti da HPV, i meccanismi di difesa dell'ospite sono ampiamente efficaci nell'eliminare l'infezione iniziale da HPV.

I meccanismi di difesa sono rappresentati da **barriere fisiche, immunità innata ed immunità adattiva**.

Il peculiare ciclo vitale e il marcato tropismo cellulare dell'HPV rendono l'infezione dei cheratinociti basali un processo complesso, ostacolato dalle già citate numerose barriere fisiche e difensive dell'ospite. L'accesso alle cellule bersaglio richiede generalmente microlesioni della cute o delle mucose, poiché l'epitelio integro e il muco costituiscono una barriera protettiva, grazie alle loro proprietà fisiche e alla presenza di peptidi antimicrobici.

Dopo aver raggiunto la matrice extracellulare, il virione subisce modificazioni conformazionali del capsido, indotte da proteasi extracellulari, che ne favoriscono l'internalizzazione mediante macropinocitosi. Le particelle virali vengono quindi trafficate attraverso il compartimento endocitico fino agli endosomi tardivi/lisosomi acidi e, successivamente, attraverso l'apparato di Golgi verso il nucleo; tuttavia, la maggior parte di esse viene degradata mediante autofagia.

Un'ulteriore barriera è rappresentata dall'involucro nucleare, la cui disgregazione, durante la prometafase, consentirebbe al genoma virale di accedere al nucleo e instaurare l'infezione. Inoltre, le α -defensine umane, in particolare l' α -defensina 5, contrastano efficacemente l'infezione da HPV inibendo la scissione della proteina capsidica minore L2 da parte della furina, passaggio essenziale per l'ingresso virale nella cellula.

Una volta entrato nella cellula ospite, il DNA dell'HPV può essere riconosciuto dai recettori dell'immunità innata, che avviano una risposta antivirale. Tra questi figurano i sensori citosolici **AIM2**, **cGAS** e **IFI16**; quest'ultimo è inoltre in grado di riconoscere il DNA virale nel nucleo.

Nello specifico:

- L'attivazione di AIM2 induce la formazione dell'inflammasoma, con conseguente maturazione della caspasi-1 e produzione di interleuchina-1 β , frequentemente rilevata nelle lesioni associate a HPV16.
- IFI16, limita la replicazione e la trascrizione del genoma virale favorendo l'associazione dell'eterocromatina ai promotori virali. Anche i recettori Toll-like, in particolare **TLR2**, **TLR3**, **TLR7**, **TLR8** e **TLR9**, contribuiscono al riconoscimento dell'infezione e la loro maggiore espressione è associata alla clearance dell'HPV.
- cGAS ha la funzione di riconoscere il DNA di HPV all'interno del citoplasma delle cellule, attivando a cascata una risposta immunitaria basata su IFN1.

L'attivazione dei recettori di riconoscimento del patogeno promuove la produzione di interferoni di tipo I, soprattutto IFN- α e IFN- β , che ostacolano l'ingresso del virus e favoriscono l'eliminazione dei genomi episomali nelle infezioni persistenti. Gli interferoni inducono inoltre l'espressione delle citidina deaminasi della famiglia APOBEC3, tra cui APOBEC3A, in grado di modificare il DNA virale e limitare l'infezione.

Alla risposta iniziale partecipano anche le cellule APC (tra cui cellule dendritiche, dendritiche di Langerhans), linfociti Natural Killer (NK) e linfociti Natural Killer T (NKT), reclutate nel

microambiente infetto. In particolare, le cellule dendritiche plasmacitoidi rispondono alle particelle simil-virali di HPV16 producendo citochine proinfiammatorie e IFN- α . Difetti funzionali delle cellule NK sono associati a una maggiore suscettibilità all'infezione da HPV e allo sviluppo di neoplasie HPV-correlate. Una risposta immunitaria innata precoce ed efficace risulta essenziale per il controllo e l'eliminazione dell'infezione da HPV.

Il ciclo vitale dell'HPV è interamente confinato all'epitelio e la produzione di nuovi virioni avviene esclusivamente negli strati superficiali di cellule terminalmente differenziate. L'assenza di citolisi e di viremia limita l'esposizione del virus al sistema immunitario sistemico e contribuisce alla sua capacità di persistere nell'ospite. Nonostante ciò, la risposta immunitaria cellulo-mediata, in particolare quella sostenuta dai linfociti T, è essenziale per l'eliminazione delle cellule infette.

Oltre alle capacità di eradicazione dell'infezione, anche la regressione delle lesioni cervicali precancerose è associata alla presenza di linfociti T citotossici intraepiteliali positivi per **granzima B**, mentre le cellule di Langerhans sono in grado di presentare gli antigeni virali e di attivare linfociti T CD8⁺ specifici per HPV16. Studi condotti in modello murino, di papillomavirus, hanno inoltre confermato l'importanza delle **cellule T CD4⁺ e CD8⁺** nel controllo dell'infezione e nella prevenzione della formazione di papillomi; coerentemente, l'immunosoppressione sistemica aumenta la suscettibilità all'infezione e alla progressione neoplastica.

Sebbene l'infezione naturale determini di per sé una risposta immunitaria, generalmente i titoli anticorpali risultano bassi e spesso non protettivi, permettendo una facile evasione della risposta anticorpale da parte del virus. Al contrario l'immunità indotta da vaccinazione anti-HPV risulta essere altamente efficace nella prevenzione dell'infezione, grazie alla produzione di anticorpi neutralizzanti e cellule di memoria, garantendo una protezione efficace.

Per eludere le difese immunitarie dell'ospite e stabilire una persistenza, l'HPV modula **l'espressione genica dell'ospite deregolamentando la metilazione del DNA, la modificazione degli istoni e i fattori di trascrizione.**

La metilazione del DNA può funzionare anche da meccanismo di difesa dell'ospite. Metilando i residui CpG del DNA estraneo nelle cellule eucariotiche, l'attività dei patogeni può essere bloccata a causa di alterazioni nei profili trascrizionali del patogeno. Ciò può succedere anche

nei confronti del DNA dell'HPV determinando così una repressione della trascrizione genica virale. Diversi studi hanno però dimostrato che **questo meccanismo di metilazione può essere dirottato dai patogeni affinché essi possano manipolare la trascrizione dell'ospite a proprio vantaggio.**

Sono principalmente due le proteine di HPV coinvolte nella deregolazione della metilazione del DNA dell'ospite, E7 ed E6:

- L'oncoproteina E7 dell'HPV interagisce con la DNA metiltransferasi DNMT1 e ne stimola l'attività metiltransferasica, ciò potrebbe spiegare, in parte, i cambiamenti globali nel metiloma dell'ospite, che si osservano nei cheratinociti HPV-positivi. L'espressione della chemochina CXCL14 è downregolata durante la progressione del cancro associato all'HPV mediante ipermetilazione del promotore, in modo dipendente da E7. Poiché il ripristino dell'espressione di CXCL14 (la quale induce chemiotassi diretta di varie cellule immunitarie tra cui DC, LC, NK e cellule T) nelle cellule HNC HPV-positive sopprime significativamente la crescita tumorale in vivo, la metilazione del promotore di CXCL14 mediata da HPV E7 potrebbe rappresentare una strategia di evasione immunitaria durante la persistenza dell'HPV. Inoltre, dell'utilizzo di modelli murini transgenici, è stato dimostrato che l'espressione di HPV16 E7 nell'epidermide crea una forte area immunosoppressiva, in cui le funzioni delle cellule LC e delle cellule T CD8⁺ sono significativamente ridotte. Questa soppressione immunitaria sembra essere mediata da un afflusso di cellule T regolatorie (Treg) indotte da HPV16 E7 e dalla tolleranza delle cellule T.
- La proteina E6 dell'HPV ad alto rischio reprime l'IFN- κ , che è espresso costitutivamente nei cheratinociti e serve a rafforzare l'espressione genica stimolata dall'IFN.

La modificazione degli istoni rappresenta un altro meccanismo tramite cui l'HPV determina una alterazione della riprogrammazione epigenetica. L'espressione genica cellulare è strettamente regolata dal rimodellamento cromosomico attraverso la metilazione, la fosforilazione, l'acetilazione, l'ubiquitinizzazione e la sumoilazione degli istoni. Attraverso questo meccanismo HPV riesce a reprimere la trascrizione del TLR9. Poiché TLR9 riconosce il DNA virale e induce risposte immunitarie innate, la repressione di TLR9 potrebbe rappresentare un'importante via di risposta immunitaria dell'ospite antagonizzata dall'HPV. Inoltre, la proteina E7 di HPV va ad inibire l'attività trascrizionale di IRF1, di conseguenza tutti

i suoi geni responsivi come il trasportatore di peptidi ABC associato a TAP1, CCL2 e IFN- β sono downregolati.

L'HPV deregolamenta *l'attività dei fattori di trascrizione* per reprimere la produzione di citochine proinfiammatorie. Il fattore nucleare- κ B (NF- κ B) è uno dei fattori di trascrizione più importanti coinvolti nella segnalazione immunitaria. Gli HPV ad alto rischio diminuiscono l'acetilazione K310 dell'NF- κ B nei cheratinociti potenziando l'espressione del regolatore dello sviluppo correlato all'IFN 1 (IFRD1), con conseguente down-regolazione delle citochine proinfiammatorie. E7 è in grado di inibire la transattivazione di NF- κ B che coinvolge IFN- α , IL-6 e TNF- α .

Le oncoproteine E6 ed E7 dell'HPV sono prive di attività enzimatica, agiscono come proteine adattatrici che interagiscono con molteplici proteine dell'ospite, reclutandole in posizioni desiderate e dirottandone le attività per potenziare la replicazione e la persistenza del virus, inducendo inavvertitamente la malignità. Le proteine E6 ed E7 dell'HPV inibiscono frequentemente le funzioni delle proteine dell'ospite tramite legame diretto.

La proteina E6 dell'HPV18 interagisce direttamente con la tirosina chinasi 2 non recettoriale (TYK2), determinando una riduzione della fosforilazione indotta dall'IFN- α nelle proteine TYK2 e STAT2 (Signal Transducer and Activator of Transcription 2). TYK2 è un membro della famiglia JAK ed è importante per la trasduzione del segnale in seguito al legame del recettore con varie citochine, tra cui IL-6, IL-12 e IFN di tipo I. Il fattore di trascrizione regolatore dell'IFN, IRF3, viene legato e inibito selettivamente dalla proteina E6 dell'HPV16, mentre le proteine E6 dell'HPV6, dell'HPV11 e dell'HPV18 si legano debolmente all'IRF3. L'IRF3 svolge un ruolo centrale nell'induzione della risposta immunitaria innata contro le infezioni virali. L'interazione di HPV16 E6 con IRF3 ne reprime significativamente l'attività sulla trascrizione dei geni bersaglio e sulla produzione di IFN- β .

La segnalazione dell'IFN è ulteriormente repressa dall'HPV16 E7 poiché si lega anche all'IRF9, un altro fattore regolatore dell'IFN. La segnalazione dell'IFN è al centro delle risposte immunitarie innate antivirali e sembra essere fortemente bersagliata dalle oncoproteine E6 ed E7 dell'HPV. **L'elusione della segnalazione dell'IFN mediata dalle interazioni tra HPV E6 ed E7 e le proteine dell'ospite potrebbe essere fondamentale per la persistenza dell'HPV.**

I meccanismi di degradazione delle proteine dell'ospite da parte delle oncoproteine E6 ed E7 dell'HPV sono ben noti. Gli HPV ad alto rischio aumentano l'espressione della proteina cellulare ubiquitina carbossi-terminale idrolasi L1 (UCHL1) nei cheratinociti con conseguente diminuzione della formazione del complesso TRAF3-TBK1 e della fosforilazione di IRF3. UCHL1 media anche la degradazione del modulatore essenziale di NF- κ B, NEMO, e sopprime la fosforilazione di p65 e la segnalazione di NF- κ B. L'HPV16 E6 induce anche la degradazione della pro-IL-1 β in modo proteasoma-dipendente. Poiché la citochina proinfiammatoria IL-1 β svolge un ruolo importante nella difesa antivirale, questi risultati suggeriscono che l'HPV ad alto rischio sopprime la risposta proinfiammatoria inducendo la degradazione proteasoma-mediata delle citochine intracellulari. Numerosi studi hanno dimostrato che il polimorfismo nel cluster genico IL-1 β è strettamente legato al rischio di cancro della cervice uterina (CxCa) e dei tumori del distretto testa e collo. In particolare, le donne con genotipi contenenti l'allele T di IL-1 β mostrano un rischio maggiore di CxCa. Tutto ciò è a sostegno che IL-1 β possa svolgere un duplice ruolo nell'inibire l'infezione da HPV attraverso la sua funzione antivirale nelle fasi iniziali della malattia, ma nel facilitare la progressione del cancro attraverso l'infiammazione cronica nelle fasi avanzate.

La presentazione di antigeni degli epitopi virali da parte delle molecole MHC-I è fondamentale per innescare risposte immunitarie cellulo-mediate che eliminano le cellule infette dal virus.

Per sfuggire al riconoscimento da parte dell'ospite HPV, così come altri virus, mette in atto dei meccanismi, i quali sono mediati principalmente dalla proteina E5. Questa proteina virale va ad interagire fisicamente con la catena pesante della molecola MHC-1 portando ad una sua sottoregolazione sulla superficie cellulare delle cellule dell'ospite poiché essa viene sequestrata nel reticolo endoplasmatico e nell'apparato di Golgi. Ciò ha anche una ripercussione in termini di efficacia di risposta delle cellule T CD8+.

La proteina capsidica minore L2 dell'HPV contribuisce all'evasione della risposta immunitaria innata alterando il traffico intracellulare delle particelle virali nelle cellule dendritiche e nelle cellule di Langerhans, principali cellule presentanti l'antigene dell'epidermide. Le cellule di Langerhans internalizzano efficacemente particelle simil-virali costituite dalla sola proteina L1, attivandosi e inducendo la produzione di citochine proinfiammatorie, l'espressione di molecole costimolatorie e l'attivazione di linfociti T citotossici. Al contrario, le particelle contenenti sia

L1 sia L2 non inducono un'adeguata maturazione delle cellule di Langerhans né un'efficiente presentazione dell'antigene virale.

Nel caso di HPV16, L2 favorisce l'ingresso delle particelle mediante l'interazione con il complesso dell'annessina A2 e della proteina S100A10, verosimilmente contribuendo a deviare il traffico intracellulare del virus e a impedire l'attivazione immunitaria. Inoltre, la proteina IFITM1, normalmente indotta dagli interferoni e coinvolta nella restrizione di diversi virus, può ritardare la degradazione del capsido e aumentare l'ingresso delle particelle di HPV16 nei cheratinociti; ciò suggerisce che l'HPV sia in grado non solo di eludere alcune difese antivirali indotte dall'interferone, ma anche di sfruttarne selettivamente alcuni componenti per favorire l'infezione. [5]

EPIDEMIOLOGIA

IN ITALIA

L'infezione da Hpv è estremamente frequente nella popolazione: si stima, infatti, che fino all'80% delle donne sessualmente attive si infetti nel corso della propria vita con un virus HPV di qualunque tipo, e che oltre il 50% si infetti con un tipo ad alto rischio oncogeno.

Gli ultimi dati disponibili, raccolti con una revisione sistematica pubblicata nel 2012, rivelano una prevalenza dell'8% di HPV oncogeni nella popolazione generale italiana, senza particolari differenze tra Nord, Sud e Centro Italia. [6][7]

Il dato di prevalenza è confermato anche da ricerche recenti, come quella condotta nell'Italia meridionale attraverso uno studio osservazionale cross-sectional su giovani studenti di età compresa tra 18 e 30 anni. Lo studio ha individuato 1002 partecipanti idonei nel periodo compreso tra il 2022 e il 2023. In questo caso, sono stati somministrati questionari e raccolti campioni biologici di urina e saliva, al fine di determinare la prevalenza dei diversi genotipi di HPV.

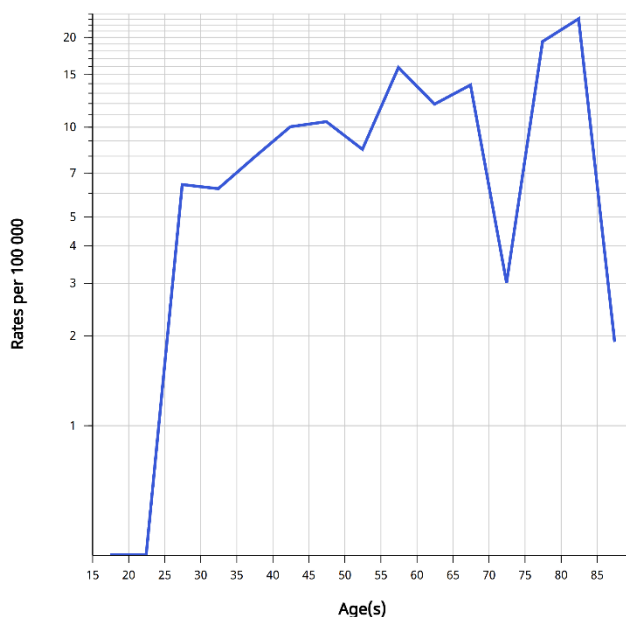
Tra i 1002 partecipanti, 81 (8,1%) sono risultati positivi al DNA dell'HPV. Il genotipo a basso rischio più comune è risultato essere HPV 42 (2,2%), seguito da HPV 43 (0,8%) e HPV 40 (0,5%). Per quanto riguarda i genotipi ad alto rischio, HPV 51 è risultato il più frequente

(1,5%), seguito da HPV 66 (1%) e HPV 68 (1%). Nessun partecipante è risultato infetto dai genotipi HPV 18, 33 e 45. [8]

Facendo riferimento all'età della popolazione si può notare come la prevalenza di genotipi oncogeni sia maggiore nelle donne più giovani con un picco al di sotto dei 25 anni. A seguito di questo primo picco, la prevalenza tende a diminuire nella popolazione, per poi aumentare nuovamente intorno alla menopausa e post menopausa. [6] [7]

I dati del Global Cancer Observatory relativi all'Italia mostrano un andamento dell'incidenza del carcinoma della cervice uterina variabile in funzione dell'età, con una prima fase di incremento nelle età adulte e una successiva nuova risalita nelle fasce di età più avanzate. L'andamento osservato alle età più avanzate deve tuttavia essere interpretato con cautela e non consente, di per sé, di attribuire la seconda risalita a specifici meccanismi biologici o di screening. [9]

Rates per 100 000, incidence, females, age [15-85+], in 2017
Cervix uteri
Italy*



* Subnational data
Cancer Over time | IARC - <https://gco.iarc.who.int/overtime>
Data version : Version 2.2
© All Rights Reserved 2026



Figura 3

La prevalenza dell'HPV risulta essere di maggiore entità nelle donne con anomalie citologiche (34-68%), prevalenza che aumenta proporzionalmente alla gravità delle lesioni, fino a superare il 90% in caso di tumori invasivi del collo dell'utero.

Il tipo più frequente è l'HPV 16: la sua prevalenza nella popolazione sana risulta di circa il 5%, mentre la prevalenza di HPV 18 è più bassa, con un valore medio di poco superiore all'1%.

