

A smiling woman with long brown hair, wearing a yellow top, has a white bandage on her left shoulder. The background is a blurred indoor setting.

AOGOI

ASSOCIAZIONE
OSTETRICI GINECOLOGI
OSPEDALIERI ITALIANI

NOVEMBRE 2023

www.aogoi.it

La vaccinazione anti-HPV nella donna adulta e/o già trattata per lesioni HPV-correlate

Aspetti clinici e indicazioni

RESPONSABILE SCIENTIFICO

Dott. Carlo Maria Stigliano

CONTRIBUTI A CURA DI:

Paolo Cattani, Paolo Cristoforoni, Michele Conversano, Rosa De Vincenzo, Antonio Frega, Paola Garutti, Alessandro Ghelardi, Filippo Murina, Sergio Pacetti, Vincenzo Prestia, Massimo Origoni, Eleonora Preti, Mario Preti, Riccardo Rossi, Carlo Maria Stigliano

MESSAGGI CHIAVE

La persistenza dell'infezione con tipi HPV ad alto rischio si associa alla possibilità di sviluppare lesioni neoplastiche e tumorali, specie in presenza di altri fattori di rischio (immunodeficienza, fumo, promiscuità).

Le lesioni ed i tumori HPV-correlati del tratto genitale femminile sono stati da sempre i più studiati, tuttavia recentemente è emerso un aumento dei tumori HPV-correlati nel sesso maschile.

La vaccinazione universale è raccomandata non solo per ridurre la circolazione del virus, ma anche per proteggere da queste patologie il sesso maschile.

Il *counselling* vaccinale deve essere personalizzato ed è fondamentale per ottenere aderenza alla prevenzione.

Nelle donne HPV-positive, o con lesioni, è giusto offrire una sessione di *counselling* anche all'eventuale partner.

La vaccinazione è vantaggiosa dai 9 anni in poi, ma con i massimi risultati prima del debutto sessuale. È stato dimostrato l'effetto immunogeno anche nelle età successive, ricordando che potrebbe ridursi l'efficacia di prevenzione perché aumenta la probabilità di precedenti contagi. Ciò premesso è utile un ulteriore invito alla vaccinazione, per le donne che non l'abbiano già fatta, in occasione dell'inizio dello screening mediante Hpv-test.

La vaccinazione si è dimostrata sicura ed efficace anche in età adulta e sperimentato in particolare in donne trattate per lesioni precancerose di alto grado.

La gestione clinica delle lesioni va condotta tenendo in considerazione il livello di gravità, il tipo di HPV, la citologia di origine, i fattori di rischio legati all'ospite, l'esito della colposcopia.

È doveroso seguire le Linee Guida ufficiali, per evitare l'aggravamento di una lesione a causa della persistenza dell'infezione da Papillomavirus ad alto rischio e casi di *overtreatment*.

La vaccinazione anti-HPV nelle adolescenti ha cambiato la modalità di *screening* del carcinoma cervicale, a cui si sono adeguate ormai tutte le Regioni.

Il vaccino anti-HPV in uso è quello nonavalente, che permette la protezione verso diversi tipi di patologie HPV-correlate, comprese le patologie benigne (condilomi genitali).



INDICE

La vaccinazione anti-HPV nella donna adulta e/o già trattata per lesioni HPV-correlate

● Introduzione	6
● Le patologie HPV-correlate: un problema non solo femminile	7
● Il Papillomavirus nel maschio	7
● Cosa dire alla donna HPV positiva	8
● Istologia delle lesioni cervicali squamose HPV-correlate	9
● Lesioni a basso rischio: gestione clinica (SICPVC 2019)	9
○ 1. Rischio legato alla citologia di origine	10
○ 2. Rischio legato al quadro colposcopico	11
○ 3. Rischio legato all'ospite	11
○ 4. Rischio legato alle caratteristiche del virus	11
● Lesioni ad alto rischio: diagnosi, trattamento e <i>follow up</i>	13
● <i>Counselling</i> vaccinale alla donna adulta e/o già trattata per lesioni HPV-correlate	14
● Efficacia del vaccino nonavalente	14
● Quante dosi di vaccino sono raccomandate?	14
● Come cambia lo <i>screening</i> nelle donne vaccinate	15
● <i>Counselling</i> per le donne vaccinate	16
● Il significato della vaccinazione universale	16
● <i>Counselling</i> vaccinale per genitori e figli	17
● Bibliografia	18

