



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
**“Analisi delle coperture vaccinali anti-HPV nelle coorti di
nascita 2010-2013 in ASL 3 Genovese”**

Relatore

Prof. Giancarlo Icardi

Correlatrice

Dott.ssa Elena Lagorio

Candidato

Michele Caviglia

Matricola

4188207

anno accademico 2025/2026

INDICE

1. Il Papillomavirus umano (HPV) e il suo impatto sulla salute pubblica.....	4
1.1 Introduzione al Papillomavirus umano.....	4
1.2 Struttura virale e classificazione dei genotipi HPV.....	5
1.3 Modalità di trasmissione e storia naturale dell'infezione.....	6
1.4 Fattori di rischio e cofattori della persistenza virale.....	8
1.5 Epidemiologia dell'infezione da HPV nel mondo e in Italia.....	9
2. Manifestazioni cliniche dell'infezione da HPV.....	10
2.1 Infezione persistente e oncogenesi virale.....	10
2.2 Patologie HPV-correlate a basso rischio oncogeno.....	11
2.3 Patologie HPV-correlate ad alto rischio oncogeno.....	12
2.3.1 Carcinoma della cervice uterina.....	13
2.3.2 Tumori anogenitali (ano, pene, vulva, vagina)	15
2.3.3 Tumori del distretto orofaringeo.....	17
2.4 Impatto dell'HPV sulla salute maschile e gender-neutral burden.....	18
2.5 Impatto sanitario, sociale ed economico delle infezioni HPV-correlate.....	19
3. Prevenzione dell'infezione da HPV.....	20
3.1 Prevenzione primaria e secondaria: razionale generale.....	20
3.2 Screening oncologico: Pap test e HPV-DNA test.....	21
3.3 Vaccinazione anti-HPV: basi immunologiche e meccanismo d'azione.....	22
3.4 Tipologie di vaccini disponibili e caratteristiche principali.....	23
3.5 Efficacia, sicurezza e durata della protezione vaccinale.....	24
3.6 Strategie vaccinali: target di popolazione e schemi di somministrazione.....	25
4. Programmi di sanità pubblica e strategie vaccinali.....	26
4.1 La strategia globale dell'OMS per la prevenzione e per l'eliminazione del carcinoma cervicale.....	26
4.2 Programmi vaccinali in Europa.....	27

4.3 Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale in Italia.....	28
4.4 Copertura vaccinale e disuguaglianze regionali.....	28
4.5 Strategie di comunicazione e interventi di sanità pubblica.....	30
4.6 Strategie per implementare le coperture vaccinali.....	31
4.7 Il Progetto ImmUniGe e le iniziative italiane.....	32
5. Vaccine hesitancy e determinanti della mancata adesione vaccinale.....	34
5.1 Introduzione al concetto di vaccine hesitancy.....	34
5.2 Modelli teorici della decisione vaccinale.....	35
5.3 Bias cognitivi e processi decisionali nella percezione del rischio vaccinale....	36
5.4 Fattori psicologici e sociali della esitazione vaccinale.....	37
5.5 Ruolo della disinformazione e dei social media.....	37
5.6 Fiducia nelle istituzioni sanitarie e nei professionisti della salute.....	38
5.7 Implicazioni per le strategie di sanità pubblica e comunicazione del rischio...	39
5.8 Copertura vaccinale in Italia e in Regione Liguria.....	40
6. Analisi delle coperture vaccinali nelle coorti di nascita 2010-2013.....	44
6.1 Introduzione.....	44
6.2 Materiali e metodi.....	45
6.3 Risultati.....	46
6.3.1 Coorte 2010.....	46
6.3.2 Coorte 2011.....	48
6.3.3 Coorte 2012.....	51
6.3.4 Coorte 2013.....	54
6.4 Discussione.....	61
6.5 Conclusioni.....	65
7. Bibliografia.....	67

1. Il Papillomavirus e il suo impatto sulla salute pubblica

1.1 Introduzione al Papillomavirus Umano

I Papillomavirus Umani (HPV) sono piccoli virus a DNA circolare a doppio filamento, privi di envelope.

Attualmente ne sono noti oltre 400 tipi e circa 200 sono stati completamente classificati.

L'infezione da HPV è molto frequente nella popolazione, e si trasmette prevalentemente per via sessuale. (1)

La maggior parte dei soggetti infetti rimane asintomatica ed elimina il virus spontaneamente attraverso l'azione del sistema immunitario; l'infezione, tuttavia, in alcuni casi può persistere oppure recidivare, causando la comparsa di lesioni benigne, lo sviluppo di lesioni precancerose ed in alcuni casi, di neoplasie maligne.

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, circa il 5% dei carcinomi a livello mondiale è riconducibile all'infezione da HPV, che causa il 99,7% dei carcinomi della cervice uterina.

Il carcinoma della cervice uterina rappresenta l'80% dei carcinomi totali causati da HPV, ma l'infezione da HPV è responsabile di gran parte dei carcinomi dell'ano, della vulva, della vagina, del pene e del distretto testa-collo. (2)

I genotipi di HPV vengono distinti in genotipi ad alto rischio e a basso rischio; quelli ad alto rischio sono almeno 12 e i principali responsabili di cancerogenesi sono HPV 16, 18, 31, e 45; i genotipi a basso rischio, come HPV 6 e 11, sono raramente oncogenici, ma possono causare un ampio spettro di lesioni benigne.

Attualmente non esistono terapie specifiche per l'eradicazione di HPV, i trattamenti disponibili sono solo sintomatici e sono rivolti alle manifestazioni cliniche HPV-correlate.

Le strategie di prevenzione hanno lo scopo di evitare l'esposizione al virus, che avviene nella maggior parte dei casi attraverso i rapporti sessuali; la prevenzione primaria può essere attuata efficacemente attraverso la vaccinazione, eseguita prima dell'inizio dell'attività sessuale.

Lo sviluppo di vaccini altamente efficaci ha determinato una significativa riduzione dell'incidenza delle patologie HPV-correlate, anche se persistono ostacoli importanti alla diffusione della vaccinazione, in particolare per quanto riguarda i paesi a basso e a medio reddito, a causa di diverse limitazioni sia economiche sia strutturali che compromettono l'accesso al vaccino. Risulta quindi di fondamentale importanza promuovere importanti interventi di educazione sanitaria ed aumentare le coperture vaccinali, al fine di ridurre la morbilità e la mortalità legate all'HPV. (3)

1.2 Struttura virale e classificazione dei genotipi HPV

HPV è una famiglia di virus che comprende particelle virali prive di envelope, caratterizzate da un genoma di DNA circolare a doppio filamento che conferisce stabilità nell'ambiente esterno e resistenza alla degradazione da parte di agenti fisico-chimici. Il virione ha forma icosaedrica, un diametro di 55nm e contiene un capsido virale altamente organizzato che racchiude un genoma di circa 8kb.

Il genoma virale è composto da tre regioni funzionali. L'Upstream Regulatory Region (URR) è una parte non codificante del genoma virale, situata a monte, e contiene la sequenza che avvia la replicazione del DNA e diversi siti di legame per fattori cellulari e virali che controllano l'espressione dei geni virali. (4)

Le altre sequenze codificanti sono suddivise in una regione precoce (Early) e una regione tardiva (Late). La regione Early codifica per le proteine E1, E2, E4, E5, E6 ed E7, implicate nella regolazione della replicazione virale e nella modulazione del ciclo cellulare.

La regione Late contiene i geni che codificano per le proteine L1 e L2, che compongono la struttura del virione e vengono espresse esclusivamente durante la fase tardiva della differenziazione epiteliale a livello delle cellule epiteliale infette. Il ciclo replicativo di HPV dipende in modo peculiare dallo stato di maturazione dei cheratinociti dell'epitelio e questa caratteristica lo distingue dalla maggior parte degli altri virus a DNA.

L1 rappresenta la più importante proteina strutturale di HPV. Ogni monomero di L1 presenta una caratteristica architettura definita a "jelly-roll β -sandwich". Cinque monomeri di L1 si associano formando un pentamero (capsomero), che rappresenta l'unità fondamentale del capsido. Settantadue capsomeri interagiscono successivamente attraverso estensioni carbossi-terminali di L1 e mediante specifici ponti disolfuro intermolecolari, formando il virione maturo. Questo processo di autoassemblaggio è estremamente efficiente e costituisce la base biologica per la produzione delle virus-like particles (VLP), particelle prive di materiale genetico ma antigenicamente identiche al virus nativo, oggi utilizzate come piattaforma antigenica per i vaccini anti-HPV. (4)

L2 è coinvolta nella cattura del DNA virale, nella stabilizzazione della particella virale e, soprattutto, nelle fasi iniziali dell'infezione. Il legame del capsido ai proteoglicani cellulari di superficie contenenti eparan-solfato determina l'esposizione del dominio N-terminale di L2 sulla superficie capsidica, che viene successivamente clivato dalla furina e da altre proprotein-convertasi dell'ospite, portando alla generazione dei domini p15 e p30. In questo processo, il complesso virus-genoma può essere trasferito intracellularmente verso il nucleo della cellula bersaglio attraverso il sistema endosomiale. La struttura della proteina L2 a lunghezza completa non è ancora completamente caratterizzata; tuttavia, le regioni amino-terminali risultano altamente conservate tra differenti tipi di HPV, rendendole potenziali bersagli per lo sviluppo di vaccini anti-HPV ad ampio spettro. (4)

Gli HPV appartengono alla famiglia della Papillomaviridae e vengono classificati sulla base della sequenza nucleotidica del gene L1. La classificazione tassonomica degli HPV comprende diversi generi, tra cui Alphapapillomavirus, Betapapillomavirus e Gammapapillomavirus; all'interno dello stesso genere, i diversi HPV sono ulteriormente distinti sulla base del grado di divergenza della sequenza L1 in tipi, sottotipi e varianti: una differenza nella sequenza di L1 pari o superiore al 10% definiscono un nuovo tipo di HPV, variazioni comprese tra il 2-10% identificano un sottotipo mentre variazioni inferiori al 2% caratterizzano una variante. (5)

Sono stati identificati oltre 100 tipi di HPV, di cui circa un terzo infetta l'epitelio genitale. Con l'identificazione dell'HPV come agente eziologico del cancro cervicale, i tipi di HPV che infettano l'epitelio genitale vengono suddivisi in base al rischio associato. I tipi ad alto rischio, più comunemente HPV tipo 16 (HPV16) e HPV18, si trovano frequentemente nelle lesioni cervicali di alto grado e nel cancro invasivo. I tipi a rischio intermedio, tra cui HPV31, HPV33 e HPV35, sono associati a tutti i gradi di lesioni cervicali e sono spesso associati al cancro invasivo. I tipi di HPV a basso rischio, più frequentemente HPV6 e HPV11, sono comunemente associati a lesioni cervicali di basso grado e si trovano raramente nel cancro invasivo. (6)

La conoscenza della distribuzione dei diversi genotipi HPV è fondamentale per lo sviluppo dei vaccini, che si basano sulla proteina L1 e sono progettati per indurre una risposta anticorpale specifica contro i principali genotipi responsabili delle patologie HPV-correlate. Il vaccino nonavalente, in particolare, comprende i genotipi HPV-6, HPV-11, HPV-16, HPV-18, HPV-31, HPV-33, HPV-45, HPV-52 e HPV-58. (5)

1.3 Modalità di trasmissione e storia naturale dell'infezione

La modalità principale di trasmissione dell'HPV è il contatto sessuale diretto, che include rapporti vaginali, anali e oro-genitali. A differenza di molte altre infezioni sessualmente trasmissibili, la diffusione del virus non necessita dello scambio di fluidi biologici, essendo sufficiente il contatto diretto tra superfici cutanee o mucose infette. La trasmissione è particolarmente efficiente in presenza di microabrasioni dell'epitelio, che consentono al virus di penetrare nello strato basale, sede delle cellule bersaglio necessarie per l'instaurarsi dell'infezione. (7)

Una volta che il virus raggiunge l'epitelio, penetra attraverso microlesioni della mucosa e infetta le cellule basali, che mantengono ancora la capacità proliferativa. In questa fase, il genoma virale è mantenuto in forma episomiale a bassa copia. Con la progressiva differenziazione delle cellule epiteliali, il virus completa il suo ciclo replicativo, aumentando il numero di copie genomiche e sintetizzando le proteine del capsido L1 e L2, necessarie per l'assemblaggio dei nuovi virioni, che vengono rilasciati negli strati superficiali dell'epitelio senza determinare lisi cellulare o viremia sistemica. Questo metodo di replicazione consente

all'HPV di completare il proprio ciclo biologico inducendo una risposta infiammatoria minima, favorendo così la persistenza dell'infezione. (7)

L'assenza di citolisi è uno dei principali meccanismi attraverso cui l'HPV riesce a eludere il sistema immunitario. La limitata produzione di segnali infiammatori comporta uno scarso reclutamento delle cellule presentanti l'antigene e una ridotta secrezione di citochine pro-infiammatorie. Inoltre, le oncoproteine virali E6 ed E7 contribuiscono ulteriormente all'evasione immunitaria interferendo con la segnalazione dell'interferone, riducendo l'attività delle cellule di Langerhans e modulando numerosi percorsi intracellulari coinvolti nella risposta immunitaria. Tali strategie consentono al virus di persistere nell'epitelio per periodi prolungati senza essere efficacemente eliminato dall'organismo.

Nonostante questi meccanismi di evasione, nella maggior parte degli individui immunocompetenti l'infezione viene eliminata spontaneamente grazie alla risposta immunitaria cellulo-mediata. Circa la metà delle infezioni si risolve entro sei mesi, mentre oltre il 90% viene eliminato nell'arco di alcuni anni dall'acquisizione. La risposta immunitaria di tipo Th1 e l'attivazione delle cellule di Langerhans sembrano svolgere un ruolo cruciale nella clearance virale. Al contrario, la risposta anticorpale naturale risulta relativamente modesta e non fornisce una protezione duratura contro le reinfezioni. In alcuni casi il virus non viene completamente eliminato, ma entra in una fase di latenza caratterizzata dalla permanenza del DNA virale nelle cellule basali a bassissimo numero di copie. In tale condizione, il virus può risultare non rilevabile ai comuni test diagnostici pur mantenendo la capacità di riattivarsi in seguito a condizioni di immunosenescenza, di immunosoppressione o di modifiche ormonali. Questo fenomeno potrebbe contribuire a spiegare il secondo picco di prevalenza osservato in alcune popolazioni femminili dopo la menopausa. (7)

Un elemento cruciale nella storia naturale dell'infezione è rappresentato dalla persistenza dell'HPV ad alto rischio oncogeno. Diversamente dalle infezioni transitorie, la persistenza comporta il progressivo accumulo di alterazioni molecolari nelle cellule infette. I principali determinanti della persistenza sono il genotipo virale, in particolare HPV16, e la carica virale iniziale. Tra i vari genotipi oncogeni, HPV16 mostra la maggiore capacità di determinare infezioni persistenti e di progredire verso lesioni intraepiteliali di alto grado e carcinoma invasivo.

L'evoluzione verso il carcinoma è generalmente lenta e richiede diversi anni. Dopo l'infezione iniziale, possono manifestarsi alterazioni citologiche corrispondenti a lesioni intraepiteliali squamose di basso grado (LSIL/CIN1), molte delle quali regrediscono spontaneamente. Nei casi in cui l'infezione persiste, soprattutto se causata da genotipi ad alto rischio, le lesioni possono progredire verso forme di alto grado (HSIL/CIN2 e CIN3) fino allo sviluppo di carcinoma invasivo, un processo che mediamente richiede da cinque a quattordici anni in assenza di diagnosi precoce e trattamento.

Oltre alle caratteristiche intrinseche del virus, esistono numerosi fattori dell'ospite che influenzano la probabilità di progressione. Tra i principali cofattori riconosciuti vi sono il fumo di tabacco, l'infezione da HIV, l'immunodepressione e l'utilizzo prolungato di contraccettivi orali. Questi elementi aumentano la probabilità che un'infezione persistente evolva verso lesioni precancerose e verso il carcinoma invasivo. La conoscenza di tali fattori è quindi fondamentale per identificare le popolazioni a maggior rischio e per definire strategie di prevenzione secondaria. (7)

1.4 Fattori di rischio e cofattori della persistenza virale

La persistenza dell'infezione da HPV ad alto rischio è un fattore fondamentale per la progressione verso la neoplasia intraepiteliale cervicale di alto grado e verso il carcinoma invasivo. Tuttavia, questa condizione riguarda solo una minoranza delle infezioni acquisite durante la vita riproduttiva, in quanto una parte delle infezioni da HPV ad alto rischio si risolve spontaneamente. Solo in presenza di alcuni fattori di rischio e cofattori, che possono essere immunologici, microbiologici, comportamentali o riproduttivi, l'infezione può persistere e portare alla trasformazione neoplastica. (8)

L'infezione persistente da HPV si definisce generalmente mediante il rilevamento ripetuto dello stesso genotipo virale in prelievi cervicali nel corso di diversi mesi o anni. Sebbene oltre il 70% delle donne contragga infezioni da HPV ad alto rischio nell'arco della propria vita, solo una piccola parte di esse sviluppa persistenza, lesioni CIN di alto grado e, in assenza di una diagnosi e di una terapia adeguate, carcinoma cervicale.

Uno dei principali fattori legati alla persistenza virale è rappresentato dall'immunosoppressione sistemica; in particolare, l'infezione da HIV aumenta significativamente il rischio di incidenza e persistenza di HPV ad alto rischio, e favorisce la progressione verso CIN e verso il carcinoma cervicale, con un rischio relativo di circa 2.20 rispetto alla popolazione generale. La compromissione dell'immunità cellulare e la ridotta sorveglianza immunitaria nelle persone HIV-positive ostacolano la clearance virale, facilitando la persistenza dell'infezione a livello cervicale e aumentando le probabilità di persistenza e progressione delle lesioni.

Un effetto simile si osserva nelle pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali in trattamento con farmaci immunosoppressori; in queste pazienti l'uso di tali terapie è associato a un aumento del rischio di carcinoma cervicale e, probabilmente, a una maggiore probabilità di infezione persistente. (8)

Sul fronte dell'immunità locale, un cofattore significativo è rappresentato dall'alterazione del microbiota vaginale. I lattobacilli, mantenendo un pH vaginale acido, contribuiscono a preservare l'integrità della barriera epiteliale cervicale. La loro riduzione e la sostituzione con flora anaerobica o patogena possono indurre danni all'epitelio, consentire all'HPV di penetrare negli strati basali e creare un microambiente infiammatorio che ostacola la clearance e favorisce la persistenza.

Le coinfezioni cervicali, in particolare da *Chlamydia trachomatis* e *Trichomonas vaginalis*, sono considerate ulteriori cofattori della persistenza virale e della progressione della malattia. La presenza di queste infezioni è associata a un incremento del rischio di infezioni da HPV ad alto rischio, di CIN e di carcinoma cervicale. *Chlamydia trachomatis* può danneggiare l'epitelio cervicale, facilitando l'accesso del virus alle cellule basali.

L'infiammazione cronica e la risposta immunitaria alterata in caso di coinfezione complicano ulteriormente la risposta antivirale efficace, aumentando il rischio di persistenza dell'infezione da HPV. (8)

Tra i fattori comportamentali, il fumo di tabacco è riconosciuto da tempo come un cofattore per l'oncogenesi cervicale e la persistenza dell'HPV, a causa della sua azione di immunosoppressione locale e di danno epiteliale cronico.

La storia sessuale rappresenta un altro fattore rilevante, in quanto un numero elevato di partner sessuali è associato ad un aumento dell'incidenza di CIN e di carcinoma cervicale.

Questo è probabilmente dovuto ad una maggiore esposizione a diversi genotipi di HPV ad alto rischio e a reinfezioni che favoriscono la persistenza virale.

Infine, alcuni fattori ormonali e metabolici mostrano un'associazione più complessa con la persistenza virale. L'uso di contraccettivi orali combinati a lungo termine potrebbe favorire la progressione neoplastica a causa della prolungata esposizione ormonale. Inoltre, il BMI è correlato a una maggiore mortalità per carcinoma cervicale, ma non sembra avere un legame significativo con l'incidenza di infezione da HPV ad alto rischio, persistenza o sviluppo di CIN. Questo suggerisce che l'obesità potrebbe influenzare di più l'andamento oncologico complessivo piuttosto che le fasi iniziali della storia virale.(8)

1.5 Epidemiologia dell'infezione da HPV nel mondo e in Italia

La diffusione dell'infezione da HPV cambia notevolmente a seconda delle regioni del mondo. Si registrano le prevalenze più elevate nelle aree a basso e medio reddito, soprattutto in alcune parti dell'Asia orientale, centrale e meridionale, dove la percentuale di donne positive al virus può superare il 40-50%. In Africa subsahariana, in particolare nell'Africa orientale e meridionale, una parte significativa della popolazione femminile risulta infetta, con tassi che spesso superano il 30-40%, creando scenari di vera e propria endemia virale. Al contrario, molti Paesi europei mostrano una prevalenza complessiva più bassa, con valori sotto il 30% e stime molto esigue in alcune nazioni dell'Europa occidentale, dove tra le donne con citologia normale si osservano prevalenze attorno al 3-4%.

Quando mettiamo a confronto le regioni sviluppate con quelle in via di sviluppo, si nota un chiaro gradiente: nei paesi ad alto reddito, i tassi di infezione si aggirano intorno al 20-25%, mentre in quelli a basso e a medio reddito la prevalenza supera spesso il 40%. Questa distribuzione geografica rispecchia anche il carico di malattia correlato all'HPV, con incidenze di carcinoma cervicale e altre neoplasie associate particolarmente alte nelle regioni in cui l'infezione è più diffusa. (9)

L'epidemiologia dell'infezione da HPV mostra un andamento caratteristico in base all'età. In molte aree del mondo, la prevalenza è al massimo tra le adolescenti e le giovani donne sotto i 25 anni, che coincidono con l'inizio e l'aumento dell'attività sessuale. In diverse regioni, tra cui l'Africa orientale e occidentale e l'America centrale e meridionale, è presente un secondo picco d'infezione nelle donne sopra i 45 anni, suggerendo che questo potrebbe dipendere da nuove esposizioni, da riattivazioni di infezioni già latenti, o da cambiamenti nell'immunità mucosale durante la fase adulta avanzata.

Per quanto riguarda i soggetti maschili, la prevalenza globale dell'infezione genitale da HPV è generalmente simile a quella delle donne, con tassi variabili che dipendono dalla popolazione esaminata e dall'area anatomica considerata. In questo caso, la distribuzione per età tende a essere più uniforme nel corso della vita, con valori simili tra giovani e adulti più anziani, a differenza del doppio picco osservato nelle donne.

La distribuzione globale dell'infezione da HPV e delle patologie associate è profondamente influenzata da fattori socioeconomici e culturali. Le regioni caratterizzate da povertà diffusa, da accesso limitato ai servizi sanitari e da carenze nutrizionali presentano sia un'elevata prevalenza dell'infezione da HPV sia un'incidenza maggiore di carcinoma cervicale e di altre neoplasie legate all'HPV. In questi contesti, l'assenza o l'insufficiente attuazione di

programmi di screening cervicale, la scarsa diffusione dei vaccini anti-HPV e l'esposizione frequente a comportamenti sessuali a rischio contribuiscono a mantenere tassi elevati di infezione e ad aumentare sia la morbilità sia la mortalità. (9)

Nel contesto italiano, il monitoraggio delle infezioni sessualmente trasmesse ha mostrato un aumento del 18% nei casi segnalati tra il 2020 e il 2021, con HPV che risulta essere l'agente patogeno più comune. La partecipazione ai programmi di screening cervicale varia notevolmente tra le diverse regioni, con differenze evidenti nell'adesione delle donne ai protocolli di Pap test e di test HPV, con conseguenti possibili disparità nella diagnosi precoce delle lesioni cervicali. Inoltre, la percentuale di ragazze che ricevono il vaccino anti-HPV entro i 12 anni è ancora lontana dall'obiettivo del 95% suggerito dal Piani Nazionali di Prevenzione Vaccinale, con un rischio significativo di un serbatoio di infezione nella popolazione femminile.