La media nazionale di positività all'HPV 16 è del 35% per le displasie più lievi (Neoplasia intraepiteliale cervicale di basso grado o Cin1), 64% per le displasie più gravi (Cin2/3) e 68% per i carcinomi invasivi. Invece la proporzione di HPV 18 è 6% per le Cin1, 7% per le Cin2/3 e 11% per i carcinomi invasivi. [6] [7]

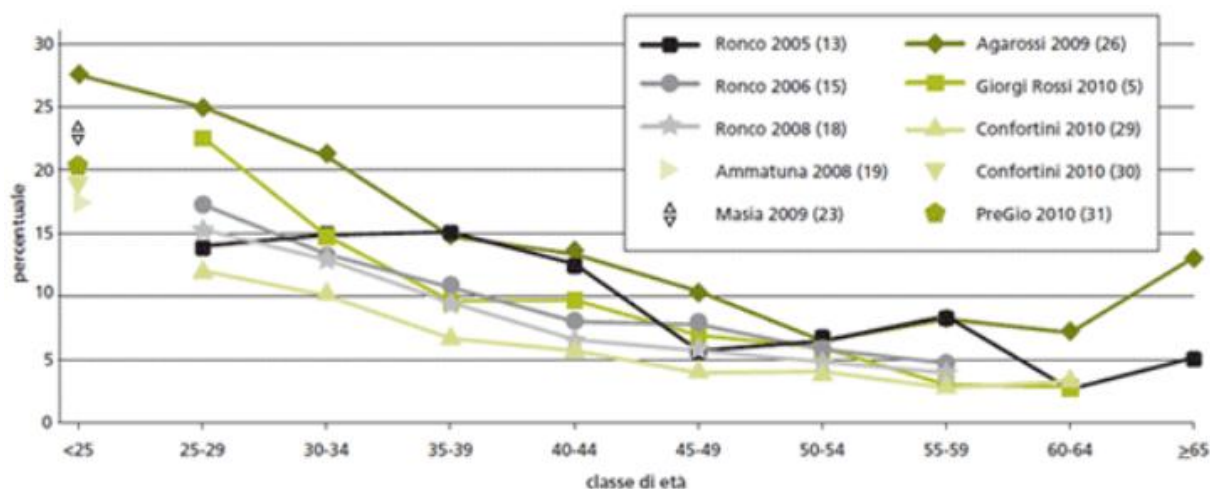


Figura 1. Prevalenza HPV alto rischio per classe di età nella popolazione generale in Italia. Gli studi di Ammatuna (2008), Masia (2009), Confortini (2010), PreGio (2010) hanno indagato solo donne giovani.

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 4; Fonte: [4]

Sede Tumorale	Nuovi casi (v.a.)*	Tasso standardizzato per 100.000	Frazione attribuibile all'HPV (%)	Morti nell'anno	Prevalenza a 1 anno	Prevalenza a 5 anni
Ano	1.531	1,0	88	426	1.295	4.738
Cervice uterina	2.479	5,0	100	1.156	2.154	8.802
Orofaringe	1.532	1,2	31	821	1.283	4.747
Pene	711	0,8	50	162	609	2.270
Vagina	280	0,3	70	122	215	688
Vulva	1.728	1,6	43	684	1.440	5.148

Figura 5; Fonte: International Agency for Research on Cancer – World Health Organization; Tumori HPV correlati in Italia. [10]

Il carcinoma squamoso dell'ano (SCAC) rappresenta una neoplasia rara, che costituisce circa il 3% di tutti i tumori del tratto digerente. Nonostante la relativa bassa incidenza, l'andamento epidemiologico mostra un incremento costante negli ultimi decenni, con una crescita del tasso annuo dell'incidenza e della mortalità intorno al 2–3%. Circa il 90% dei casi di SCAC è attribuibile all'infezione da papillomavirus umano (HPV), in particolare al genotipo 16, che rappresenta il principale agente oncogeno. Il picco di incidenza si osserva nella quinta–sesta decade di vita, ma l'età media alla diagnosi tende a essere più bassa nei pazienti HIV-positivi.

Per quanto riguarda i carcinomi dell'orofaringe HPV correlati, in Europa nel 2022 ne sono stati diagnosticati circa 29.800 nuovi casi, con un tasso di incidenza standardizzato per età pari a 2,2 casi per 100.000 abitanti. Nello stesso anno, si stimano circa 13.027 decessi attribuibili a questa neoplasia. Circa il 42–45% dei carcinomi squamosi dell'orofaringe è HPV-positivo, con valori che possono variare sensibilmente tra le diverse aree geografiche con una prevalenza maggiore nei giovani uomini, spesso non fumatori e con uno stile di vita sessualmente attivo. Il picco d'incidenza si verifica tra i 45 e i 60 anni, con una predominanza maschile marcata (rapporto maschi: femmine superiore a 3:1). L'incidenza sta aumentando negli ultimi decenni, dal 1988 al 2004 del 225% nei Paesi ad alto reddito. Anche in Italia c'è un aumento marcato e costante negli ultimi due decenni. Nel nord-est dell'Italia, la prevalenza di OPSCC causati dal HPV è aumentata dal 12% nel periodo 2000-2006 al 50% nel periodo 2019-2022. A livello nazionale sono state osservate tendenze simili, con una percentuale di casi di OPSCC causati dall'HPV in aumento dal 40,3% nel periodo 2010-2014 al 53,7% nel periodo 2015-2019. Questo

fenomeno è attribuito ai cambiamenti nei comportamenti sessuali, inclusa una maggiore frequenza di sesso orale e un numero più elevato di partner sessuali nel corso della vita. Tuttavia, la prevalenza può variare notevolmente tra le diverse Regioni: ad esempio, in Sardegna la percentuale di OPSCC legati ad HPV è circa il 14%. La prevalenza complessiva dell'infezione orale da HPV è elevata tra gli uomini che hanno avuto un numero elevato (>16) di partner sessuali orali nel corso della vita (29,8%). L'HPV16 rimane il genotipo predominante e l'OPSCC causato dal HPV è ora riconosciuto come un problema di salute pubblica significativo, rispecchiando le tendenze osservate in altri Paesi ad alto reddito.

Infine, i tumori ginecologici HPV correlati, oltre al cancro alla cervice uterina, sono rappresentati dal carcinoma della vulva e della vagina. Il tumore maligno della vulva è una neoplasia ginecologica rara, rappresentando circa il 5% di tutti i tumori maligni dell'apparato genitale femminile. La forma HPV-correlata interessa soprattutto donne giovani, è associata ad infezione persistente da HPV ad alto rischio (soprattutto tipo 16) ed evolve da lesioni precancerose classificate come VIN (vulvar intraepithelial neoplasia) di tipo classico o usuale.

Il carcinoma primitivo della vagina è raro, infatti, più del 70% delle neoplasie vaginali risultano essere secondarie ad estensione locale oppure metastasi da tumori ginecologici ed extraginecologici. L'incidenza del carcinoma vaginale invasivo o in situ è di circa 1 su 100.000 donne. Il papillomavirus umano (HPV), in particolare i sierotipi 16 e 18, è implicato in oltre il 50% dei casi di carcinoma vaginale. [11] [12] [13] [14]

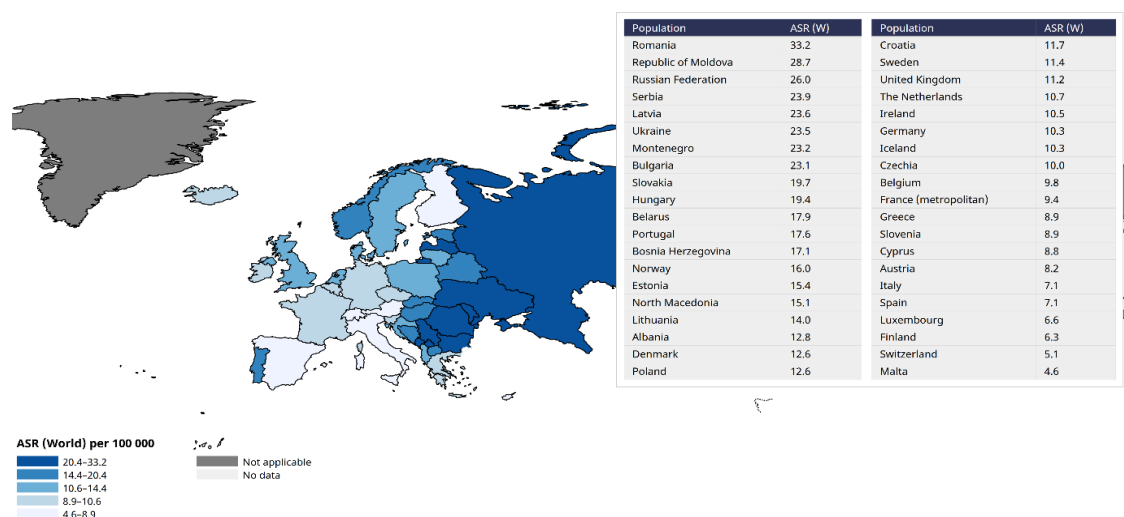
IN EUROPA

I dati di prevalenza dell'infezione da HPV nella popolazione generale europea derivano da un articolo pubblicato nel 2009 il quale rileva una importante variabilità tra i vari Stati europei, con un tasso di prevalenza di genotipi ad alto rischio che va dal 3% in paesi come Spagna e Grecia, fino al 15% in Danimarca, Regno Unito, Francia, Irlanda e Belgio.

Questa prevalenza è stata calcolata sulla popolazione generale senza escludere le donne con anomalie citologiche, assumendo che rappresentino una piccola proporzione di tutte le donne. Va tenuto presente che la variabilità tra studi è influenzata, oltre che dalla popolazione reclutata nei vari studi, anche dal metodo utilizzato per rilevare il Dna virale. [7][15]

Dati più recenti di incidenza del cancro della cervice uterina in Europa, analizzabili da Cancer Today (WHO), permettono di avere una visione al 2024. [9]

Age-Standardized Rate (World) per 100 000, Incidence, Both sexes, age [15-69], in 2024
Cervix uteri



All rights reserved. The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization / International Agency for Research on Cancer concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate borderlines for which there may not yet be full agreement.

Cancer TODAY | IARC
<https://gco.iarc.who.int/today>
Data version: GLOBOCAN 2024 - 08.07.2026
© All Rights Reserved 2026

International Agency
for Research on Cancer
World Health
Organization

Figura 6

NEL MONDO

EpiCentro riporta dati mondiali raccolti da una metanalisi in cui è stata stimata una prevalenza dell'HPV in donne con citologia normale pari al 10,4% con una prevalenza maggiore nei Paesi meno sviluppati quali Africa con un 22%, America Centrale e Messico con un 20%, America del Nord 11%, Europa ed Asia con un 8%. Anche in questo caso la prevalenza dell'HPV varia con l'età: come mostra la figura sottostante, in donne con citologia normale, la prevalenza è maggiore nelle donne con meno di 25 anni (in media 16,9%); oltre questa età la prevalenza diminuisce. Un secondo picco nella fascia di età 35-44 o 45-54 è stato rilevato in tutti i continenti eccetto che in Asia in cui il tasso di prevalenza diminuisce progressivamente con l'età. [7][16]

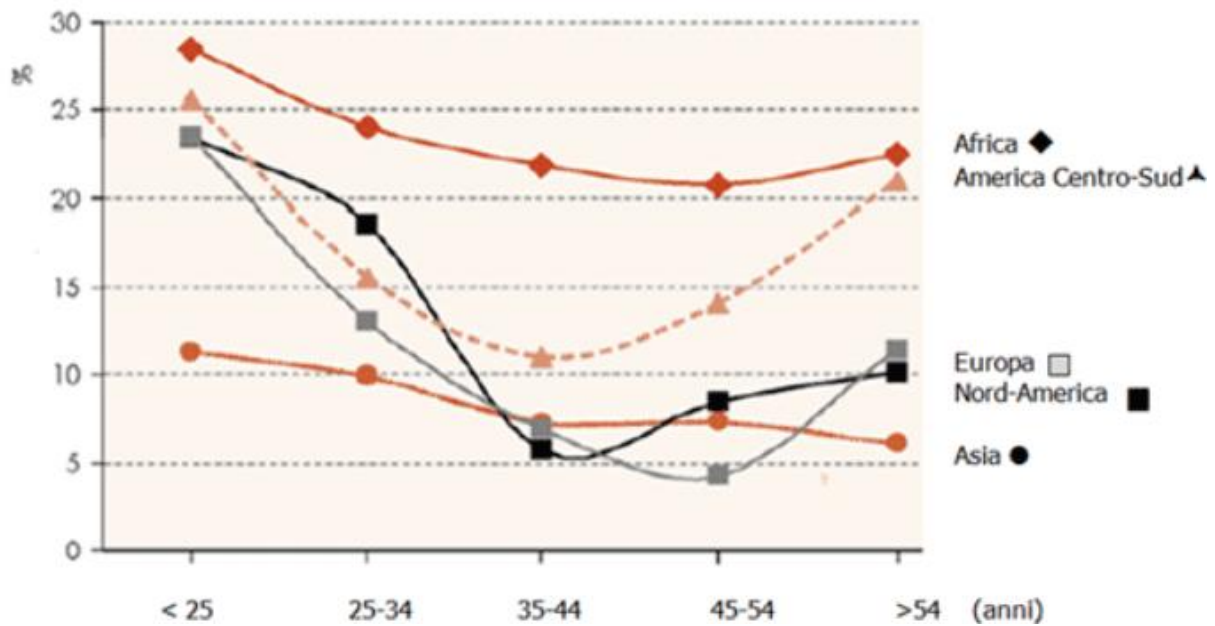


Figura 7; Fonte: [17]

Questo secondo picco, rilevato anche in studi epidemiologici italiani, durante il periodo menopausale non è chiaro a cosa possa essere dovuto anche se sono tre le possibili spiegazioni:

- l'acquisizione di nuove infezioni da Hpv dovute a modifiche dello stile di vita in queste fasce di età;
- la riattivazione di infezioni latenti a seguito dell'invecchiamento del sistema immunitario;
- un effetto di coorte.

Tra queste possibili ipotesi la più accreditata è quella a favore delle modifiche dello stile di vita.

La prevalenza dell'infezione da HPV è maggiore in donne con anomalie citologiche ed è più elevata nei casi di cervicocarcinoma e nelle Hsil (lesioni di alto grado delle cellule intraepiteliali squamose) rispetto alle Lsil (lesioni di basso grado delle cellule intraepiteliali squamose) per cui si registra l'87%, l'85% e il 71% rispettivamente.

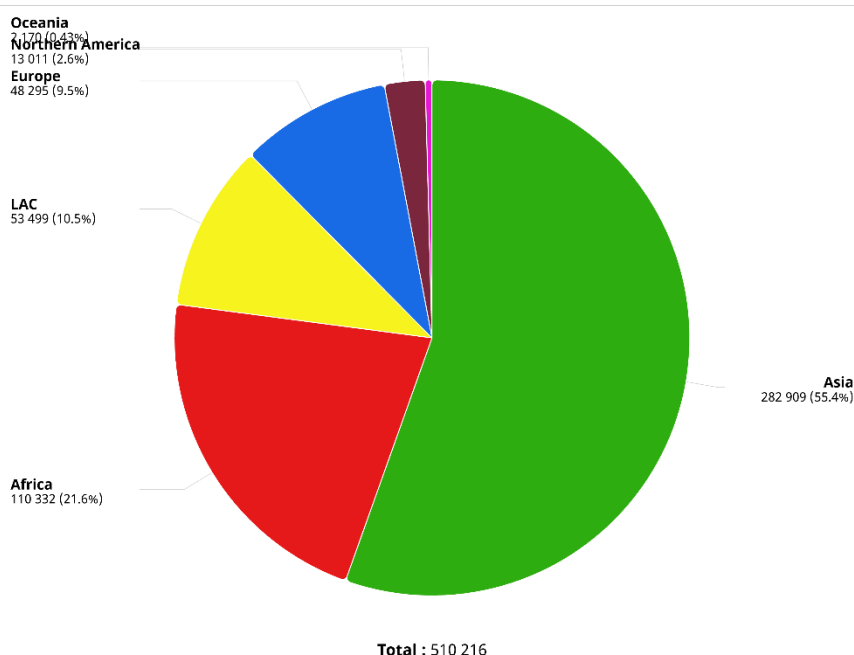
Anche il contributo di HPV 16 e HPV 18 diminuisce dal 70% nei cervicocarcinomi, al 52% nelle Hsil, 33% nelle Lsil e 32% delle donne con infezione da HPV ma senza anomalie citologiche.

I tipi di HPV 16 e 18 rappresentano i tipi più frequenti rilevati nel cervicocarcinoma in tutti i continenti. [7] [16] [18]

Per quanto riguarda l'incidenza su scala globale del cancro alla cervice, possiamo concludere inoltre che i dati maggiori si riferiscono ad Asia ed Africa. Circa il 60% dei casi di cancro di cervice diagnostica al mondo provengono dall'Asia, seguiti dal 21% circa dall'Africa. [9]

Absolute numbers, Incidence, Both sexes, age [15-69], in 2024

Cervix uteri
Continents



Cancer TODAY | IARC - <https://gco.iarc.who.int/today>
Data version : GLOBOCAN 2024
© All Rights Reserved 2026



Figura 8[9]

TRASMISSIONE DEL VIRUS

L'infezione genitale da Papilloma virus umano risulta essere una delle più frequenti malattie sessualmente trasmesse e si diffonde attraverso il *rapporto sessuale* vaginale, anale, orale. I microtraumi di parete che avvengono durante i rapporti sessuali ne favoriscono la penetrazione nell'epitelio. Anche la trasmissione attraverso *contatti genitali non penetrativi* è possibile, pertanto l'uso del preservativo, sebbene riduca il rischio di infezione, non lo elimina totalmente, dal momento che il virus può infettare anche la cute non protetta dal profilattico. [19]

È ammesso che la trasmissione possa avvenire anche con un contatto fisico, se ci sono cellule virali attive e se sono presenti lacerazioni, tagli o abrasioni nella pelle e/o mucose; infatti, un'altra via di trasmissione è rappresentata dal contatto pelle/pelle o pelle/mucosa. Generalmente, le infezioni più pericolose delle vie respiratorie o del cavo orale si trasmettono attraverso il sesso orale, attraverso un contatto tra mucose orali e genitali. Sebbene la trasmissione sessuale rappresenti la principale modalità di acquisizione dell'HPV, sono state descritte possibili modalità di trasmissione orizzontale non sessuale, inclusa la trasmissione indiretta attraverso fomite. L'HPV DNA è stato rilevato su diverse superfici ambientali e dispositivi, ma il ruolo epidemiologico di tali reperti nella trasmissione dell'infezione nell'uomo rimane incerto. [20] [21] [22]

Altre due forme di trasmissione sono quelle di *auto inoculazione*, in cui il virus dell'HPV viene trasferito dai genitali ad altre sedi come, ad esempio, le mani e viceversa, e quella *verticale*, ovvero dalla madre al feto, la quale è stata ipotizzata in seguito al rilevamento di HPV in soggetti vergini, neonati e bambini.

La trasmissione verticale può essere suddivisa in tre categorie in base al momento presunto della trasmissione dell'HPV: *trasmissione periconcezionale* (periodo intorno alla fecondazione), *prenatale* (durante la gravidanza) e *perinatale* (durante il parto e immediatamente dopo).

Per quanto riguarda la trasmissione periconcezionale essa potrebbe avvenire attraverso gameti infetti, in particolare mediante gli spermatozoi. Il DNA virale è stato infatti identificato sia nel plasma seminale sia negli spermatozoi di uomini asintomatici, con una prevalenza riportata variabile tra l'8% e il 64%; inoltre, HPV16 è risultato trascrizionalmente attivo negli spermatozoi e il DNA dell'HPV è stato rilevato anche in biopsie del dotto deferente.

Nel tratto genitale femminile, il DNA virale è stato identificato fino all'endometrio e alle ovaie, sebbene il significato biologico e clinico di tali riscontri rimanga incerto. Non sono invece disponibili studi che documentino la presenza dell'HPV negli ovociti. Pertanto, non può essere esclusa, almeno sul piano teorico, una trasmissione del virus al concepimento o nelle primissime fasi dello sviluppo embrionale.