RESPONSABILE SCIENTIFICO

Dott. Carlo Maria Stigliano

CONTRIBUTI A CURA DI:

Paolo Cattani (Verona), Paolo Cristoforoni (Genova), Michele Conversano (Taranto), Rosa De Vincenzo (Roma), Antonio Frega (Roma), Paola Garutti (Ferrara), Alessandro Ghelardi (Massa), Filippo Murina (Milano), Sergio Pacetti (Vibo Valentia), Vincenzo Prestia (Melegnano, MI), Massimo Origoni (Milano), Eleonora Preti (Milano), Mario Preti (Torino), Riccardo Rossi (Firenze), Carlo Maria Stigliano (Castrovillari, CS)



www.aogoi.it



Introduzione

L'infezione da HPV è l'infezione sessualmente trasmessa (IST) più diffusa al mondo, riconosciuta dall'OMS come causa necessaria, anche se non sufficiente, di cancro della cervice uterina. Secondo le stime dell'Istituto Superiore di Sanità, circa l'80% delle donne italiane sessualmente attive contrae un tipo di virus HPV in età fertile e oltre il 50% si infetta con un tipo ad alto rischio oncogeno (HR-HPV).

La maggior parte delle infezioni è transitoria e guarisce spontaneamente. La persistenza dell'infezione con tipi ad alto rischio si associa alla possibilità di sviluppare lesioni precancerose e tumori, favorita da fattori di rischio come il fumo, l'uso prolungato di contraccettivi orali, la promiscuità, la presenza di altre IST (soprattutto l'HIV), che riducono le difese immunitarie.¹ Negli anni, la ricerca si è sempre concentrata sull'HPV nel sesso femminile, mentre i dati epidemiologici sul sesso maschile sono scarsi.²

Gli studi condotti sul sesso maschile hanno preso in considerazione solo popolazioni ad alto rischio, come maschi omosessuali (MSM), uomini con HIV, partner di donne HPV positive o con lesioni HPV-correlate. Una recente revisione sistematica della letteratura³, di cui si parla anche sul sito dell'OMS, ha esaminato 65 studi sulla prevalenza dell'HPV, per un totale di 44.769 uomini coinvolti, nel periodo 1995-2022. In generale, a livello mondiale, la prevalenza dell'HPV nel sesso maschile è risultata essere del 31%, mentre per i tipi alto rischio del 21%, di cui il più rappresentato è l'HPV-16. La presenza del virus è risultata elevata già dopo i 15 anni e raggiunge i massimi livelli nei giovani uomini fra i 25 e i 29 anni, per rimanere stabile fino a 50 anni.

L'OMS ha riconosciuto le patologie HPV-correlate come un problema globale di salute pubblica, pertanto raccomanda di inserire la vaccinazione in tutti i programmi nazionali di prevenzione. In Italia il primo vaccino anti-HPV si è reso disponibile dal 2006, inizialmente per le ragazze nel 12° anno di età. Nel 2011 l'offerta è stata estesa ai maschi (vaccinazione *gender-neutral*) e successivamente, grazie alla raccolta di dati favorevoli su efficacia e sicurezza, anche alle donne adulte già trattate per lesioni ad alto rischio. Nel 2019 l'ultima scheda tecnica del vaccino non prevede limiti superiori di età.⁴ Il **Piano nazionale prevenzione vaccinale (PNPV) 2023-2025** prevede la gratuità fino ai 26 anni nelle donne e ai 18 anni nel maschio e il loro recupero successivo se non vaccinati.