L'epidemiologia dell'HPV tra le donne italiane è inoltre influenzata da fattori socioeducativi, in particolare dalla mancanza di programmi strutturati di educazione alla salute sessuale e riproduttiva nelle scuole; questa scarsa alfabetizzazione sanitaria contribuisce a una bassa consapevolezza riguardo ai rischi correlati all'HPV e alle opportunità di prevenzione, rendendo difficile una partecipazione ottimale sia alla vaccinazione sia allo screening.

In generale, il panorama epidemiologico in Italia è segnato da un'ampia diffusione dell'HPV, da un carico significativo di patologie correlate e da una copertura deficitaria per quanto riguarda gli strumenti di prevenzione disponibili. Questi elementi evidenziano l'urgenza di attuare interventi efficaci di promozione della salute, di migliorare i programmi vaccinali e di uniformare l'offerta di screening su tutto il territorio nazionale. (10)

2. Manifestazioni cliniche dell'infezione da HPV

2.1 Infezione persistente e oncogenesi virale

L'infezione da HPV nella maggior parte dei casi è transitoria e viene eliminata spontaneamente nell'arco di uno o due anni dal sistema immunitario; tuttavia, una minoranza delle infezioni può evolvere verso una condizione di persistenza, in particolare quando sono implicati genotipi ad alto rischio.

La persistenza virale è il principale fattore di rischio per lo sviluppo delle lesioni precancerose e del carcinoma invasivo.

La persistenza di HPV è correlata strettamente al ciclo biologico virale: l'infezione si instaura a livello delle cellule basali dell'epitelio squamoso, in cui il genoma virale è mantenuto durante la proliferazione cellulare. Nelle infezioni persistenti le cellule epiteliali infette perdono progressivamente la capacità di differenziarsi, mantenendo uno stato proliferativo persistente. Questa condizione favorisce la sopravvivenza virale ed è il presupposto biologico della progressione neoplastica.(11)

I principali fattori dell'oncogenesi HPV-correlata sono rappresentati dalle proteine virali E6 ed E7, che vengono espresse continuativamente nelle infezioni persistenti.

Le proteine virali modificano i meccanismi regolatori della cellula infettata, creando così un ambiente favorevole sia alla replicazione virale sia alla proliferazione incontrollata.

E7 esercita la propria attività attraverso l'inattivazione di pRB (proteina del retinoblastoma), che è uno dei principali regolatori del ciclo cellulare. La perdita di funzione di pRB causa il rilascio dei fattori di trascrizione della famiglia E2F e induce così la progressione dalla fase G1 alla fase S del ciclo cellulare, favorendo una proliferazione incontrollata. E7 promuove inoltre la degradazione di PTPN14, che è un oncosoppressore coinvolto nella regolazione della via di segnalazione; l'attivazione del cofattore trascrizionale YAP1 favorisce il mantenimento di caratteristiche cellulari staminali, ostacolando la normale differenziazione dei cheratinociti.

E6 va a inattivare la proteina p53, un altro sistema fondamentale di difesa cellulare, inducendone la degradazione a livello del proteosoma attraverso il reclutamento della ubiquitina ligasi E6AP.

La degradazione di p53 impedisce l'attivazione dei normali processi di arresto del ciclo cellulare, di riparazione del DNA e di induzione dell'apoptosi, che normalmente verrebbero attivati in seguito a un danno genomico. E6 inoltre promuove l'attivazione della telomerasi attraverso un'aumentata espressione della subunità TERT, conferendo così alle cellule infette una capacità proliferativa potenzialmente illimitata. La progressiva acquisizione di queste alterazioni molecolari favorisce la comparsa delle neoplasie cervicali intraepiteliali (CIN), che nel tempo possono evolvere da lesioni di basso grado a lesioni di alto grado fino al carcinoma invasivo. (11)

2.2 Patologie HPV-correlate a basso rischio oncogeno

I genotipi di papillomavirus umano a basso rischio oncogeno (low-risk HPV, hrHPV) costituiscono la maggioranza dei circa 200 tipi virali descritti nell'uomo e sono classicamente associati a lesioni epiteliali iperproliferative benigne, localizzate sia a livello cutaneo sia mucoso. Essi appartengono principalmente ai generi Alpha, Beta, Gamma, Mu e Nu, e mostrano una spiccata specificità di sede, con preferenza per determinati distretti anatomici nei quali determinano quadri clinici caratteristici, come verruche comuni e plantari, verruche piane, condilomi genitali e papillomatosi respiratoria. Nella popolazione generale il rischio oncogenico di questi genotipi è nettamente inferiore rispetto a quelli ad alto rischio, ma non del tutto assente, soprattutto in condizioni di immunodeficienza o di persistente alterazione della risposta immunitaria locale.

All'interno del genere Alphapapillomavirus si distinguono genotipi a basso rischio mucosale, come HPV 6 e HPV 11, responsabili di condilomi acuminati e di papillomatosi respiratoria ricorrente, e genotipi a basso rischio cutaneo, come HPV 3 e 10 associati a verruche piane, e HPV 2, 27 e 57, associati alle verruche comuni (verruche volgari). I papillomavirus appartenenti ai generi Mu (HPV 1 e 63) e Gamma (ad esempio HPV 4, 60, 65) sono prevalentemente cutanei e correlati a verruche plantari profonde, verruche pigmentate e altre lesioni benigne della cute, mentre i Beta-HPV (come HPV 5 e 8, Beta 1) sono diffusamente presenti sulla cute sana come componenti della flora virale, ma possono

essere coinvolti in patologie quali l'epidermodisplasia verruciforme, soprattutto in soggetti immunodepressi. (12)

Clinicamente, le patologie HPV-correlate a basso rischio si presentano come papillomi o verruche, caratterizzate da proliferazione epiteliale localizzata e spesso autolimitante. I condilomi genitali, dovuti prevalentemente a HPV 6 e 11, rappresentano la forma più frequente di coinvolgimento mucosale e si manifestano con lesioni papillomatose a sede vulvare, vaginale, cervicale, peniena e perianale, spesso multiple e recidivanti, con rilevante impatto estetico e psicologico.

La papillomatosi respiratoria ricorrente (recurrent respiratory papillomatosis, RRP), anch'essa correlata principalmente a HPV 6 e 11, è caratterizzata da papillomi laringei multipli che possono estendersi lungo le vie aeree, richiedendo interventi chirurgici ripetuti per mantenere la pervietà respiratoria e determinando una morbidità importante, nonostante il basso rischio oncogeno intrinseco dei genotipi coinvolti.

Sul versante cutaneo, le verruche comuni, le verruche piane e le verruche plantari rappresentano la manifestazione clinica più frequente dei hrHPV, in particolare in età pediatrica, quando l'assenza di immunità pregressa facilita l'instaurarsi dell'infezione.

In condizioni di immunocompetenza, la maggior parte delle lesioni indotte da hrHPV è destinata a regressione spontanea, grazie all'attivazione di una efficace risposta immunitaria cellulo-mediata. Tuttavia, in una quota non trascurabile di pazienti, soprattutto in presenza di fattori predisponenti come immunosoppressione, comorbidità o malattie genetiche, le lesioni possono essere recidivanti e refrattarie ai trattamenti convenzionali, configurando quadri di papillomatosi estesa come nell'epidermodisplasia verruciforme o nelle forme severe di RRP. Queste condizioni richiedono spesso terapie ripetute e prolungate, con un considerevole impatto sulla qualità di vita e un rilevante costo per i sistemi sanitari. (12)

Dal punto di vista patogenetico, i hrHPV condividono con i genotipi ad alto rischio alcune strategie fondamentali di ciclo vitale, come l'infezione delle cellule basali epiteliali, la modulazione della loro proliferazione e differenziazione e la produzione di virioni negli strati superficiali dell'epitelio. Nelle infezioni da hrHPV, tuttavia, l'espressione delle oncoproteine virali e la regolazione del genoma virale risultano generalmente più strettamente controllate, con minore tendenza all'integrazione nel DNA dell'ospite e quindi minore probabilità di attivazione stabile di E6 ed E7 con conseguente perdita di controllo del ciclo cellulare. In condizioni particolari, quando si verifica una deregolazione dell'espressione genica virale e una persistenza prolungata del genoma nelle cellule basali, anche i hrHPV possono partecipare alla carcinogenesi, come dimostrano i casi di progressione maligna in forme croniche di RRP e nelle lesioni cutanee di epidermodisplasia verruciforme. (12)

2.3 Patologie HPV-correlate ad alto rischio oncogeno

Le patologie HPV-correlate ad alto rischio oncogeno comprendono un eterogeneo insieme di patologie con un impatto considerevole sulla salute pubblica; i genotipi di HPV ad alto rischio sono responsabili della quasi totalità dei carcinomi della cervice uterina e di una quota importante di carcinomi dell'ano, della vulva, della vagina, del pene e del distretto orofaringeo.

Tutte le manifestazioni cliniche correlate ai genotipi ad alto rischio di HPV sono accomunate sia dalla persistenza dell'infezione virale sia dalla possibilità di evoluzione da lesioni precancerose a carcinomi invasivi, dunque risulta di fondamentale importanza considerare l'intero percorso evolutivo dell'infezione e integrare gli aspetti relativi alla prevenzione e alla diagnosi precoce, con particolare riferimento al ruolo dello screening nella rilevazione tempestiva delle condizioni a rischio. (3)

2.3.1 Carcinoma della cervice uterina

Il carcinoma della cervice uterina rappresenta la più importante neoplasia HPV-correlata ed è il modello paradigmatico di carcinogenesi virale mediata da genotipi ad alto rischio, in particolare HPV16 e HPV18.

Il carcinoma della cervice origina dall'epitelio squamoso o ghiandolare del collo uterino ed è la seconda causa di morte per tumore nella donna a livello globale, subito dopo il carcinoma mammario. Nel 2020 sono stati stimati circa 604.000 nuovi casi e oltre 341.000 decessi per carcinoma cervicale nel mondo, con il carico maggiore concentrato nei Paesi a basso e medio reddito, dove l'accesso allo screening e alla prevenzione è limitato. Anche in contesti ad alto reddito si osserva un preoccupante trend verso la diagnosi in età più giovanile, attribuito all'aumentata prevalenza di infezioni da HPV nei soggetti sessualmente attivi più giovani.

L'infezione persistente da HPV ad alto rischio è oggi riconosciuta come condizione necessaria per lo sviluppo del carcinoma cervicale, sia nelle forme squamose sia nelle forme adenocarcinomatose. Lungo la storia naturale della malattia, la progressione avviene tipicamente da infezione persistente a lesione intraepiteliale di alto grado (CIN2–CIN3), fino al carcinoma invasivo, con tempi che possono estendersi per anni o decenni. (13)

Dal punto di vista clinico, il carcinoma della cervice uterina è una neoplasia ancora frequente e potenzialmente letale, nonostante l'introduzione della vaccinazione anti-HPV e dei programmi di screening.

Istologicamente, il carcinoma cervicale si presenta principalmente come carcinoma squamoso (circa il 70–73% dei casi) e adenocarcinoma (circa il 20–22%), con una sopravvivenza a 5 anni leggermente peggiore per le forme ghiandolari rispetto a quelle squamose. La maggior parte dei carcinomi squamosi è HPV-correlata, mentre tra gli

adenocarcinomi una quota del 10–15% (come gli adenocarcinomi gastrici-like e i carcinomi a cellule chiare) appare HPV-indipendente, con implicazioni prognostiche e terapeutiche specifiche.

La regione di origine più importante per il carcinoma cervicale è rappresentata dalla giunzione squamocolumnare, che costituisce il confine tra l'epitelio squamoso dell'esocervice ed l'epitelio columnare dell'endocervice e coincide con la zona di trasformazione.

Nelle donne in età riproduttiva l'acidità vaginale induce metaplasia squamosa dell'epitelio columnare, processo mediato da cellule staminali localizzate a livello della giunzione squamocolumnare, che sono considerabili il principale serbatoio cellulare suscettibile all'infezione da HPV ad alto rischio. (14)

La storia naturale delle lesioni HPV-correlate è essenziale per orientare la gestione clinica. Il carcinoma squamoso cervicale deriva tipicamente da lesioni intraepiteliali (cervical intraepithelial neoplasia, CIN), classificate in CIN1, CIN2 e CIN3, oppure raggruppate in LSIL (CIN1) e HSIL (CIN2–3) secondo la terminologia citologica. HSIL, caratterizzata da sovraespressione di p16 come marker di attivazione del ciclo cellulare HPV-indotta, è considerata una lesione precancerosa vera e propria e, nelle linee guida NCCN, costituisce indicazione a trattamento escissionale o ablativo (conizzazione, laser). Il precursore delle forme ghiandolari è l'adenocarcinoma in situ (AIS), che, a differenza delle CIN squamose, non segue una progressione graduale ma tende a presentarsi già come lesione di alto grado, richiedendo spesso conizzazione ampia o isterectomia in base all'età e al desiderio di fertilità. (14)

Dal punto di vista dinamico, le CIN non evolvono in maniera lineare ma attraverso transizioni bidirezionali tra normalità, CIN1, CIN2 e CIN3, con possibilità di regressione spontanea, soprattutto per CIN1. Circa il 90% delle infezioni HPV regredisce entro 2 anni, mentre solo una minoranza evolve verso CIN2–3 e carcinoma. Tuttavia, la probabilità di progressione varia sensibilmente in base al genotipo: tra i 13 hrHPV riconosciuti, sette tipi (16, 18, 31, 33, 35, 52, 58) presentano un rischio di progressione a CIN3 o superiore intorno al 20% entro 5 anni, identificando sottogruppi di pazienti che richiedono follow-up più stretto e soglie più basse per l'intervento.

La modalità di progressione dipende dal tipo di hrHPV coinvolto: le lesioni correlate a HPV16 mostrano un decorso tipicamente graduale, con transizione relativamente rapida da CIN1 a CIN2/3 e carcinoma invasivo, che giustifica un approccio più aggressivo nel follow-up di pazienti HPV16-positive con HSIL. Al contrario, HPV52 e HPV58 tendono a mantenersi a lungo nello stato di CIN1–2, configurando un pattern di persistenza più che di progressione, per cui è essenziale distinguere tra persistenza non evolutiva e trend verso l'alto grado per evitare overtreatment. HPV18 presenta invece caratteristiche particolari: è il secondo genotipo più frequente nei carcinomi invasivi (circa il 25% nelle casistiche giapponesi), ma viene rilevato solo nel 5% circa delle lesioni precancerose, suggerendo una progressione “occulta” con scarsa visibilità delle fasi preinvasive, specie nelle forme

adenocarcinomatose e a piccole cellule. Clinicamente ciò implica che le pazienti HPV18-positive, anche in assenza di HSIL evidenti, debbano essere considerate a più alto rischio e gestite con particolare cautela (follow-up ravvicinato, soglia bassa per biopsia e approfondimenti). (14)

La gestione del carcinoma cervicale invasivo è stadiazione-dipendente e si basa su linee guida internazionali (NCCN, FIGO). Nelle forme iniziali (FIGO IA–IB1) il trattamento di scelta è generalmente la chirurgia: conizzazione ampia o isterectomia semplice per tumori microinvasivi, fino alla isterectomia radicale con linfadenectomia pelvica per tumori invasivi confinati alla cervice, con possibilità di approccio conservativo (trachelectomia radicale) nelle pazienti giovani che desiderano preservare la fertilità. Per malattia localmente avanzata (al di sopra dello stadio IB2/IIA2) la terapia standard è la chemio-radioterapia concomitante con cisplatino, che ha dimostrato di migliorare il controllo locale e la sopravvivenza rispetto alla radioterapia esclusiva. Nelle forme avanzate o recidive non suscettibili di trattamento loco-regionale, la chemioterapia sistemica a base di platino e taxani rappresenta il backbone terapeutico, sebbene con efficacia limitata; l'aggiunta di bevacizumab ha comportato un incremento della sopravvivenza globale da 13,3 a 16,8 mesi, consolidando l'angiogenesi come target terapeutico.

Negli ultimi anni, le combinazioni con immunoterapia hanno ulteriormente modificato lo scenario terapeutico. L'impiego di inibitori dei checkpoint immunitari, in particolare pembrolizumab associato a chemioterapia, ha dimostrato di estendere la sopravvivenza mediana fino a circa 24 mesi nelle pazienti con malattia persistente, recidiva o metastatica, ed è oggi rimborsato in diversi Paesi come opzione di prima linea per tumori PD-L1 positivi. Parallelamente, la diffusione dei test di cancer genome profiling (CGP) ha aperto la strada alla medicina personalizzata, consentendo di identificare alterazioni molecolari azionabili (es. mutazioni di PIK3CA, amplificazioni, fusioni rare) e potenziali target per farmaci a bersaglio molecolare. (14)

2.3.2 Tumori anogenitali (ano, pene, vulva, vagina)

Le neoplasie anogenitali diverse dal carcinoma della cervice (tumori di vulva, vagina, pene e ano) rappresentano una quota relativamente piccola del carico globale di cancro, ma costituiscono un capitolo rilevante della patologia HPV-correlata. L'infezione persistente da genotipi ad alto rischio di HPV è infatti implicata in una frazione significativa di questi tumori, con contributo variabile a seconda della sede anatomica e con predominanza netta del genotipo HPV 16. A livello mondiale si stimano ogni anno circa 27.000 nuovi casi di carcinoma vulvare, 13.000 di carcinoma vaginale, 22.000 di carcinoma penieno e circa 27.000 casi complessivi di carcinoma anale, con incidenze più elevate nei Paesi meno sviluppati e in specifici gruppi ad alto rischio.

La proporzione di tumori attribuibile all'HPV è di circa il 43% per la vulva, il 70% per la vagina, l'88% per il cancro anale (sia maschile sia femminile) e il 50% per il pene, mentre la

quota riconducibile specificamente ai genotipi vaccinali HPV16/18 è pari rispettivamente al 37%, 61%, 79%, 79% e 35%. Questi dati evidenziano come l'HPV rappresenti il principale fattore eziologico nelle neoplasie anali e vaginali, mentre nelle sedi vulvare e peniena coesistono vie oncogeniche HPV-correlate e HPV-indipendenti.(15)

Il carcinoma della vulva è una neoplasia rara e rappresenta circa il 4% dei tumori ginecologici nel mondo, con tassi d'incidenza standardizzati per età compresi tra 0 e 4,6 casi per 100.000 donne-anno. Più del 90% dei tumori vulvari sono carcinomi squamosi (SCC), nei quali sono stati descritti diversi varianti istologiche: cheratinizzante, basaloide e verrucoso. Le varianti verrucosa e basaloide, che nel loro insieme rappresentano circa un terzo dei casi e sono più frequenti nelle donne giovani, sono fortemente associati alla presenza di DNA di HPV, condividono molti fattori di rischio con il carcinoma cervicale (fumo, promiscuità sessuale, immunosoppressione) e sono quasi sempre HPV16-positivi. Al contrario, i carcinomi cheratinizzanti insorgono tipicamente su dermatosi vulvari croniche come il lichen sclerosus, colpiscono donne più anziane e sono per lo più HPV-negativi, configurando una via oncogenica diversa.

Il carcinoma della vagina è ancora più raro, con circa 13.000 nuovi casi annui nel 2008 e un'incidenza di 0,5–1,7 per 100.000 donne-anno, pari a circa il 2% dei tumori ginecologici globali. Anche in questa sede lo squamoso rappresenta l'istotipo prevalente (80–90%), preceduto da lesioni intraepiteliali (VAIN), mentre una quota minoritaria è costituita da adenocarcinomi, fra cui il chiaro-cellulare classicamente associato all'esposizione intrauterina a dietilstilbestrolo (DES). Per i carcinomi squamosi vaginali i fattori di rischio ricalcano quelli cervicali (fumo, immunosoppressione, numero di partner, storia di CIN/CIS), e la maggior parte dei tumori mostra una chiara associazione con HPV, soprattutto HPV 16.(15)

Il carcinoma anale è una neoplasia relativamente rara ma in aumento, con circa 27.000 nuovi casi annui e un'incidenza media di circa 1 per 100.000 abitanti, che in molti Paesi sviluppati è cresciuta di circa il 2% l'anno dalla metà degli anni '70. La diagnosi avviene di solito tra i 57 anni (uomini) e i 68 anni (donne), con una prevalenza maggiore nel sesso femminile e con cluster di alta incidenza in specifici gruppi: uomini che hanno rapporti con altri uomini, soggetti con anamnesi di condilomi anali o di lesioni HPV-correlate ad altre sedi (CIN, VIN, tumori cervicali/vulvo-vaginali), pazienti immunodepressi (HIV+ o trapiantati). Istologicamente prevale il carcinoma squamoso, strettamente correlato all'HPV. Studi caso-controllo hanno documentato odds ratio tra 2 e 7 per la sieropositività a HPV16/18, mentre il rilevamento diretto del virus nel tessuto tumorale mostra prevalenze di HPV DNA dell'88% nei carcinomi anali contro valori nulli nei carcinomi rettali.

Il carcinoma del pene è raro nelle popolazioni ad alto reddito ma può rappresentare fino al 10% dei tumori maschili in alcune aree di Africa, Asia e Sud America. Globalmente si stimano circa 22.000 nuovi casi annui, con incidenza più alta nei Paesi meno sviluppati e picco di insorgenza tra i 50 e i 70 anni. La quasi totalità dei tumori penieni è costituita da

carcinomi squamosi (circa 95%), con diverse varianti istologiche: cheratinizzante, misto verrucoso-basaloide, verrucoso e basaloide. HPV DNA è più frequentemente rilevato nei tumori basaloidei e verrucosi, mentre è meno comune nelle varianti cheratinizzanti, riflettendo la coesistenza di vie HPV-dipendenti e HPV-indipendenti. Nel complesso, il virus è presente in circa la metà dei carcinomi penieni.

Dal punto di vista preventivo, i tumori anogenitali HPV-correlati condividono con il carcinoma cervicale la possibilità di interventi efficaci basati sulla vaccinazione. (15)

2.3.3 Tumori del distretto orofaringeo

I tumori del distretto orofaringeo correlati a HPV sono quasi sempre carcinomi squamosi dell'orofaringe (oropharyngeal squamous cell carcinoma, OPSCC), che interessano tonsille, base della lingua, palato molle e ugola, e costituiscono uno dei modelli più rilevanti di oncogenesi virale in ambito otorinolaringoiatrico.

Negli ultimi due decenni l'OPSCC è divenuto uno dei tumori a più rapida crescita nei Paesi ad alto reddito: in USA e UK la quota di OPSCC attribuibile a HPV è oggi stimata rispettivamente intorno al 71% e al 52%, con una netta predominanza di HPV16 (85–96% dei casi HPV-positivi). L'aumento di incidenza riguarda soprattutto uomini di mezza età e anziani, in particolare in popolazioni di alto livello socio-economico, e si osserva in numerosi Paesi europei, negli Stati Uniti, in Nuova Zelanda e in alcune regioni asiatiche. Il rischio di OPSCC HPV-positivo è legato a comportamenti sessuali orali e genitali ad alto rischio (numero di partner, rapporti orali non protetti), mentre il consumo di tabacco e alcol continua a rappresentare un cofattore importante sia per la forma HPV-positiva sia per quella HPV-negativa, con peggioramento della prognosi nei soggetti con esposizione combinata.(16)

La separazione HPV-positivi/negativi ha importanti implicazioni prognostiche: a parità di stadio anatomico, i pazienti con OPSCC HPV-positivo presentano una sopravvivenza globale e cancer-specific significativamente migliore rispetto ai HPV-negativi.