Esistono evidenze che suggeriscono una possibile trasmissione intrauterina dell'HPV, poiché alcune lesioni HPV-correlate possono essere riscontrate già alla nascita e il DNA virale è stato

rilevato nel liquido amniotico, nella placenta e nel sangue del cordone ombelicale. Tuttavia, tali osservazioni devono essere interpretate con cautela, poiché non è possibile escludere una contaminazione ospedaliera. Il parto cesareo, infatti, non elimina completamente il rischio di rilevamento dell'HPV nel neonato. Sebbene alcuni virus possano raggiungere il feto per via ematogena durante una fase di viremia, questo meccanismo non è stato dimostrato per l'HPV, per il quale la trasmissione transplacentare e il suo effettivo significato clinico rimangono ancora incerti.

Altre possibilità di trasmissione intrauterina dell'HPV potrebbero derivare da un'infezione ascendente da HPV dal tratto genitale materno attraverso microlesioni nelle membrane fetali o con il sangue attraverso la placenta.

Infine, si ritiene che la trasmissione verticale derivi principalmente da uno stretto contatto del feto con le cellule cervicali e vaginali infette della madre durante il parto. La conferma dell'acquisizione del virus dalla madre è stata ottenuta da diversi studi mediante il rilevamento del DNA di HPV ad alto rischio in campioni cervicali della madre prima del parto e in aspirati nasofaringei o tamponi genitali del neonato. [23]

FATTORI DI RISCHIO

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

L'associazione tra età adulta e rischio di infezione non mostra un andamento lineare o chiaramente definito nelle diverse fasce di età. Tuttavia, confrontando i soggetti di età minore o uguale a 50 anni con quelli di età superiore a 50 anni, il rischio di infezione risulta maggiore nella popolazione più anziana. Sicuramente la popolazione giovanile risulta essere quella più colpita in associazione ad un inizio dell'attività sessuale precoce. L'orientamento lesbico (rispetto a quello eterosessuale femminile) è risultato associato a minori probabilità di infezione da HPV, mentre l'orientamento MSM o uomini che hanno rapporti sessuali sia con uomini che con donne ha mostrato un rischio maggiore (rispetto a quello eterosessuale maschile). L'uso costante del preservativo (rispetto al non utilizzo del preservativo) è risultato associato a una

significativa riduzione delle probabilità di infezione da HPV. Tuttavia, gli altri metodi contraccettivi sembrano essere associati ad una minore protezione.

Precedenti aborti ed interruzioni di gravidanza sembrano essere associati a un rischio maggiore di infezione da HPV. Anche la presenza attuale o in anamnesi di altre IST e una storia di precedenti malattie correlate all'HPV (lesioni cervicali, risultati anomali del Paptest, verruche genitali/anal) sono risultate associate a un aumento del rischio/delle probabilità di infezione da HPV. [24]

Seppur più rari i difetti delle cellule Natural Killer del sistema immunitario possono rendere più suscettibili i soggetti e far sviluppare loro l'infezione da parte di HPV ed il successivo sviluppo di neoplasie ad esso correlate. [25]

L'associazione tra fumo di tabacco e infezione da HPV risulta essere maggiormente solida rispetto a quella osservata per l'età: i soggetti fumatori mostrano infatti una maggiore probabilità di acquisire o mantenere l'infezione virale.

Gli indicatori di maggiore esposizione sessuale sono associati ad un aumento del rischio di infezione da HPV. Tra questi rientrano un'età precoce al primo rapporto sessuale, pratiche anali ed orali, la promiscuità sessuale, la prostituzione, il sex work. Tali associazioni riflettono verosimilmente una maggiore probabilità di entrare in contatto con il virus attraverso rapporti sessuali con partner infetti; pertanto, non costituiscono necessariamente fattori causali indipendenti, ma rappresentano soprattutto indicatori dell'entità dell'esposizione all'HPV.

Non è stata dimostrata una chiara associazione con l'infezione da HPV con etnia, livello di istruzione, stato occupazionale, circoncisione, parità, problemi dentali e lo stato civile/relazionale. [24]

MALATTIE ASSOCIATE AD HPV

L'infezione da HPV rappresenta una delle più comuni infezioni sessualmente trasmesse e comprende un ampio spettro di manifestazioni cliniche, determinate principalmente dal genotipo virale e dal sito di infezione. Sebbene alcuni genotipi di HPV siano strettamente associati allo sviluppo di lesioni precancerose e neoplasie, in particolare a livello della cervice

uterina, numerosi tipi virali sono responsabili di manifestazioni cliniche benigne, sia cutanee che mucose.

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

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 risultano “benigne”, a differenza dei genotipi ad alto rischio che risultano maggiormente associati a manifestazioni maligne come i carcinomi.

Le manifestazioni cliniche dipendono non soltanto dal genotipo virale, ma anche dalla sede dell’infezione, dalla persistenza dell’HPV, dall’età, dall’attività sessuale, dall’esposizione ad altri fattori di rischio e dallo stato immunitario dell’ospite. [26]

MANIFESTAZIONI BENIGNE

Tra le forme benigne più frequenti, le verruche cutanee e le verruche anogenitali, note come **condilomi acuminati**, rappresentano le principali manifestazioni di infezione benigna da HPV. Le verruche cutanee sono delle piccole escrescenze cutanee della pelle, che solitamente si risolvono in maniera spontanea. Tuttavia, possono crescere, causare fastidio o imbarazzo ai pazienti e persistere per mesi o anni, aumentando il rischio di trasmissione virale tra gli individui.

Vengono classificate in base:

- all'**aspetto della lesione**, verruca piatta o filiforme;
- alla **localizzazione**, palmoplantare, periungueale o genitale;
- al **gruppo di individui a cui vengono maggiormente associate**, ad esempio a causa di esposizione professionale, come nel caso della così detta verruca del macellaio.

Parlando di verruche comuni, vengono prese in considerazione tre entità: la verruca comune propriamente detta, la verruca piatta e la verruca palmoplantare.

Le verruche comuni propriamente dette (common warts, CmW) sono lesioni cutanee benigne indotte prevalentemente da HPV 2, 4, 7, 26, 27, 28, 29 e 57. Clinicamente si possono manifestare come papule o noduli rilevati, singoli o multipli, di colore variabile dal color carne al giallastro e caratterizzati da una superficie ipercheratosica e ruvida. Possono comparire in qualsiasi sede, sebbene interessino più frequentemente le aree esposte e soggette a traumi, quali dorso delle mani, dita, ginocchia e gomiti; talvolta possono confluire formando placche di maggiori dimensioni. Un reperto caratteristico è rappresentato dai puntini neri superficiali, corrispondenti a emorragie epidermiche o a capillari dilatati localizzati nelle papille dermiche. Generalmente asintomatiche, le verruche comuni, come accennato prima, presentano un decorso variabile: possono persistere per mesi o anni, aumentare rapidamente di numero oppure regredire spontaneamente.

La verruca del macellaio, rara e associata soprattutto a HPV 7, interessa prevalentemente le mani degli addetti alla lavorazione di carne e pesce e presenta tipicamente un aspetto verrucoso “a cavolfiore”; macerazione e microtraumi rappresentano importanti fattori predisponenti.

Alla dermatoscopia, le verruche comuni mostrano papille raggruppate contenenti vasi puntiformi o ad anello e strutture emorragiche sotto forma di punti e linee, spesso circondate da un alone biancastro. La diagnosi differenziale comprende cheratosi seborroica, lichen planus, prurigo nodulare e lesioni neoplastiche, in particolare il carcinoma a cellule squamose.

La verruca filiforme costituisce una variante morfologica, più frequente a livello della barba, del naso e della regione perioculare, dove si presenta come una proiezione cheratosica sottile, orientata perpendicolarmente o obliquamente rispetto alla superficie cutanea.

Le verruche piane sono lesioni cutanee benigne caratterizzate da papule appiattite, eritematose, color carne o giallastro, con superficie liscia e uniforme e dimensioni generalmente di pochi millimetri. Tendono a comparire in forma multipla e a confluire tra loro; il **fenomeno di Koebner**, ovvero la comparsa di nuove lesioni in seguito a microtraumi, è relativamente frequente. Interessano soprattutto il volto e il dorso delle mani e si osservano prevalentemente in bambini e adolescenti, motivo per cui sono anche definite verruche piane giovanili, nonché nei soggetti immunocompromessi, inclusi i pazienti con infezione da HIV o sottoposti a

trapianto d'organo solido. I genotipi HPV più frequentemente associati sono HPV 3, 10, 27, 28, 29 e 41. Alla dermatoscopia si osservano piccoli vasi puntiformi distribuiti su uno sfondo giallastro privo di strutture. La diagnosi differenziale comprende principalmente la cheratosi seborroica piana del volto e il mollusco contagioso, quest'ultimo distinguibile per la caratteristica ombelicatura centrale.

Le verruche palmoplantari (palmoplantar warts, PPW) sono lesioni ipercheratosiche che interessano prevalentemente bambini e adolescenti. Nelle aree sottoposte a pressione presentano spesso una crescita endofitica, con possibili punti emorragici, e possono essere superficiali o profonde; la localizzazione in zone di carico è frequentemente associata a dolore. La trasmissione delle verruche plantari avviene principalmente per contatto diretto con il virus, sebbene sia stata ipotizzata anche una trasmissione indiretta attraverso superfici o oggetti contaminati, come piscine, bagni condivisi, calzature, calze, asciugamani e attrezzature sportive. L'iperidrosi plantare sembra inoltre favorire l'infezione.

La verruca mirmecia, associata soprattutto a HPV 1, è una variante profonda, generalmente singola o multipla, caratterizzata da superficie ruvida, anello ipercheratosico e aspetto infiammatorio e doloroso; la porzione visibile rappresenta solo una parte della lesione, che si estende prevalentemente negli strati profondi.

Le verruche a mosaico, causate principalmente da HPV 2, sono invece lesioni plantari multiple e superficiali che confluiscono formando ampie placche cheratosiche, generalmente meno profonde e spesso asintomatiche.

Per quanto riguarda le manifestazioni a livello delle mucose, nella maggior parte dei casi, l'infezione da HPV è asintomatica e non determina manifestazioni cliniche evidenti. Le verruche anogenitali sono presenti in circa l'1–2% della popolazione, mentre nel 2–5% delle donne l'infezione può causare alterazioni citologiche rilevabili al Pap test.

Le lesioni associate agli HPV a basso rischio oncogeno (LR-HPV) corrispondono generalmente a lesioni intraepiteliali squamose di basso grado (LSIL), correlate istologicamente a displasia lieve o neoplasia intraepiteliale cervicale di grado 1 (CIN 1). Gli HPV ad alto rischio oncogeno (HR-HPV) sono invece principalmente associati a lesioni intraepiteliali squamose di alto grado (HSIL), corrispondenti a displasia moderata (CIN 2), displasia grave o carcinoma in situ (CIN 3). L'infezione può interessare anche altri epiteli anogenitali, determinando neoplasie

intraepiteliali vaginali (VAIN), peniene (PIN), anali (AIN) e vulvari (VIN). Le lesioni vulvari HPV-correlate sono attualmente definite HSIL vulvari, mentre le neoplasie intraepiteliali vulvari differenziate (dVIN) sono associate ad altre condizioni precancerose e non all'infezione da HPV. Le lesioni piatte caratterizzate da atipia delle cellule basali e coilocitosi vengono classificate come LSIL.

Le **verruche genitali**, o condilomi acuminati, rappresentano la manifestazione clinica più frequente dell'infezione da HPV a livello anogenitale e sono associate principalmente ai genotipi a basso rischio oncogeno HPV 6 e 11. Sebbene meno comune, è possibile la presenza concomitante di genotipi ad alto rischio, tra cui HPV 16 e 18. Le lesioni possono avere dimensioni variabili, da pochi millimetri a diversi centimetri, e manifestarsi come papule o placche, spesso con superficie vegetante e aspetto "a cavolfiore". Il colore può essere simile a quello della cute, rosato o bruno. Oltre alla regione anogenitale, possono interessare le pieghe inguinali e sovrapubiche e, in caso di trasmissione orogenitale, la mucosa orale. Generalmente sono asintomatiche; dolore, prurito e sanguinamento si osservano raramente. La diagnosi è spesso clinica, ma è necessario escludere condizioni quali lichen planus, cheratosi seborroica, mollusco contagioso, papule perlacee del pene, acrocordoni e condilomi piani sifilitici, oltre a eventuali lesioni neoplastiche. La dermatoscopia può evidenziare un pattern a mosaico, caratterizzato da una rete biancastra con vasi glomerulari o punti vascolari raggruppati centralmente; le lesioni rilevate possono presentare un aspetto digitiforme. In presenza di caratteristiche atipiche, pigmentazione o sospetto di malignità, può essere indicata l'esecuzione di una biopsia.

Oltre alle manifestazioni cutanee e anogenitali, l'infezione da Papillomavirus può essere responsabile di ulteriori condizioni cliniche benigne, caratterizzate da diversa sede e quadro clinico, come le infezioni della cavità orale, e la papillomatosi respiratoria ricorrente (RRP).

La maggior parte delle **infezioni da HPV della cavità orale** è subclinica, mentre le lesioni clinicamente evidenti presentano un'incidenza stimata intorno al 3%. Le principali manifestazioni orali comprendono verruche comuni, condilomi acuminati, papilloma squamoso e iperplasia epiteliale focale (FEH), o malattia di Heck. Le verruche comuni della mucosa orale, associate soprattutto a HPV 2 e 4, sono rare e probabilmente dovute ad autoinoculazione, in particolare nei bambini; si presentano generalmente come lesioni singole, esofitiche, rosate o biancastre, localizzate soprattutto a livello delle labbra e del palato. Il papilloma squamoso, più

frequente negli adulti e associato principalmente a HPV 6 e 11, interessa prevalentemente palato e lingua e si manifesta come una piccola lesione esofitica, digitiforme o con aspetto “a cavolfiore”, generalmente di dimensioni inferiori a 5 mm. La diagnosi differenziale comprende, tra le altre condizioni: cistifellea di Warthin, condiloma acuminato, xantoma verrucoso e carcinoma a cellule squamose; pertanto, l’esame bioptico con valutazione istopatologica è spesso necessario.

I condilomi acuminati orali sono meno comuni e possono associarsi o meno a lesioni anogenitali; la trasmissione avviene prevalentemente per via orogenitale, sebbene sia possibile anche il contagio indiretto. Si presentano generalmente come lesioni multiple, sessili, biancastre o rosate, localizzate soprattutto sul labbro superiore o sulla lingua. È quindi importante raccogliere un’anamnesi completa ed esaminare anche le regioni genitali e perianali. La FEH, associata principalmente a HPV 13 e 32, è una condizione rara, generalmente asintomatica e più frequente nei bambini e nei giovani, sebbene possa manifestarsi anche negli anziani e nei soggetti immunodepressi, inclusi i pazienti con AIDS. È caratterizzata da lesioni multiple, papulose, piatte e sessili, di colore rosato o biancastro, localizzate soprattutto sulla mucosa labiale e geniena; più raramente può assumere un aspetto papillomatoso e coinvolgere lingua e gengive. Le lesioni tendono alla regressione spontanea. Nei bambini, la diagnosi differenziale deve includere alcune sindromi caratterizzate da lesioni mucocutanee multiple, quali neurofibromatosi di tipo 1, sindrome di Cowden e neoplasia endocrina multipla di tipo 2B.

La **papillomatosi respiratoria ricorrente (RRP)** è una rara patologia delle vie respiratorie potenzialmente grave, caratterizzata dalla formazione di papillomi con localizzazione preferenziale a livello della laringe e della trachea. La forma giovanile insorge entro i 20 anni e può essere difficilmente diagnosticata, poiché i sintomi possono simulare quelli di comuni patologie respiratorie dell’infanzia. Oltre il 90% dei casi è associato agli HPV 6 e 11; in età pediatrica, la trasmissione avviene presumibilmente soprattutto durante il passaggio attraverso il canale del parto, sebbene non possa essere escluso un possibile coinvolgimento transplacentare. Più raramente sono stati identificati anche genotipi ad alto rischio, quali HPV 16, 18, 31 e 33. Il decorso clinico è variabile e imprevedibile: nella maggior parte dei casi la malattia rimane benigna, ma raramente può evolvere verso una trasformazione maligna. La diagnosi si basa sull’esame istopatologico di campioni delle lesioni ottenuti mediante broncoscopia. Nei casi con interessamento diffuso dell’albero bronchiale, la diagnosi

differenziale comprende granulomatosi con poliangioite, policondrite recidivante, amiloidosi, neurofibromatosi, tubercolosi e sarcoidosi. [26]

MANIFESTAZIONI MALIGNHE

Nello spettro della patologia maligna correlata ad HPV ad alto rischio, in particolare i tipi 16 e 18, prendono posto le lesioni precancerose, displasie, che possono avere un'evoluzione a neoplasia invasiva della mucosa genitale, anale e del distretto testa-collo.

I tumori maligni HPV correlati più frequenti per sede anatomica sono: il carcinoma squamoso e l'adenocarcinoma della cervice uterina; il carcinoma squamoso del canale anale e del margine anale; il carcinoma squamoso dell'orofaringe, tonsilla palatina e base della lingua; il carcinoma squamoso HPV correlato vulvare, il carcinoma squamoso HPV correlato vaginale; il carcinoma squamoso HPV correlato del pene.

Le neoplasie HPV-correlate possono essere distinte in **HPV-dipendenti**, caratterizzate dalla presenza di un'infezione persistente da HPV ad alto rischio come principale fattore eziopatogenetico, e **HPV-indipendenti**, che insorgono attraverso meccanismi patogenetici differenti e non sono direttamente associati all'infezione da HPV.

Come detto in precedenza il **carcinoma squamoso dell'ano** (SCAC) rappresenta una neoplasia rara, che costituisce circa il 3% di tutti i tumori del tratto digerente. Circa il 90% dei casi di SCAC è attribuibile all'infezione da papillomavirus umano (HPV), in particolare al genotipo 16, che rappresenta il principale agente oncogeno. L'immunosoppressione costituisce un importante fattore predisponente: i pazienti con infezione da HIV presentano un rischio di carcinoma squamocellulare anale (SCAC) fino a 30 volte superiore rispetto alla popolazione generale, mentre un aumento della suscettibilità è osservato anche nei soggetti sottoposti a trapianto d'organo e a terapia immunosoppressiva cronica. Ulteriori fattori di rischio comprendono il sesso femminile, il fumo di sigaretta, i comportamenti sessuali ad alto rischio e la presenza di lesioni intraepiteliali anali (AIN), considerate potenziali precursori del carcinoma invasivo.

I sintomi più comuni del SCAC includono dolore anale, sanguinamento rettale, prurito, senso di corpo estraneo e tenesmo. Dal punto di vista clinico, la massa può presentarsi come nodulare, ulcerata o vegetante e può localizzarsi sia a livello del canale anale sia del margine anale. Nei casi più avanzati è frequente la comparsa di fistole, ulcere dolorose o stenosi anali. La diffusione

linfonodale locoregionale interessa principalmente i linfonodi inguinali, iliaci interni ed esterni e mesorettali, che possono essere palpabili già alla presentazione clinica. La diagnosi definitiva si ottiene esclusivamente mediante biopsia della lesione sospetta con conferma istologica. L'analisi morfologica permette di distinguere il carcinoma squamoso invasivo da altre neoplasie anali meno frequenti e dalle lesioni intraepiteliali ad alto grado (AIN). La prognosi del SCAC dipende fortemente dallo stadio al momento della diagnosi. Nei tumori localizzati trattati con chemio-radioterapia i tassi di controllo loco-regionale a 5 anni raggiungono il 70-80%; l'entità del coinvolgimento del locale – in particolare la presenza di coinvolgimento dei linfonodi locoregionali – influenza il tasso di guarigione dopo chemio-radio-terapia. La sopravvivenza mediana dei pazienti con malattia metastatica o inoperabile che avviano una chemioterapia di prima linea desumibile dai trial di riferimento è di circa 18 mesi.