Nonostante l'attuale vaccino anti-HPV sia in grado di garantire un'eccellente prevenzione primaria, l'informazione corretta e completa non ha ancora raggiunto tutti coloro che possono trarne vantaggio: molti pensano ancora che la vaccinazione sia rivolta solo alle adolescenti, oppure che la vaccinazione maschile abbia solo la finalità di ridurre la circolazione del virus con relativo vantaggio solo per il sesso femminile.

La relazione tra HPV e tumore della cervice uterina è nota da diversi anni; questo tumore rappresenta il 90% dei cancri HPV-correlati nella donna.⁵ Si tratta di un tumore molto aggressivo, con una sopravvivenza a 5 anni del 68%. L'incidenza e la mortalità di questo tumore sono fortunatamente in forte calo nei Paesi Occidentali grazie ai programmi di *screening*, che consentono di individuare precocemente le lesioni precancerose, e all'introduzione del vaccino. Tuttavia,



sono sempre più numerose le evidenze che dimostrano come l'HPV abbia un ruolo tutt'altro che marginale anche in altri tipi di cancro, non solo femminili e non solo dell'area genitale. Le sedi anatomiche per le quali lo IARC ha riconosciuto il valore causale diretto del virus, seppure con percentuali di attribuzione diverse, oltre alla cervice, sono: vulva, vagina, pene, ano e orofaringe.^{6,7} In particolare nei paesi sviluppati sono in aumento i carcinomi dell'orofaringe HPV-correlati, che stanno superando quelli correlati all'abuso di alcool e tabacco.⁸ Molte persone non sono adeguatamente informate circa la modalità di trasmissione dell'HPV, la sua evoluzione, la prevenzione e la cura delle lesioni. L'obiettivo di queste indicazioni è quello di fornire un supporto nella gestione clinica delle lesioni HPV-correlate e negli aspetti di *counselling* vaccinale.

Le patologie HPV-correlate: un problema non solo femminile

Negli ultimi anni si è osservato un aumento significativo di cancri HPV-correlati nei soggetti di sesso maschile, nelle seguenti sedi: ano, pene, orofaringe. Secondo i dati di letteratura disponibili, la prevalenza dell'HPV nei maschi asintomatici di 18-70 anni sarebbe del 31%. Gli studi clinici dimostrano un tasso elevato di concordanza dello stesso tipo di HPV nelle coppie eterosessuali.^{9,10}

I fattori di rischio di sviluppo di carcinomi HPV-correlati nei maschi sono anche maggiori se sono presenti: **il fumo, l'abuso di alcool, la promiscuità, i rapporti sessuali maschio-maschio, essere affetti da altre malattie sessualmente trasmesse, in particolare l'HIV.**

L'infezione da HPV presenta differenze tra uomini e donne: negli uomini sembra avere una minore tendenza alla persistenza: nel 75% dei casi la *clearance* si verifica entro un anno dall'infezione. Tra le ipotesi più accreditate per spiegare queste differenze vi sono fattori anatomici, la possibile diversa interazione tra virus e ospite e una maggiore induzione della risposta immunitaria nei confronti dell'HPV nella donna rispetto all'uomo. Un'altra differenza importante è nella prevalenza, che nell'uomo rimane abbastanza stabile nell'arco della vita e non presenta i picchi caratteristici del sesso femminile a 25 e 45 anni e in epoca post-menopausale.^{11,12}