Il trattamento standard rimane la chemio-radioterapia concomitante o la chirurgia transorale con dissezione linfonodale, ma l'ottima prognosi dei tumori HPV-positivi ha stimolato numerosi studi di “de-escalation terapeutica” (riduzione di dose radiante o di intensità chemioterapica) per migliorare la qualità di vita senza compromettere il controllo di malattia. In parallelo, l'immunoterapia (anti-PD-1/PD-L1) e vaccini terapeutici diretti contro E6/E7 sono oggetto di intensa ricerca, sfruttando l'elevata immunogenicità degli antigeni virali nei tumori HPV-correlati.

Al momento non esistono programmi di screening efficaci per diagnosi precoce di OPSCC, poiché le lesioni pre-neoplastiche dell'orofaringe non sono facilmente identificabili e la malattia viene spesso diagnosticata in fase localmente avanzata. Di conseguenza, la

prevenzione primaria mediante vaccinazione anti-HPV rappresenta la strategia più promettente per ridurre il carico futuro di tumori orofaringei: i programmi di vaccinazione gender-neutral già implementati in vari Paesi, insieme a un'adeguata informazione sulla relazione tra HPV e tumori del distretto orofaringeo, sono considerati fondamentali per contenere l'“epidemia” di OPSCC HPV-positivi attesa nei prossimi decenni.(16)

2.4 Impatto dell'HPV sulla salute maschile e gender-neutral burden

Nei maschi adulti la prevalenza di infezione genitale da HPV è molto elevata: studi epidemiologici riportano una positività del tratto genitale (pene, solco balano-prepuziale, scroto, regione perianale e anale) compresa tra il 50 e il 70%, evidenziando il ruolo dell'uomo come serbatoio e vettore di trasmissione virale. L'HPV è implicato in una quota rilevante di neoplasie maschili: circa un terzo-metà dei carcinomi del pene risulta HPV-correlato (con HPV16 responsabile di circa il 30,8% dei casi e HPV6/18 in circa il 6–7%), oltre al 70% di carcinomi anali e a una percentuale consistente di tumori del distretto orofaringeo, che negli ultimi decenni sono divenuti il tumore HPV-correlato più frequente negli Stati Uniti. Anche nel distretto cervico-facciale, si stima che oggi fino a metà dei carcinomi squamosi testa-collo (HNSCC) negli USA sia attribuibile a HPV ad alto rischio, con una netta predominanza di HPV 16 e una maggiore incidenza in uomini rispetto alle donne. Accanto alle forme neoplastiche, i genotipi a basso rischio (soprattutto HPV 6 e 11) causano condilomi genitali e anali, condilomi orali e papillomatosi respiratoria ricorrente, contribuendo in modo sostanziale alla morbilità e ai costi assistenziali anche in assenza di progressione oncogena.

L'infezione seminale da HPV è stata documentata in circa il 2–10% degli uomini della popolazione generale e in percentuali nettamente superiori negli uomini con infertilità idiopatica, con stime che arrivano al 16–21% degli infertili e fino al 50% nei pazienti con condilomi genitali. Il virus può localizzarsi sulla superficie degli spermatozoi, nel plasma seminale o nelle cellule somatiche, ed è stato associato ad astenozoospermia, riduzione del volume seminale e della conta, incremento dell'indice di frammentazione del DNA spermatico e alterazioni di pH e viscosità, indipendentemente dal fatto che si tratti di genotipi ad alto o basso rischio. Inoltre, la presenza di HPV sullo spermatozoo sembra favorire la formazione di anticorpi anti-spermatozoo (ASA), con ulteriore compromissione della motilità e della capacità di interazione con muco cervicale e oocita, e diversi studi correlano l'infezione seminale con aumentato rischio di aborti precoci e riduzione delle percentuali di gravidanza in coppie sottoposte a tecniche di PMA.

Nel complesso, HPV è responsabile di un ampio spettro di condizioni nei maschi, che spaziano dai condilomi genitali e anali ai tumori del pene, dell'ano, della testa-collo, fino a disturbi della fertilità e a un aumento di abortività spontanea nelle partner, delineando un impatto rilevante sulla salute individuale, sulla fertilità di coppia e sui costi sociali. Nonostante questo burden, gli uomini sono stati storicamente poco coinvolti nei programmi

di prevenzione; la vaccinazione anti-HPV è risultata sottoutilizzata tra i giovani maschi, e la consapevolezza del rischio HPV e dei benefici del vaccino è bassa, come dimostrano indagini su giovani italiani in cui solo circa la metà ha sentito parlare di HPV e una minoranza esprime una chiara intenzione vaccinale. In questo senso, l'HPV va considerato non più solo come problema "femminile", ma come infezione a elevato burden condiviso, che richiede politiche di vaccinazione e counselling realmente gender-neutral, capaci di includere uomini eterosessuali, uomini che hanno rapporti con altri uomini e popolazioni con immunosoppressione in percorsi strutturati di prevenzione e informazione.(17)

2.5 Impatto sanitario, sociale ed economico delle infezioni HPV-correlate

L'infezione da HPV rappresenta una priorità di sanità pubblica globale, con un impatto rilevante in termini di morbidità, mortalità e disuguaglianze tra Paesi ad alto e a basso reddito. Il carico di malattia è fortemente sbilanciato verso i Paesi a basso e medio reddito, in particolare l'Africa sub-sahariana, alcune regioni asiatiche e dell'America Latina, dove l'incidenza e la mortalità per tumori HPV-correlati sono più elevate e l'accesso ai programmi di screening e ai trattamenti è limitato.

Le infezioni HPV-correlate incidono in modo sostanziale sulla vita sociale e sulla sfera relazionale dei pazienti. Le giovani donne e gli uomini in età sessualmente attiva presentano le prevalenze più alte di infezione, con comparsa di condilomi anogenitali e lesioni precancerose che possono determinare stigma, ansia, alterazioni dell'immagine corporea e compromissione della sessualità, soprattutto in contesti in cui le infezioni sessualmente trasmesse sono fortemente stigmatizzate. Nei Paesi in cui povertà, matrimoni precoci, instabilità coniugale e limitata autonomia femminile sono frequenti, l'HPV contribuisce a perpetuare cicli di vulnerabilità sociale: le donne iniziano precocemente l'attività sessuale, hanno scarso accesso a informazione e prevenzione e sono esposte a un rischio maggiore di sviluppare tumori invasivi in età relativamente giovane. (9)

L'HPV genera un rilevante burden economico per i sistemi sanitari, dovuto sia ai costi diretti di diagnosi e trattamento delle lesioni precancerose e dei tumori, sia a quelli associati alla gestione di condilomi e della papillomatosi respiratoria, condizioni caratterizzate da un'elevata tendenza alla recidiva. Nei Paesi ad alto reddito, le risorse vengono utilizzate per programmi di screening cervicale, chirurgia oncologica, radiochemioterapia e terapie innovative, mentre nei Paesi a basso reddito il carico economico si manifesta soprattutto in termini di mancate cure e di perdita di produttività, con famiglie che affrontano spese ingenti per accedere a trattamenti spesso tardivi. Anche i programmi vaccinali comportano costi di sviluppo, di acquisto e di somministrazione; in molte regioni la limitata capacità di spesa e le difficoltà logistiche ostacolano un'implementazione efficace, impedendo di ridurre il carico futuro di malattia.

Nel complesso, l'impatto sanitario, sociale ed economico delle infezioni HPV-correlate è

amplificato dalle disuguaglianze tra Paesi e gruppi sociali, dalla scarsa consapevolezza del rischio e dalle barriere all'accesso a screening e vaccinazione. Un approccio integrato, che combini programmi vaccinali estesi, rafforzamento dello screening cervicale e del follow-up delle lesioni precancerose, educazione alla salute sessuale e interventi sui determinanti sociali (povertà, empowerment femminile, contrasto allo stigma), è essenziale per ridurre il carico globale di malattia. In assenza di tali misure, le proiezioni epidemiologiche indicano un ulteriore aumento dei tumori HPV-correlati nei prossimi decenni, con conseguente aggravamento del burden per individui, famiglie e sistemi sanitari. (9)

3. Prevenzione dell'infezione da HPV

3.1 Prevenzione primaria e secondaria: razionale generale

La prevenzione primaria ha lo scopo di evitare l'instaurarsi dell'infezione o di ridurre la probabilità, agendo sui fattori determinanti biologici e comportamentali. I vaccini anti-HPV (bivalenti, quadrivalenti e nonavalenti) sono strumenti fondamentali, in grado di prevenire le infezioni sia da ceppi ad alto rischio, responsabili della maggior parte dei carcinomi HPV-correlati, sia da ceppi a basso rischio, associate ai condilomi e alle altre lesioni benigne. Le raccomandazioni internazionali indicano la vaccinazione di ragazze e ragazzi tra 9 e 14 anni, preferibilmente prima dell'inizio dell'attività sessuale.

L'efficacia della vaccinazione anti-HPV nel prevenire l'infezione e le lesioni precancerose è ormai ampiamente dimostrata. Tuttavia, la copertura vaccinale a livello globale rimane ancora distante dagli obiettivi fissati dalle strategie internazionali per l'eliminazione del carcinoma della cervice uterina: attualmente, solo circa il 27% degli adolescenti ha ricevuto almeno una dose di vaccino e meno del 15% delle ragazze ha completato il ciclo vaccinale. Questa situazione evidenzia la necessità di rafforzare gli interventi di informazione e sensibilizzazione attraverso programmi strutturati realizzati nelle scuole, campagne sui media tradizionali e digitali, e iniziative di educazione tra pari (peer education). Parallelamente, è fondamentale adottare modelli organizzativi che favoriscano un accesso semplice e agevolato alla vaccinazione, ad esempio tramite programmi vaccinali scolastici o l'offerta del vaccino in contesti alternativi, quali farmacie, ambulatori pubblici e cliniche universitarie. Accanto alla vaccinazione, anche gli interventi di educazione sessuale, la promozione di comportamenti sessuali sicuri, l'utilizzo corretto e costante dei metodi di barriera rappresentano importanti strategie di prevenzione primaria, soprattutto nei contesti in cui l'accesso ai programmi vaccinali risulta limitato. (18)

La prevenzione secondaria è orientata all'identificazione precoce e al trattamento delle lesioni precancerose, con il fine di interrompere la progressione verso il carcinoma invasivo. Nell'ambito del carcinoma cervicale la combinazione di test HPV-DNA e citologia cervicale ha dimostrato di ridurre significativamente incidenza e mortalità, spostando la diagnosi

verso fasi precoci e consentendo interventi meno invasivi. Le linee guida internazionali (WHO, Commissione Europea, USPSTF, FIGO, ACS) convergono sull'uso del test HPV-DNA come metodo di prima scelta per lo screening, associato a intervalli di 5–10 anni e a modulazioni dell'età di inizio e di fine sulla base del profilo di rischio e delle risorse disponibili.

L'integrazione tra prevenzione primaria e secondaria rappresenta un approccio fondamentale, poiché consente di intervenire in fasi differenti della storia naturale dell'infezione da HPV, massimizzando l'efficacia complessiva delle strategie di controllo e riducendo il carico di malattia. La vaccinazione diminuisce significativamente l'incidenza delle nuove infezioni e delle lesioni precancerose causate dai genotipi inclusi nel vaccino, ma non elimina la necessità dello screening, sia per la circolazione di genotipi non coperti dalla vaccinazione sia per la presenza di soggetti non vaccinati oppure vaccinati dopo l'esposizione al virus. Lo screening mantiene quindi un ruolo essenziale, poiché consente di identificare precocemente le lesioni precancerose sia nelle persone vaccinate sia in quelle non vaccinate, contribuendo a mantenere bassa l'incidenza del carcinoma invasivo anche quando le coperture vaccinali non raggiungono livelli ottimali. In quest'ottica, l'adozione di percorsi di prevenzione personalizzati, basati sul profilo di rischio individuale e considerando fattori quali età, stato vaccinale, condizioni di immunodepressione (in particolare infezione da HIV o altre forme di immunosoppressione) e comportamenti sessuali, costituisce un elemento chiave per modulare l'intensità e la modalità degli interventi preventivi, ottimizzare l'impiego delle risorse disponibili e contribuire al raggiungimento degli obiettivi di eliminazione delle patologie correlate all'HPV. (18)

3.2 Screening oncologico: Pap test e HPV-DNA test

È stato dimostrato che il tumore del collo dell'utero nel 95% circa dei casi ha come causa HPV, e che circa l'80% delle donne contrae l'infezione nel corso della propria vita. Nella maggior parte dei casi il virus viene facilmente eliminato dall'organismo, quindi l'infezione è temporanea e tende a regredire spontaneamente in uno o 2 anni, senza causare lesioni uterine precancerose. Solo in un ristretto gruppo di donne, in cui l'infezione diventa persistente, sviluppa le lesioni che possono precedere un tumore invasivo. Il processo di sviluppo tumorale è in genere lento, infatti sono necessari circa 10-15 anni prima che l'infezione da HPV, una volta contratta, porti alla cancerogenesi, anche se il tempo di trasformazione può ridursi a 5-10 anni in donne affette da HIV o immunodepresse. (19)

Per questo lo screening del carcinoma della cervice uterina rappresenta uno dei più efficaci interventi di prevenzione secondaria.

Il Pap Test storicamente ha contribuito in modo decisivo alla riduzione sia dell'incidenza della malattia sia della mortalità e rimane tutt'oggi un test importante, nonostante abbia minore sensibilità rispetto all'HPV-DNA test per la diagnosi delle lesioni pre-invasive. (20) Il test HPV-DNA è stato progressivamente introdotto come test primario, grazie alla sua

capacità di intercettare l'infezione alla base della trasformazione neoplastica, prima che compaiano evidenti alterazioni citologiche.

Nelle pazienti che si sottopongono regolarmente ai programmi di screening, si ha quindi il tempo necessario per riscontrare l'infezione e diagnosticare eventuali lesioni precancerose, contrastando il processo di sviluppo tumorale e intervenendo con i trattamenti adeguati.(21)

Il Pap-test, eseguito con le stesse modalità di una visita ginecologica, consiste nel prelievo delle cellule poste sulla superficie del collo dell'utero e del canale cervicale. Il campione prelevato viene poi fissato su un vetrino e inviato in laboratorio per valutare la presenza di anomalie, in particolare tramite l'esecuzione dell'esame citologico, ovvero un'analisi morfologica microscopica delle cellule.(22)

Il DNA HPV test invece è un esame molecolare che ha lo scopo di identificare la presenza di tali ceppi ad alto rischio oncogeno in un campione di mucosa della cervice, con modalità di esecuzione analoghe a quelle del Pap test. Il test consiste nel prelievo di una piccola quantità di cellule dal collo dell'utero o cervice uterina che vengono successivamente analizzate per rilevare la presenza o assenza del DNA del virus. Questo test identifica la presenza del virus HPV, che è condizione necessaria, ma non sufficiente per lo sviluppo dei tumori del collo dell'utero. Tuttavia, un esito positivo non significa necessariamente né che sia già presente un tumore, né che la donna lo svilupperà, ma appunto permette di identificare con grande anticipo le donne a rischio di sviluppare tumore. (23)

L'introduzione dell'HPV test come screening primario comporta la necessità di una gestione attenta, al fine di evitare un eccesso di indagini di secondo livello. Le donne HPV-positive non devono essere inviate tutte direttamente in colposcopia, ma è necessario utilizzare un triage citologico per selezionare le pazienti che richiedono un approfondimento: in caso di citologia positiva, la donna verrà inviata a colposcopia, mentre in caso di citologia negativa, sarà necessaria la ripetizione del test HPV dopo un anno e la colposcopia sarà indicata solo in caso di persistenza dell'infezione. (19)

Un aspetto cruciale riguarda l'età di inizio dello screening: in Italia, i programmi prevedono strategie differenziate in base all'età della donna, in considerazione della diversa epidemiologia e storia naturale dell'infezione da HPV nelle varie fasce di età.

Nelle donne di età compresa tra 25 e 29 anni lo screening viene attualmente effettuato mediante Pap test con cadenza triennale, poiché in questa fascia d'età l'elevata frequenza di infezioni transitorie da HPV renderebbe meno specifico l'impiego del test molecolare.

A partire dai 30 anni e fino ai 64 anni, invece, il test HPV-DNA rappresenta il test primario di screening, con un intervallo di 5 anni tra un controllo ed il successivo in caso di negatività, grazie alla sua maggiore sensibilità nell'identificare le infezioni persistenti associate a un più elevato rischio di sviluppo di lesioni cervicali di alto grado.(24)

3.3 Vaccinazione anti-HPV: basi immunologiche e meccanismo d'azione

I vaccini anti-HPV attualmente disponibili in commercio sono vaccini inattivati basati su particelle simil-virali (VLP, virus-like particles), che sono ottenute dall'autoassemblaggio della proteina L1 del virus; queste strutture, sebbene siano prive di materiale genetico, rendono il vaccino altamente immunogeno, in quanto riproducono in modo efficace l'assetto del virione.

Il principale meccanismo di protezione del vaccino è rappresentato dall'induzione della produzione di anticorpi neutralizzanti, a titoli molto elevati, stabili nel tempo e molto superiori rispetto a quelli indotti dall'infezione naturale. Questa risposta anticorpale è sostenuta da plasmacellule di lunga durata, che continuano per lunghi periodi a produrre anticorpi specifici verso HPV, con un ruolo secondario svolto anche dall'immunità cellulo-mediata.(25)

La potenza immunologica del vaccino dipende anche dalla particolare organizzazione delle VLP, che sono caratterizzate da una densa e ordinata distribuzione degli epitopi di superficie che favorisce un legame forte con i recettori dei linfociti B e una conseguente stimolazione efficace sia della produzione anticorpale sia della memoria immunologica.

Dal punto di vista biologico, la protezione si realizza soprattutto nelle fasi iniziali dell'infezione, quando il virus raggiunge la membrana basale per iniziare il suo ciclo riproduttivo ed è particolarmente vulnerabile all'azione degli anticorpi neutralizzanti circolanti. La vaccinazione induce soprattutto un'immunità umorale efficace, con capacità di prevenire l'infezione iniziale e, di conseguenza, le lesioni precancerose e i tumori HPV-correlati.(25)

3.4 Tipologie di vaccini disponibili e caratteristiche principali

Attualmente in commercio sono disponibili tre formulazioni principali di vaccini anti-HPV: il vaccino bivalente, il quadrivalente e il nonavalente.

Il vaccino bivalente è diretto contro i genotipi HPV 16 e 18, che sono i responsabili di circa il 70% dei carcinomi della cervice uterina. Il quadrivalente include anche HPV 6 e 11, associati alla maggior parte dei condilomi genitali. Il nonavalente amplia ulteriormente la copertura, includendo anche i sierotipi 31, 33, 45, 52 e 58, arrivando a una protezione contro circa il 90% dei tumori cervicali.

I tre differenti tipi di vaccino anti-HPV differiscono anche per modalità di produzione e adiuvanti contenuti; il bivalente ha come adiuvante il sistema AS04, un'associazione di monofosforil lipid A e idrossido di alluminio, mentre il quadrivalente e il nonavalente contengono solo un adiuvante a base di alluminio.(26)

Il vaccino bivalente contiene VLP dei tipi HPV 16 e 18 ed è prodotto in sistema baculovirus/insetto; il quadrivalente contiene i tipi 6, 11, 16 e 18 ed è prodotto in lievito

(*Saccharomyces cerevisiae*).

Il vaccino nonavalente rappresenta l'evoluzione più avanzata: è sempre prodotto in *Saccharomyces cerevisiae*, conserva i quattro sierotipi del quadrivalente e aggiunge cinque ulteriori genotipi ad alto rischio oncogeno: 31, 33, 45, 52 e 58.

Ogni dose di vaccino nonavalente da 0,5 mL contiene VLP purificate dei nove tipi HPV nelle seguenti quantità: HPV6 30 µg, HPV11 40 µg, HPV16 60 µg, HPV18 40 µg, HPV31 20 µg, HPV33 20 µg, HPV45 20 µg, HPV52 20 µg e HPV58 20 µg.

Questa distribuzione riflette la necessità di bilanciare antigeni diversi all'interno della stessa preparazione, mantenendo l'integrità conformazionale delle particelle e una quantità totale di antigene compatibile con la formulazione finale. Le nove VLP vengono prodotte, purificate, adsorbite separatamente e infine combinate nella formulazione finale. Questo passaggio è tecnicamente rilevante perché consente un controllo più preciso su purezza, antigenicità e stabilità di ciascun componente.(20)

Un aspetto importante riguarda il fatto che i vaccini attualmente in uso sono basati su VLP di tipo L1 e quindi inducono un'immunità prevalentemente tipo-specifica, che lascia scoperti diversi genotipi oncogeni non inclusi nelle formulazioni L1. Attualmente sono in sviluppo vaccini di nuova generazione basati sulla proteina capsidica minoritaria L2, che contiene epitopi altamente conservati in grado di indurre una risposta anticorpale più ampia ed estesa anche a numerosi tipi cutanei e mucosali non coperti dai vaccini disponibili in commercio. I risultati preclinici sono promettenti, ma l'effettivo impatto di questi vaccini L2 sulla prevenzione dei tumori HPV-correlati dovrà essere confermato da studi clinici sull'uomo.(27)

3.5 Efficacia, sicurezza e durata della protezione vaccinale

I vaccini anti-HPV mostrano un'elevata efficacia nella prevenzione delle infezioni persistenti da HPV 16-18 e la protezione è massima quando la vaccinazione avviene prima dell'esposizione al virus, motivo per cui l'età adolescenziale rappresenta il momento ideale per l'immunizzazione. In questa fascia di età, il beneficio vaccinale si traduce non solo nella riduzione delle infezioni, ma anche in una marcata diminuzione delle lesioni cervicali di alto grado e dell'adenocarcinoma in situ.

Grazie alle formulazioni quadri- e nonavalenti, l'efficacia della vaccinazione non riguarda esclusivamente HPV 16 e 18, ma anche tipi ulteriori con un impatto importante sulla prevenzione delle lesioni precancerose e di diversi tumori HPV-correlati. Inoltre, la vaccinazione produce anche un effetto indiretto di protezione nei soggetti non vaccinati, riducendo la circolazione del virus nella popolazione.(21)

Il vaccino bivalente ha dimostrato un'elevata capacità immunogena, inducendo titoli anticorpali anti-HPV16 e anti-HPV18 elevati e persistenti nel tempo, con una protezione di almeno 10 anni nei confronti delle infezioni causate da questi genotipi. Il vaccino bivalente ha mostrato inoltre un'elevata cross-protezione nei confronti di genotipi non inclusi nella

formulazione, in particolare HPV 31 e 45, associati anch'essi a un alto rischio oncogeno; è stato dimostrato che l'85% delle donne che hanno completato il ciclo di tre dosi mantiene anticorpi rilevabili anti-HPV31 e anti-HPV45.

Il vaccino quadrivalente ha dimostrato sia un'elevata protezione verso le lesioni cervicali precancerose e i carcinoma della cervice uterina, associati a HPV 16 e 18, sia una marcata efficacia nella prevenzione dei condilomi genitali, principalmente causati dai genotipi HPV 6 e 11, con una riduzione significativa delle lesioni HPV-correlate a livello dell'ano, della vulva, del pene e della cavità orale.