Circa il 42–45% dei **carcinomi squamosi dell'orofaringe (OPSCC)** è associato all'infezione da HPV, sebbene la prevalenza vari considerevolmente in base all'area geografica e al 2022 erano circa 30 mila i nuovi casi di tumore. La malattia interessa soprattutto gli uomini, con un picco d'incidenza tra i 45 e i 60 anni, e si osserva frequentemente in soggetti giovani, non fumatori e sessualmente attivi. In Italia è stato documentato un incremento significativo dei casi HPV-correlati negli ultimi decenni: nel Nord-Est la prevalenza è aumentata da circa il 12% nel periodo 2000–2006 al 50% nel periodo 2019–2022, mentre a livello nazionale è passata dal 40,3% nel periodo 2010–2014 al 53,7% nel periodo 2015–2019. Tale tendenza è stata correlata ai cambiamenti nei comportamenti sessuali, tra cui la maggiore frequenza di rapporti orali e l'aumento del numero di partner sessuali. HPV16 rappresenta il genotipo più frequentemente coinvolto e l'OPSCC HPV-correlato costituisce attualmente un rilevante problema di sanità pubblica. La vaccinazione anti-HPV svolge un ruolo fondamentale nella prevenzione, poiché riduce in modo significativo il rischio di infezione orale da HPV16; studi osservazionali e metanalisi hanno riportato una riduzione del rischio fino all'80% nei soggetti vaccinati, mentre i non vaccinati presenterebbero un rischio di tumore orofaringeo circa 19 volte maggiore. La vaccinazione di entrambi i sessi è pertanto particolarmente importante, soprattutto considerando la maggiore incidenza di queste neoplasie nella popolazione maschile. I carcinomi orofaringei HPV-positivi insorgono prevalentemente a livello delle tonsille palatine e della base della lingua e presentano caratteristiche molecolari differenti rispetto ai tumori HPV-negativi. In particolare, mostrano un profilo di espressione genica più simile a quello dei tumori epiteliali non associati al consumo di tabacco e alcol, una frequente sovra espressione di p16, utilizzata come marcatore

immunoistochimico surrogato dell'infezione da HPV, e una minore frequenza di mutazioni del gene TP53. Nell'orofaringe non sono state identificate lesioni precancerose HPV-correlate facilmente riconoscibili e adeguatamente caratterizzate. La progressione dall'infezione orale da HPV al carcinoma orofaringeo sembra quindi avvenire senza una fase intermedia clinicamente evidente di displasia o di lesione intraepiteliale precancerosa. Dal punto di vista clinico, i carcinomi squamosi dell'orofaringe HPV-positivi si manifestano frequentemente con adenopatie laterocervicali voluminose, talvolta cistiche, associate a sintomi locali relativamente modesti. Nonostante possano presentarsi in stadio localmente avanzato, questi tumori hanno generalmente una prognosi migliore rispetto alle forme HPV-negative, con tassi di sopravvivenza a 5 anni riportati intorno al 70–90%, rispetto al 30–50% delle forme HPV-negative. La rilevanza prognostica dello stato HPV a distinguere specificamente i carcinomi orofaringei HPV-positivi da quelli HPV-negativi. Il trattamento dei tumori localmente avanzati prevede generalmente chemio radioterapia concomitante oppure chirurgia seguita da radioterapia, con eventuale chemioterapia adiuvante. La prognosi favorevole dei tumori HPV-positivi ha stimolato lo sviluppo di strategie di de-intensificazione terapeutica, finalizzate a ridurre la tossicità a lungo termine preservando l'efficacia oncologica; tuttavia, tali approcci restano prevalentemente oggetto di sperimentazione clinica e non sono attualmente applicabili in modo indiscriminato nella pratica clinica.

Vi è poi tutto il capitolo riguardante le **neoplasie ginecologiche**, infatti, l'infezione persistente da HPV ad alto rischio oncogeno, in particolare da HPV16 e HPV18, rappresenta il principale fattore eziologico del carcinoma della cervice uterina ed è coinvolta anche in una significativa percentuale di carcinomi vulvari e vaginali, rispettivamente circa il 70% e il 75%. Sebbene il carcinoma cervicale sia il più frequente tra queste neoplasie, i tumori vulvari e vaginali HPV-correlati mostrano una tendenza all'aumento, soprattutto tra le donne più giovani, anche grazie al miglioramento delle capacità diagnostiche. La trasformazione neoplastica è associata all'integrazione del DNA virale nelle cellule epiteliali e alla conseguente espressione persistente delle oncoproteine virali.

Secondo i dati riportati da GLOBOCAN, nel 2022 sono stati stimati a livello mondiale circa 660.000 nuovi casi di carcinoma della cervice uterina e circa 350.000 decessi attribuibili alla patologia. Il carcinoma cervicale si è pertanto confermato come il quarto tumore maligno più frequente e la quarta causa di morte oncologica tra le donne a livello globale, con un tasso di incidenza pari a 19,3 casi per 100.000 donne. L'infezione da papillomavirus umano (HPV)

rappresenta inoltre un importante determinante oncologico, essendo responsabile di circa il 4,5% di tutti i tumori a livello mondiale e dell'8,6% delle neoplasie nelle donne.

In merito al tumore alla **cervice uterina**, tra i sottotipi virali, l'HPV16 è il più comunemente riscontrato, seguito da HPV18, HPV52, HPV31 e HPV58. Le lesioni iniziali originano nella zona di trasformazione (TZ) tra l'esocervice e l'endocervice. Si distinguono lesioni intraepiteliali squamose di basso grado (LSIL = CIN 1) e di alto grado (HSIL = CIN 2-3), con una progressiva riduzione dell'attività replicativa nelle lesioni più avanzate. La diagnosi precoce rappresenta un'arma importante nella prevenzione: i programmi di screening con il Pap-test e l'HPV DNA test costituiscono i principali strumenti di riduzione dell'incidenza e mortalità per tale neoplasia. Il trattamento differisce in base allo stadio FIGO e può includere chirurgia, radioterapia, chemioterapia ed immunoterapia. Gli istotipi principali sono il carcinoma squamocellulare, l'adenocarcinoma e il carcinoma adenosquamoso i quali però non condizionano significativamente la scelta terapeutica iniziale.

Il **carcinoma squamoso vulvare**, che rappresenta il tipo istologico più frequente, il 5% di tutti i tumori maligni dell'apparato ginecologico femminile, interessa come detto in precedenza soprattutto le donne giovani ed è associata ad infezione persistente da HPV ad alto rischio (soprattutto tipo 16) ed evolve da lesioni precancerose classificate come VIN (vulvar intraepithelial neoplasia). Il sintomo più comune descritto nelle fasi iniziali è il prurito vulvare cronico. La malattia si manifesta clinicamente con una lesione visibile, con aspetto variabile da nodulare, ulcerato, esofitico o verrucoso, più frequentemente localizzata alle grandi labbra, ma anche a clitoride, piccole labbra e perineo. Altri sintomi includono bruciore, dolore locale, disuria o dispareunia. Nei casi avanzati si possono rilevare linfadenopatia inguinale o segni di invasione delle strutture adiacenti. La neoplasia può presentarsi in modo unifocale o multifocale. È fondamentale un'attenta ispezione della vulva anche se non sufficiente per la diagnosi, la quale deve essere supportata dalla biopsia incisionale/escissionale più eventuale colposcopia vulvare. L'immunoistochimica può supportare la diagnosi distinguendo tra forme HPV-correlate (p16 positiva) e HPV-indipendenti (spesso con overespressione di p53). La strategia terapeutica dipende dallo stadio, dal tipo istologico, dall'età e dalle comorbidità della paziente e prevede il solo l'utilizzo della chirurgia nelle fasi iniziali fino alla chemio e radioterapia adiuvanti in caso di malattia avanzata. La prognosi è influenzata da vari fattori, ma le forme HPV-dipendenti tendono ad avere prognosi migliore.

Infine, il **carcinoma vaginale**, neoplasia molto rara, vede il papilloma virus umano, in particolare i sierotipi 16 e 18, implicati in oltre il 50% delle casistiche. Nel circa 70% dei casi non risulta essere un tumore primitivo ma secondario per estensione o sede di metastasi da. Altre neoplasie ginecologiche o extra ginecologiche. Il sintomo più frequente in questo caso è il sanguinamento vaginale, spesso postcoitale o postmenopausale. Altre manifestazioni includono secrezioni vaginali sierose, ematiche o maleodoranti, presenza di una massa vaginale, dolore pelvico e sintomi urinari o gastrointestinali legati all'estensione locale della malattia. Circa il 20% dei casi è asintomatico e il tumore può essere scoperto incidentalmente durante lo screening citologico o un esame pelvico. La diagnosi si basa su esame pelvico, citologia vaginale, colposcopia vaginale, biopsia ed imaging. Il trattamento dipende da vari fattori quali lo stadio, la localizzazione e dalle condizioni generali della paziente. Nelle fasi iniziali, la chirurgia può essere un'opzione, con escissione locale o vaginectomia, eventualmente associata a linfadenectomia. Nei casi localmente avanzati, la radioterapia rappresenta il trattamento di scelta, spesso combinata con chemioterapia radiosensibilizzante a base di cisplatino. [14]

SCREENING CERVICALE

Lo **screening del carcinoma della cervice uterina** rappresenta un intervento di prevenzione secondaria previsto dal **Piano Nazionale della Prevenzione (PNP)**, finalizzato all'identificazione precoce delle lesioni precancerose e dei carcinomi cervicali, consentendo di intervenire tempestivamente e ridurre l'incidenza e la mortalità associate alla patologia. [27]

La metodica di screening del tumore alla cervice uterina è differente a seconda della fascia di età e fa parte dei LEA (Livelli Essenziali di Assistenza).

Il **Pap test** (o test di Papanicolaou, dal nome del suo inventore) è un esame di screening citologico, effettuato prevalentemente su donne sane senza alcun segno di malattia, volto alla ricerca di alterazioni cellulari predisponenti nelle cellule del collo dell'utero in modo tale da rilevare lesioni precancerose e neoplastiche della cervice uterina affinché la diagnosi possa essere il più precoce possibile. Si effettua con le stesse modalità di una visita ginecologica, durante la quale si sfrutta lo speculum, uno strumento che dilata l'apertura vaginale permettendo di vedere il collo dell'utero. L'operatore preleva una piccola quantità di secrezioni dal collo

dell'utero attraverso l'utilizzo di un Cytobrush, un piccolo spazzolino, e poi dispone il campione su di un vetrino fissandolo con uno spray apposito. Sul campione, e nello specifico sulle cellule esfoliate dal tessuto di rivestimento della cervice nella parte che sporge nel canale vaginale, si farà l'esame citologico in laboratorio, esaminandolo con appositi metodi di colorazione e un approfondito esame computerizzato. Il Pap test non presenta particolari controindicazioni, ma una corretta preparazione è importante per ottenere un campione adeguato. L'esame dovrebbe essere eseguito al di fuori del periodo mestruale e in assenza di sanguinamenti; è inoltre consigliabile evitare i rapporti sessuali nelle 24–48 ore precedenti e, nei due giorni antecedenti, l'uso di lavande vaginali, ovuli, creme, gel, schiume o prodotti spermicide poiché tali sostanze possono alterare o mascherare il materiale cellulare. Un campione non adeguato può rendere il risultato non interpretabile e richiedere la ripetizione dell'esame. La gravidanza, l'uso di contraccettivi orali o locali non costituiscono controindicazioni. Il test può essere eseguito anche nelle donne vergini mediante strumenti e tecniche appropriate, pur con la possibilità di ottenere un campione cervicale meno rappresentativo. Anche le donne in menopausa dovrebbero aderire ai programmi di screening secondo le indicazioni previste, indipendentemente dall'attività sessuale. Dopo un'isterectomia totale eseguita per patologie non oncologiche, in genere lo screening cervicale non è più necessario; al contrario, dopo isterectomia per neoplasia o qualora la cervice sia stata conservata, i controlli devono proseguire secondo la valutazione specialistica.

La vaccinazione anti-HPV non sostituisce il Pap test, poiché non protegge da tutti i genotipi oncogeni e non elimina il rischio residuo di sviluppare lesioni cervicali.

Ad oggi l'indicazione Ministeriale nazionale prevede l'esecuzione del Pap test nella fascia 25-29 a cadenza triennale. Lo screening è gratuito e gestito dalle ASL le quali si occupano di contattare le donne residenti tramite lettera di convocazione.

L'HPV-DNA Test (chiamato anche test HPV) è un esame molecolare che ha lo scopo di identificare la presenza di DNA di eventuali ceppi ad alto rischio oncogeno tramite campione di mucosa della cervice. Si ricorda che la presenza del virus è una condizione necessaria, ma non sufficiente per cui un esito positivo non significa necessariamente né che sia presente una forma neoplastica, né che questa si svilupperà in futuro. Il test HPV permette di identificare con grande anticipo donne a rischio di poter sviluppare un tumore e di sottoporre a controlli più frequenti coloro che risultassero positive. Le modalità di esecuzione e le accortezze da adottare

sono le stesse viste per il Pap test. L'HPV test viene raccomandato nella fascia di età tra i 30 ed i 64 anni, ripetuto ogni 5 anni. Viene raccomandato sopra i 30 anni perché prima di questa età le infezioni, anche se molto frequenti, tendono a regredire spontaneamente non evolvendo quasi mai a tumore. Esso rappresenta una metodica molto più sensibile e specifica rispetto al Pap test potendo identificare con maggiore anticipo donne ad alto rischio. [28]

Quindi, se fino a qualche anno fa il programma di screening organizzato prevedeva l'offerta attiva e gratuita del Pap-test ogni 3 anni a tutte le donne di 25-64 anni di età, oggi il programma è stato rimodulato e tiene conto delle indicazioni a livello internazionale sull'introduzione dell'HPV-test come test di primo livello e della campagna vaccinale contro l'HPV, che in Italia è avviata a partire dal 2008, con offerta attiva e gratuita alle coorti di adolescenti nate dal 1997. Dal 1° gennaio 2023 l'offerta attiva e gratuita di screening è stata così rimodulata:

- Pap-test, ogni tre anni, alle donne tra i 25 ed i 29 anni non vaccinate contro l'HPV (o vaccinate con una sola dose di vaccino o con una seconda dose somministrata dopo i 15 anni di età);
- HPV-test, ogni 5 anni a tutte le donne 30-64enni.
- Alle donne 25-29enni, vaccinate contro l'HPV (con almeno 2 dosi somministrate entro i 15 anni), il primo invito viene posticipato a 30 anni di età offrendo l'HPV-test, ogni 5 anni questo perché la ricerca scientifica ha dimostrato che le donne vaccinate contro l'HPV prima dei 15 anni (con almeno 2 dosi) hanno un bassissimo rischio di sviluppare lesioni precancerose o cancerose della cervice uterina prima dei 30 anni, per questa ragione entrano nei programmi di screening più tardi.

La scelta di differenti test di screening in funzione dell'età è determinata dal fatto che l'HPV è un'infezione a trasmissione sessuale e nelle fasce di età più giovani la prevalenza dell'infezione è maggiore, tuttavia le infezioni sono spesso transitorie e guariscono da sole nel giro di qualche mese; quindi fra le donne più giovani ci sono molte infezioni da HPV ma solo poche diventano persistenti esponendo a un aumentato rischio di lesioni, per questa ragione il test di screening in questa fascia d'età resta il Pap-test che individua iniziali alterazioni delle cellule. Infine va ricordato che l'HPV-test identifica con molto anticipo il rischio di avere una lesione rispetto al Pap-test, così nei programmi di screening organizzati l'HPV-test è offerto con cadenza quinquennale mentre il Pap test è offerto con cadenza triennale.

Dai dati PASSI 2023-2024 risulta che in Italia il 78% delle donne fra i 25 e i 64 anni di età si sottopone allo screening cervicale a scopo preventivo, all'interno di programmi organizzati o per iniziativa personale. La quota di donne che si sottopone allo screening cervicale è maggiore fra le più istruite (84% fra le laureate vs 50% fra chi al più licenza elementare) o con maggiori risorse economiche (81% fra chi non ha difficoltà vs 67% fra chi riferisce molte difficoltà economiche), fra le cittadine italiane rispetto alle straniere (78% vs 69%) e fra le coniugate o conviventi (80% vs 73%).

La copertura dello screening cervicale disegna un netto gradiente geografico Nord-Sud che divide l'Italia in due, con coperture mediamente pari all'84% nelle Regioni del Nord e Centro Italia (90% in Friuli Venezia Giulia) e 69% nelle Regioni del Sud (con coperture minime per la Calabria, 59%). Nel tempo si registra un incremento statisticamente significativo della popolazione femminile che fa prevenzione, determinato da un aumento dell'offerta e adesione ai programmi di screening organizzati, e di contro si riduce il ricorso allo screening su iniziativa spontanea. Tuttavia l'emergenza sanitaria per la gestione della pandemia di COVID-19 si è tradotta, da un parte, in un ritardo e sostanziale riduzione dell'offerta dei programmi di screening organizzati da parte delle ASL (che solo in parte il ricorso allo screening su iniziativa spontanea è riuscito a compensare) e, dall'altra, in una riduzione di adesione da parte della popolazione, con il risultato che nel 2020 la copertura dello screening cervicale (come accade per gli altri screening oncologici) subisce una significativa riduzione, che ancora non viene recuperata. Nel 2024, infatti, i valori sono ancora sovrapponibili a quelli del 2020 e la copertura è ancora lontana dai valori pre-pandemici. Questo è certamente il risultato dell'impatto della pandemia sulla offerta e adesione agli screening, ma non si può escludere sia anche determinato dai cambiamenti nell'offerta del programma di screening cervicale e nella sua personalizzazione per età e stato vaccinale contro l'HPV delle coorti più giovani di donne. Una quota non trascurabile di donne tra i 25 ed i 64 anni intervistate riferisce di non essersi mai sottoposta allo screening cervicale (11%). La motivazione più frequentemente riferita per la mancata esecuzione dello screening cervicale è quella di "penso di non averne bisogno". L'adesione allo screening cervicale a scopo preventivo è maggiore nell'ambito di programmi organizzati dalle ASL (47%) mentre una quota inferiore, ma consistente, di donne (31%) fa prevenzione su iniziativa personale, sostenendo del tutto o in parte il costo dell'esame. Lo screening organizzato, offerto dalla ASL, si conferma uno strumento di riduzione delle disuguaglianze sociali di accesso alla prevenzione, in quanto rappresenta l'unica modalità per

la gran parte delle donne meno istruite e con maggiori difficoltà economiche o straniere di fare prevenzione attraverso la diagnosi precoce del tumore della cervice. Per quanto riguarda gli interventi per migliorare l'adesione allo screening, quello più efficace sembrerebbe essere l'invito da parte della ASL, ma in associazione al consiglio ricevuto dal proprio medico di fiducia o da un operatore sanitario. [29]

VACCINAZIONI CONTRO HPV

Nonostante lo screening cervicale, effettuato mediante Pap test e HPV-DNA test, rappresenti una metodica di prevenzione secondaria finalizzata all'identificazione precoce delle lesioni precancerose, esso interviene principalmente sulla progressione della malattia e non sulla prevenzione dell'infezione da HPV. La vaccinazione rappresenta invece una strategia di prevenzione primaria ed è indicata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come la misura di salute pubblica più costo-efficace per la prevenzione del cancro cervicale. [30]

Bisogna ricordare però che il vaccino non è impiegato per il trattamento delle patologie correlate all'HPV; infatti, esso non ha alcun effetto terapeutico negli individui che hanno già un'infezione persistente o una patologia associata ad uno dei tipi di HPV contenuti nel vaccino. Tuttavia, negli individui che sono stati già infettati da uno o più tipi di HPV contenuti nel vaccino può ancora proteggere contro le patologie associate ad altri tipi di HPV contenuti nel vaccino. [29][31]

Tutto ciò a sottolineare l'importanza della sinergia tra i test di screening secondari e le metodiche di prevenzione primaria affinché si possa abbassare l'incidenza del carcinoma della cervice uterina ed altre patologie correlate all'infezione da HPV.