Il Papillomavirus nel maschio

La consapevolezza dei soggetti di sesso maschile di poter contrarre l'infezione da HPV e sviluppare successivamente una patologia benigna o maligna è ancora troppo poco diffusa. I carcinomi del pene sono molto rari, in quanto l'epitelio del pene è cheratinizzato e più resistente all'aggressione del virus, mentre la mucosa orofaringea è più vulnerabile.⁷ Numerose evidenze di letteratura indicano che i partner di donne con lesione cervicale intraepiteliale (CIN) o carcinoma cervicale presentano una prevalenza di HPV a livello dell'orofaringe superiore a quello della popolazione generale ed un maggiore tasso di incidenza di cancri della lingua e delle tonsille.¹³ Studi scientifici hanno dimostrato che la prevalenza delle infezioni HPV ad alto rischio a livello dell'orofaringe è maggiore tra partner omosessuali. L'HPV può persistere nell'orofaringe anche 1-2 anni e potrebbe pertanto essere stato contratto da un partner precedente.⁸ Come già menzionato nell'introduzione, la positività all'HPV è molto diffusa, ma di per sé non



rappresenta un motivo di allarmismo. L'invito è quello di occuparsi e non di preoccuparsi di questa condizione. Ad oggi non si raccomanda l'esecuzione del test HPV nel partner sessuale di sesso maschile (ricordiamo che per i maschi non è previsto lo *screening*), né di modificare le proprie abitudini sessuali o di usare il condom in caso di relazione stabile da lungo tempo.

- Nei maschi è raccomandata l'astensione dal fumo di tabacco in quanto favorisce la persistenza dell'infezione.
- Invito alla vaccinazione negli adolescenti e nei soggetti a rischio.
- Il PNPV prevede la vaccinazione gratuita anche nei maschi fino ai 18 anni ed anche successivamente qualora non aderenti.

Cosa dire alla donna HPV positiva

Ricordiamo che la donna HPV positiva non ha una patologia, ma solo un'infezione da monitorare. L'infezione da HPV, essendo per l'appunto solo un'infezione, non impone di essere comunicata al partner ma rappresenta comunque un'occasione di dialogo e di informazione sulla prevenzione vaccinale.⁸ In caso di riscontro di positività ad un tipo HPV ad alto rischio, il *counselling* richiede molto garbo, in quanto molte donne vivono tale positività con senso di colpa e vergogna e sono molto preoccupate per la reazione del partner. I dati di letteratura dimostrano che le donne HPV positive temono la rottura della relazione più dell'evoluzione neoplastica e della gestione clinica di una lesione.¹⁴ Nelle donne *single* al momento della diagnosi si riscontra spesso il timore di contagiare un nuovo partner, o di essere rifiutate da un potenziale nuovo partner.¹³ Nonostante l'HPV sia un'infezione molto comune e sia difficile risalire al contagio, più del 50% delle donne positive teme lo stigma come nelle altre IST.¹⁵

Il *counselling* alla donna HPV positiva deve prevedere:

- Un'adeguata informazione sulla modalità di trasmissione del virus, sulla sua diffusione e sulle possibili evoluzioni.
- La disponibilità del medico ad accogliere i dubbi circa i rischi del partner, la sessualità, la fertilità.
- Le indicazioni sul *follow up* e sulla prevenzione.



Istologia delle lesioni cervicali squamose HPV-correlate

La terminologia istologica delle lesioni squamose del basso tratto genitale è stata definita nel 2014 dal progetto LAST (*Lower Anogenital Squamous Terminology*) per le lesioni associate all'infezione da HPV e comprende sia le lesioni pre-invasive che le lesioni inizialmente invasive.¹⁶ Tale terminologia unificata e strutturata in due classi, **basso grado (L-SIL)** e **alto grado (H-SIL)**, è da preferire in quanto in linea con le attuali conoscenze riguardo l'andamento biologico dell'infezione da HPV, che si realizza come infezione virale transitoria (basso grado) o come lesione preinvasiva (alto grado). Ai fini di evitare fraintendimenti tra risultato citologico e diagnosi istologica, è opportuno aggiungere tra parentesi alla terminologia LSIL/HSIL istologica una precisazione per la localizzazione anatomica della lesione che termina con il suffisso -IN (generico per "intraepithelial neoplasia") e per il suo *grading*. Nello specifico, per le lesioni cervicali dovrà essere utilizzato l'acronimo CIN: L-SIL (CIN1); H-SIL (CIN2) o (CIN3).