Rispetto al bivalente, il quadrivalente ha mostrato una cross-protezione inferiore nei confronti dei genotipi non inclusi nella formulazione, come HPV 31, 33, 45, 52 e 58.

Il vaccino nonavalente è attualmente il più utilizzato nei programmi vaccinali, con un efficacia superiore al 95% nella prevenzione delle infezioni e delle lesioni cervicali precancerose di qualsiasi grado causate dai genotipi inclusi nella formulazione, più un'elevata efficacia nella prevenzione delle patologie HPV-correlate a livello vulvare e vaginale, con una riduzione del 90% delle patologie vulvari e dell'80-85% di quelle vaginali. (24)

La protezione conferita non dipende esclusivamente dal numero di dosi somministrate: i regimi a due o tre dosi garantiscono un'elevata efficacia, ma anche gli schemi a dose singola, in giovani donne sane, si associano a una riduzione marcata delle infezioni persistenti per diversi anni dopo la vaccinazione. (25)

Il vaccino nonavalente ha un profilo di sicurezza favorevole; le reazioni avverse più comuni sono locali, con dolore, gonfiore ed eritema nel sito di iniezione; gli eventi avversi sistemici, come cefalea o febbre, risultano generalmente lievi e transitori. Nelle prove cliniche, gli eventi avversi gravi attribuibili al vaccino sono stati rari, elemento che conferma l'ottimo rapporto rischio-beneficio del vaccino. (26)

3.6 Strategie vaccinali: target di popolazione e schemi di somministrazione

L'Organizzazione Mondiale della Sanità raccomanda che i programmi di vaccinazione anti-HPV diano la priorità alle ragazze tra i 9 e i 14 anni, idealmente prima dell'inizio dell'attività sessuale. Questa fascia d'età è infatti quella in cui la risposta immunitaria è particolarmente favorevole e in cui la vaccinazione può incidere in maniera rilevante sulla prevenzione dell'infezione persistente e delle lesioni precancerose.

Particolare attenzione deve essere riservata ai soggetti immunocompromessi, inclusi i pazienti con infezione da HIV, che hanno un rischio maggiore di infezione persistente e di progressione verso lesioni precancerose. In questi casi, la vaccinazione è considerata prioritaria e l'OMS raccomanda almeno due dosi, con la possibilità di somministrarne tre quando possibile.

In aggiunta al principale target, possono essere considerate anche popolazioni secondarie, come ragazze e donne più grandi, ragazzi, uomini adulti e uomini che hanno rapporti sessuali con altri uomini.(27)

Per quanto riguarda le strategie di somministrazione, gli schemi vaccinali variano principalmente in funzione della tipologia di vaccino utilizzato e dell'età al momento della prima dose. Nei soggetti che iniziano il ciclo vaccinale tra i 9 e i 14 anni è previsto un regime a due dosi, mentre dai 15 anni in poi è generalmente indicato un regime a tre dosi.

Per i vaccini bivalenti, gli schemi di somministrazione possono presentare alcune differenze in relazione alla specifica formulazione, prevedendo generalmente due dosi nei soggetti di età compresa tra 9 e 14 anni e tre dosi nei soggetti di età pari o superiore a 15 anni.

Analogamente, per i vaccini quadrivalenti è previsto un regime a due dosi nei soggetti più giovani e un regime a tre dosi nelle fasce di età successive, secondo gli intervalli previsti dalle rispettive indicazioni.

Per il vaccino nonavalente, nei soggetti di età compresa tra 9 e 14 anni è previsto un regime a due dosi, mentre a partire dai 15 anni è indicato un regime a tre dosi. (27)

La vaccinazione anti-HPV a singola dose con vaccino nonavalente o bivalente è in grado di indurre una solida risposta immunitaria, con livelli anticorpali stabili e una protezione contro HPV 16 e 18 che si mantiene a distanza di anni, comparabile a quella ottenuta con schemi multipli. Questa strategia potrebbe consentire di vaccinare un numero maggiore di ragazze e ragazzi, soprattutto nei Paesi a risorse limitate, contribuendo a ridurre più rapidamente il carico globale delle patologie HPV-correlate. (28)

4. Programmi di sanità pubblica e strategie vaccinali

4.1 La strategia globale dell'OMS per la prevenzione e l'eliminazione del carcinoma cervicale

La strategia globale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità per l'eliminazione del carcinoma cervicale è fondata su un approccio integrato, che combina prevenzione primaria, diagnosi precoce e trattamento tempestivo.

Gli obiettivi principali della strategia dell'OMS sono riassunti nello schema "90-70-90", da raggiungere entro il 2030: il 90% delle ragazze completamente vaccinate contro HPV entro i 15 anni di età, il 70% delle donne deve essere sottoposto a screening entro i 35 anni e nuovamente entro i 45 anni, e il 90% delle donne che hanno lesioni precancerose oppure carcinoma invasivo deve ricevere una terapia appropriata.

La strategia si basa sulla consapevolezza che il carcinoma della cervice uterina, nonostante sia una neoplasia ampiamente prevenibile e trattabile, colpisca maggiormente i Paesi a basso e a medio reddito, nei quali è concentrata la maggior parte dei casi e dei decessi.(29)

L'OMS ha evidenziato che il raggiungimento dell'obiettivo di eliminazione del carcinoma della cervice uterina non possa dipendere esclusivamente dalla vaccinazione anti-HPV, ma richieda un approccio integrato, basato sul coordinamento di interventi lungo l'intero percorso assistenziale. In tale prospettiva, assume un'importanza rilevante l'integrazione delle strategie di prevenzione con i servizi di salute sessuale, con l'assistenza sanitaria primaria e con i programmi dedicati alla salute degli adolescenti. La vaccinazione costituisce il principale strumento di prevenzione primaria, mentre lo screening e il trattamento tempestivo delle lesioni precancerose rappresentano componenti essenziali della prevenzione secondaria, contribuendo a interrompere la progressione della malattia verso il carcinoma invasivo. L'integrazione di queste strategie è pertanto fondamentale per ridurre progressivamente l'incidenza della patologia fino al raggiungimento della soglia di eliminazione, pari a quattro o meno casi di carcinoma della cervice uterina ogni 100.000 donne all'anno.(29)

4.2 Programmi vaccinali in Europa

Nei Paesi dell'Unione Europea, i programmi vaccinali anti-HPV sono finanziati dai sistemi sanitari pubblici.

Tutti i 27 Paesi dell'UE prevedono un finanziamento pubblico dell'immunizzazione, e la vaccinazione è offerta gratuitamente sia alle ragazze sia ai ragazzi, configurando così una scelta ampiamente orientata verso la vaccinazione gender-neutral.

In 22 Paesi, tra cui l'Italia, il vaccino nonavalente è attualmente l'unico preparato disponibile gratuitamente all'interno dei programmi nazionali, mentre negli altri paesi è disponibile l'uso di vaccini bivalenti o la coesistenza di entrambe le possibilità.(30)

Le differenze tra i diversi Stati membri riguardano anche l'età di inizio della vaccinazione: alcuni Paesi raccomandano la vaccinazione a partire dai 9 anni di età, mentre in molti altri la soglia si colloca tra gli 11 e i 12 anni, con estensioni di copertura in alcune nazioni fino ai 30 anni o tramite rimborsi parziali per fasce di età più adulte.

Per quanto riguarda gli schemi vaccinali, la maggior parte dei sistemi sanitari europei continua a seguire il regime standard a due dosi sotto i 15 anni e a tre dosi dai 15 anni in su, ma si osservano le prime implementazioni di regimi a dose singola di vaccino nonavalente, sulla base delle raccomandazioni più recenti dell'OMS sulla possibilità di utilizzare una sola dose nell'ambito dei programmi pubblici.(30)

Linee guida condivise, elaborate a livello europeo, hanno definito nel tempo le popolazioni target, le basi di efficacia e di sicurezza e i razionali della vaccinazione, ma la loro traduzione operativa ha incontrato differenze rilevanti tra contesti nazionali e, talvolta, tra regioni dello stesso paese.

Permangono dunque delle disuguaglianze nelle coperture vaccinali, che sono riconducibili a

fattori strutturali: la mancanza di registri affidabili per monitorare i soggetti da immunizzare, i costi, la disponibilità dei servizi in alcune aree geografiche e l'incoerenza tra le norme e la loro applicazione concreta.(31)

Per quanto riguarda la copertura vaccinale nelle ragazze sotto i 15 anni di età, il quadro europeo è molto eterogeneo: nel 2024 solamente Islanda, Norvegia e Portogallo hanno raggiunto l'obiettivo del 90% di cicli vaccinali completati; considerando solamente la somministrazione della prima dose, hanno superato il 90% anche Danimarca, Malta, Spagna e Svezia.

Un dato rilevante è che, pur con un lieve incremento rispetto al 2020, la copertura europea è rimasta sostanzialmente stabile negli ultimi anni e, in alcuni Paesi, ha mostrato una tendenza alla riduzione.(32)

Nello scenario europeo quindi la valutazione sistematica delle strategie di implementazione (che comprende modelli scolastici, campagne di informazione, interventi sugli operatori sanitari e uso di database elettronici) è di fondamentale importanza al fine di migliorare l'accettabilità della vaccinazione e innalzare la copertura nella popolazione adolescente europea.(31)

4.3 Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale in Italia

Il Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) rappresenta il documento di riferimento per l'armonizzazione delle strategie vaccinali sul territorio italiano e individua, tra gli obiettivi prioritari di sanità pubblica, il rafforzamento della prevenzione del carcinoma della cervice uterina e delle altre patologie correlate all'infezione da HPV.

All'interno del calendario vaccinale nazionale, la vaccinazione anti-HPV è prevista in offerta attiva e gratuita per ragazze e ragazzi al compimento dell'11° anno di età, con un ciclo primario a 2 dosi somministrate a distanza di 6–12 mesi, raccomandato nel 12° anno di vita e fino al compimento dei 14 anni.

Per i soggetti che iniziano la vaccinazione a 15 anni o più, il PNPV prevede invece un ciclo a 3 dosi (0, 2, 6 mesi), in accordo con le indicazioni di scheda tecnica dei vaccini disponibili e con le evidenze di efficacia nei regimi multidose.(33)

Al fine di superare le disparità regionali e di favorire il recupero dei soggetti non vaccinati, il PNPV evidenzia la necessità di estendere e di mantenere nel tempo l'offerta gratuita del vaccino per le coorti beneficiarie; viene raccomandata l'estensione della gratuità almeno fino a 26 anni per le donne (età di inizio dello screening cervicale) e almeno fino ai 18 anni per i maschi, con strategie specifiche a seconda della regione.

Il PNPV dedica un capitolo specifico ai gruppi di popolazione a maggior rischio di patologie HPV-correlate (persone con infezione da HIV, uomini che hanno rapporti sessuali

con altri uomini e persone che hanno intrapreso percorsi di transizione di genere), per i quali l'offerta gratuita del vaccino viene prolungata fino a fasce d'età più avanzate, fino ai 45 anni in alcune regioni.(33)

4.4 Copertura vaccinale e disuguaglianze regionali

In Italia, i dati mostrano un miglioramento della copertura vaccinale anti-HPV sia nelle femmine sia nei maschi, anche se i valori restano ancora molto distanti dall'obiettivo del 95% previsto dal Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale, con nessuna Regione o Provincia autonoma ad aver raggiunto il target previsto in nessuna delle coorti considerate.(34)

Nelle ragazze, la copertura per ciclo completo nella coorte 2012, cioè al compimento dei 12 anni nell'anno di rilevazione, è pari al 51,18%, mentre nella coorte 2011, al compimento dei 13 anni, sale al 64,07%. Rispetto al 2023, si osserva un incremento in entrambe le fasce di età, con un aumento del 5,79% per le dodicenni e del 3,29% per le tredicenni. La copertura della coorte 2009, utilizzata come riferimento dall'OMS nelle sue statistiche, è risultata più favorevole, con il raggiungimento del 70,58%, in lieve aumento rispetto al 69,57% dell'anno precedente.

Nel complesso, la tendenza femminile è in miglioramento e si conferma anche un progressivo recupero vaccinale nelle coorti più giovani, in particolare tra le nate nel 2010 e nel 2011.

Anche nei maschi si osserva un andamento positivo, sebbene con valori medi inferiori rispetto alle femmine. Nella coorte 2012, la copertura per ciclo completo è pari al 44,65%, mentre nella coorte 2011 raggiunge il 55,80%. Rispetto al 2023, l'incremento è stato del 5,30% nei dodicenni e del 4,16% nei tredicenni.

Analogamente a quanto osservato nelle ragazze, anche nei maschi si registra un miglioramento delle coperture delle singole coorti e un aumento dei recuperi vaccinali, ma nessuna coorte raggiunge ancora l'obiettivo del 95%.(34)

Le disuguaglianze regionali riguardano soprattutto l'estensione dell'offerta gratuita per fasce di età e per sesso. Tutte le Regioni e Province autonome offrono la vaccinazione gratuitamente a partire dagli 11 anni per maschi e femmine, ma l'età massima di accesso varia sensibilmente: per le femmine, la maggior parte delle Regioni arriva fino ai 25 anni, mentre alcune estendono ulteriormente l'offerta; per i maschi, i limiti sono più restrittivi e oscillano soprattutto tra i 17 e i 26 anni.

La differenza emerge ancora più chiaramente nei programmi di recupero vaccinale: il richiamo per le femmine è previsto in tutte le Regioni in concomitanza con il primo invito allo screening cervicale, mentre per i maschi non è previsto un analogo programma di catch-up dopo i 18 anni. Questo aspetto riflette una diversa priorità attribuita ai due sessi e contribuisce a mantenere più bassa la copertura nei ragazzi rispetto alle ragazze.(35)

Anche l'offerta rivolta alle popolazioni più a rischio non è uniforme tra le diverse Regioni. La vaccinazione anti-HPV è garantita in tutte le Regioni per le persone con infezione da HIV e per i soggetti con lesioni HPV-correlate preneoplastiche o neoplastiche, ma in quest'ultimo caso i criteri di accesso cambiano in modo rilevante da un territorio all'altro, sia per severità della lesione sia per sede anatomica, con ulteriori differenze sulla necessità di presentare la certificazione medica.

Per altre categorie vulnerabili, come le persone con immunodeficienza non HIV-correlata, l'offerta gratuita è presente solo in una parte delle Regioni, segno di una tutela ancora incompleta e non omogenea sul versante nazionale.(35)

Purtroppo però troviamo inequità: le Regioni con maggiore capacità organizzativa hanno offerto una copertura più ampia e più precoce, mentre in altri contesti permangono dei limiti di accesso che ostacolano il raggiungimento di coperture elevate e omogenee.

4.5 Strategie di comunicazione e interventi di sanità pubblica

Le strategie di comunicazione e gli interventi educativi rappresentano uno strumento fondamentale al fine di aumentare l'adesione alla vaccinazione, soprattutto nei contesti in cui la copertura vaccinale continua a essere ostacolata da disuguaglianze informative, da esitazione vaccinale e dalle differenze nell'accesso ai servizi.

Oltre alla disponibilità del vaccino, incidono in maniera sostanziale sulla decisione di vaccinarsi sia la qualità della comunicazione sia il modo in cui le informazioni vengono trasmesse, soprattutto agli adolescenti, ai giovani adulti e ai genitori, che sono spesso i principali decisori nel percorso vaccinale.(36)

Tra gli interventi educativi i più utilizzati, vi sono quelli basati su strumenti visivi e narrativi come video, opuscoli informativi, contenuti sui social media.

Questi approcci risultano efficaci perché aumentano la conoscenza su HPV e sui benefici della vaccinazione in generale, agendo sulle percezioni di suscettibilità, sul timore relativo alla sicurezza del vaccino e sull'intenzione di vaccinarsi.

Le strategie che combinano più strumenti, ad esempio materiali cartacei, contenuti digitali, sessioni in presenza e richiami successivi, tendono a ottenere migliori risultati sia in termini di accettazione sia di aumento della copertura vaccinale. L'integrazione tra educazione e accompagnamento attivo ha determinato un aumento dell'avvio del ciclo vaccinale e, in alcuni casi, anche del completamento del percorso.

Anche le modalità di comunicazione più semplici, se ben strutturate, possono essere molto utili; campagne informative diffuse attraverso brochure, poster, contenuti web sui social media e incontri diretti con gli utenti hanno mostrato una concreta capacità di migliorare la

consapevolezza sul vaccino, soprattutto quando il messaggio viene adattato al contesto culturale e al pubblico di riferimento.(36)

La comunicazione efficace da parte degli operatori sanitari assume un ruolo fondamentale: medici, pediatri, ginecologi, igienisti, infermieri e altri professionisti della salute influenzano direttamente la fiducia delle famiglie e dei giovani nei confronti del vaccino. La raccomandazione dei professionisti della salute, quando è chiara e coerente, si associa a una propensione maggiore ad accettare la vaccinazione e a una riduzione dell'esitazione vaccinale.

La promozione della vaccinazione HPV richiede non solo disponibilità del vaccino, ma anche un investimento strutturato nella comunicazione di sanità pubblica, nella formazione degli operatori sanitari e nella costruzione di messaggi chiari, credibili e culturalmente sensibili.(36)

4.6 Strategie per implementare le coperture vaccinali

L'aumento delle coperture vaccinali contro il papillomavirus umano richiede approcci integrati, in grado di agire simultaneamente sui determinanti individuali, organizzativi e assistenziali dell'adesione. Tra le principali barriere alla vaccinazione si annoverano una conoscenza limitata dell'infezione e delle patologie HPV-correlate, timori legati alla sicurezza e agli effetti indesiderati del vaccino e la frequente assenza di una raccomandazione esplicita da parte degli operatori sanitari. Di conseguenza, gli interventi informativi dovrebbero veicolare contenuti chiari, scientificamente accurati e calibrati sul livello di comprensione della popolazione target, valorizzando il ruolo della vaccinazione nella prevenzione oncologica e non limitando la comunicazione alla sola prevenzione delle infezioni sessualmente trasmesse. Possono risultare particolarmente efficaci modalità narrative, testimonianze dirette e messaggi costruiti in funzione delle caratteristiche socioculturali dei destinatari, sebbene l'impatto dell'educazione isolata sull'avvio della vaccinazione non sia costante e la qualità complessiva delle evidenze disponibili rimanga variabile. (37)

Un ruolo rilevante è svolto dai sistemi di promemoria e di richiamo, rivolti sia agli adolescenti sia ai genitori o ai tutori. Lettere, telefonate, messaggi di testo ed e-mail possono ricordare l'eleggibilità alla vaccinazione, la data dell'appuntamento o la necessità di completare il ciclo vaccinale. Questi strumenti si rivelano particolarmente utili per ridurre le opportunità mancate e per favorire il completamento delle dosi successive, soprattutto quando sono integrati con interventi educativi o con un'attività di contatto diretto. L'impiego di registri vaccinali informatizzati e di sistemi di richiamo automatizzati consente inoltre di identificare tempestivamente i soggetti non vaccinati o parzialmente vaccinati,

rendendo l'intervento più sistematico e meno dipendente dall'iniziativa individuale. (37)

Anche gli operatori sanitari rappresentano un bersaglio strategico delle politiche di implementazione vaccinale. Una raccomandazione attiva, univoca e formulata in termini positivi da parte del medico e del personale sanitario può influenzare in modo significativo la decisione vaccinale. A tal fine, l'inserimento di avvisi elettronici nella cartella clinica, in grado di segnalare l'eleggibilità del paziente e le dosi ancora da somministrare, può facilitare l'identificazione dei candidati alla vaccinazione durante ogni accesso assistenziale. La formazione degli operatori dovrebbe includere sia l'aggiornamento sulle evidenze relative a efficacia e sicurezza, sia lo sviluppo di competenze comunicative per rispondere ai dubbi in modo empatico e basato sui dati. Gli interventi che associano formazione, valutazione delle performance e restituzione periodica dei risultati possono contribuire a migliorare l'offerta vaccinale, anche se l'effetto osservato non è uniforme in tutti i contesti.

Per aumentare l'adesione è inoltre necessario ridurre le difficoltà logistiche ed economiche. La vaccinazione dovrebbe essere facilmente accessibile attraverso modalità organizzative flessibili, orari adeguati, prenotazioni semplificate e un'offerta integrata nei servizi più frequentati dalla popolazione target. La collaborazione tra servizi vaccinali, medicina generale, pediatria di libera scelta, consultori, istituzioni scolastiche e università può favorire una presa in carico coordinata, mentre le campagne vaccinali realizzate in contesti non tradizionali possono raggiungere più efficacemente i soggetti che non accedono regolarmente ai servizi sanitari. In questa prospettiva, anche interventi di orientamento e accompagnamento, eventualmente affidati a figure adeguatamente formate e culturalmente vicine alla popolazione, possono risultare utili nei gruppi caratterizzati da barriere linguistiche, sociali o organizzative.(37)

4.7 Il Progetto ImmUniGe e le iniziative italiane

Il progetto ImmUniGe, sviluppato in collaborazione con l'Università di Genova e l'Ospedale Policlinico San Martino, rappresenta un esempio concreto di intervento volto ad aumentare le coperture HPV nei giovani e nelle categorie a rischio. Nell'ambito dell'offerta regionale, le dosi di vaccino sono fornite gratuitamente ai ragazzi nati dal 2004, alle ragazze nate dal 1995 e alle categorie di rischio indicate dal PNPV 2023–2025 (ad esempio persone HIV+, soggetti con lesioni cervicali CIN2+ e uomini che hanno rapporti sessuali con uomini), con registrazione delle vaccinazioni nel sistema di anagrafe locale. Il progetto ha l'obiettivo esplicito di promuovere la consapevolezza sull'importanza della prevenzione dell'HPV attraverso campagne informative, materiali dedicati e l'interazione tra ambulatori vaccinali, università e associazioni territoriali.



Figura 1: Materiale informativo della campagna “Immunige”, finalizzata alla promozione della consapevolezza e della prevenzione dell’infezione da HPV.

A livello nazionale, diversi esempi dimostrano come iniziative mirate possano migliorare le coperture, soprattutto nei contesti caratterizzati da adesione non ottimale.

In Piemonte, sono stati organizzati Open Day HPV presso strutture ospedaliere, rivolti a fasce di età specifiche (ad esempio donne tra gli 11 e i 32 anni e ragazzi tra gli 11 e i 19 anni) e alle categorie a rischio, con offerta gratuita del vaccino e forte componente di sensibilizzazione.

In Puglia, il progetto “Vaccinazioni a scuola” dell’ASL Bari ha portato il personale dei servizi di prevenzione direttamente negli istituti scolastici, con giornate informative rivolte a genitori e studenti e sedute vaccinali svolte in ambienti dedicati all’interno delle scuole, riducendo le barriere logistiche e favorendo l’adesione.

La Regione Lombardia ha aggiornato il Piano Regionale di Prevenzione Vaccinale, approvando l’estensione della gratuità della vaccinazione anti-HPV dai 26 anni ai 30 anni, per entrambi i sessi.

Questi modelli, basati su open day, setting scolastico e collaborazione tra le istituzioni, offrono spunti utili per la progettazione di iniziative analoghe nel territorio di ASL 3.

5. Vaccine hesitancy e determinanti della mancata adesione vaccinale

5.1 Introduzione al concetto di vaccine hesitancy

Il concetto di "vaccine hesitancy" è centrale per comprendere perché alcune persone decidano di ritardare, rinviare o rifiutare la vaccinazione, nonostante la disponibilità e la comprovata efficacia dei vaccini.