Attualmente i vaccini a disposizione sono tre, i quali differiscono per i genotipi virali contro cui sono stati progettati: il primo studiato e messo in commercio è stato il vaccino bivalente contro i genotipi 16 e 18 (Cervarix), successivamente il vaccino quadrivalente contro i genotipi 6, 11, 16 e 18 (Gardasil4) ed infine un vaccino nonavalente contro i genotipi 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58 (Gardasil9). Tutti e tre i vaccini sono basati sulla proteina L1 del capsido virale, ottenuta mediante tecnologia ricombinante e assemblata in particelle simil-virali (virus-like particles,

VLP), strutturalmente simili ai virioni ma prive di materiale genetico virale e, pertanto, non infettive. Le VLP rappresentano l'immunogeno responsabile dell'induzione della risposta immunitaria. [32]

Il vaccino nonavalente Gardasil9 è stato approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense nel 2014 e dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) nel 2015. La sua introduzione ha consentito di ampliare la protezione rispetto al vaccino quadrivalente, includendo, oltre ai genotipi HPV 6, 11, 16 e 18, anche i genotipi oncogeni 31, 33, 45, 52 e 58.

Attualmente, il vaccino nonavalente Gardasil 9 rappresenta il vaccino HPV utilizzato nei programmi vaccinali italiani.

Negli studi clinici, Gardasil 9 ha dimostrato una risposta immunitaria non inferiore rispetto a Gardasil 4 nei confronti dei quattro genotipi condivisi (HPV 6, 11, 16 e 18), mentre ha indotto una risposta immunitaria specifica anche nei confronti dei cinque ulteriori genotipi inclusi nella formulazione.

L'ampliamento della copertura antigenica consente di aumentare la quota teorica di carcinomi cervicali attribuibili ai genotipi HPV inclusi nel vaccino e potenzialmente prevenibili mediante vaccinazione, passando da circa il 70% per i genotipi contenuti nel vaccino quadrivalente a circa il 90% per quelli inclusi nel vaccino nonavalente.

Analogamente, l'inclusione dei cinque ulteriori genotipi oncogeni consente di aumentare la quota di lesioni cervicali precancerose potenzialmente prevenibili rispetto alla formulazione quadrivalente, con una copertura stimata pari a circa l'85% per le lesioni di alto grado, rispetto a circa il 50% ottenibile con i quattro genotipi contenuti nel vaccino quadrivalente.

Il vaccino nonavalente risulta essere sicuro e, rispetto al quadrivalente, presenta solo lieve aumento delle reazioni avverse locali, ma senza nuovi eventi avversi sistemici riportati. [33]

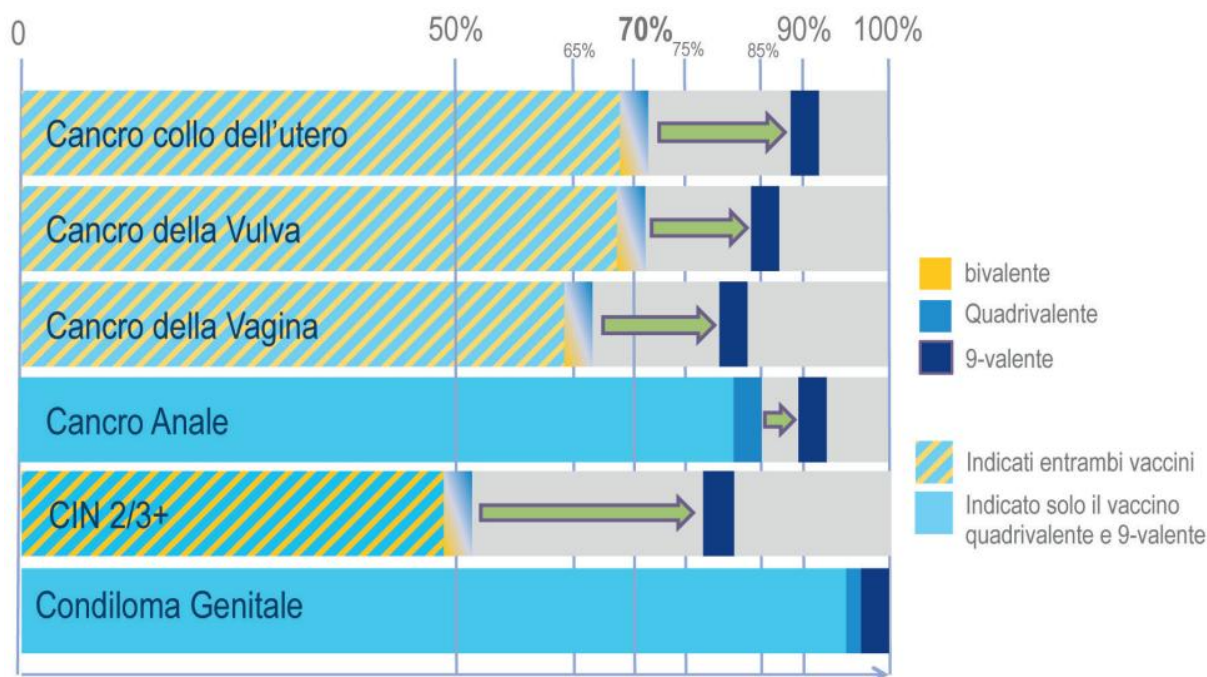


Figura 9: Potenziale percentuale delle patologie prevenute causate da HPV con riferimento ai vaccini in commercio; Fonte: RIAP

Di fondamentale importanza è stata l'estensione della vaccinazione anti-HPV a entrambi i sessi, secondo una strategia di **vaccinazione universale**. L'HPV è infatti un'infezione a trasmissione prevalentemente sessuale e può essere trasmessa tra partner di sesso diverso o dello stesso sesso. La vaccinazione di entrambi i sessi consente pertanto di perseguire sia la protezione individuale nei confronti delle patologie HPV-correlate sia una maggiore protezione collettiva attraverso la riduzione della circolazione virale.

Sebbene la prevenzione del carcinoma della cervice uterina rappresenti uno degli obiettivi principali dei programmi di vaccinazione anti-HPV, la vaccinazione universale mira più ampiamente a ridurre l'incidenza delle infezioni da HPV e delle patologie HPV-correlate nella popolazione. La vaccinazione dei maschi contribuisce a tale obiettivo attraverso la protezione diretta nei confronti delle patologie HPV-correlate e, a livello di popolazione, attraverso la riduzione della circolazione del virus.

Dal punto di vista della sanità pubblica, la vaccinazione dei maschi contribuisce quindi alla riduzione della circolazione dell'HPV e consente di garantire una protezione diretta nei confronti delle patologie HPV-correlate. Inoltre, una strategia di vaccinazione universale

permette di raggiungere anche popolazioni che potrebbero beneficiare in misura particolare della vaccinazione, quali gli uomini che fanno sesso con uomini (MSM), che non beneficerebbero della protezione indiretta derivante da una strategia vaccinale rivolta esclusivamente alle femmine. La vaccinazione universale può inoltre favorire una maggiore equità nell'accesso alla prevenzione HPV. [33]

Una precedente infezione da HPV o una precedente diagnosi e trattamento di lesioni HPV-correlate non costituiscono, di per sé, una controindicazione alla vaccinazione. Il trattamento di una lesione HPV-correlata, infatti, non conferisce protezione nei confronti di successive infezioni da parte dello stesso o di altri genotipi di HPV. La vaccinazione mantiene pertanto un potenziale beneficio anche nei soggetti precedentemente esposti al virus, pur non avendo finalità terapeutica nei confronti di un'infezione o di una lesione già presente.

In Italia, il Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2023-2025 prevede la vaccinazione anti-HPV nel dodicesimo anno di vita, per femmine e maschi. L'obiettivo è ottenere la protezione prima della possibile esposizione all'HPV, considerando che l'infezione viene acquisita prevalentemente attraverso i rapporti sessuali. La vaccinazione in età adolescenziale rappresenta pertanto un intervento di prevenzione primaria finalizzato a prevenire l'infezione prima dell'esposizione al virus. L'OMS ha definito, nell'ambito della strategia globale per l'eliminazione del carcinoma della cervice uterina, gli obiettivi 90-70-90 da raggiungere entro il 2030: vaccinare completamente contro l'HPV il 90% delle ragazze entro i 15 anni di età; sottoporre al test di screening ad alte prestazioni il 70% delle donne entro i 35 anni e nuovamente entro i 45 anni; garantire il trattamento al 90% delle donne con malattia cervicale, includendo il trattamento del 90% delle lesioni precancerose e la gestione del 90% dei casi di carcinoma invasivo. Il raggiungimento di tali obiettivi pone i Paesi sulla traiettoria verso l'eliminazione del carcinoma cervicale come problema di sanità pubblica, definita dall'OMS come un'incidenza inferiore a 4 casi per 100.000 donne-anno. [19][27][34]

Parallelamente alla vaccinazione della coorte target, il PNPV prevede strategie di recupero (catch-up) finalizzate ad aumentare la copertura vaccinale nelle fasce di età successive. Il PNPV 2023-2025 prevede, per le persone non precedentemente vaccinate o che non abbiano

completato il ciclo, un programma di recupero per le donne almeno fino ai 26 anni e per gli uomini almeno fino ai 18 anni, mantenendo la gratuità per tutte le dosi necessarie al completamento del ciclo. L'obiettivo nazionale di copertura per il ciclo completo è pari ad almeno il 95% a 15 anni. Nell'ambito delle strategie di recupero, il PNPV prevede inoltre particolare attenzione alla vaccinazione delle donne nella fascia di età in cui viene offerto il primo screening cervicale, utilizzando anche l'accesso ai servizi di screening come opportunità per proporre la vaccinazione alle donne non precedentemente vaccinate. Sono inoltre previste strategie vaccinali rivolte a specifiche popolazioni a maggior rischio, tra cui gli uomini che fanno sesso con uomini (MSM), secondo le indicazioni nazionali e regionali. [35]

Per quanto riguarda la schedula vaccinale, nei soggetti che iniziano la vaccinazione prima del compimento dei 15 anni è previsto un ciclo a due dosi. La seconda dose deve essere somministrata a distanza di almeno 5 mesi dalla prima; qualora venga somministrata prima del quinto mese, è necessaria una terza dose.

Nei soggetti che iniziano la vaccinazione a partire dai 15 anni di età è previsto un ciclo a tre dosi, secondo lo schema 0, 2 e 6 mesi. La seconda dose deve essere somministrata ad almeno un mese dalla prima e la terza ad almeno tre mesi dalla seconda; l'intero ciclo deve essere completato entro un anno. La terza dose non deve essere definita "booster", in quanto costituisce parte integrante del ciclo primario a tre dosi. [36]

Il PNPV prevede inoltre l'offerta della vaccinazione anti-HPV alle donne precedentemente trattate per lesioni cervicali di grado CIN2 o superiore. La vaccinazione può essere somministrata prima del trattamento oppure successivamente, fino a un massimo di tre anni dal trattamento. Nei soggetti che iniziano la vaccinazione a partire dai 15 anni di età, è previsto uno schema a tre dosi (0, 2 e 6 mesi).

La vaccinazione è inoltre raccomandata nei soggetti con infezione da HIV, indipendentemente dal sesso. In tali soggetti è previsto un ciclo a tre dosi, con la seconda dose somministrata ad almeno un mese dalla prima e la terza ad almeno tre mesi dalla seconda, completando l'intero ciclo entro un anno. [34][37][38]

	Bivalente Cervarix®	Quadrivalente Gardasil®	9-valente Gardasil 9®
Tipi virali inclusi	16,18	6,11,16,18	6,11,16,18 31,33,45,52,58
Adiuvante	AS04 (50 microgrammi)	Alluminio idrossifosfato solfato amorfo (0,225 milligrammi di Al)	Alluminio idrossifosfato solfato amorfo (0,5 milligrammi di Al)
Indicazioni	Dai 9 anni per la prevenzione delle patologie causate da HPV 16 e 18: • Lesioni precancerose della cervice uterina, della vulva e della vagina • Carcinoma del collo dell'utero	Dai 9 anni per la prevenzione delle patologie causate da HPV 6, 11, 16, 18 • Lesioni precancerose della cervice dell'utero, della vulva e della vagina • Neoplasie del collo dell'utero • Lesioni anali precancerose e neoplasie anali • Lesioni genitali esterne (condilomi)	Dai 9 anni per la prevenzione delle patologie causate da HPV 6, 11, 16, 18, 31,33,45,52,58 • Lesioni precancerose della cervice dell'utero, della vulva e della vagina • Neoplasie del collo dell'utero • Lesioni anali precancerose e neoplasie anali • Lesioni genitali esterne (condilomi)
Indicazioni per sesso	 Dai 9 anni	 Dai 9 anni  Dai 9 anni	 Dai 9 anni  Dai 9 anni
Schedula Europa	2 dosi 0-6 mesi (dai 9 ai 14 anni inclusi) 3 dosi 0-1 -6 mesi (dai 15 anni)	2 dosi 0-6 mesi (dai 9 ai 13 anni inclusi) 3 dosi 0-2-6 mesi (dai 14 anni)	3 dosi 0-2-6 mesi (da somministrare entro un anno)

Figura 10: [38]

COPERTURA VACCINALE

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

La copertura vaccinale è la percentuale di soggetti appartenenti a una specifica popolazione target che ha ricevuto una determinata vaccinazione, rispetto al totale dei soggetti eleggibili alla vaccinazione nella stessa popolazione.

Analizzando i dati nazionali e regionali di copertura vaccinale al 31/12/2024 che il Ministero della Salute ha reso noti riguardo la vaccinazione anti-HPV nella popolazione femminile e maschile relativamente alle coorti di nascita dal 2000 al 2012 è possibile notare ancora valori bassi sulle rilevazioni puntuali nei target primari dell'intervento, ma un miglioramento rispetto all'anno precedente; si conferma inoltre il trend in miglioramento osservato anche negli anni precedenti sulle singole coorti di nascita (recuperi vaccinali), tuttavia, la copertura vaccinale media per HPV nelle ragazze è al di sotto della soglia ottimale prevista dal Piano Nazionale di

Prevenzione Vaccinale (95% nel 12° anno di vita). Anche a livello regionale, nessuna Regione/PA raggiunge il 95% in nessuna delle coorti prese in esame.

Prendendo in esame la popolazione femminile il valore di copertura vaccinale nazionale per HPV (per ciclo completo) nelle ragazze della coorte 2012, quindi al compimento dei 12 anni nell'anno di rilevazione, è al 51,18%, mentre quello della coorte 2011 (al compimento dei 13 anni nell'anno di rilevazione) è al 64,07%, Rispetto alla rilevazione del 2023, sulle stesse fasce di età, si osserva un incremento, pari al 5,79%, per le ragazze che compivano 12 anni nell'anno di rilevazione, e un aumento del 3,29% per le ragazze che compivano 13 anni nell'anno di rilevazione. La copertura per ciclo completo nella coorte 2009 (ragazze che compivano 15 anni nell'anno di rilevazione, utilizzata dall'OMS come riferimento nelle sue statistiche), è del 70,58%, in lieve aumento rispetto al dato sulla stessa fascia di età rilevato l'anno precedente (69,57%).

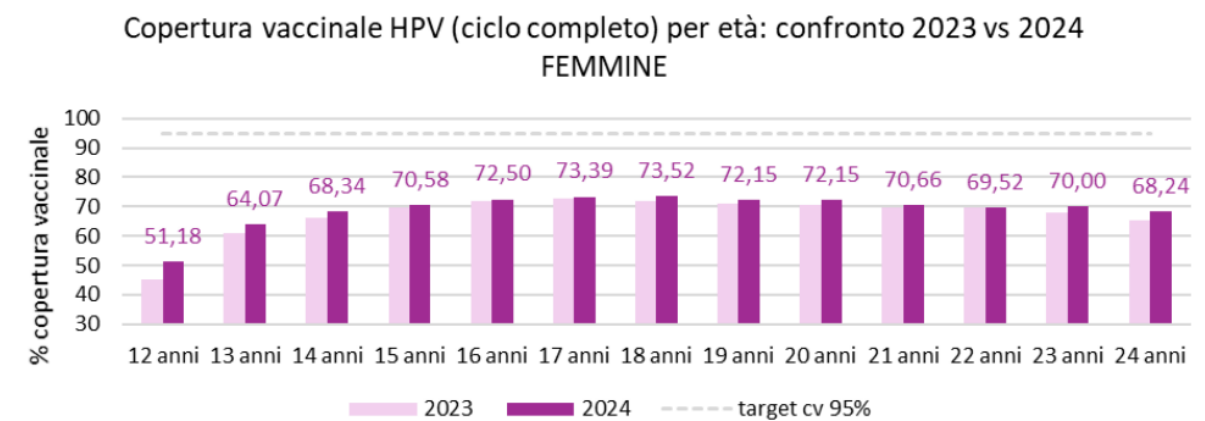


Figura 11: CV ciclo completo ragazze 2023 vs 2024 per età; Fonte: Ministero della Salute.

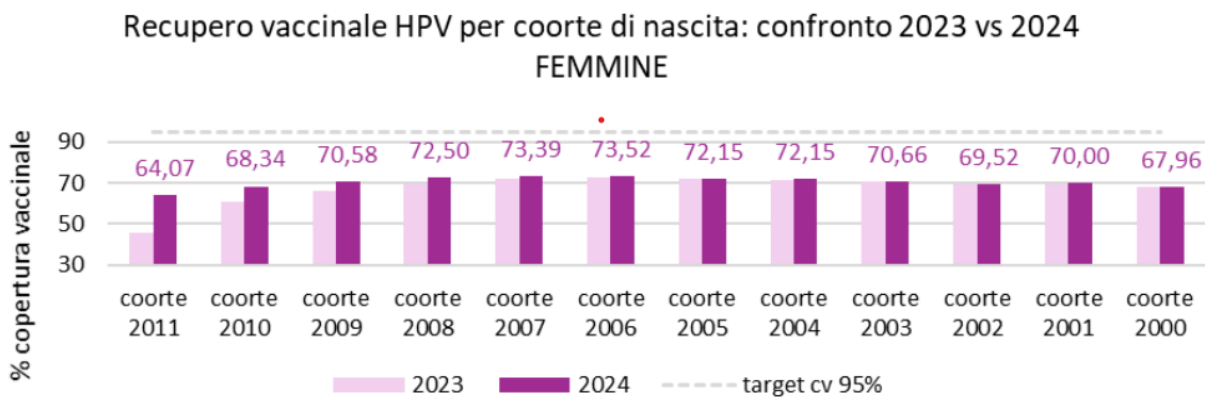


Figura 12: recupero vaccinali HPV ciclo completo ragazze 2023 vs 2024 per coorte di nascita; Fonte: Ministero della Salute.

Secondo i dati raccolti dal Ministero della Salute mostrati nelle due figure si può notare un generale andamento in crescita delle vaccinazioni anti HPV per le ragazze rispetto al 2023 sia un andamento in positivo nel recupero delle vaccinazioni, specialmente per le coorti più giovani (2011-2010).