Lesioni a basso rischio: gestione clinica (SICPCV* 2019)

(*Società Italiana Colposcopia e Patologia Cervico-Vaginale)

La citologia L-SIL può essere considerata l'espressione transitoria dell'infezione da HPV confermata, in una parte dei casi dalla presenza di L-SIL (CIN1) istologico, con una regressione spontanea nel 60-80% dei casi entro due anni dalla diagnosi, soprattutto nelle giovani donne. Il rischio di una concomitante lesione CIN2+ è di circa il 15-30%.

Il rischio di progressione a CIN2 + nei 2 anni successivi alla diagnosi è del 10-24%. Tale rischio non varia significativamente in donne con riscontro di L-SIL (CIN1) all'esame istologico successivo o in donne con esame biotico negativo. Circa il 71-82% delle donne con L-SIL citologico presenta una positività all'HR-HPV test; tale percentuale appare troppo alta per giustificare l'utilizzo dell'HR-HPV test come test di *triage* per l'invio a colposcopia.¹⁶

Per tutte le donne con L-SIL citologico è raccomandato l'invio all'esame colposcopico.

Qualora l'esame colposcopico risulti negativo per l'identificazione di lesioni H-SIL (CIN2-3) o di lesioni neoplastiche, è raccomandata la ripetizione della citologia cervicale e dell'HR-HPV test (co-testing) a 12 mesi. In caso di positività della citologia cervicale e/o dell'HR-HPV test al controllo a 12 mesi, la donna torna ad esame colposcopico.¹⁶



Nelle donne con colposcopia negativa dopo rilievo di citologia LSIL, è raccomandato il co-testing (HPV-Test + citologico) a 12 mesi prima del ritorno ai controlli di primo livello.

Il rischio di progressione delle CIN 1 correla con diversi fattori tra cui:

- **citologia di origine**
- **caratteristiche della lesione colposcopica (estensione, multifocalità, GSC non completamente visibile)**
- **caratteristiche dell'ospite (età, immunocompetenza, stile di vita)**
- **caratteristiche del virus (genotipo, carica virale).**

Un'escissione cervicale può essere presa in considerazione in caso di persistenza di L-SIL (CIN1) per almeno 2 anni o in caso di citologia di alto grado in donne con controllo colposcopico negativo o con GSC non visibile a 12 mesi.

La progressione delle lesioni di basso grado riconosce diversi fattori di rischio¹⁷:

1. Rischio legato alla citologia di origine

Se la citologia di invio è di basso grado (ASCUS/LSIL) si eseguirà un controllo con HR-HPV test a 12 mesi.

- **In caso di HR-HPV test negativo, la donna ritornerà ai controlli di primo livello**
- **In caso di HR-HPV test positivo, la donna si sottoporrà a un *triage* con citologia cervicale:**
 - In caso di citologia di *triage* positiva, è consigliata l'esecuzione della colposcopia.
 - In caso di citologia di *triage* negativa, si ripete l'HR-HPV test dopo ulteriori 12 mesi:
 - se l'HR-HPV test risulta negativo, la donna tornerà ai controlli di primo livello
 - se l'HR-HPV test risulta positivo, la donna si sottoporrà a un *triage* con citologia cervicale, o verrà inviata direttamente a colposcopia.



2. Rischio legato al quadro colposcopico

- Quadro colposcopico G1 G2
- Esame adeguato o no
- TZ di I, II o III tipo
- Estensione della lesione
- Multifocalità delle lesioni

Follow up delle CIN 1 in relazione ai risultati della colposcopia

- In caso di colposcopia con GSC visibile in donne desiderose di prole si raccomanda il *follow up* senza trattamento.
- Nelle donne con colposcopia negativa dopo rilievo di citologia di basso grado, è raccomandato il co-testing a 12 mesi prima del ritorno ai controlli di 1° livello.