L'esitazione vaccinale è definita come un ritardo nell'accettazione o un rifiuto della vaccinazione in presenza di servizi vaccinali disponibili; si tratta di un fenomeno molto complesso e variabile a seconda sia del contesto geografico sia del vaccino considerato.(38)

L'esitazione vaccinale non coincide semplicemente con la mancanza di informazione o con il rifiuto categorico delle vaccinazioni, ma si colloca in un continuum che comprende una dimensione intermedia, rappresentata dalle persone che accettano la vaccinazione ma con dubbi, con ritardi o con incertezze; su questa fascia di popolazione è possibile intervenire in modo efficace con strategie mirate di comunicazione e di sanità pubblica.

I tre grandi fattori che influenzano l'esitazione vaccinale sono la "complacency", la "convenience" e la "confidence", i quali configurano il modello 3C elaborato dal gruppo SAGE dell'OMS, identificati sulla base dell'esperienza in vari paesi e di un'ampia revisione della letteratura.(39)

La "complacency", ovvero il fattore compiacenza, significa non percepire le malattie come ad alto rischio e la vaccinazione come necessaria.

La "convenience", o convenienza, comprende gli aspetti pratici che rendono più o meno facile la vaccinazione, quali l'accessibilità dei servizi, i costi, gli orari, la distanza e la comprensibilità delle informazioni.

La "confidence" è la fiducia nell'efficacia e nella sicurezza della vaccinazione, nei professionisti sanitari e nelle decisioni delle autorità sanitarie.(38)

Nel contesto dell'HPV, il concetto di vaccine hesitancy assume un valore particolarmente importante. La prevenzione vaccinale contro il papillomavirus è rivolta spesso ad adolescenti e famiglie, che sono gruppi per cui il ruolo della fiducia, della percezione del rischio e della qualità della comunicazione è determinante. Comprendere la vaccine hesitancy non significa solo descrivere un comportamento di rifiuto, ma interpretare un insieme di atteggiamenti, convinzioni e condizioni che possono influenzare in modo decisivo il successo dei programmi di prevenzione.

5.2 Modelli teorici della decisione vaccinale

La decisione di vaccinarsi non è da interpretare semplicemente come un esito binario, ma come il risultato finale di un processo molto complesso che è influenzato da dimensioni psicologiche, sociali e contestuali: l'adesione vaccinale dipende infatti da un articolato insieme di percezioni, di credenze e di barriere che vanno ad agire in maniera diversa a seconda del vaccino considerato, del gruppo target e del contesto sociale e culturale.(39)

Il modello 3C (complacency, convenience e confidence) è stato successivamente ampliato, introducendo i concetti di “calculation” e di “collective responsibility”, configurando così il modello 5C.

La “calculation”, o calcolo del rischio, è la tendenza a raccogliere e a valutare in modo approfondito tutte le informazioni prima di decidere, e rappresenta un elemento che mette in evidenza come la decisione vaccinale non dipenda solamente dalla fiducia e dalla percezione del rischio, ma anche dai processi cognitivi con cui ogni individuo elabora le informazioni sanitarie; un'eccessiva ricerca di dati, soprattutto quando gli ambienti informativi sono saturi e disorganizzati, può favorire l'esposizione a fonti non scientifiche o discordanti tra loro e quindi aumentare l'incertezza e l'esitazione.

La “collective responsibility”, o responsabilità collettiva, rappresenta la disponibilità a vaccinarsi non solo per la protezione individuale, ma anche per contribuire a quella della popolazione generale attraverso l'immunità di gruppo, richiamando la dimensione etica e sociale della vaccinazione per la tutela delle persone più vulnerabili e fragili.(39)

La decisione vaccinale può essere interpretata ulteriormente alla luce di modelli teorici più generali del comportamento, che descrivono il processo attraverso cui atteggiamenti, percezioni sociali e controllo sul comportamento contribuiscono alla formazione dell'intenzione vaccinale. Tra questi, particolare rilevanza assumono la Theory of Reasoned Action (TRA) e la sua successiva estensione, la Theory of Planned Behavior (TPB).

Secondo la TRA, l'intenzione di vaccinarsi dipende da due fattori principali:

l'atteggiamento verso la vaccinazione, inteso come valutazione complessiva favorevole o sfavorevole del comportamento sulla base delle sue conseguenze attese, e le norme soggettive, cioè la percezione delle aspettative delle persone significative (familiari, amici, operatori sanitari) rispetto al fatto che ci si vaccini o meno.

La Theory of Planned Behavior (TPB) supera un limite rilevante della TRA, ossia il presupposto che il comportamento sia sempre pienamente sotto controllo volontario. Nel caso della vaccinazione, questo non è sempre vero: possono intervenire vincoli economici, organizzativi, logistici, ma anche scarsa auto-efficacia o mancanza di tempo, che impediscono di tradurre un'intenzione positiva in un'azione concreta.

La TPB aggiunge perciò un terzo costrutto psicologico, il perceived behavioral control (PBC), che è definito come la percezione del soggetto di avere o meno le risorse e le

capacità necessarie per mettere in atto il comportamento, combinando aspetti di controllo esterno (come l'accessibilità del servizio) e di auto-efficacia (fiducia nelle proprie capacità di organizzarsi e vaccinarsi). Nella TPB, atteggiamento, norme e PBC contribuiscono insieme a formare l'intenzione, e il PBC può influenzare direttamente anche il comportamento, soprattutto quando i vincoli esterni sono rilevanti.(40)

5.3 Bias cognitivi e processi decisionali nella percezione del rischio vaccinale

La decisione vaccinale non è derivante solamente da conoscenze corrette o da un ragionamento puramente logico, ma è spesso il risultato di processi mentali rapidi, intuitivi e influenzati da scorciatoie cognitive.

Davanti a una scelta sanitaria complessa e probabilistica, il cervello umano ha la tendenza a semplificare il problema attraverso bias cognitivi, che rendono la decisione più rapida ma producono errori prevedibili nel giudizio sul rischio.

La percezione della minaccia infettiva, dei benefici della vaccinazione e dei possibili effetti avversi non dipende solamente dai dati oggettivi, ma anche da emozioni, da immagini mentali, da precedenti esperienze e da informazioni selezionate in modo parziale.(41)

Uno dei bias cognitivi più importanti è l'"availability heuristic" (euristica della disponibilità), secondo cui gli eventi più facilmente richiamabili alla memoria vengono percepiti come più probabili o più gravi; In ambito vaccinale ciò può accadere quando una presunta reazione avversa al vaccino, seppur oggettivamente rara, venga considerata molto più probabile poiché più vivida e narrativamente più accessibile.

Un meccanismo simile è quello dell'affect heuristic (euristica affettiva), per cui il giudizio sul rischio è guidato dal tono emotivo delle informazioni; quando una persona associa il vaccino a un'emozione negativa, può sottovalutarne i benefici e sovrastimare i suoi rischi. Al contrario, un'emozione positiva nei confronti della prevenzione può favorire l'accettazione della vaccinazione.

Un altro meccanismo importante è rappresentato dal "confirmation bias" (bias di conferma), che è la tendenza a cercare, a selezionare e a considerare più credibili le informazioni che confermano le proprie convinzioni iniziali; è un aspetto rilevante soprattutto nell'epoca digitale, caratterizzata da una saturazione delle informazioni. Contrapposto a questo meccanismo esiste inoltre l'atteggiamento di "information avoidance", che consiste nell'evitamento consapevole di tutte le informazioni in disaccordo con la propria posizione, riducendo così la possibilità di una revisione critica della decisione.(41)

Per quanto riguarda la vaccinazione anti-HPV, i bias cognitivi assumono un ruolo importante, perché la decisione riguarda spesso i genitori, soggetti a dubbi e a timori che sono concentrati sul presente, mentre il beneficio preventivo è percepito come lontano nel tempo, configurando il meccanismo di "present bias", ovvero la preferenza per i benefici

immediati rispetto ai vantaggi futuri.(42)

5.4 Fattori psicologici e sociali dell'esitazione vaccinale

L'esitazione vaccinale nei confronti di HPV riflette un complesso insieme di fattori psicologici e sociali, che influenzano profondamente il processo decisionale.

Uno dei fattori più importanti è la percezione di efficacia e di sicurezza del vaccino: i genitori che ritengono la vaccinazione protettiva e utile hanno una propensione maggiore all'adesione, mentre quelli che nutrono timori legati agli eventi avversi, alla "novità" del prodotto oppure ad una insufficienza delle evidenze, sono propensi per il rinvio o il rifiuto della vaccinazione. (43)

Un elemento ulteriore che contribuisce a ridurre l'adesione è rappresentato dalla convinzione che la vaccinazione possa anticipare l'inizio dell'attività sessuale o favorire l'attuazione di comportamenti sessuali a rischio.

La fiducia nel sistema sanitario, nei medici e nelle fonti informative è un fattore centrale che influenza l'accettazione vaccinale: le raccomandazioni provenienti dai medici di medicina generale, ginecologi o altri operatori sanitari favoriscono l'adesione, mentre la ricezione di messaggi negativi, ambigui o contraddittori da parte di amici, familiari o social media contribuisce ad aumentare l'incertezza.

Sul piano sociale, l'esitazione vaccinale è distribuita in modo eterogeneo all'interno della popolazione; condizioni come migrazione, disoccupazione, appartenenza religiosa e minore disponibilità economica sono associate a una probabilità minore di vaccinare i figli, evidenziando come l'adesione vaccinale non sia influenzata solo da convinzioni individuali, ma sia anche espressione di disuguaglianza, accesso disomogeneo all'informazione e possibilità diverse di fruizione dei servizi sanitari.(43)

5.5 Ruolo della disinformazione e dei social media

La disinformazione rappresenta oggi uno degli ostacoli più importanti alla promozione della vaccinazione, con la crescente diffusione dei social media che ha modificato profondamente le modalità attraverso cui le informazioni sanitarie vengono prodotte, condivise e recepite dalla popolazione. Nell'ambiente dei social media possono circolare contenuti privi di basi scientifiche, che raggiungono rapidamente un pubblico molto ampio e che acquisiscono una visibilità paragonabile, se non superiore, a quella delle comunicazioni delle istituzioni sanitarie e della comunità scientifica.

Nel contesto della vaccinazione anti-HPV, la disinformazione contribuisce a distorcere la percezione del rapporto rischi-benefici, ad alimentare la sfiducia nei confronti delle autorità sanitarie e a influenzare negativamente le decisioni sia dei genitori sia degli adolescenti.(44)

I social media hanno favorito una democratizzazione della comunicazione, permettendo a tutti gli utenti di produrre e di condividere in modo autonomo contenuti riguardo la salute; se da un lato questo processo abbia il vantaggio di facilitare l'accesso alle informazioni e di permettere alle istituzioni sanitarie di raggiungere direttamente la popolazione, ha generato tuttavia la presenza contemporanea di fonti autorevoli, di opinioni personali e di contenuti privi di evidenza scientifica, rendendo molto più difficile distinguere le informazioni attendibili da quelle false e senza basi scientifiche.

Un elemento centrale della disinformazione legata alla diffusione dei social media è quello delle "echo chambers" (camere dell'eco): gli utenti tendono a entrare in contatto soprattutto con persone che condividono opinioni simili alle proprie, con i contenuti coerenti con tali convinzioni che vengono ripetuti e rafforzati, mentre informazioni contrarie alle proprie credenze che vengono ignorate o rifiutate. La disinformazione permane in questo modo all'interno di comunità chiuse, senza essere sottoposta a un confronto con fonti scientifiche.(44)

Inoltre, la struttura dei social media favorisce la diffusione di contenuti emotivamente coinvolgenti, come testimonianze individuali di presunti eventi avversi legati alla vaccinazione o messaggi basati sulla paura, che risultano spesso più persuasivi rispetto alle comunicazioni degli enti più autorevoli, caratterizzate da un linguaggio più tecnico e più prudente.

È necessario quindi sviluppare strategie di comunicazione accessibili, tempestive e capaci di rispondere alle preoccupazioni concrete della popolazione: un ruolo centrale spetta agli operatori sanitari, che devono individuare i dubbi dei pazienti, senza assumere un atteggiamento giudicante, correggendo le informazioni errate attraverso spiegazioni semplici e basate sull'evidenza scientifica.

Anche la comunicazione istituzionale dovrebbe essere presente nei social media attraverso contenuti brevi, visivamente efficaci e comprensibili, per competere con la rapidità e con l'immediatezza dei messaggi disinformativi.(44)

5.6 Fiducia nelle istituzioni sanitarie e nei professionisti della salute

La fiducia nelle istituzioni sanitarie e nei professionisti della salute rappresenta un elemento centrale nel processo di adesione alla vaccinazione, che non dipende soltanto dalla conoscenza del beneficio clinico, ma anche dalla percezione dell'affidabilità delle fonti che la raccomandano.

La fiducia non è un concetto astratto, ma è il risultato di esperienze concrete, di una comunicazione efficace e della percezione di trasparenza. Un aspetto rilevante è

rappresentato dalle esperienze negative, che consolidano atteggiamenti di diffidenza: eventi avversi attribuiti alla vaccinazione, comunicazioni poco empatiche e la sensazione di non essere ascoltati contribuiscono a rafforzare una visione critica nei confronti della vaccinazione e dei professionisti sanitari.

Per quanto riguarda i professionisti della salute, la fiducia riveste anche una funzione moltiplicativa: un operatore sanitario convinto della sicurezza e dell'efficacia della vaccinazione è più propenso a raccomandarla comunicando in modo chiaro e coerente ai propri pazienti, mentre dubbi personali o sfiducia nelle istituzioni possono tradursi in messaggi ambivalenti, riducendo l'efficacia della comunicazione, che nel caso dell'HPV è particolarmente importante perché la raccomandazione del professionista sanitario rappresenta spesso uno dei fattori principali che orientano la decisione vaccinale di genitori e adolescenti.(45)

5.7 Implicazioni per le strategie di sanità pubblica e comunicazione del rischio

Il miglioramento della copertura vaccinale contro HPV non dipende soltanto dalla disponibilità del vaccino, ma anche dalla capacità delle autorità sanitarie di costruire efficaci interventi educativi e comunicativi mirati, credibili e coerenti con i bisogni dei diversi gruppi destinatari; le strategie più efficaci non sono quelle generaliste, ma quelle più specifiche adattate al contesto culturale, al livello di alfabetizzazione sanitaria e al ruolo decisionale della popolazione coinvolta.

Le campagne vaccinali devono essere concepite non solo come strumenti informativi, ma anche come interventi in grado di incidere su conoscenze, atteggiamenti, intenzioni e sull'effettiva adesione alla vaccinazione.(46)

Gli interventi comunicativi più efficaci sono quelli multicomponente, che integrano più canali di comunicazione e più modalità di contatto, come strumenti digitali, materiali cartacei e momenti in presenza; in molti casi questo approccio è stato associato a miglioramenti nell'accettazione del vaccino, rispetto a interventi più semplici o di intensità più contenuta.

Le campagne contro HPV dovrebbero quindi essere progettate come percorsi comunicativi continuativi e non come messaggi isolati o iniziative sporadiche.

Un aspetto fondamentale è la necessità di differenziare i metodi di comunicazioni a seconda del target: i giovani e gli adolescenti rispondono bene a format narrativi e visivi come video, mentre per i genitori e per i caregiver risultano più utili sessioni in presenza, materiali cartacei e follow-up telefonici.

Il ruolo degli operatori sanitari risulta cruciale nella comunicazione sull'HPV e sulla vaccinazione. Le raccomandazioni dei professionisti sanitari rappresenta una leva importante sia per aumentare la fiducia sia per ridurre l'esitazione vaccinale: è necessario investire nella formazione degli stessi professionisti, affinché possano comunicare in modo

efficace alla popolazione, valorizzando il rapporto di fiducia tra professionista e cittadino.
(46)

Una delle strategie più comuni di comunicazione efficace è quella di proporre la vaccinazione come opzione, invitando al dialogo e coinvolgendo attivamente l'adolescente o i genitori nel processo decisionale, favorendo così un clima collaborativo e costruendo fiducia reciproca.

Un aspetto rilevante è la tendenza a integrare la raccomandazione della vaccinazione HPV con altre vaccinazioni di routine, utilizzando un linguaggio che enfatizzi la prevenzione oncologica rispetto alla trasmissione sessuale, spostando l'attenzione sulla protezione contro il cancro e riducendo la centralità di temi potenzialmente sensibili come la sessualità adolescenziale.

Migliorare la comunicazione sull'HPV richiede un investimento diretto nella formazione degli operatori sanitari per quanto riguarda la conoscenza del virus, della patologia HPV-correlata, della sicurezza del vaccino e delle tecniche comunicative, aumentando così la fiducia del professionista nel fornire informazioni e nell'affrontare con maggiore sicurezza i dubbi delle famiglie.(47)

5.8 Copertura vaccinale in Italia e in Regione Liguria

I dati del Ministero della Salute relativi al 31 dicembre 2024 descrivono l'andamento della vaccinazione anti-HPV nella popolazione italiana femminile e maschile appartenente alle coorti di nascita 2000-2012.

Nel 2024 si è osservato un miglioramento delle coperture rispetto alla rilevazione precedente, sia nelle femmine sia nei maschi, accompagnato da un progressivo incremento dei recuperi vaccinali nelle coorti più anziane. Tuttavia, i livelli raggiunti rimangono inferiori all'obiettivo ottimale del 95% previsto dal Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale per il dodicesimo anno di vita. Nella coorte femminile 2012, corrispondente alle ragazze che hanno compiuto 12 anni nell'anno di rilevazione, la copertura per ciclo completo è risultata pari al 51,18%; nella coorte 2011, corrispondente ai 13 anni, essa ha raggiunto il 64,07%. Rispetto al 2023, tali valori hanno registrato rispettivamente un incremento del 5,79% e del 3,29%. Considerando la coorte 2009, utilizzata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come riferimento per le statistiche internazionali e corrispondente alle ragazze quindicenni nel 2024, la copertura per ciclo completo è stata del 70,58%, rispetto al 69,57% rilevato l'anno precedente. (48)

L'andamento per età evidenzia un incremento delle coperture nelle prime fasi dell'adolescenza, verosimilmente favorito dalle attività di chiamata attiva e dalle successive opportunità di recupero. Nelle ragazze, la copertura per ciclo completo raggiunge il 72,50% a 16 anni, il 73,39% a 17 anni e il 73,52% a 18 anni, per poi mantenersi complessivamente stabile o ridursi lievemente nelle età successive. Questo andamento suggerisce che una parte

rilevante delle vaccinazioni viene effettuata oltre il dodicesimo anno di vita, attraverso interventi di recupero, senza tuttavia consentire il raggiungimento della soglia del 95% in nessuna delle coorti considerate.

Anche nella popolazione maschile la rilevazione del 2024 documenta una tendenza positiva, sebbene i livelli di copertura risultino inferiori rispetto a quelli osservati nelle femmine. Nella coorte 2012, la copertura per ciclo completo è stata del 44,65%, con un aumento del 5,30% rispetto al 2023; nella coorte 2011 ha raggiunto il 55,80%, registrando un incremento del 4,16%. La copertura aumenta nelle coorti successive e raggiunge il 60,05% tra i tredicenni, il 61,35% tra i quattordicenni e il 60,49% tra i quindicenni, per poi diminuire progressivamente nelle coorti più anziane. (48)

Nel complesso, i dati nazionali indicano un miglioramento graduale delle coperture anti-HPV negli anni, sostenuto sia dalla vaccinazione nell'età target sia dalle attività di recupero. Tale progresso appare tuttavia ancora insufficiente rispetto agli obiettivi di sanità pubblica: nessuna Regione o Provincia autonoma ha raggiunto il 95% in nessuna delle coorti analizzate. Il divario rispetto al target è particolarmente evidente nella coorte più giovane, nella quale la copertura per ciclo completo è pari al 51,18% nelle femmine e al 44,65% nei maschi. Questi risultati evidenziano la necessità di rafforzare la chiamata attiva, il completamento del ciclo vaccinale e le strategie informative rivolte alle famiglie e agli adolescenti, con particolare attenzione alla vaccinazione maschile e al recupero dei soggetti non vaccinati.

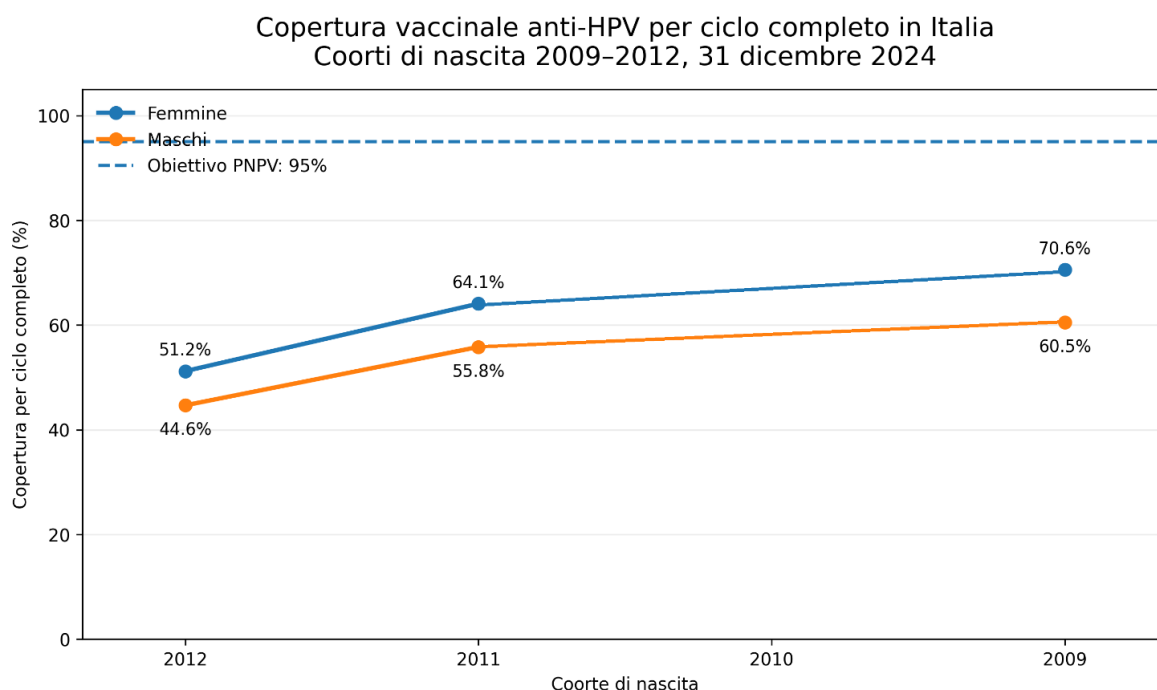


Figura 2: Copertura vaccinale anti-HPV per ciclo completo in Italia nelle coorti di nascita 2009-2012, stratificata per sesso, al 31 dicembre 2024. La linea tratteggiata indica l'obiettivo di copertura del 95% previsto dal PNPV.

In Liguria, al 31 dicembre 2024, le coperture vaccinali anti-HPV risultano inferiori alla

media nazionale nelle coorti più giovani, mentre tendono a migliorare nelle coorti che hanno beneficiato più a lungo delle attività di recupero.