Per quanto riguarda il valore di copertura vaccinale per HPV (per ciclo completo) nei ragazzi della coorte più giovane (2012), che compivano 12 anni nell'anno di rilevazione, è al 44,65%, mentre quello della coorte 2011 (ragazzi che compivano 13 anni nell'anno di rilevazione) è al 55,80%. Rispetto alla rilevazione del 2023, sulle stesse fasce di età, si osserva un incremento del 5,30% per i ragazzi che compivano 12 anni nell'anno di rilevazione, e del 4,16% per i ragazzi che compivano 13 anni nell'anno di rilevazione. Anche per i ragazzi continua il progressivo miglioramento delle coperture delle singole coorti rispetto all'anno precedente unitamente ad un andamento in crescita dei recuperi, pur tuttavia nessuna coorte raggiunge l'obiettivo di copertura del 95%.

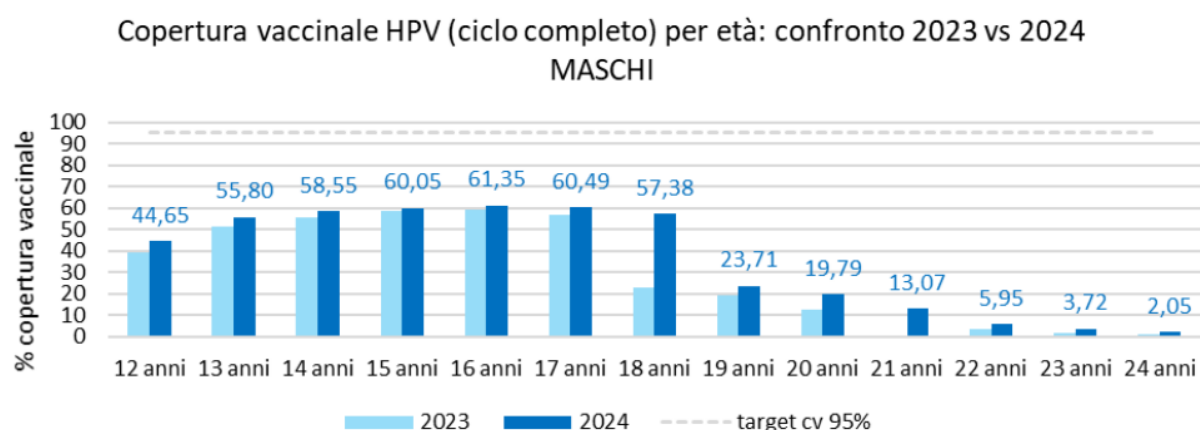


Figura 13: CV ciclo completo ragazzi 2023 vs 2024 per età; Fonte: Ministero della Salute

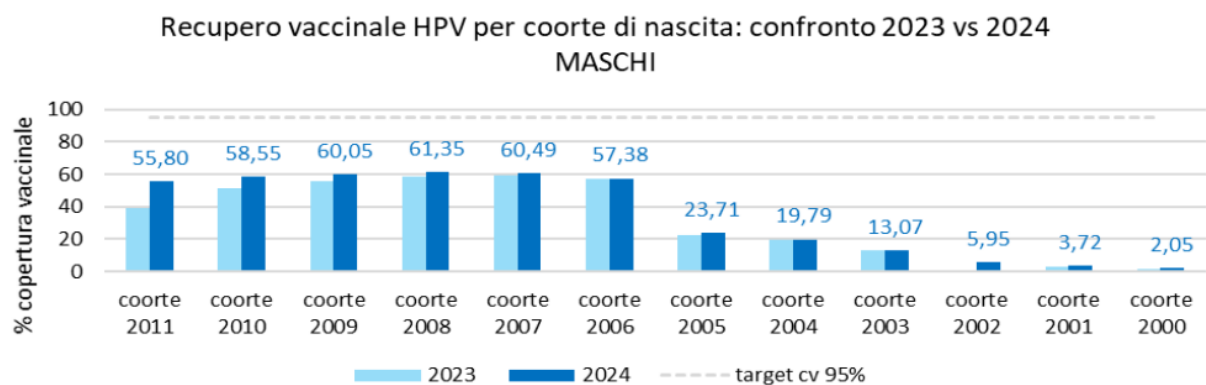
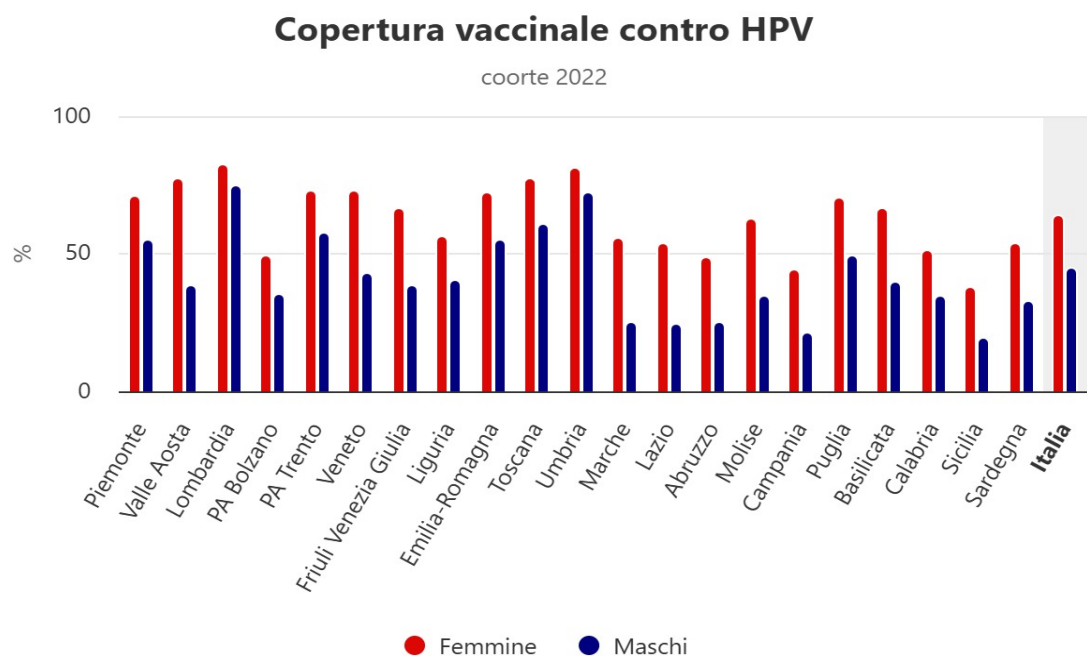


Figura 14: recupero vaccinali HPV ciclo completo ragazzi 2023 vs 2024 per coorte di nascita; Fonte: Ministero della Salute

Si può osservare grazie ai grafici che dalla coorte 2006, rispetto alle precedenti, valori di copertura significativamente più elevati come effetto della raccomandazione e, quindi, dell'offerta gratuita del vaccino a partire dal 2017 per gli undicenni.



EpiCentro

Figura 15

Prendendo in considerazione invece i dati relativi alla copertura vaccinale anti-HPV pubblicati dalla World Health Organization riguardo l’intera Regione Europea, è possibile osservare percentuali complessivamente inferiori rispetto a quelle registrate in Italia. Questo ad evidenziare 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%

Osservando le regioni delle Americhe 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%

Un dato interessante che possiamo estrapolare dai dati 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 molto ridotte, attestandosi tra lo 0% e l'1%.**

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%

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%

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%

Nel complesso, l'analisi delle coperture vaccinali anti-HPV evidenzia una marcata eterogeneità tra le diverse aree geografiche, con particolare criticità per la vaccinazione dei maschi nei Paesi al di fuori dell'Europa e delle Americhe, dove le coperture risultano estremamente basse. Questo dato sottolinea la necessità di rafforzare le strategie di vaccinazione universale e di promuovere un accesso equo alla vaccinazione anti-HPV, al fine di ridurre le disuguaglianze nella prevenzione delle patologie HPV-correlate e contribuire al raggiungimento degli obiettivi globali di eliminazione del carcinoma della cervice uterina. [39]

BARRIERE E FATTORI FACILITANTI LA VACCINAZIONE ANTI-HPV

Una revisione sistematica di studi pubblicati tra gennaio 2006 e dicembre 2019 ha condotto una ricerca approfondita attraverso cinque database: PubMed, Web of Science, Scopus, MEDLINE e PsycINFO. Sono stati inclusi 13 studi riguardanti giovani di età compresa tra 9 e 26 anni, con l'obiettivo di identificare le principali barriere e i fattori facilitanti alla vaccinazione anti-HPV dal punto di vista dei diretti destinatari della vaccinazione.

Il lavoro ha evidenziato come la scarsa conoscenza dell'HPV e della vaccinazione rappresentasse una delle principali barriere all'adesione, insieme ai timori relativi alla sicurezza e all'efficacia del vaccino e alle difficoltà economiche. Al contrario, la fiducia nei confronti della vaccinazione, la percezione del rischio di infezione, il costo ridotto e, soprattutto, la raccomandazione da parte di persone di fiducia e degli operatori sanitari sono emersi come importanti fattori facilitanti. [40]

INIZIATIVE DI INFORMAZIONE E PROMOZIONE DELLA VACCINAZIONE ANTI-HPV

Al fine di promuovere la vaccinazione anti-HPV e garantire un'adeguata informazione sull'infezione e sulle strategie di prevenzione, le campagne di comunicazione e sensibilizzazione rappresentano uno strumento essenziale. In Italia, oltre alle campagne istituzionali nazionali, sono numerose le iniziative in atto rivolte a giovani, famiglie e studenti universitari. Allo stesso modo, a livello internazionale, organizzazioni sanitarie hanno adottato programmi di sensibilizzazione volti a rafforzare la prevenzione e ad aumentare le coperture vaccinali.

Uno studio condotto su **studenti universitari dell'Università di Torino** ha valutato l'effetto di diversi materiali informativi sulla conoscenza dell'HPV e sull'atteggiamento verso la vaccinazione. Sono stati confrontati tre strumenti informativi con caratteristiche differenti. Dopo l'intervento, gli studenti hanno mostrato un **aumento delle conoscenze** e oltre il 90% ha considerato i materiali utili; inoltre, dopo l'intervento, la propensione a raccomandare la vaccinazione HPV è risultata significativamente maggiore. Gli autori sottolineano l'importanza della qualità e della modalità di comunicazione, evidenziando che una combinazione di chiarezza e completezza delle informazioni può essere particolarmente efficace. [41]

Gambi et al., in uno studio pubblicato nel 2015, hanno analizzato 133 ASL italiane e hanno cercato di capire quali caratteristiche organizzative e comunicative fossero associate a una maggiore copertura vaccinale.

Un risultato particolarmente interessante è stata l'associazione tra l'utilizzo di almeno tre canali di comunicazione e a una maggiore probabilità di raggiungere una copertura $\geq 70\%$ (OR aggiustato 5,9; IC95% 2,0-17,4). Anche l'invio di una lettera con appuntamento già fissato e l'utilizzo di più richiami per i non responder risultavano associati a una maggiore adesione.[42]

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.²
 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.³

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 rivolgerti al **centro vaccinale della propria ASL**.

Scopri di più su
[HAIPRENOTATOVERO.IT](https://www.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 umana (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.

IN ITALIA

“HAI PRENOTATO, VERO?”

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

Il progetto si pone l’obiettivo di consolidare la consapevolezza sull’importanza della prevenzione delle lesioni HPV correlate rivolgendosi alle famiglie e ai genitori dei ragazzi target nei programmi di vaccinazione.

A sostegno dell’iniziativa il sito “infohvp.it”, il quale è stato creato con un’impostazione chiara e un linguaggio il più possibile accessibile alla popolazione target; esso presenta al suo interno sette sezioni principali:

- Vaccinarsi nella tua regione: questa sezione rimanda ad una mappa interattiva delle regioni italiane e, selezionando la regione di interesse, vengono fornite le informazioni su chi ha diritto alla vaccinazione gratuita ed è inoltre disponibile un collegamento diretto ai portali regionali dedicati alle vaccinazioni.
- HPV: che cos’è
- Vaccinazione HPV
- HPV nelle donne
- HPV negli uomini
- HPV negli adolescenti
- HPV e falsi miti: dedicata alla disinformazione ed a sfatare alcune dicerie tra cui l’idea che l’HPV sia una patologia esclusiva dei giovani, esclusiva delle donne, che non possa essere contratto da un partner stabile o che la vaccinazione sia poco tollerata.

“IL PAPILOMAVIRUS NON SCEGLIE, TU SÌ”

Tra le principali iniziative istituzionali figura la campagna “Il Papillomavirus non sceglie, tu sì”, promossa dal Ministero della Salute. Lanciata nell’ottobre 2019, è stata diffusa attraverso molteplici canali digitali; la seconda edizione, attiva da novembre 2020 a marzo 2021, ha fatto ricorso a piattaforme come Instagram, YouTube e ad inserzioni pubblicitarie su Spotify, permettendo così di raggiungere e informare un vasto pubblico. Nel biennio di attività multicanale, la campagna ha complessivamente generato 142 milioni di impression, 46 milioni di visualizzazioni video e circa 940.000 accessi al portale informativo dedicato.

“BLOCCA L’HPV CON LA VACCINAZIONE”

Tra le iniziative più recenti di sensibilizzazione figura 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 sfrutta il linguaggio e la visibilità del mondo sportivo per veicolare messaggi di salute pubblica. Realizzata con una strategia multicanale, la campagna è stata diffusa attraverso piattaforme digitali e social media, su YouTube, durante le partite della Serie A Women e della Coppa Italia Women, nonché mediante messaggi visualizzati sui tabelloni LED a bordo campo negli stadi.



“HPV: SMONTIAMO I MITI, COSTRUIAMO LA PREVENZIONE”

La campagna “HPV: smontiamo i miti, costruiamo la prevenzione”, promossa nel 2026 dal CICAP e dalla Fondazione Umberto Veronesi ETS, prevede una serie di attività volte a rafforzare il pensiero critico e a favorire scelte informate basate su evidenze scientifiche. Tra le iniziative figurano eventi pubblici sul territorio (ad esempio a Milano, Torino, Perugia e Bari), incontri nelle scuole, contenuti digitali divulgativi e la realizzazione di un podcast dedicato. [43]

“PERCH”

Il progetto PERCH (PartnERship to Contrast HPV) è una Joint Action europea, avviata ufficialmente nel dicembre 2022 e cofinanziata dal programma EU4Health. Coordinato dall’Istituto Superiore di Sanità (ISS), il progetto coinvolge numerosi Paesi europei e organizzazioni partner con l’obiettivo di sostenere l’attuazione del Piano europeo contro il cancro (Europe’s Beating Cancer Plan) e della strategia dell’Organizzazione Mondiale della Sanità per l’eliminazione dei tumori HPV-correlati.

PERCH si propone di affiancare gli Stati membri nel potenziamento della pianificazione e dell’attuazione delle campagne vaccinali, nel rafforzamento dei sistemi di raccolta e monitoraggio dei dati su vaccinazioni e screening, nell’accrescimento della consapevolezza sull’HPV tra adolescenti e giovani e nel miglioramento delle competenze degli operatori sanitari nella comunicazione vaccinale.

In Italia, tra le attività realizzate nell’ambito del progetto, spicca la campagna “Proteggi il domani”, che ha coinvolto studenti delle scuole secondarie di secondo grado nella creazione di un brano rap e di un videoclip musicale dedicati alla promozione della prevenzione dell’HPV. [44]

CAMPAGNE REGIONALI ED UNIVERSITARIE

Oltre alle campagne nazionali, diverse Regioni italiane hanno promosso iniziative locali volte ad accrescere la copertura vaccinale anti-HPV mediante strategie di prossimità, open day vaccinali, collaborazioni con le università e attività informative rivolte ai giovani. Tali interventi hanno lo scopo di agevolare l’accesso alla vaccinazione e di raggiungere fasce di popolazione

che potrebbero risultare meno coinvolte dalle campagne tradizionali, generalmente indirizzate a coorti di età più giovani.

In Emilia-Romagna, in occasione della Giornata internazionale per la lotta contro l'HPV, numerose Aziende sanitarie locali hanno organizzato open day con somministrazione gratuita del vaccino per ragazze e ragazzi. In Lombardia, l'Università Bocconi ha aderito a una campagna di vaccinazione gratuita contro il papillomavirus, realizzata in collaborazione con la Regione Lombardia e l'ASST Santi Paolo e Carlo, che ha previsto la somministrazione del vaccino direttamente all'interno degli spazi universitari.

Nel complesso, queste iniziative regionali e universitarie presentano alcuni elementi ricorrenti: 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 all'accesso alla vaccinazione.

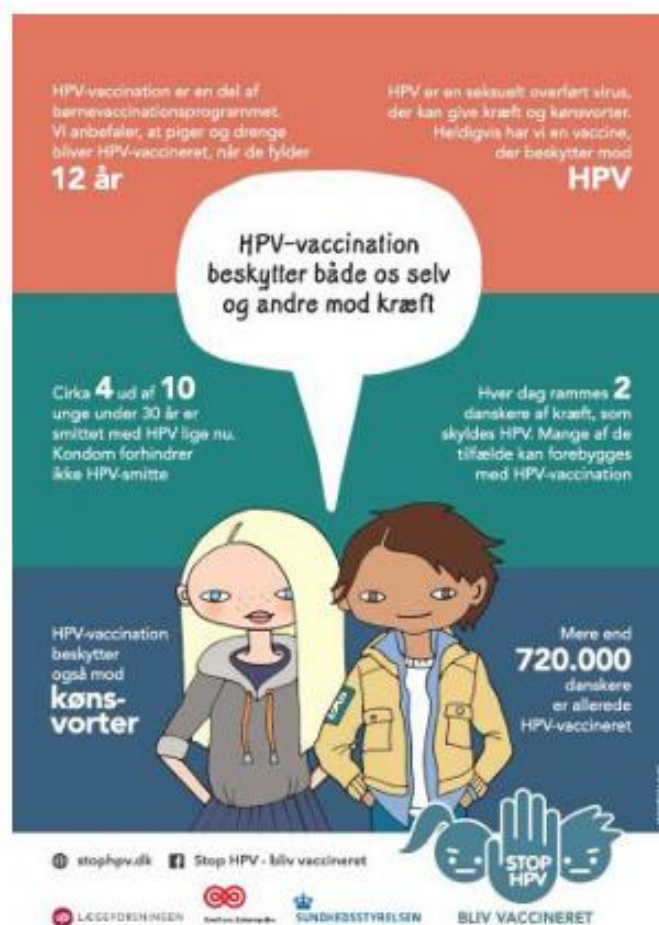
NEL MONDO

DANIMARCA: “STOP HPV, STOP CERVICAL CANCER”

Nel 2015 in Danimarca si assistette ad un drastico calo delle vaccinazioni anti-HPV, che passarono dal 90% al 40%, a causa di false informazioni circa gli effetti collaterali a lungo termine della vaccinazione che iniziarono a circolare in alcune coorti di ragazze. Il Governo decise così di rimediare a questo forte calo rilanciando una iniziativa per aumentare le conoscenze sia sul vaccino che sul virus

Il lavoro si servì di questionari volti a comprendere quale dovesse essere la popolazione target di tale campagna e quale fosse il motivo di questa riluttanza alla vaccinazione: si riuscì a capire che le madri fossero responsabili di questa mancata adesione alla vaccinazione e che tale scelta fosse legata alla non conoscenza della funzione del vaccino e del motivo per il quale dovrebbe essere somministrato prima dell'inizio dell'attività sessuale.

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



In seguito a questa campagna nel 2017 circa 30000 ragazze iniziarono il ciclo vaccinale anti-HPV raddoppiando le somministrazioni rispetto all'anno precedente.

La campagna venne successivamente rinominata “Stop HPV – Get Vaccinated” affinché venisse coinvolta 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.



REGNO UNITO: “CATCH FEELINGS, NOT HPV”

Nel 2025, la NHS South East London Cancer Alliance ha promosso la campagna “Catch feelings, not HPV”, veicolando messaggi di sensibilizzazione tramite poster urbani, inserzioni pubblicitarie su Spotify e app di incontri. A ciò si è affiancata un’intensa attività di outreach durante il Mighty Hoopla Festival, il più grande festival musicale LGBTQ+ d’Europa, dove era allestito uno stand con medici del NHS disponibili a rispondere a quesiti sull’HPV. Nel mese di settembre 2025 sono state 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 vaccinazioni.

In sintesi, le principali strategie di prevenzione adottate a livello globale comprendono: la vaccinazione in ambito scolastico, il coinvolgimento delle comunità locali, il contrasto alla disinformazione, in particolare attraverso strumenti digitali, e l’integrazione con i programmi di screening.

L’analisi di tali campagne e dei risultati conseguiti permette di identificare gli approcci più efficaci, ovvero quelli in grado di aumentare la copertura vaccinale, favorire il completamento dei cicli vaccinali e, in definitiva, ridurre l’incidenza delle patologie benigne e maligne correlate all’infezione da HPV, contribuendo all’obiettivo di eradicazione del carcinoma della cervice uterina su scala mondiale.

IL PROGETTO “IMMUNIGE”

CONTESTO E SCOPI DEL PROGETTO

L’iniziativa “ImmUniGe” è un progetto nato nel 2024 grazie alla cooperazione tra l’Università degli studi di Genova, le Asl territoriali e l’ex Azienda Ligure Sanitaria (Alisa) oggi Azienda Tutela della Salute Liguria (ATS Liguri) volto a promuovere la vaccinazione anti-HPV e ad aumentare la consapevolezza nei confronti dell’infezione, fornendo un servizio completo di consulenza e vaccinazione a studenti universitari (UE ed extra UE) che non hanno beneficiato dell’offerta vaccinale. Il progetto ha sede al Dipartimento di Scienze della salute (DISSAL) dell’Università di Genova. L’ambulatorio HPV dedicato si trova al Padiglione 3 dell’ospedale policlinico San Martino di Genova (per quanto riguarda il polo centrale).

Questo progetto prevede sia attività finalizzate all’informazione e alla sensibilizzazione, realizzate mediante campagne di comunicazione, sia un’estensione dell’offerta vaccinale gratuita rispetto a quanto previsto dal PNPV.

La vaccinazione è offerta gratuitamente, con ciclo a tre dosi, ai soggetti che non hanno mai ricevuto alcun vaccino anti-HPV e che rientrano in una delle seguenti categorie:

- Donne nate dal 1995 in poi (fino ai 29 anni);
- Uomini nati dal 2004 in poi (fino ai 20 anni).

Il vaccino è inoltre gratuito per alcune categorie a rischio, tra cui:

- Donne che hanno riscontrato una lesione alla cervice uterina di grado CIN2 o superiore senza limiti d’età (gratuità da 3 mesi prima fino a 3 anni dopo il trattamento);
- Uomini che si identificano nella popolazione MSM (*men who have sex with men*) senza limiti d’età;
- Uomini e donne senza limiti di età positivi al virus dell’HIV.

Per tutti coloro che non rientrano in una di queste categorie, la vaccinazione è stata messa a disposizione tramite un regime di co-pagamento al costo di 79,00 euro per dose (per un totale di 237,00 euro per ciclo completo) in modo da poter abbattere i costi personali ed incentivare la vaccinazione.



Dopo due anni di progetto ImmUniGe, grazie ai dati raccolti è possibile fare una valutazione di efficacia della campagna ed individuare possibili elementi che possano essere d'aiuto per l'ottimizzazione di future iniziative preventive.

OBIETTIVI DELLO STUDIO

Gli obiettivi principali di questo studio consistono nell'analizzare e descrivere l'esito della campagna informativa finalizzata a sensibilizzare la popolazione sui rischi associati all'infezione da HPV, facilitare l'accesso alla vaccinazione, valutare le caratteristiche dei soggetti che hanno aderito e di quelli che non hanno aderito alla campagna vaccinale, considerando variabili quali età, genere, nazionalità, abitudini sessuali, eventuale sieropositività o presenza di lesioni cervicali, e nell'individuare i punti di forza e le criticità dell'iniziativa, al fine di fornire indicazioni utili al miglioramento delle future strategie di prevenzione e promozione vaccinale.

MATERIALI E METODI

Il Progetto ImmUniGe è uno studio osservazionale descrittivo avviato nel Marzo 2024 che ha visto il coinvolgimento attivo di personale sanitario delle ASL territoriali, medici specializzandi in Igiene e Medicina Preventiva, dottorandi dell'Università di Genova e studenti tirocinanti. La campagna è stata messa in atto nel polo universitario di Genova e nel Campus universitario di Savona.

La popolazione target era costituita da soggetti non 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 Settembre 2026 (dati al 18/09/2026), durante il quale sono state raccolte informazioni quali caratteristiche, numero delle dosi somministrate ed entro quali categorie ricadevano le persone che avevano aderito all'iniziativa, completamento e modalità di accesso.

Per raggiungere l'obiettivo di accrescere le conoscenze sull'HPV e sulla sua prevenzione, al fine di incrementare la copertura vaccinale, sono state adottate molteplici strategie. È stata implementata una campagna di comunicazione online attraverso i canali digitali dell'Ateneo, inclusi e-mail istituzionali e social network, che ha consentito di raggiungere un ampio numero di studenti. Parallelamente, è stato distribuito e affisso materiale informativo, sotto forma di opuscoli e locandine, all'interno delle sedi universitarie, con lo scopo di fornire agli studenti informazioni chiare sull'infezione da HPV e sull'importanza della prevenzione.

Sono state inoltre organizzate attività informative durante le lezioni: operatori sanitari hanno realizzato brevi interventi, della durata di cinque-dieci minuti, prima o dopo le lezioni di diversi corsi universitari, fornendo chiarimenti sulle patologie associate all'HPV, sulle caratteristiche del vaccino e sulle modalità di accesso al servizio vaccinale. Agli studenti che manifestavano dubbi o incertezze riguardo alla vaccinazione è stata offerta la possibilità di accedere a colloqui individuali con medici specialisti; tale servizio di consulenza ha permesso di identificare alcune

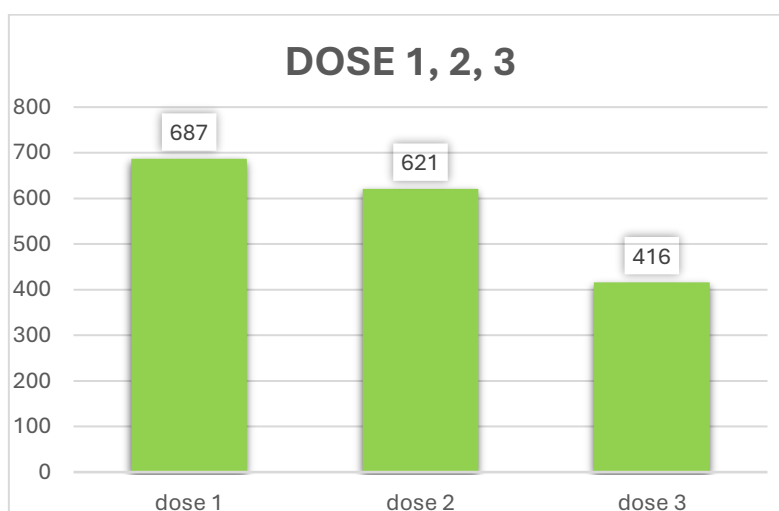
delle principali motivazioni alla base dell'esitazione vaccinale, successivamente analizzate nel dettaglio.

Per facilitare l'adesione alla campagna, sono state introdotte procedure semplificate di 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, riducendo così le barriere organizzative e accelerando l'accesso al servizio. La somministrazione del vaccino nonavalente è stata effettuata presso il Policlinico San Martino, nel Padiglione 3, con sessioni dedicate a cadenza bisettimanale; ogni dose somministrata è stata registrata nei sistemi informatici dell'ASL, insieme a informazioni di tipo sociodemografico, anamnestico e motivazionale.

Infine, i dati raccolti relative alle vaccinazioni effettuate, alle caratteristiche dei partecipanti e ai canali di adesione utilizzati sono stati elaborati e confrontati con i dati di copertura antecedenti all'avvio della campagna, al fine di stimare il contributo specifico del Progetto ImmUniGe all'incremento della copertura vaccinale.

RISULTATI

La popolazione esaminata nello studio consta di 689 soggetti vaccinati contro HPV nel periodo dal 26 marzo 2024 al 18 settembre 2026, per un totale di dosi somministrate pari a 1724.



Le prime dosi somministrate sono state 687 (nonostante i 689 soggetti vaccinati poiché due pazienti hanno effettuato la prima somministrazione in una Asl diversa), 621 le seconde dosi e 416 le terze dosi. La riduzione dell'adesione tra la prima e la seconda dose risulta essere del

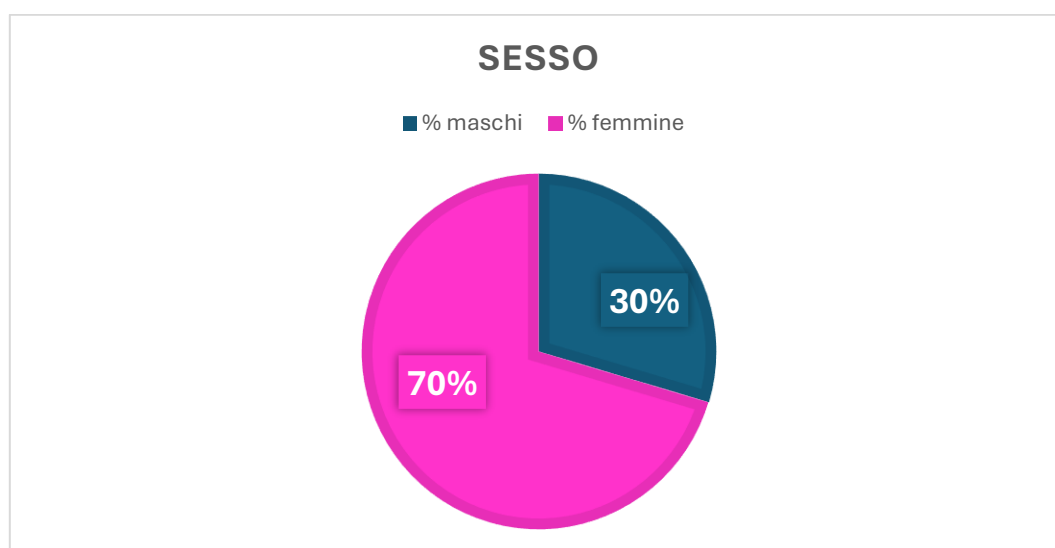
9,61%, tra la seconda e la terza dose risulta del 33,01, con conseguente calo complessivo tra la prima e la terza dose del 39,5%.

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

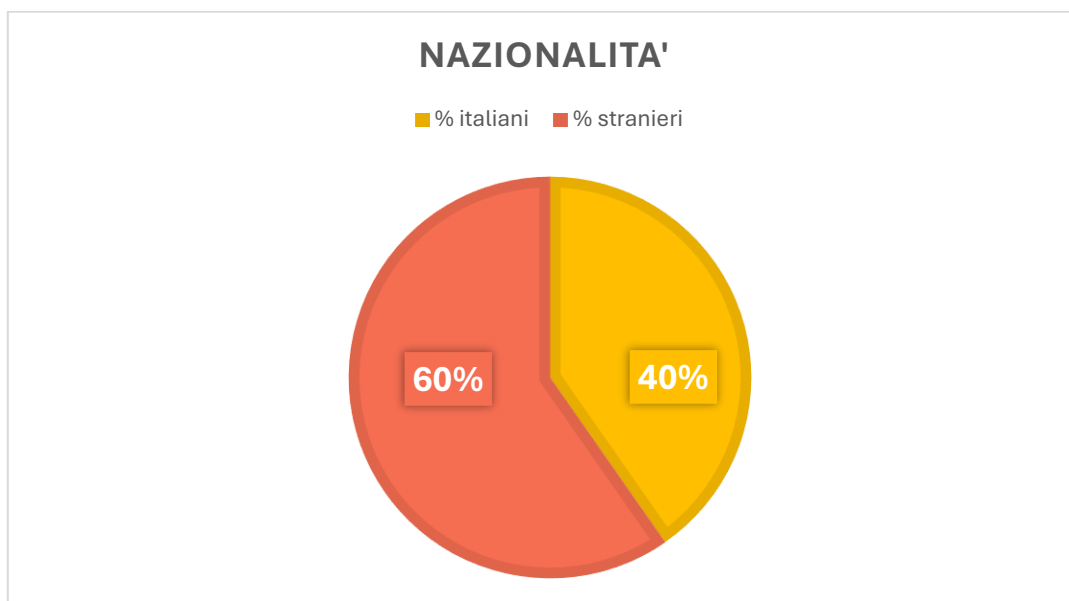
POPOLAZIONE	689
età mediana	28
età minima	19
età massima	69
maschi	204
femmine	485
italiani	277
stranieri	410
gratis	574
copay	115
msm	114
CIN2 0 +	5
HIV+	2
dose 1	687
dose 2	621
dose 3	416

% maschi	29,61%
% femmine	70,39%
% italiani	40,32%
% stranieri	59,68%
% gratis	83,31%
% copay	16,69%
% msm	16,55%
% CIN2 0 +	0,007256894
% HIV+	0,002902758

Il 70% del totale dei soggetti che sono stati vaccinati sono donne (in numero di 485), mentre il restante 30% è rappresentato da uomini (pari a 204 soggetti).

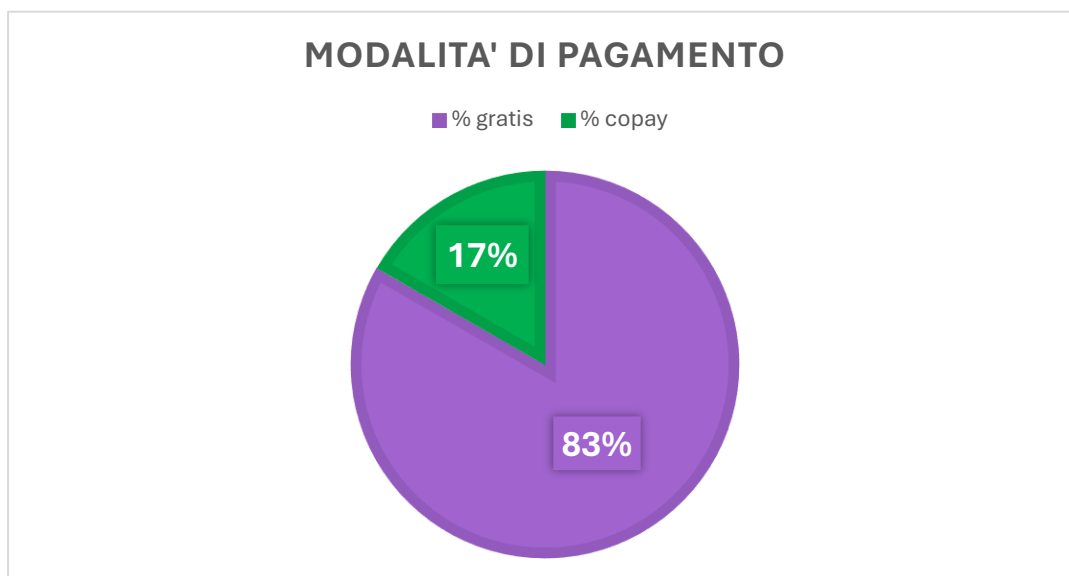


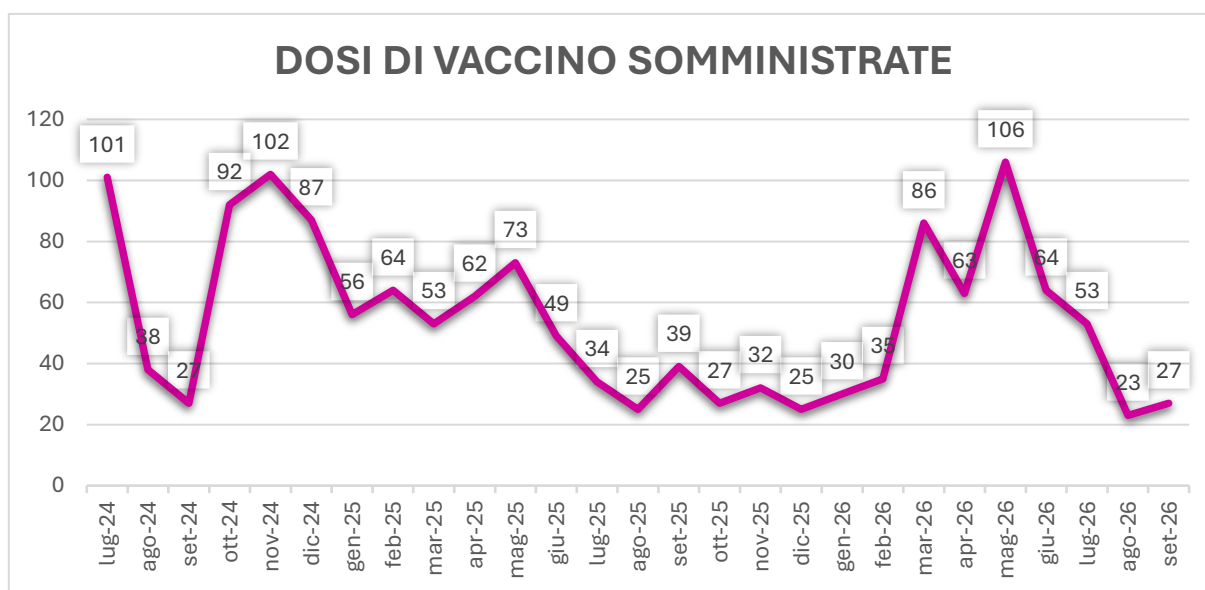
Dal punto di vista della cittadinanza, sono stati vaccinati 410 soggetti stranieri e 277 soggetti italiani corrispondenti rispettivamente al 60% ed al 40%.



Per quanto riguarda le categorie a rischio, sono stati vaccinati 114 MSM, 5 donne con lesioni CIN2 o superiori e 2 pazienti positivi ad HIV.

La vaccinazione è stata offerta gratuitamente a 574 dei pazienti coinvolti pari all'83%, mentre 115 hanno partecipato in regime di compartecipazione alla spesa pari al 17%.





Le somministrazioni hanno mostrato una maggiore adesione in concomitanza con una nuova comunicazione informativa e l'ampliamento dell'attività ambulatoriale.

DISCUSSIONE E CONSIDERAZIONI DEI DATI

Nel periodo preso in considerazione, da Marzo 2026 a Settembre 2026, in questo studio sono state somministrate un totale di 1724 dosi di vaccino nonavalente Gardasil 9.

Di queste, 687 erano prime dosi, 621 seconde dosi e 416 terze dosi. Il calo di adesione che si è potuto notare tra la prima e la seconda dose risulta del 9,61%; invece il calo tra la seconda e la terza dose è stato pari al 33,01%; ne deriva un calo complessivo di adesione che si attesta al 39,5%. Questo risultato potrebbe essere attribuito al fatto che il ciclo vaccinale sia stato cominciato all'inizio dell'anno accademico e che al momento della seconda somministrazione, così come della terza, i soggetti non si siano potuti presentare in quanto, nella maggior parte dei casi, essi erano cittadini stranieri; inoltre, una percentuale di pazienti ha scelto di concludere il ciclo vaccinale in altre sedi e non presso l'Ospedale Policlinico San Martino. La perdita di adesione lungo l'intero percorso vaccinale può essere un motivo di mancata efficacia della misura preventiva ed è, per questo, un problema da attenzionare, anche se recenti studi hanno dimostrato che la somministrazione di solamente due dosi o, addirittura, una singola dose, possano essere responsabili comunque di una buona immunizzazione.