Tra le ragazze della coorte 2012, la percentuale di soggetti che hanno ricevuto almeno una dose è pari al 62,17%, mentre la copertura per ciclo completo raggiunge il 52,44%, a fronte di valori nazionali rispettivamente pari al 66,29% e al 51,18%. La Liguria presenta quindi una copertura per almeno una dose inferiore alla media italiana, ma una copertura per ciclo completo lievemente superiore di 1,26 punti percentuali. Nella coorte femminile 2011, la copertura regionale è pari al 67,41% per almeno una dose e al 56,36% per ciclo completo, rispetto al 72,46% e al 64,07% a livello nazionale. (48)

L'analisi delle coorti femminili liguri mostra un incremento della copertura per ciclo completo nelle coorti più anziane e, quindi, una progressiva acquisizione della vaccinazione attraverso il recupero. Il valore raggiunge il 65,01% nella coorte 2010, il 63,46% nella coorte 2009, il 71,93% nella coorte 2008 e il 69,27% nella coorte 2007. Nelle coorti 2006-2000, la copertura regionale si mantiene generalmente compresa tra il 68% e il 76%; il valore più elevato è osservato nella coorte 2004, pari al 75,76%, mentre nella coorte 2000 è pari al 68,70%. Pur evidenziando un consolidamento della vaccinazione nel tempo, questi valori rimangono lontani dall'obiettivo del 95%.

Nella popolazione maschile ligure, la copertura risulta complessivamente più bassa rispetto a quella femminile, in linea con il quadro nazionale. Per la coorte 2012, la percentuale di ragazzi che hanno ricevuto almeno una dose è del 48,59%, mentre quella relativa al ciclo completo è del 40,33%; a livello nazionale, gli stessi indicatori sono rispettivamente pari al 58,69% e al 44,65%. Nella coorte 2011, la Liguria raggiunge il 55,38% per almeno una dose e il 46,04% per ciclo completo, rispetto al 64,33% e al 55,80% dell'Italia. Nella coorte 2010, la copertura regionale per ciclo completo aumenta al 49,72%, mentre nella coorte 2009 raggiunge il 51,48%. (48)

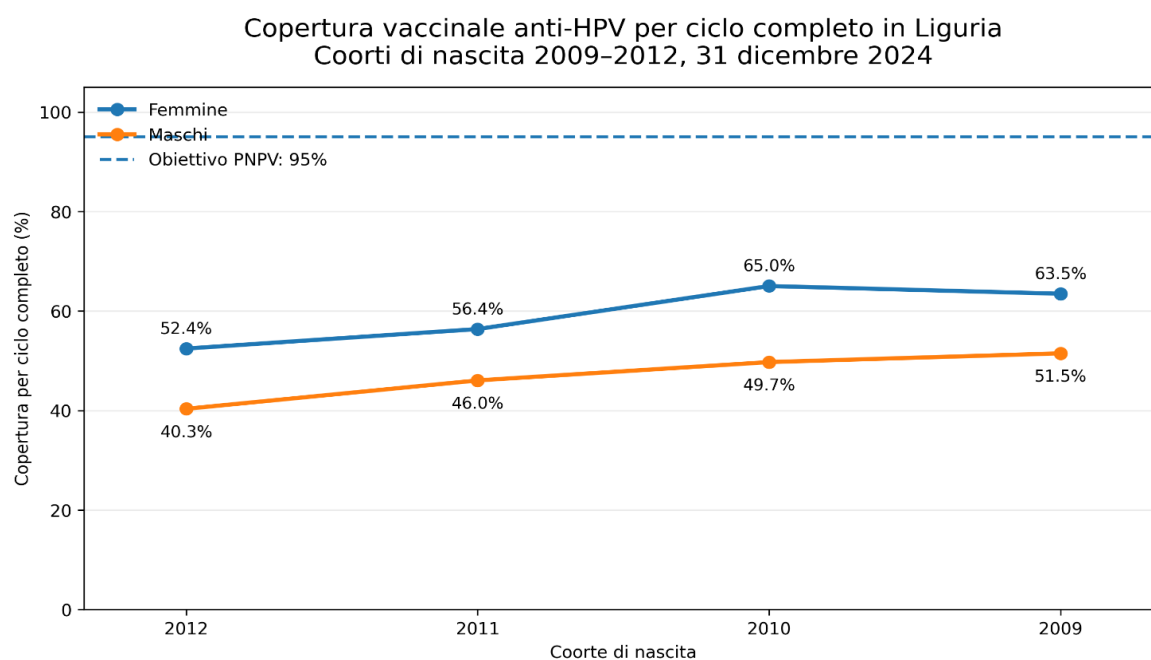


Figura 3: Copertura vaccinale anti-HPV per ciclo completo in Liguria nelle coorti di nascita 2009-2012, stratificata per sesso, al 31 dicembre 2024. La linea tratteggiata indica l'obiettivo di copertura del 95% previsto dal PNPV.

Nel complesso, la Liguria mostra un andamento caratterizzato da un progressivo miglioramento delle coperture anti-HPV nelle coorti più giovani e da un contributo rilevante delle attività di recupero. Tuttavia, nella coorte target del dodicesimo anno di vita, la copertura per ciclo completo rimane pari al 52,44% nelle femmine e al 40,33% nei maschi, valori ancora insufficienti rispetto alla soglia ottimale del 95%. Il quadro regionale suggerisce pertanto l'opportunità di potenziare le strategie di chiamata attiva e di promemoria, facilitare l'accesso alla vaccinazione e promuovere interventi comunicativi rivolti sia alle famiglie sia agli adolescenti, con particolare attenzione al completamento del ciclo e alla popolazione maschile.

6. Analisi delle coperture vaccinali anti-HPV nelle coorti di nascita 2010-2013 in ASL 3

6.1 Introduzione

Lo scopo del presente lavoro è analizzare le coperture vaccinali anti-HPV nelle coorti di nascita 2010-2013 della popolazione assistita dall'ASL 3 Genovese, con l'obiettivo di descrivere l'adesione alla vaccinazione e di evidenziare eventuali differenze tra le diverse coorti considerate. L'analisi dei dati locali si inserisce nel più ampio quadro della prevenzione delle patologie HPV-correlate e consente di valutare, a livello territoriale, il grado di raggiungimento degli obiettivi di sanità pubblica definiti a livello nazionale.

L'infezione da Papillomavirus umano rappresenta una delle più comuni infezioni a trasmissione sessuale e costituisce un rilevante problema di salute pubblica. Sebbene nella maggior parte dei casi l'infezione sia transitoria e venga eliminata spontaneamente dall'organismo, la persistenza di genotipi ad alto rischio oncogeno può determinare la progressione verso lesioni precancerose e, nel corso degli anni, verso diverse forme tumorali. L'HPV è infatti implicato non soltanto nella quasi totalità dei carcinomi della cervice uterina, ma anche in una quota rilevante delle neoplasie dell'ano, della vulva, della vagina, del pene e del distretto orofaringeo. (2,3)

A questo si aggiunge il burden rappresentato dalle patologie benigne associate ai genotipi a basso rischio, come i condilomi genitali e la papillomatosi respiratoria ricorrente.

L'infezione interessa pertanto entrambi i sessi, rendendo sempre più rilevante un approccio alla prevenzione di tipo gender-neutral. (12,17)

La possibilità di prevenire una parte sostanziale di questo burden attraverso la vaccinazione rende l'immunizzazione anti-HPV uno degli strumenti più importanti della prevenzione primaria. I vaccini consentono infatti di prevenire l'infezione da numerosi genotipi responsabili delle principali patologie HPV-correlate e risultano maggiormente efficaci quando somministrati prima dell'esposizione al virus. (21)

La vaccinazione deve tuttavia essere considerata all'interno di una strategia integrata di prevenzione, che comprende anche lo screening del carcinoma della cervice uterina e interventi di educazione sanitaria. La prevenzione primaria e quella secondaria agiscono infatti in momenti differenti della storia naturale dell'infezione e, quando adeguatamente integrate, permettono di ridurre in maniera sostanziale il rischio di sviluppare e diagnosticare tardivamente le patologie HPV-correlate.

Nonostante l'elevata efficacia e il profilo di sicurezza favorevole della vaccinazione, le coperture vaccinali rimangono in molti contesti inferiori ai livelli necessari per raggiungere gli obiettivi di eliminazione del carcinoma cervicale e delle altre patologie HPV-correlate. (18)

Il raggiungimento di elevate coperture non dipende infatti esclusivamente dalla disponibilità del vaccino, ma è influenzato da molteplici fattori individuali, sociali, culturali e

organizzativi. In particolare, l'esitazione vaccinale può essere alimentata da una conoscenza insufficiente sull'HPV, dalla percezione distorta dei rischi e dei benefici, dai bias cognitivi, dalla disinformazione e dalla ridotta fiducia nelle istituzioni e nei professionisti sanitari. (43,44)

Per questo motivo, le strategie di incremento delle coperture devono associare una comunicazione scientificamente corretta e adeguata al target di popolazione, a interventi organizzativi capaci di rendere la vaccinazione facilmente accessibile. Sistemi di chiamata attiva, promemoria e recall, formazione degli operatori sanitari e modalità di offerta flessibili rappresentano strumenti complementari per ridurre le opportunità mancate e favorire sia l'avvio sia il completamento del ciclo vaccinale. (37)

Nel contesto italiano, il Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale individua la vaccinazione anti-HPV come un intervento prioritario di sanità pubblica e ne prevede l'offerta attiva e gratuita a partire dall'undicesimo anno di età, con l'obiettivo di raggiungere la popolazione prima dell'inizio dell'attività sessuale. Il quadro nazionale è tuttavia caratterizzato da una significativa variabilità delle coperture tra le diverse Regioni, legata anche alle differenti modalità organizzative e alle strategie adottate per favorire l'adesione e il recupero dei soggetti non vaccinati. (33)

In questo scenario si colloca l'analisi presentata nel presente lavoro, volta a descrivere le coperture vaccinali anti-HPV nelle coorti di nascita 2010-2013 dell'ASL 3 Genovese. L'osservazione delle singole coorti permette di valutare l'andamento dell'adesione nel tempo e di individuare eventuali differenze nella proporzione di soggetti che hanno ricevuto almeno una dose o completato il ciclo vaccinale. I risultati ottenuti saranno successivamente interpretati alla luce del quadro epidemiologico e delle strategie di prevenzione precedentemente descritte, con particolare attenzione alle criticità ancora presenti e alle possibili opportunità di miglioramento delle coperture vaccinali a livello territoriale.

6.2 Materiali e metodi

È stato condotto uno studio osservazionale descrittivo retrospettivo per valutare la copertura vaccinale anti-HPV all'interno delle coorti di nascita dal 2010-2013, residenti nell'area afferente all'ASL 3.

I dati sono stati estratti dall'anagrafe vaccinale "Smart Health" selezionando tutti i soggetti nati negli anni compresi tra il 2010 e il 2013; l'intero database è stato esportato e processato con il programma Microsoft Excel.

È stato applicato un primo filtro per tipologia di vaccino per includere esclusivamente le somministrazioni del vaccino anti-HPV; successivamente i dati sono stati stratificati per anno e per mese di somministrazione, e sono state identificate due categorie, ovvero coloro che hanno ricevuto almeno una dose di vaccino anti-HPV e i soggetti non vaccinati.

Per ognuna delle quattro coorti sono stati calcolati sia l'indicatore di copertura vaccinale, espresso come percentuale di soggetti vaccinati con almeno una dose rispetto al totale dei

residenti nati all'interno della stessa coorte, sia la distribuzione per sesso, con separazione sistematica dei dati relativi alle femmine e ai maschi.

I risultati ottenuti sono stati infine sintetizzati mediante rappresentazioni grafiche, quali istogrammi e altri grafici descrittivi.

6.3 Risultati

6.3.1 Coorte 2010

Per la coorte di nascita 2010, il totale dei “residenti in ASL 3 nati nel 2010, inclusi i nati fuori ASL”, è 6512, con 2718 soggetti per i quali non risulta registrata alcuna vaccinazione HPV (41,74%) e 3794 soggetti per i quali è registrata almeno una dose (58,26%).

Nella categoria “Nati nel 2010 in ASL 3” il totale è 4625, con 2718 non vaccinati e una percentuale di mancanti pari al 58,8%.

Nella categoria “Residenti in ASL 3 nati nel 2010 (inclusi i nati fuori ASL3)” il totale è 6512, i non vaccinati restano 2718 e la percentuale relativa è 41,7%; in questo studio abbiamo usato come denominatore tale numero di residenti in ASL 3 per ogni coorte di nascita.

Per sesso, i maschi non vaccinati HPV sono 1562 (57,47%), le femmine non vaccinate sono 1156 (42,53%), per un totale di 2718 soggetti senza vaccinazione HPV.

Mese	Nati	Nessuna dose HPV		Almeno 1 dose HPV	
		n.	%	n.	%
GENNAIO	540	217	40,19%	323	59,81%
FEBBRAIO	551	228	41,38%	323	58,62%
MARZO	528	222	42,05%	306	57,95%
APRILE	442	187	42,31%	255	57,69%
MAGGIO	498	217	43,57%	281	56,43%
GIUGNO	518	226	43,63%	292	56,37%
LUGLIO	570	217	38,07%	353	61,93%
AGOSTO	588	250	42,52%	338	57,48%
SETTEMBRE	577	222	38,47%	355	61,53%
OTTOBRE	609	253	41,54%	356	58,46%
NOVEMBRE	543	253	46,59%	290	53,41%
DICEMBRE	548	226	41,24%	322	58,76%
Totale	6512	2718	41,74%	3794	58,26%

Tabella 1: Distribuzione dei soggetti residenti in ASL 3 nati nel 2010 secondo stato vaccinale anti-HPV. Le percentuali sono calcolate sul totale dei residenti nella coorte (n = 6512).

Mese	Maschi no HPV		Femmine no HPV		No HPV tot
	n.	%	n.	%	n.
GENNAIO	127	58,53%	90	41,47%	217
FEBBRAIO	137	60,09%	91	39,91%	228
MARZO	123	55,41%	99	44,59%	222
APRILE	112	59,89%	75	40,11%	187
MAGGIO	141	64,98%	76	35,02%	217
GIUGNO	121	53,54%	105	46,46%	226
LUGLIO	129	59,45%	88	40,55%	217
AGOSTO	134	53,60%	116	46,40%	250
SETTEMBRE	119	53,60%	103	46,40%	222
OTTOBRE	145	57,31%	108	42,69%	253
NOVEMBRE	152	60,08%	101	39,92%	253
DICEMBRE	122	53,98%	104	46,02%	226
Totale	1562	57,47%	1156	42,53%	2718

Tabella 2: Distribuzione mensile per sesso dei soggetti non vaccinati residenti in ASL 3 nati nel 2010. Le percentuali relative a maschi e femmine sono calcolate sul totale dei soggetti non vaccinati di ciascun mese; la riga Totale è calcolata sul totale dei soggetti non vaccinati nella coorte (n = 2718).

Stato vaccinale	Maschi		Femmine		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%
≥1 dose HPV	1726	26,50%	2068	31,76%	3794	58,26%
Nessuna dose HPV	1562	23,99%	1156	17,75%	2718	41,74%
Totale residenti	3288	50,49%	3224	49,51%	6512	100,00%

Tabella 3: Distribuzione dei soggetti residenti in ASL 3 nati nel 2010 secondo stato vaccinale anti-HPV e sesso. Le percentuali sono calcolate sul totale dei residenti della coorte (n = 6512).

Per sesso, i maschi che hanno ricevuto almeno una dose di vaccino anti-HPV sono 1726 (26,50%) mentre le femmine sono 2068 (31,76%), per un totale di 3794 soggetti vaccinati.

Categoria	Totale	Non vaccinati	% mancanti	Vaccinati	% vaccinati (su 6512)
Nati nel 2010 in ASL 3	4.625	2.718	58,77%	1.907	29,28%
Residenti in ASL 3 nati nel 2010 (inclusi i nati fuori ASL 3)	6.512	2.718	41,74%	3.794	58,26%

Tabella 4: Distribuzione dei soggetti residenti in ASL 3 nati nel 2010 secondo categoria di nascita e stato vaccinale anti-HPV. La percentuale dei non vaccinati è calcolata sul totale dei soggetti di ciascuna categoria; la percentuale dei vaccinati è calcolata sul totale dei residenti della coorte (n = 6512).

6.3.2 Coorte 2011

Per la coorte di nascita 2011, il totale dei “residenti in ASL 3 nati nel 2011, inclusi i nati fuori ASL” è 6192, con 2785 soggetti per i quali non risulta registrata alcuna vaccinazione HPV (44,98%) e 3407 soggetti per i quali è registrata almeno una dose (55,02%).

Nella categoria “Nati nel 2011 in ASL 3” il totale è 4411, con 2785 non vaccinati e una percentuale di mancanti pari al 63,14%.

Nella categoria “Residenti in ASL 3 nati nel 2011 (inclusi i nati fuori ASL 3)” il totale è 6192, i non vaccinati restano 2785 e la percentuale relativa è 44,98%; in questo studio abbiamo utilizzato come denominatore tale numero di residenti in ASL 3 per la coorte di nascita.

Per sesso, i maschi non vaccinati HPV sono 1618 (58,10%), mentre le femmine non vaccinate sono 1167 (41,90%), per un totale di 2785 soggetti senza vaccinazione HPV.

Mese	Nati	No HPV	% No HPV	Almeno 1 dose	% almeno 1 dose
GENNAIO	547	242	44,24%	305	55,76%
FEBBRAIO	454	206	45,37%	248	54,63%
MARZO	514	222	43,19%	292	56,81%
APRILE	466	204	43,78%	262	56,22%
MAGGIO	523	253	48,37%	270	51,63%
GIUGNO	525	245	46,67%	280	53,33%
LUGLIO	564	247	43,79%	317	56,21%
AGOSTO	575	261	45,39%	314	54,61%
SETTEMBRE	525	244	46,48%	281	53,52%
OTTOBRE	512	241	47,07%	271	52,93%
NOVEMBRE	499	203	40,68%	296	59,32%
DICEMBRE	488	217	44,47%	271	55,53%
Totale	6192	2785	44,98%	3407	55,02%

Tabella 5: Distribuzione dei soggetti residenti in ASL 3 nati nel 2011 secondo stato vaccinale anti-HPV e sesso. Le percentuali sono calcolate sul totale dei residenti nella coorte (n = 6192).

Mese	Maschi no HPV		Femmine no HPV		No HPV tot
	n.	%	n.	%	n.
GENNAIO	133	54,96%	109	45,04%	242
FEBBRAIO	126	61,17%	80	38,83%	206
MARZO	129	58,11%	93	41,89%	222
APRILE	123	60,29%	81	39,71%	204
MAGGIO	152	60,08%	101	39,92%	253
GIUGNO	134	54,69%	111	45,31%	245
LUGLIO	148	59,92%	99	40,08%	247
AGOSTO	147	56,32%	114	43,68%	261
SETTEMBRE	147	60,25%	97	39,75%	244
OTTOBRE	136	56,43%	105	43,57%	241
NOVEMBRE	120	59,11%	83	40,89%	203
DICEMBRE	123	56,68%	94	43,32%	217
Totale	1618	58,10%	1167	41,90%	2785

Tabella 6: Distribuzione mensile per sesso dei soggetti non vaccinati residenti in ASL 3 nati nel 2011. Per ciascun mese sono riportati il numero complessivo di soggetti non vaccinati e la relativa distribuzione percentuale per sesso. Nella riga Totale, le percentuali di maschi e femmine sono calcolate sul totale dei soggetti non vaccinati della coorte (n = 2785).

Stato vaccinale	Maschi		Femmine		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%
≥1 dose HPV	1548	25,00%	1859	30,02%	3407	55,02%
Nessuna dose HPV	1618	26,13%	1167	18,85%	2785	44,98%
Totale residenti	3166	51,13%	3026	48,87%	6192	100,00%

Tabella 7: Distribuzione dei soggetti residenti in ASL 3 nati nel 2011 secondo stato vaccinale anti-HPV e sesso. Le percentuali sono calcolate sul totale dei residenti della coorte (n = 6192).

Per sesso, i maschi che hanno ricevuto almeno una dose di vaccino anti-HPV sono 1548 (25,00%), mentre le femmine sono 1859 (30,02%), per un totale di 3407 soggetti vaccinati (55,02%).

Categoria	Totale	Non vaccinati	% mancanti	Vaccinati	% vaccinati (su 6192)
Nati nel 2011 in ASL 3	4.411	2.785	63,14%	1.626	26,26%
Residenti in ASL 3 nati nel 2011 (inclusi i nati fuori ASL 3)	6.192	2.785	44,98%	3.407	55,02%

Tabella 8: Distribuzione dei soggetti residenti in ASL 3 nati nel 2011 secondo categoria di nascita e stato vaccinale anti-HPV. La percentuale dei non vaccinati è calcolata sul totale dei soggetti di ciascuna categoria; la percentuale dei vaccinati è calcolata sul totale dei residenti della coorte (n = 6192).

6.3.3 Coorte 2012

Per la coorte di nascita 2012, il totale dei “residenti in ASL 3 nati nel 2012, inclusi i nati fuori ASL” è 6308, con 3275 soggetti per i quali non risulta registrata alcuna vaccinazione HPV (51,92%) e 3033 soggetti per i quali è registrata almeno una dose (48,08%).

Nella categoria “Nati nel 2012 in ASL 3” il totale è 4488, con 3275 non vaccinati e una percentuale di mancanti pari al 72,97%.

Nella categoria “Residenti in ASL 3 nati nel 2012 (inclusi i nati fuori ASL 3)” il totale è 6308, i non vaccinati restano 3275 e la percentuale relativa è 51,92%; in questo studio abbiamo utilizzato come denominatore tale numero di residenti in ASL 3 per la coorte di nascita.

Per sesso, i maschi non vaccinati HPV sono 1883 (57,50%), mentre le femmine non vaccinate sono 1392 (42,50%), per un totale di 3275 soggetti senza vaccinazione HPV.

	NATI	NO HPV	% NO HPV	ALMENO 1 DOSE	% ALMENO 1 DOSE
GENNAIO	496	239	48,19%	257	51,81%
FEBBRAIO	504	257	50,99%	247	49,01%
MARZO	521	252	48,37%	269	51,63%
APRILE	470	252	53,62%	218	46,38%
MAGGIO	584	296	50,68%	288	49,32%
GIUGNO	474	248	52,32%	226	47,68%
LUGLIO	575	302	52,52%	273	47,48%
AGOSTO	562	281	50,00%	281	50,00%
SETTEMBRE	554	304	54,87%	250	45,13%
OTTOBRE	534	265	49,63%	269	50,37%
NOVEMBRE	496	290	58,47%	206	41,53%
DICEMBRE	538	289	53,72%	249	46,28%
Totale	6308	3275	51,92%	3033	48,08%

Tabella 9: Distribuzione dei soggetti residenti in ASL 3 nati nel 2012 secondo mese di nascita e stato vaccinale anti-HPV.

Mese	Maschi no HPV		Femmine no HPV		No HPV tot
	n.	%	n.	%	n.
GENNAIO	137	57,32%	102	42,68%	239
FEBBRAIO	151	58,75%	106	41,25%	257
MARZO	143	56,75%	109	43,25%	252
APRILE	139	55,16%	113	44,84%	252
MAGGIO	185	62,50%	111	37,50%	296
GIUGNO	147	59,27%	101	40,73%	248
LUGLIO	169	55,96%	133	44,04%	302
AGOSTO	147	52,31%	134	47,69%	281
SETTEMBRE	182	59,87%	122	40,13%	304
OTTOBRE	159	60,00%	106	40,00%	265
NOVEMBRE	165	56,90%	125	43,10%	290
DICEMBRE	159	55,02%	130	44,98%	289
Totale	1883	57,50%	1392	42,50%	3275

Tabella 10: Distribuzione mensile per sesso dei soggetti non vaccinati residenti in ASL 3 nati nel 2012. Per ciascun mese sono riportati il numero complessivo di soggetti non vaccinati e la relativa distribuzione percentuale per sesso. Nella riga Totale, le percentuali di maschi e femmine sono calcolate sul totale dei soggetti non vaccinati della coorte (n = 3275).