L'età mediana di 28 anni (19-69 anni) mostra che la popolazione maggiormente coinvolta sia rappresentata da quella target del progetto ovvero i giovani e ciò a dimostrazione del fatto che le modalità di diffusione delle informazioni tramite canali digitali e distribuzione di materiale informativo negli spazi universitari, nonché di piccoli interventi pre o post lezione, siano stati efficaci nella riuscita di una buona campagna preventiva.

In merito alla distribuzione di genere, si evidenzia quanto la popolazione che ha maggiormente aderito all'iniziativa sia stata quella femminile (70% contro il 30%): questo risultato è derivato dall'aumentata propensione a partecipare a programmi di prevenzione, alla maggiore conoscenza dell'infezione da HPV e delle patologie ad esso correlate ed all'associazione tra HPV e carcinoma della cervice uterina. Infatti, tutte le altre lesioni che si possono associare con l'HPV sono molto meno conosciute ed anche meno frequenti. Inoltre, per gli uomini non esistono programmi di screening, i quali invece esistono e sono molto più conosciuti nella popolazione femminile e che fanno sì che esse abbiano una maggiore conoscenza a riguardo.

Esaminando la nazionalità dei vaccinati, è possibile notare che il progetto è stato usufruito per un 60% da cittadini stranieri, mentre i cittadini italiani rappresentano un 40%. Questo dato potrebbe essere interpretato alla luce della maggiore autonomia decisionale che gli studenti internazionali, distanti dal loro contesto familiare, tendono a sviluppare rispetto agli studenti italiani. Qualora tale ipotesi fosse confermata, ne conseguirebbe che, per incrementare la copertura vaccinale e l'adesione alle varie iniziative, le campagne di sensibilizzazione dovrebbero essere indirizzate in via prioritaria alla popolazione giovanile, affinché venga promosso un più elevato grado di autonomia nelle scelte a riguardo della propria salute. Un ulteriore elemento che potrebbe spiegare tale differenza è rappresentato dalle possibili difficoltà, di natura logistica o economica, che i cittadini stranieri possono incontrare nell'accesso alla vaccinazione anti-HPV nel proprio Paese d'origine.

Analizzando la modalità di offerta della vaccinazione, gratuita o in regime di compartecipazione alla spesa, la maggior parte dei soggetti che ha aderito alla campagna è rientrata nei criteri di gratuità della vaccinazione (rispettivamente 83% vs 17%). Le 115 persone che hanno scelto di sostenere direttamente la spesa hanno mostrato la presenza di un interesse e fiducia verso tale misura di prevenzione. Questo risultato potrebbe essere legato al fatto che il costo della vaccinazione possa rappresentare una barriera per una parte di utenza e quindi l'adozione di strategie volte a ridurre l'onere economico, mediante una diminuzione dei costi

del vaccino o un maggiore sostegno economico da parte dello Stato, così come un ampliamento della soglia di età rientrante nei criteri di gratuità, potrebbero contribuire ad aumentare ulteriormente la copertura vaccinale per fare in modo di raggiungere una adeguata soglia vaccinale.

Osservando il grafico riguardante l'andamento delle somministrazioni è possibile capire l'adesione dei soggetti al progetto ImmUniGe dalla data di inizio nel marzo 2024 al settembre 2026: in generale ciò che emerge non è un andamento lineare, ma una distribuzione caratterizzata da picchi alternati a periodi di ridotta adesione. Questo potrebbe essere spiegato dalla sospensione delle attività didattiche e dalla minore presenza degli studenti nelle sedi universitarie durante il periodo estivo in corrispondenza dei periodi di bassa affluenza mentre i picchi, viceversa, potrebbero corrispondere alla ripresa delle lezioni e quindi anche ad una maggior diffusione del progetto. Eccetto per l'anno 2025 nel quale si è assistito ad una riduzione delle dosi somministrate, il periodo di luglio 2024 e 2026 risulta essere abbastanza sovrapponibile.

CONCLUSIONI

Ciò che è possibile estrapolare dai numerosi dati raccolti nell'ambito del Progetto ImmUniGe è che le iniziative promosse con lo scopo di diffondere una maggiore consapevolezza nei confronti del Papilloma virus e rendere più accessibili gli accessi alla vaccinazione rappresentano una grande risorsa per il raggiungimento della popolazione giovanile.

La capacità di poter ottenere un incremento della copertura vaccinale non deriva solamente dalle campagne di comunicazione, sia online, cartacee che di persona da parte del personale sanitario, ma anche dalla combinazione della popolazione target, la quale si è dimostrata ricettiva nei confronti delle iniziative proposte.

Tra le criticità riscontrate una è rappresentata dal mancato completamento dell'intero ciclo vaccinale, il quale potrebbe essere gestito adottando dei sistemi di promemoria automatizzati mediante SMS o e-mail eliminando in tal modo eventuali dimenticanze e semplificare così anche il sistema di prenotazione.

Ulteriore criticità è rappresentata dalla fascia di popolazione che non rientra nei criteri di gratuità: affinché essa possa essere maggiormente incentivata a aderire alla vaccinazione anti-

HPV potrebbe essere utile favorire l'accessibilità economica al vaccino mediante la creazione di formulazioni a minor costo oppure aumentando il sostegno economico da parte dello Stato e delle organizzazioni operanti nella sanità pubblica.

In conclusione, grazie al progetto ImmUniGe si è dimostrato che adottare dei sistemi di prevenzione rivolti alla popolazione target nell'ambito della vaccinazione anti-HPV può portare a dei miglioramenti in ambito di copertura vaccinale e contribuire così ad un miglioramento della salute pubblica riducendo l'incidenza delle patologie correlate all'infezione da Papilloma virus, permettendo il raggiungimento degli obiettivi stabiliti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità volti ad eliminare il carcinoma della cervice uterina.

Bibliografia

1. Van Doorslaer K, Chen Z, Bernard HU, Chan PKS, DeSalle R, Dillner J, et al. ICTV Virus Taxonomy Profile: Papillomaviridae. *J Gen Virol*. 2018;99(8):989-990. doi:10.1099/jgv.0.001105.
2. Mlynarczyk-Bonikowska B, Rudnicka L. HPV Infections-Classification, Pathogenesis, and Potential New Therapies. *Int J Mol Sci*. 2024 Jul 11;25(14):7616. doi: 10.3390/ijms25147616. PMID: 39062859; PMCID: PMC11277246.
3. Cosper PF, Bradley S, Luo L, Kimple RJ. Biology of HPV Mediated Carcinogenesis and Tumor Progression. *Semin Radiat Oncol*. 2021 Oct;31(4):265-273. doi: 10.1016/j.semradonc.2021.02.006. PMID: 34455982; PMCID: PMC8409095.
4. Han F, Guo XY, Jiang MX, Xia NS, Gu Y, Li SW. Structural biology of the human papillomavirus. *Structure*. 2024 Nov 7;32(11):1877-1892. doi: 10.1016/j.str.2024.09.011. Epub 2024 Oct 4. PMID: 39368462.
5. Westrich JA, Warren CJ, Pyeon D. Evasion of host immune defenses by human papillomavirus. *Virus Res*. 2017 Mar 2;231:21-33. doi: 10.1016/j.virusres.2016.11.023. Epub 2016 Nov 24. PMID: 27890631; PMCID: PMC5325784.
6. Giorgi Rossi P, Chini F, Borgia P, et al. Human papilloma virus (HPV), cervical cancer incidence and screening uptake: differences among Northern, Central and Southern Italy. *Epidemiol Prev*. 2012;36(2):108-119.
7. Istituto Superiore di Sanità. Aspetti epidemiologici dell'infezione da Hpv: in Italia [Internet]. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015 Nov 12 [cited 2026 Oct 5]. Available from: <https://www.epicentro.iss.it/hpv/epidemiologia-italia>
8. Napolitano F, Angelillo S, Bianco A, Di Giuseppe G, Di Onofrio V, Licata F, Liguori G, Nobile CGA, Pavia M, Pelullo CP, Zito Marino F, Angelillo IF. Genital and Oral HPV Geno-Prevalence Measured through Urine and Saliva Samples in Young Adults in Italy. *Vaccines (Basel)*. 2024 Feb 16;12(2):205. doi: 10.3390/vaccines12020205. PMID: 38400188; PMCID: PMC10892725.
9. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory: Cancer Over Time. Cervix uteri, Italy, females, incidence, age 15–85+, 2017 [Internet]. Lyon: IARC; 2018. Available from: <https://gco.iarc.who.int/overtime/en/dataviz/tables?reset=1&years=2017>
10. Fondazione Censis. Papillomavirus: verso l'eliminazione dei tumori da HPV. Sintesi dei risultati. Roma: Fondazione Censis; 2024.

11. Alberts CJ, van der Loeff MFS, Papenfuss MR, et al. Human papillomavirus and gastrointestinal cancer: a review. *World J Gastroenterol*. 2016;22(33):7415-7431. doi:10.3748/wjg.v22.i33.7415.
12. D'Angelo E, et al. HPV-Driven Head and Neck Cancer: The European Perspective. *Viruses*. 2025;17(5):662. doi:10.3390/v17050662.
13. Bossi P, et al. Evolving Profile of HPV-Driven Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma in a National Cancer Institute in Italy: A 10-Year Retrospective Study. *Microorganisms*. 2020;8(10):1498. doi:10.3390/microorganisms8101498.
14. Ministero della Salute. I numeri del cancro in Italia 2025 [Internet]. Roma: Ministero della Salute; 2025. Available from: <https://www.salute.gov.it/new/sites/default/files/2026-01/I%20numeri%20del%20cancro%20in%20Italia%202025.pdf>
15. De Vuyst H, Clifford G, Li N, Franceschi S. HPV infection in Europe. *Eur J Cancer*. 2009;45(15):2632-2639. doi:10.1016/j.ejca.2009.07.019.
16. de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(7):453-459. doi:10.1016/S1473-3099(07)70158-5.
17. Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, Giuliano AR, de Sanjosé S, Bruni L, et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine*. 2008;26 Suppl 10:K1-K16. doi:10.1016/j.vaccine.2008.05.064.
18. Muñoz N, Bosch FX, Castellsagué X, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer*. 2004;111(2):278-285. doi:10.1002/ijc.20244.
19. Istituto Superiore di Sanità. Infezioni da HPV e cervicocarcinoma [Internet]. Roma: Istituto Superiore di Sanità; [cited 2026 Oct 5]. Available from: <https://www.epicentro.iss.it/hpv/>
20. Liu Z, Rashid T, Nyitray AG. Penises not required: a systematic review of the potential for human papillomavirus horizontal transmission that is non-sexual or does not include penile penetration. *Sex Health*. 2016;13(1):10-21. doi:10.1071/SH15089. PMID: 26433493.
21. Strauss S, Sastry P, Sonnex C, Edwards S, Gray J. Contamination of environmental surfaces by genital human papillomaviruses. *Sex Transm Infect*. 2002;78(2):135-138. doi:10.1136/sti.78.2.135. PMID: 12081177.
22. Humanitas. Infezione da HPV (Papilloma virus). Istituto Clinico Humanitas.

23. Syrjänen S. Current concepts on human papillomavirus infections in children. *APMIS*. 2010;118(6-7):494-509. doi:10.1111/j.1600-0463.2010.02620.x. PMID:20553530.
24. Del Pino M, Vorsters A, Joura EA, Doorbar J, Haniszewski M, Asensio Gudina I, et al. Risk factors for human papillomavirus infection and disease: a targeted literature summary. *J Med Virol*. 2024;96(2):e29420. doi:10.1002/jmv.29420. PMID:38377121.
25. Westrich JA, Warren CJ, Pyeon D. Evasion of host immune defenses by human papillomavirus. *Virus Res*. 2017 Mar 2;231:21-33. doi: 10.1016/j.virusres.2016.11.023. Epub 2016 Nov 24. PMID: 27890631; PMCID: PMC5325784.
26. Magalhães GM, Vieira ÉC, Garcia LC, De Carvalho-Leite MLR, Guedes ACM, Araújo MG. Update on human papilloma virus - part I: epidemiology, pathogenesis, and clinical spectrum. *An Bras Dermatol*. 2021 Jan-Feb;96(1):1-16. doi: 10.1016/j.abd.2020.11.003. Epub 2020 Dec 10. PMID: 33341319; PMCID: PMC7838122.
27. Ministero della Salute. Piano Nazionale della Prevenzione 2026-2030. Roma: Ministero della Salute; 2026.
28. Fondazione AIRC per la Ricerca sul Cancro ETS. AIRC. Affrontiamo il cancro. Insieme. [Internet]. Available from: <https://www.airc.it>
29. Istituto Superiore di Sanità. Sorveglianza PASSI 2023-2024: risultati della sorveglianza sulla popolazione adulta 18-69 anni [Internet]. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2026. Available from: <https://www.epicentro.iss.it/passi/pdf2026/Report%20PASSI%202023-2024.pdf>
30. World Health Organization. Immunizing against HPV [Internet]. Geneva: WHO; 2024. Available from: <https://www.who.int/activities/immunizing-against-hpv/immunizing-against-hpv>.
31. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Riassunto delle caratteristiche del prodotto [Internet]. Roma: AIFA; [cited 2026 Oct 5]. Available from: Banca Dati Farmaci AIFA – RCP
32. Kamolratanakul S, Pitisuttithum P. Human Papillomavirus Vaccine Efficacy and Effectiveness against Cancer. *Vaccines (Basel)*. 2021 Nov 30;9(12):1413. doi: 10.3390/vaccines9121413. PMID: 34960159; PMCID: PMC8706722.
33. Zuccotti GV, Mameli C. I vaccini contro HPV: evoluzione e prospettive [Internet]. *Riv Immunol Allergol Pediatr*. 2015;4:32-41 [cited 2026 Oct 5]. Available from: RIAP – articolo completo
34. Istituto Superiore di Sanità. Piano nazionale di prevenzione vaccinale (PNPV) 2023-2025 [Internet]. Roma: ISS; 2023 . Available from: <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/piano-nazionale-vaccini-2023-2025>
35. Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano. Intesa, ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, tra il

- Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano, sul documento recante «Piano nazionale di prevenzione vaccinale (PNPV) 2023-2025» e sul documento recante «Calendario nazionale vaccinale» [Internet]. Gazz Uff. 2023 Aug 21;194. Available from: Gazzetta Ufficiale – Intesa PNPV 2023-2025
36. European Medicines Agency. Gardasil 9: EPAR – European public assessment report [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2015 [updated 2026 Sep 8; cited 2026 Oct 5]. Available from: EMA – Gardasil 9
 37. Bonanni P, Villani A, Biasci P, et al. Calendario vaccinale per la vita. 5ª edizione 2025 [Internet]. 2025 [cited 2026 Oct 5]. Available from: Calendario Vaccinale per la Vita 2025 – SIP
 38. Ministero della Salute (2017). Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019. Allegato 1: Scheda vaccinale e tabelle riassuntive sui vaccini anti-HPV (Cervarix®, Gardasil®, Gardasil 9®). Roma: Ministero della Salute.
 39. Ministero della Salute. Commento tecnico alle coperture vaccinali al 31.12.2024 per HPV (allegato 2) [Internet]. Roma: Ministero della Salute; 2025 [cited 2026 Oct 5]. Available from: EpiCentro – Commento tecnico alle coperture vaccinali HPV 2024
 40. 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 Dec 1;48(12):e255-e262. doi: 10.1097/OLQ.0000000000001407. PMID: 33783412; PMCID: PMC8594509.
 41. Gualano MR, Thomas R, Stillo M, Mussa MV, Quattrocchio F, Borraccino A, Zotti C. What is the most useful tool in HPV vaccine promotion? Results from an experimental study. Hum Vaccin Immunother. 2019;15(7-8):1607-1614. doi: 10.1080/21645515.2018.1526552. Epub 2018 Oct 5. PMID: 30240333; PMCID: PMC6746512.
 42. Giambi C, Del Manso M, D'Ancona F, De Mei B, Giovannelli I, Cattaneo C, Possenti V, Declich S; Local representatives for VALORE. Actions improving HPV vaccination uptake - Results from a national survey in Italy. Vaccine. 2015 May 15;33(21):2425-31. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.04.007. Epub 2015 Apr 11. PMID: 25869895.
 43. InfoHPV. InfoHPV: vaccinazione anti-HPV [Internet]. [place unknown]: InfoHPV; [cited 2026 Oct 5]. Available from: <https://infohvp.it/>

Ringraziamenti

Desidero rivolgere un sentito ringraziamento al Professor Andrea Orsi per la preziosa opportunità di frequentare il Suo reparto e per avermi concesso di redigere la tesi di laurea su un argomento di così grande attualità e rilevanza.

Rivolgo un vivo ringraziamento anche alla mia correlatrice, la Dott.ssa Giulia Canepa, per l'enorme sostegno e la grande disponibilità dimostrata, i suoi consigli e aiuti sono stati di notevole importanza.

Molte altre sono le persone che vorrei ringraziare, prime fra tutte la mia famiglia: Mamma e Papà per avermi permesso di affrontare un percorso così lungo senza farmi mai mancare niente, cercando di rendere questi sei anni i più liberi possibile. Non sono stato un facile inquilino me ne rendo conto, le mie poche parole e lo stress prima di un esame non sono stati una buona compagnia, ma spero siate orgogliosi quanto me per questo traguardo, vi ringrazierò sempre per quello che mi avete dato. Giulia, la persona più premurosa che ci sia, prima di tutto sfrutto questo momento per congratularmi per i tuoi di traguardi, ora che sei diventata mamma sono sicuro che, se darai a Tommaso tutto l'affetto e la protezione che hai sempre dimostrato nei miei confronti, farai un ottimo lavoro. Grazie per tutto l'aiuto che mi hai dato e per tutti i pensieri che hai sempre avuto il piacere di farmi (P.S. non smettere). E poi tutti i nonni: la Nonna Valeria, la mia fan numero uno, grazie perché hai creduto più te in questa laurea che io.

Ringrazio tutti voi per il sostegno che mi avete dato.

Grazie a te Giulia, per aver reso questi ultimi due anni meno faticosi e pieni di felicità, per tutto il conforto e l'aiuto che mi hai dato, non lo dimenticherò mai. Grazie per il tempo che hai deciso di condividere con me, per la serenità e la sicurezza che mi trasmetti e per essere un punto di riferimento su cui so di poter contare. Sono contento di festeggiare con te questo traguardo.

Un grazie enorme non può che andare a tutti i compagni di università, tutte le emozioni provate durante questo percorso saranno qualcosa che ricorderò per sempre. Un grazie speciale è per Andrea, Luca e Lorenzo con i quali ho condiviso gran parte, se non tutti, questi 6 anni: i primi giorni al Polo, le giornate studio a Nervi, i palleggi a Nervi, e le nottate in bianco a studiare il possibile sono qualcosa a cui penserò con enorme felicità per averle vissute. Se oggi siamo

riusciti a finire tutto ciò credo sia merito del sostegno che ci siamo scambiati e della voglia di mettermi in gioco che mi avete trasmesso.

Grazie anche a tutti i miei amici con cui ho avuto il piacere di condividere esperienze, i momenti al di là dell'università passati con voi sono stati la ricarica per riprendere a studiare. Di nuovo vorrei ringraziare, in particolare, un altro Luca ed un altro Lorenzo (altresì detto Marini), ho avuto l'onore di conoscervi bene alle medie e da allora aver stretto con voi un rapporto speciale, senza di voi non mi sarei mai spinto verso avventure che abbiamo fatto che però fanno parte dei ricordi che più ho a cuore.

Grazie a tutti voi!!