Stato vaccinale	Maschi		Femmine		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%
≥1 dose HPV	1373	21,77%	1659	26,30%	3032	48,07%
Nessuna dose HPV	1883	29,85%	1392	22,07%	3275	51,92%
Totale classificati*	3256	51,62%	3051	48,37%	6307	100,00%

Tabella 11: Distribuzione dei soggetti residenti in ASL 3 appartenenti alla coorte di nascita 2012 secondo stato vaccinale anti-HPV e sesso. Le percentuali sono calcolate sul totale dei residenti della coorte (n = 6308).

Per sesso, i maschi che hanno ricevuto almeno una dose di vaccino anti-HPV sono 1373 (45,28%), mentre le femmine sono 1659 (54,72%), per un totale di 3032 soggetti vaccinati.

Categoria	Totale	Non vaccinati	% mancanti	Vaccinati	% vaccinati (su 6308)
Nati nel 2012 in ASL 3	4488	3275	72,97%	1213	19,23%
Residenti in ASL 3 nati nel 2012 (inclusi i nati fuori ASL 3)	6308	3275	51,92%	3033	48,08%

Tabella 12: Distribuzione dei soggetti residenti in ASL 3 nati nel 2012 secondo categoria di nascita e stato vaccinale anti-HPV. La percentuale dei non vaccinati è calcolata sul totale dei soggetti di ciascuna categoria; la percentuale dei vaccinati è calcolata sul totale dei residenti della coorte (n = 6308).

6.3.4 Coorte 2013

Per la coorte di nascita 2013, il totale dei “residenti in ASL 3 nati nel 2013, inclusi i nati fuori ASL” è 5942, con 3398 soggetti per i quali non risulta registrata alcuna vaccinazione HPV (57,19%) e 2544 soggetti per i quali è registrata almeno una dose (42,81%).

Nella categoria “Nati nel 2013 in ASL 3” il totale è 4191, con 3398 non vaccinati e una percentuale di mancanti pari all’81,08%.

Nella categoria “Residenti in ASL 3 nati nel 2013 (inclusi i nati fuori ASL 3)” il totale è 5942, i non vaccinati restano 3398 e la percentuale relativa è 57,19%; in questo studio abbiamo utilizzato come denominatore tale numero di residenti in ASL 3 per la coorte di nascita.

Per sesso, i maschi non vaccinati HPV sono 1940 (57,09%), mentre le femmine non vaccinate sono 1458 (42,91%), per un totale di 3398 soggetti senza vaccinazione HPV.

Mese	Nati	No HPV	% No HPV	Almeno 1 dose	% almeno 1 dose
GENNAIO	494	276	55,87%	218	44,13%
FEBBRAIO	402	233	57,96%	169	42,04%
MARZO	477	259	54,30%	218	45,70%
APRILE	443	257	58,01%	186	41,99%
MAGGIO	504	279	55,36%	225	44,64%
GIUGNO	462	245	53,03%	217	46,97%
LUGLIO	564	320	56,74%	244	43,26%
AGOSTO	514	317	61,67%	197	38,33%
SETTEMBRE	509	306	60,12%	203	39,88%
OTTOBRE	551	315	57,17%	236	42,83%
NOVEMBRE	491	294	59,88%	197	40,12%
DICEMBRE	531	297	55,93%	234	44,07%
Totale	5942	3398	57,19%	2544	42,81%

Tabella 13: Distribuzione dei soggetti residenti in ASL 3 nati nel 2013 secondo mese di nascita e stato vaccinale anti-HPV. Le percentuali mensili sono calcolate sul totale dei residenti di ciascun mese; nella riga Totale, sul totale dei residenti della coorte (n = 5942).

Mese	Maschi no HPV		Femmine no HPV		No HPV tot
	n.	%	n.	%	n.
GENNAIO	163	59,06%	113	40,94%	276
FEBBRAIO	127	54,51%	106	45,49%	233
MARZO	143	55,21%	116	44,79%	259
APRILE	161	62,65%	96	37,35%	257
MAGGIO	168	60,22%	111	39,78%	279
GIUGNO	135	55,10%	110	44,90%	245
LUGLIO	177	55,31%	143	44,69%	320
AGOSTO	189	59,62%	128	40,38%	317
SETTEMBRE	168	54,90%	138	45,10%	306
OTTOBRE	177	56,19%	138	43,81%	315
NOVEMBRE	170	57,82%	124	42,18%	294
DICEMBRE	162	54,55%	135	45,45%	297
Totale	1940	57,09%	1458	42,91%	3398

Tabella 14: Distribuzione mensile per sesso dei soggetti non vaccinati residenti in ASL 3 nati nel 2013. Per ciascun mese sono riportati il numero complessivo di soggetti non vaccinati e la relativa distribuzione percentuale per sesso. Nella riga Totale, le percentuali di maschi e femmine sono calcolate sul totale dei soggetti non vaccinati della coorte (n = 3398).

Stato vaccinale	Maschi		Femmine		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%
≥1 dose HPV	1145	19,27%	1399	23,54%	2544	42,81%
Nessuna dose HPV	1940	32,65%	1458	24,54%	3398	57,19%
Totale residenti	3085	51,92%	2857	48,08%	5942	100,00%

Tabella 15: Distribuzione dei soggetti residenti in ASL 3 appartenenti alla coorte di nascita 2013 secondo stato vaccinale anti-HPV e sesso. Le percentuali sono calcolate sul totale dei residenti della coorte (n = 5942).

Per sesso, i maschi che hanno ricevuto almeno una dose di vaccino anti-HPV sono 1145 (19,27%), mentre le femmine sono 1399 (23,54%), per un totale di 2544 soggetti vaccinati (42,81%).

Categoria	Totale	Non vaccinati	% mancanti	Vaccinati	% vaccinati (su 5942)
Nati nel 2013 in ASL 3	4191	3398	81,08%	793	13,35%
Residenti in ASL 3 nati nel 2013 (inclusi i nati fuori ASL 3)	5942	3398	57,19%	2544	42,81%

Tabella 16: Distribuzione dei soggetti della coorte di nascita 2013 secondo categoria di nascita e stato vaccinale anti-HPV. Le percentuali dei soggetti vaccinati sono calcolate sul totale dei residenti in ASL 3 della coorte (n = 5942).

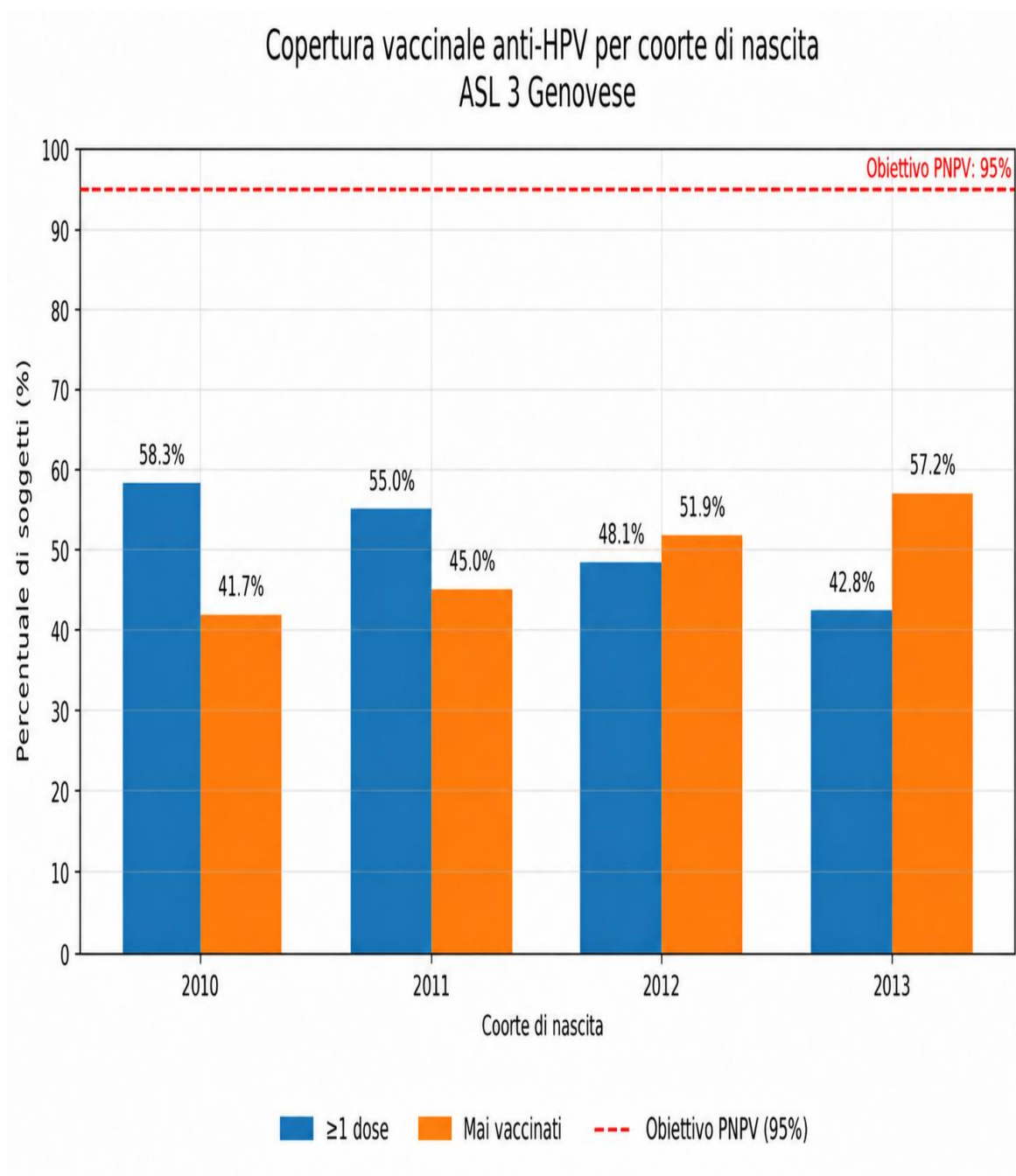
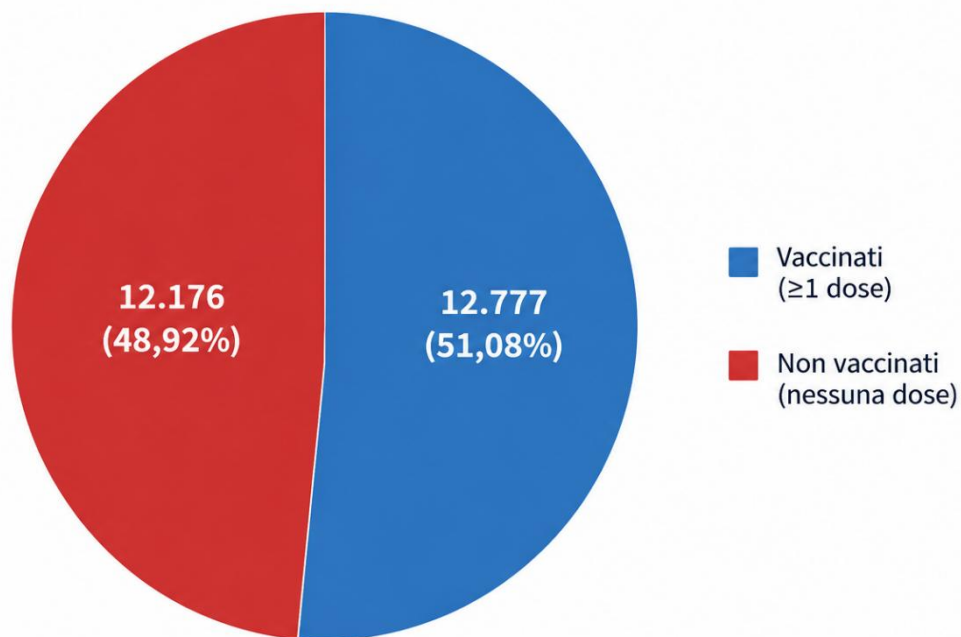


Figura 4 Copertura vaccinale anti-HPV nelle coorti di nascita 2010-2013 residenti in ASL 3, espressa come percentuale di soggetti che hanno ricevuto almeno una dose e di soggetti mai vaccinati. La linea tratteggiata indica l'obiettivo di copertura vaccinale PNPV

Copertura vaccinale anti-HPV complessiva nelle coorti di nascita 2010-2013 in ASL 3



Totale soggetti: 24.953 | Vaccinati (≥1 dose): 12.777 | Non vaccinati: 12.176

Figura 5: Copertura vaccinale anti-HPV complessiva nelle coorti di nascita 2010-2013 residenti in ASL 3.

Soggetti non vaccinati anti-HPV per sesso (coorti 2010-2013)

Fonte: ASL 3 Genovese | Totale 12.176 non vaccinati

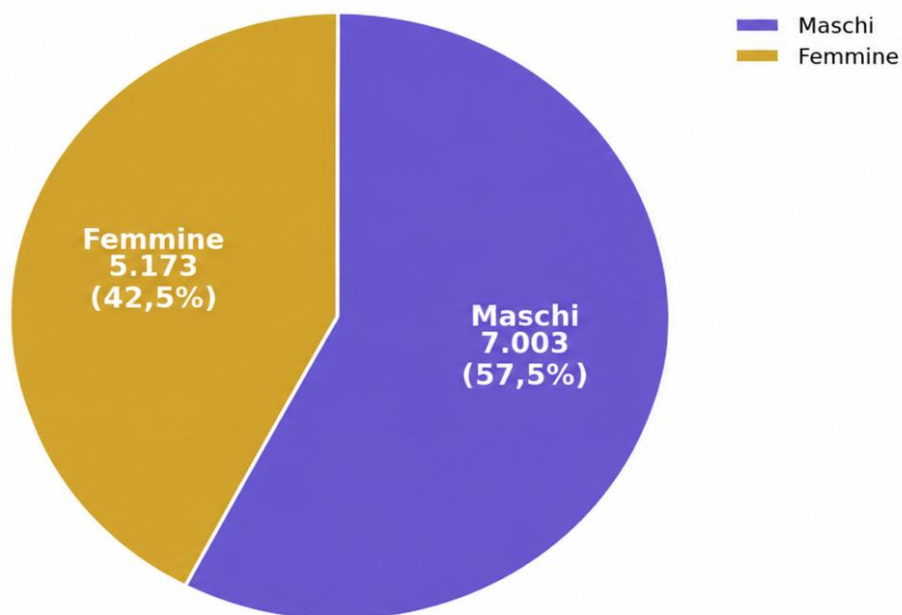


Figura 6: Distribuzione per sesso dei soggetti non vaccinati contro l'HPV nelle coorti di nascita 2010-2013 residenti in ASL 3.

Copertura vaccinale anti-HPV ≥ 1 dose ASL 3, Liguria e Italia per coorte e sesso

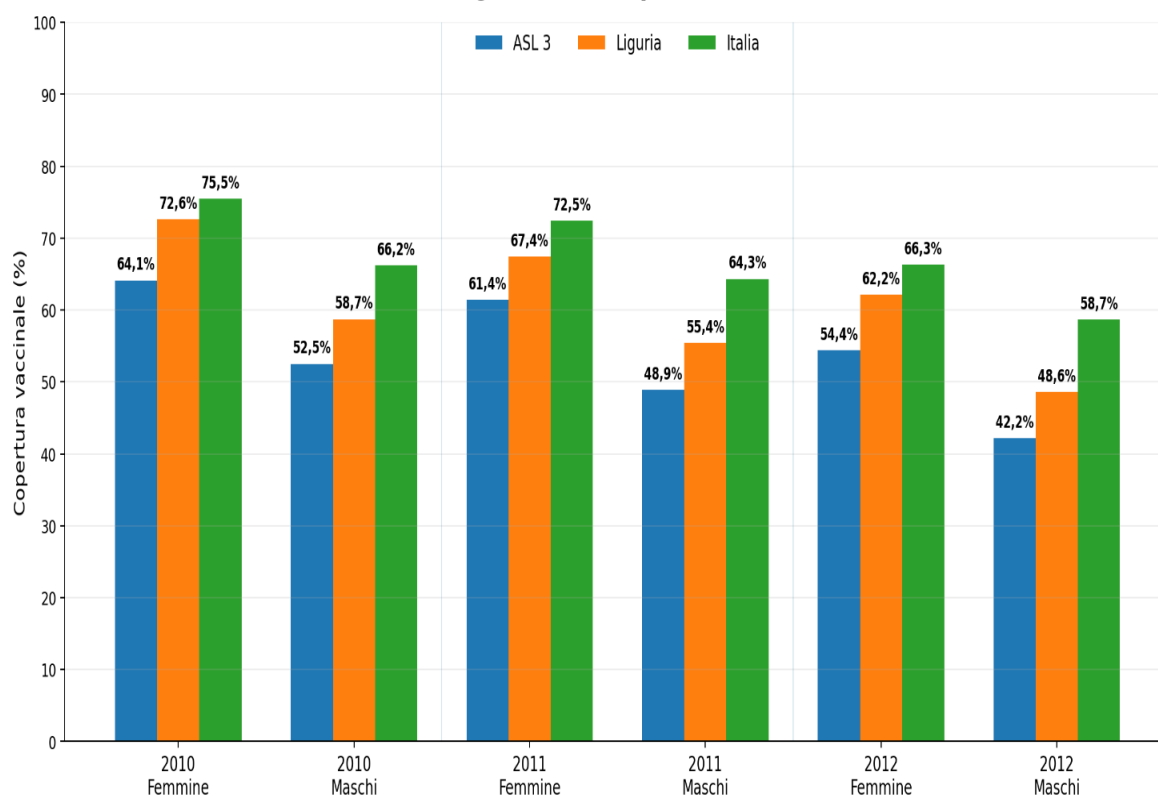


Figura 7: Confronto della copertura vaccinale anti-HPV per almeno una dose tra ASL 3, Liguria e Italia nelle coorti di nascita 2010-2012, stratificato per sesso. Dati regionali e nazionali aggiornati al 31 dicembre 2024.

6.4 Discussione

Visti i risultati riportati, di seguito vengono analizzati i dati di copertura vaccinale anti-HPV relativi alle coorti di nascita 2010-2013 della popolazione residente nell'ASL 3 Genovese.

Nel complesso, l'analisi delle quattro coorti di nascita evidenzia una progressiva riduzione della copertura vaccinale anti-HPV passando dalla coorte 2010 alla coorte 2013.

La percentuale di soggetti che ha ricevuto almeno una dose di vaccino anti-HPV passa infatti dal 58,3 % nella coorte 2010 al 42,8 % nella coorte 2013, mentre la quota di soggetti non vaccinati aumenta progressivamente dal 41,7 % al 57,2 %. Tale andamento evidenzia una maggiore presenza di soggetti non vaccinati nelle coorti più recenti.

In tutte le coorti analizzate si osserva inoltre una prevalenza dei soggetti di sesso maschile tra i non vaccinati, che rappresentano circa il 57-58% del totale, rispetto al 42-43% delle femmine.

I dati mostrano quindi una copertura vaccinale ancora insufficiente e caratterizzata da una progressiva riduzione nelle coorti più giovani, ponendo in evidenza la necessità di rafforzare

le strategie di promozione e recupero della vaccinazione anti-HPV.

Questo quadro suggerisce una diminuzione dell'adesione all'offerta vaccinale, particolarmente marcata nelle coorti più giovani, che rappresentano proprio il target prioritario delle strategie di prevenzione oncologica legate all'HPV.

Analizzando gli istogrammi delle coorti, emerge chiaramente come una fetta consistente della popolazione rimanga suscettibile all'infezione. Il fenomeno non è circoscritto a pochi mesi o a particolari periodi di chiamata, ma si distribuisce in modo relativamente omogeneo, e ciò testimonia l'esistenza di una criticità strutturale.

Analizzando la distribuzione mensile delle coperture vaccinali, si osserva una variabilità relativamente contenuta all'interno delle singole coorti. Nella coorte 2010 la copertura varia dal 53,41% di novembre al 61,93% di luglio; nel 2011 dal 51,63% di maggio al 59,32% di novembre; nel 2012 dal 41,53% di novembre al 51,81% di gennaio; nel 2013 dal 38,33% di agosto al 46,97% di giugno. Il range tra il valore minimo e massimo risulta quindi contenuto, compreso tra 7,69 e 10,28 punti percentuali, indicando una distribuzione abbastanza omogenea della copertura vaccinale tra i diversi mesi.

Un elemento importante che emerge dall'analisi è la copertura maggiore delle femmine rispetto ai maschi, nonostante l'estensione dell'offerta anche ai soggetti di sesso maschile: all'interno delle coorti 2010-2013 le percentuali femminili sono sistematicamente superiori rispetto a quelle maschili, anche se entrambe mostrano un trend decrescente, più marcato per quanto riguarda i maschi; ciò riflette una minore consapevolezza dei benefici della vaccinazione nei soggetti di sesso maschile, la quale richiede degli interventi comunicativi mirati.

Nel complesso, le quattro coorti esaminate comprendono circa 25.000 soggetti residenti in ASL 3, di cui oltre 12.000 risultano “mai vaccinati”, pari a circa la metà della popolazione considerata. In media, ciò corrisponde a circa 3.000 residenti liguri per coorte di nascita che non hanno ricevuto alcuna dose di vaccino anti-HPV, configurando un ampio bacino di soggetti suscettibili su cui concentrare le strategie di recupero.

Per contestualizzare l'impatto potenziale della mancata vaccinazione, è possibile stimare il numero di casi di patologie HPV-correlate teoricamente prevenibili nella coorte di 12176 soggetti non vaccinati (7002 maschi e 5174 femmine) analizzata nel presente studio, sulla base dei dati di incidenza pubblicati dal Ministero della Salute.

Per il carcinoma della cervice uterina, il Ministero della Salute riporta una stima di circa 2.382 nuove diagnosi all'anno in Italia, pari a un tasso di incidenza di circa 7,8 casi ogni 100.000 donne all'anno. Applicando tale tasso su un arco di esposizione di 40 anni, corrispondente al periodo di maggiore rischio della patologia, si ottiene un rischio cumulativo stimato di circa 1 caso ogni 320 donne; riportato alle 5.173 femmine non vaccinate della coorte in esame, questo corrisponde a circa 16 casi attesi nel corso della vita,

di cui circa 15 potenzialmente prevenibili considerando un'efficacia protettiva del vaccino nonavalente pari al 90%.(49)

Considerando il complesso delle neoplasie HPV-correlate, il Ministero della Salute stima che in Italia si verifichino ogni anno oltre 6.000 nuovi casi di tumori attribuibili a infezioni croniche da ceppi oncogeni del virus, includendo, oltre alla cervice uterina, le neoplasie di vulva, vagina, pene, ano, oro-faringe e laringe, in entrambi i sessi. Proiettando questo tasso sull'intera coorte di 12.176 soggetti non vaccinati nell'arco di un'esposizione di vita stimata in 50 anni, si stima un numero di casi attesi nell'ordine di circa 60, di cui la maggior parte, circa 56, potenzialmente prevenibile grazie alla vaccinazione.

Dal punto di vista della prevenzione oncologica, questi numeri rappresentano un potenziale mancato beneficio in termini di riduzione del rischio di lesioni cervicali e delle altre patologie HPV-correlate, soprattutto considerando che molti di questi soggetti si trovano ancora in età utile per la vaccinazione.

Le strategie di recupero potrebbero partire da un utilizzo sistematico dell'anagrafe vaccinale aziendale per identificare nominalmente i soggetti non vaccinati o parzialmente vaccinati e attivare interventi di chiamata attiva, oltre che all'attuazione di progetti per il catch-up vaccinale.

In questo senso, il progetto di implementazione proposto in collaborazione con l'Università di Genova prevede di contattare telefonicamente circa 12.000 soggetti delle quattro coorti che risultano non vaccinati, offrendo un counselling dedicato e una prenotazione diretta della seduta vaccinale presso gli ambulatori di ASL 3, con una successiva valutazione dell'impatto in termini di adesione.

Tale approccio è basato su una presa in carico attiva e su una comunicazione personalizzata, segue le raccomandazioni del PNPV sul recupero dei soggetti suscettibili e può contribuire in modo significativo a colmare il gap di copertura.

Accanto alle neoplasie HPV-correlate, la vaccinazione consente di prevenire anche una quota rilevante delle manifestazioni benigne dell'infezione, in particolare i condilomi anogenitali. In Italia è stata stimata nella popolazione femminile un'incidenza di circa 3 nuovi casi di condilomi genitali ogni 1.000 donne all'anno. Applicando tale incidenza alle 5.173 femmine non vaccinate appartenenti alle quattro coorti analizzate e considerando un periodo di 50 anni, si possono stimare circa 776 casi di condilomi genitali; considerando che circa il 90% dei condilomi anogenitali è attribuibile ai genotipi HPV 6 e 11, entrambi inclusi nel vaccino nonavalente, circa 700 di questi casi sarebbero teoricamente riconducibili a genotipi prevenibili mediante vaccinazione.

Il confronto tra il dato di copertura vaccinale rilevato in ASL 3 Genovese e il dato nazionale conferma la criticità evidenziata dall'analisi locale. Secondo i dati del Ministero della Salute aggiornati al 31 dicembre 2024, la copertura nazionale per almeno una dose, calcolata sul

complesso di maschi e femmine, è pari a circa il 71,4% nella coorte 2010, al 69,2% nella coorte 2011 e al 65,3% nella coorte 2012, contro rispettivamente il 58,3%, il 55,0% e il 48,1% osservati in ASL 3 per le medesime coorti.

Il divario tra il dato locale e quello nazionale risulta quindi rilevante e relativamente costante nelle diverse coorti, oscillando tra i 13 e i 17 punti percentuali a sfavore di ASL 3, a indicare una criticità strutturale nell'intercettazione della popolazione non vaccinata.

Anche il confronto a livello regionale conferma questa posizione di svantaggio: i dati ministeriali relativi alla sola componente femminile mostrano per la Liguria una copertura per almeno una dose pari al 72,6% nella coorte 2010, al 67,4% nella coorte 2011 e al 62,2% nella coorte 2012, valori sistematicamente inferiori alla media nazionale (rispettivamente 75,5%, 72,5% e 66,3%) e che collocano la Regione tra quelle con margini di miglioramento più ampi.

Il confronto diretto con il dato regionale evidenzia come le coperture vaccinali rilevate in ASL 3 siano inferiori a quelle della Liguria in entrambe le componenti di sesso e in tutte le coorti considerate. Nella popolazione femminile, la copertura per almeno una dose in ASL 3 risulta pari al 64,12% nella coorte 2010, al 61,43% nella coorte 2011 e al 54,38% nella coorte 2012, rispetto rispettivamente al 72,62%, 67,41% e 62,17% registrati in Liguria, con un divario compreso tra circa 6 e 8,5 punti percentuali. Analogamente, nella popolazione maschile la copertura in ASL 3 risulta pari al 52,51% nel 2010, al 48,89% nel 2011 e al 42,17% nel 2012, rispetto al 58,72%, 55,38% e 48,59% osservati a livello regionale, con una differenza di circa 6-6,5 punti percentuali. Il confronto mostra pertanto che la minore copertura osservata in ASL 3 non riflette esclusivamente il dato regionale ligure, ma evidenzia un ulteriore divario a livello locale.

Questo quadro suggerisce che il divario osservato in ASL 3 rispetto al dato nazionale non sia riconducibile a una singola causa locale, ma si inserisca in una più ampia difficoltà regionale, comune anche ad altre realtà del Nord Italia caratterizzate da una minore intensità delle attività di chiamata attiva rispetto a Regioni come Lombardia, Puglia o Umbria, che registrano invece coperture superiori all'80% nelle stesse coorti.

Emerge quindi la necessità di interventi mirati e tempestivi, in quanto il progressivo peggioramento della copertura vaccinale, osservato sia a livello locale sia nazionale, indica un fenomeno in atto che richiede un'azione di recupero rapida per evitare un ulteriore allargamento del bacino di soggetti suscettibili.

6.5 Conclusioni

Il presente studio ha consentito di descrivere le coperture vaccinali anti-HPV nelle coorti di nascita 2010-2013 residenti nell'area di competenza di ASL 3, mettendo in evidenza una situazione che merita particolare attenzione nell'ambito delle strategie di prevenzione oncologica.

L'analisi dei dati ha mostrato una progressiva riduzione della copertura vaccinale nelle coorti considerate, accompagnata da un aumento della quota di soggetti che non hanno mai ricevuto una dose di vaccino. Se nella coorte del 2010 i soggetti mai vaccinati rappresentano il 41,74% della popolazione, tale percentuale raggiunge il 57,19% nella coorte del 2013. Si tratta di un dato rilevante non soltanto dal punto di vista epidemiologico, ma soprattutto in termini di opportunità di prevenzione non ancora pienamente realizzate.

La presenza di una quota così ampia di adolescenti non vaccinati evidenzia infatti come la disponibilità dell'offerta vaccinale, pur rappresentando un presupposto indispensabile, non sia di per sé sufficiente a garantire un'adesione elevata. La vaccinazione anti-HPV richiede infatti che il soggetto e la sua famiglia vengano effettivamente raggiunti dall'offerta, adeguatamente informati e accompagnati nel percorso vaccinale. Il divario osservato nelle quattro coorti suggerisce pertanto la necessità di affiancare alla disponibilità della vaccinazione strategie sempre più efficaci di intercettazione e recupero dei soggetti non vaccinati.

Un ulteriore aspetto emerso dall'analisi riguarda la differenza osservata tra i sessi. Le femmine presentano complessivamente una maggiore adesione alla vaccinazione rispetto ai maschi, mentre in entrambi i gruppi si osserva una tendenza alla riduzione delle coperture nelle coorti più giovani. Questo risultato sottolinea l'importanza di una comunicazione che consideri la vaccinazione anti-HPV come uno strumento di prevenzione rivolto ad entrambi i sessi. L'HPV, infatti, è responsabile di un ampio spettro di patologie che interessa tanto la popolazione femminile quanto quella maschile, e una corretta informazione su questo aspetto può contribuire a superare la percezione della vaccinazione come intervento prevalentemente rivolto alle ragazze.

Nel complesso, le quattro coorti analizzate comprendono circa 25.000 residenti, dei quali oltre 12.000 risultano privi di qualsiasi dose di vaccino anti-HPV. Dietro questo dato numerico si trova una popolazione concreta di adolescenti che rappresenta, al tempo stesso, una criticità e un'importante opportunità di prevenzione. Una parte di questi soggetti è infatti ancora in età utile per la vaccinazione e può quindi essere recuperata attraverso interventi mirati.

È proprio in questo passaggio che l'anagrafe vaccinale assume un ruolo particolarmente importante. Oltre a consentire il monitoraggio delle coperture, essa può diventare uno strumento attivo di sanità pubblica, permettendo di identificare con precisione i soggetti che non hanno aderito all'offerta vaccinale e di costruire interventi specificamente rivolti a loro. In quest'ottica, il dato epidemiologico non rappresenta soltanto una fotografia della situazione esistente, ma diventa il punto di partenza per un intervento concreto.

Il progetto di recupero vaccinale sviluppato in collaborazione con l'Università di Genova nasce proprio da questa esigenza. Il contatto diretto dei soggetti non vaccinati, accompagnato da un counselling dedicato e dalla possibilità di effettuare una prenotazione diretta presso l'ambulatorio di vaccinazione del San Martino, mira a rendere più semplice e accessibile il percorso verso la vaccinazione. La successiva valutazione dell'adesione permetterà di stabilire quanto un approccio di questo tipo possa effettivamente incidere sulle coperture e, più in generale, di comprendere quali strategie siano maggiormente efficaci nel recuperare la popolazione suscettibile.

L'esperienza di "ImmUniGe" suggerisce quindi che il miglioramento delle coperture vaccinali anti-HPV non debba essere affidato esclusivamente all'offerta spontanea, ma richieda un sistema capace di individuare attivamente chi è rimasto scoperto da vaccinazione e di intervenire prima che l'opportunità preventiva venga persa. In questo senso, la combinazione tra sorveglianza delle coperture, utilizzo sistematico dell'anagrafe vaccinale, comunicazione efficace e chiamata attiva può rappresentare una strategia concreta per ridurre il divario osservato.

La vaccinazione anti-HPV costituisce, infatti, un'opportunità di prevenzione particolarmente significativa perché consente di intervenire prima dell'esposizione all'infezione e di ridurre nel tempo il carico di patologie HPV-correlate. Aumentare le coperture significa quindi non soltanto migliorare un indicatore sanitario, ma intervenire oggi per ridurre il rischio di malattia negli anni futuri.

In conclusione, l'analisi delle coorti 2010-2013 ha evidenziato un importante possibile margine di miglioramento delle coperture vaccinali anti-HPV in ASL 3, identificando al contempo una popolazione numericamente consistente sulla quale è possibile intervenire.

Il valore di questo lavoro risiede quindi non solo nell'aver quantificato il fenomeno, ma nell'aver contribuito a individuare un possibile percorso per affrontarlo. Trasformare i dati dell'anagrafe vaccinale in interventi di recupero mirati può rappresentare un passo concreto verso una maggiore adesione alla vaccinazione e una più efficace prevenzione delle patologie HPV-correlate.

BIBLIOGRAFIA

1. EpiCentro. EpiCentro [Internet]. [citato 3 agosto 2026]. Hpv e cervicocarcinoma, i papillomavirus, trasmissione e prevenzione. Disponibile su: <https://www.epicentro.iss.it/hpv/>
2. Mlynarczyk-Bonikowska B, Rudnicka L. HPV Infections—Classification, Pathogenesis, and Potential New Therapies. *Int J Mol Sci.* 11 luglio 2024;25(14):7616. doi:10.3390/ijms25147616
3. Jensen JE, Becker GL, Jackson JB, Rysavy MB. Human Papillomavirus and Associated Cancers: A Review. *Viruses.* 26 aprile 2024;16(5):680. doi:10.3390/v16050680
4. Han F, Guo X ying, Jiang M xia, Xia N shao, Gu Y, Li S wei. Structural biology of the human papillomavirus. *Structure.* novembre 2024;32(11):1877–92. doi:10.1016/j.str.2024.09.011
5. Williamson AL. Recent Developments in Human Papillomavirus (HPV) Vaccinology. *Viruses.* 26 giugno 2023;15(7):1440. doi:10.3390/v15071440
6. Bromberg-White JL, Meyers C. The Upstream Regulatory Region of Human Papillomavirus Type 31 Is Insensitive to Glucocorticoid Induction. *J Virol.* ottobre 2002;76(19):9702–15. doi:10.1128/JVI.76.19.9702-9715.2002
7. De Sanjosé S, Brotons M, Pavón MA. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* febbraio 2018;47:2–13. doi:10.1016/j.bpobgyn.2017.08.015
8. Bowden SJ, Doulgeraki T, Bouras E, Markozannes G, Athanasiou A, Grout-Smith H, et al. Risk factors for human papillomavirus infection, cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer: an umbrella review and follow-up Mendelian randomisation studies. *BMC Med.* 27 luglio 2023;21(1):274. doi:10.1186/s12916-023-02965-w
9. Kombe Kombe AJ, Li B, Zahid A, Mengist HM, Bounda GA, Zhou Y, et al. Epidemiology and Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases, Molecular Pathogenesis, and Vaccine Evaluation. *Front Public Health.* 20 gennaio 2021;8:552028. doi:10.3389/fpubh.2020.552028
10. Gazzetta S, Valent F, Sala A, Driul L, Brunelli L. Sexually transmitted infections and the HPV-related burden: evolution of Italian epidemiology and policy. *Front Public Health.* 15 marzo 2024;12:1336250. doi:10.3389/fpubh.2024.1336250
11. Munger K, White EA. What are the essential determinants of human papillomavirus carcinogenesis? Prasad VR, curatore. *mBio.* 13 novembre 2024;15(11):e00462-24. doi:10.1128/mbio.00462-24
12. Egawa N, Doorbar J. The low-risk papillomaviruses. *Virus Res.* marzo 2017;231:119–27. doi:10.1016/j.virusres.2016.12.017

13. Liu Y, Ai H. Comprehensive insights into human papillomavirus and cervical cancer: Pathophysiology, screening, and vaccination strategies. *Biochim Biophys Acta BBA - Rev Cancer*. novembre 2024;1879(6):189192. doi:10.1016/j.bbcan.2024.189192
14. Kusakabe M, Taguchi A, Sone K, Mori M, Osuga Y. Carcinogenesis and management of human papillomavirus-associated cervical cancer. *Int J Clin Oncol*. agosto 2023;28(8):965–74. doi:10.1007/s10147-023-02337-7
15. De Sanjosé S, Bruni L, Alemany L. HPV in genital cancers (at the exception of cervical cancer) and anal cancers. *Presse Médicale*. dicembre 2014;43(12):e423–8. doi:10.1016/j.lpm.2014.10.001
16. Lechner M, Liu J, Masterson L, Fenton TR. HPV-associated oropharyngeal cancer: epidemiology, molecular biology and clinical management. *Nat Rev Clin Oncol*. maggio 2022;19(5):306–27. doi:10.1038/s41571-022-00603-7
17. Garolla A, Graziani A, Grande G, Ortolani C, Ferlin A. HPV-related diseases in male patients: an underestimated conundrum. *J Endocrinol Invest*. 28 settembre 2023;47(2):261–74. doi:10.1007/s40618-023-02192-3
18. Hristamyan MA. Primary and Secondary Prophylaxis for Diseases Caused by Human Papillomavirus Infections. *J Cancer Prev*. 30 settembre 2025;30(3):146–53. doi:10.15430/JCP.25.018
19. Screening tumore della cervice uterina | AIRC [Internet]. [citato 12 agosto 2026]. Disponibile su: <https://www.airc.it/cancro/prevenzione-tumore/guida-agli-screening/collo-utero>
20. Schiller JT, Müller M. Next generation prophylactic human papillomavirus vaccines. *Lancet Oncol*. maggio 2015;16(5):e217–25. doi:10.1016/S1470-2045(14)71179-9
21. Kamolratanakul S, Pitisuttithum P. Human Papillomavirus Vaccine Efficacy and Effectiveness against Cancer. *Vaccines*. 30 novembre 2021;9(12):1413. doi:10.3390/vaccines9121413
22. Pap Test. Humanitas [Internet]. [citato 12 agosto 2026]. Disponibile su: <https://www.humanitas.it/visite-ed-esami/pap-test/>
23. HPV test: Cos'è, come si effettua, FAQ | AIRC [Internet]. [citato 12 agosto 2026]. Disponibile su: <https://www.airc.it/cancro/affronta-la-malattia/guida-agli-esami/hpv-test>
24. Cheng L, Wang Y, Du J. Human Papillomavirus Vaccines: An Updated Review. *Vaccines*. 16 luglio 2020;8(3):391. doi:10.3390/vaccines8030391
25. Whitworth HS, Mounier-Jack S, Choi EM, Gallagher KE, Howard N, Kelly H, et al. Efficacy and immunogenicity of a single dose of human papillomavirus vaccine compared to multidose vaccination regimens or no vaccination: An updated systematic review of evidence from clinical trials. *Vaccine X*. agosto 2024;19:100486. doi:10.1016/j.jvacx.2024.100486

26. Toh ZQ, Kosasih J, Russell FM, Garland SM, Mulholland EK, Licciardi PV. Recombinant human papillomavirus nonavalent vaccine in the prevention of cancers caused by human papillomavirus. *Infect Drug Resist.* luglio 2019;Volume 12:1951–67. doi:10.2147/IDR.S178381
27. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, December 2022 [Internet]. [citato 4 agosto 2026]. Disponibile su: <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9750-645-672>
28. Stanley M, Schuind A, Muralidharan KK, Guillaume D, Willens V, Borda H, et al. Evidence for an HPV one-dose schedule. *Vaccine.* luglio 2024;42:S16–21. doi:10.1016/j.vaccine.2024.01.046
29. Simelela PN. WHO global strategy to eliminate cervical cancer as a public health problem: An opportunity to make it a disease of the past. *Int J Gynecol Obstet.* gennaio 2021;152(1):1–3. doi:10.1002/ijgo.13484
30. Miazga W, Tatara T, Gujski M, Ostrowski J, Pinkas J, Religioni U. Analysis of Implementation Strategies for Nationwide HPV Vaccination Programs Across European Union Countries. *Vaccines.* 26 novembre 2024;12(12):1325. doi:10.3390/vaccines12121325
31. Valdecantos RL, Sorrentino M, Mercogliano M, Giordano V, Trama U, Triassi M, et al. The structural and organizational aspects of human papillomavirus vaccine affecting immunization coverage in Europe: a systematic review. *BMC Public Health.* 3 aprile 2025;25(1):1254. doi:10.1186/s12889-025-22343-w
32. European Centre for Disease Prevention and Control. The state of health of hvp vaccination programmes in the EU/EEA [Internet]. SE: European Centre for Disease Prevention and Control; 2026 [citato 11 agosto 2026]. Disponibile su: <https://data.europa.eu/doi/10.2900/6573235> doi:10.2900/6573235
33. EpiCentro. Piano nazionale di prevenzione vaccinale (PNPV) 2023-2025 [Internet]. [citato 11 agosto 2026]. Disponibile su: <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/piano-nazionale-vaccini-2023-2025>
34. Ministero della Salute - Vaccinazione contro il papilloma virus (HPV) - Coperture vaccinali [Internet]. [citato 11 agosto 2026]. Disponibile su: <https://www.salute.gov.it/new/it/banche-dati/vaccinazione-contro-il-papilloma-virus-hpv-coperture-vaccinali/>
35. Torrisi M, Casigliani V, Mammolenti E, Porretta A, Rizzo C, Tavoschi L. Inequalities in HPV vaccine offer among Italian regions: Analysis of regional prevention plans. *Hum Vaccines Immunother.* 31 dicembre 2025;21(1):2546196. doi:10.1080/21645515.2025.2546196
36. D'Ambrosio F, Sezzatini R, Bucciardini R, Maida A, Nisticò A, De Vito E, et al. Educational interventions and communication strategies to improve HPV immunization uptake: a systematic literature review. *Front Public Health.* 3 novembre 2025;13:1675946. doi:10.3389/fpubh.2025.1675946

37. Mavundza EJ, Iwu-Jaja CJ, Wiyeh AB, Gausi B, Abdullahi LH, Halle-Ekane G, et al. A Systematic Review of Interventions to Improve HPV Vaccination Coverage. *Vaccines*. 23 giugno 2021;9(7):687. doi:10.3390/vaccines9070687
38. MacDonald NE. Vaccine hesitancy: Definition, scope and determinants. *Vaccine*. agosto 2015;33(34):4161–4. doi:10.1016/j.vaccine.2015.04.036
39. Betsch C, Schmid P, Heinemeier D, Korn L, Holtmann C, Böhm R. Beyond confidence: Development of a measure assessing the 5C psychological antecedents of vaccination. Angelillo IF, curatore. *PLOS ONE*. 7 dicembre 2018;13(12):e0208601. doi:10.1371/journal.pone.0208601
40. Xiao X, Wong RM. Vaccine hesitancy and perceived behavioral control: A meta-analysis. *Vaccine*. luglio 2020;38(33):5131–8. doi:10.1016/j.vaccine.2020.04.076
41. Luz PM, Nadanovsky P, Leask J. How heuristics and cognitive biases affect vaccination decisions. *Cad Saúde Pública*. 2020;36(suppl 2):e00136620. doi:10.1590/0102-311x00136620
42. Pomares TD, Buttenheim AM, Amin AB, Joyce CM, Porter RM, Bednarczyk RA, et al. Association of cognitive biases with human papillomavirus vaccine hesitancy: a cross-sectional study. *Hum Vaccines Immunother*. 3 maggio 2020;16(5):1018–23. doi:10.1080/21645515.2019.1698243
43. Achimaş-Cadariu T, Paşca A, Jiboc NM, Puia A, Dumitraşcu DL. Vaccine Hesitancy among European Parents—Psychological and Social Factors Influencing the Decision to Vaccinate against HPV: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Vaccines*. 26 gennaio 2024;12(2):127. doi:10.3390/vaccines12020127
44. Vraga EK, Brady SS, Gansen C, Khan EM, Bennis SL, Nones M, et al. A review of HPV and HBV vaccine hesitancy, intention, and uptake in the era of social media and COVID-19. *eLife*. 18 agosto 2023;12:e85743. doi:10.7554/eLife.85743
45. Ahmad M, Akande A, Majid U. Health care provider trust in vaccination: a systematic review and qualitative meta-synthesis. *Eur J Public Health*. 1 aprile 2022;32(2):207–13. doi:10.1093/eurpub/ckab209
46. D'Ambrosio F, Sezzatini R, Bucciardini R, Maida A, Nisticò A, De Vito E, et al. Educational interventions and communication strategies to improve HPV immunization uptake: a systematic literature review. *Front Public Health*. 3 novembre 2025;13:1675946. doi:10.3389/fpubh.2025.1675946
47. Fu Y, He Y, Wang Z, Sun J. Strategies, Barriers, and Facilitators for Healthcare Professionals to Recommend HPV Vaccination: A Systematic Review. *Vaccines*. 12 aprile 2025;13(4):402. doi:10.3390/vaccines13040402
48. Ministero della Salute - Vaccinazione contro il papilloma virus (HPV) - Coperture vaccinali [Internet]. [citato 2 settembre 2026]. Disponibile su: <https://www.salute.gov.it/new/it/banche-dati/vaccinazione-contro-il-papilloma-virus-hpv-coperture-vaccinali/>

49. Ministero della Salute - Screening per il cancro del collo dell'utero [Internet]. [citato 2 settembre 2026]. Disponibile su: <https://www.salute.gov.it/new/it/tema/tumori-e-screening/screening-il-cancro-del-collo-dellutero/>

Ringraziamenti

Alla fine di questo lungo percorso, ci sono alcune persone che desidero ringraziare in modo particolare, per avermi accompagnato, sostenuto e arricchito durante questi anni.

Ai miei genitori, per tutto quello che avete fatto per me, per l'aiuto che non mi avete mai fatto mancare e per essermi stati accanto nei momenti più difficili.

Grazie per aver continuato a credere in me anche quando io facevo fatica a farlo, e per non avermi mai fatto sentire un fallimento. Se oggi sono arrivato fin qui, è anche grazie a voi.

Ai miei amici, per esserci sempre stati, nei momenti belli e in quelli decisamente meno belli. Grazie per essere semplicemente voi, per le risate, le chiacchiere, le serate insieme e per il modo in cui riuscite, ogni volta, a farmi stare bene.

A Beatrice, per tutto l'amore che mi dai ogni giorno. Grazie per esserci, per come mi fai stare bene e per riuscire a farmi sentire speciale e fortunato semplicemente stando al mio fianco. Grazie per aver condiviso con me una parte così importante della mia vita e per aver reso questo percorso più bello. Sono davvero fortunato ad averti vicino, miao.

E grazie, infine, a tutte le persone che, in un modo o nell'altro, hanno fatto parte di questi anni. Ognuno ha lasciato qualcosa e questo traguardo porta un piccolo pezzo di tutte queste persone con sé.