3. Rischio legato all'ospite

- Età della paziente
- Immunocompetenza
- Stile di vita

4. Rischio legato alle caratteristiche del virus

- Genotipo HPV-HR (soprattutto 16 e 18)
- Infezione da ceppi multipli HPV
- Carica virale
- Persistenza del virus

Le Linee Guida attuali per la gestione clinica delle lesioni di basso grado si basano sul rischio di progressione e non più solo sulla base del risultato dei test diagnostici.¹⁸

La colposcopia è raccomandata quando l'insieme dei dati anamnestici e degli ultimi test comportano una probabilità $\geq 4.0\%$ di riscontro di CIN 3+.



Il trattamento, raccomandato solo in alcuni casi, è preferibilmente escissionale ed ha un ruolo soprattutto di approfondimento diagnostico.

- In caso di CIN1 con GSC visibile, in donne desiderose di prole, è raccomandato il *follow up* senza trattamento.
- Nelle CIN1 si può proporre un *follow up* a lungo termine in donne giovani, desiderose di prole, immunocompetenti, con concordanza cito-colpo-istologica, con GSC e lesione completamente visibile, affidabili al *follow up*.
- Il trattamento della CIN1 è preferibilmente escissionale e può essere preso in considerazione in caso di:
 - persistenza di CIN1 a 2 anni di *follow up* dalla prima diagnosi
 - citologia di invio di alto grado
 - colposcopia con GSC non visibile
 - lesione non completamente visibile.

Nota: nello *screening* organizzato si devono seguire le indicazioni dei protocolli regionali, che possono variare.



Lesioni ad alto rischio: diagnosi, trattamento e *follow up*

Le donne con riscontro di citologia HSIL hanno un rischio di lesione istologica CIN2+ tra il 60 e l'80%, con una frequenza inferiore in caso di citologia ASC-H^{7,8}; lesioni citologiche ASC-H e HSIL possono anche essere spia di una lesione ghiandolare (AIS, adenocarcinoma).

La positività dell'HR-HPV test nelle donne con citologia ASC-H+ supera il 90%.

A circa il 2% delle donne con citologia ASC-H o HSIL viene riscontrato un carcinoma della cervice e tale rischio incrementa con l'età.

- Le donne con citologia cervicale positiva per lesione squamosa di alto grado (ASC-H, HSIL) o carcinoma squamo-cellulare devono essere tutte inviate ad esame colposcopico.
- In nessun caso è giustificato l'utilizzo dell'HR-HPV test quale test di triage.
- Tutte le donne inviate in colposcopia per citologia ASC-H o HSIL che evidenzino un quadro colposcopico anormale devono essere sottoposte ad esame istopatologico mediante biopsia mirata sulla lesione colposcopica di maggiore grado.

In caso di riscontro di lesione ad alto rischio la colposcopia è di cruciale importanza in quanto consente di valutare:

- la topografia della lesione cervicale
- i suoi rapporti con la giunzione squamo-colonnare e la sua estensione eso-endocervicale
- le sedi meritorie di biopsia mirata
- il tipo e la modalità di un eventuale trattamento ottimale.

Nelle lesioni di alto grado il trattamento elettivo è di tipo escissionale. L'escissione consente la diagnosi istologica definitiva. L'opzione «rimandare il trattamento ed osservare» (wait & see) è prevista dalle Linee Guida internazionali solo in casi specifici e selezionati (CIN2, gravide, giovani con desiderio di prole).

- Il trattamento elettivo delle lesioni cervicali di alto grado (CIN 2 /3) è escissionale.
- La vaccinazione post-trattamento è raccomandata in quanto riduce l'incidenza di recidiva/ripopolazione virale.



Il *follow up* richiede una elevata compliance, che non deve essere mai data come scontata. Il *counselling* assume quindi un ruolo fondamentale nel coinvolgere la donna durante il percorso di controlli ed eventuali trattamenti.

Counselling vaccinale alla donna adulta e/o già trattata per lesioni HPV-correlate

Ricordiamo che il *counselling* in medicina comprende anche una parte di ascolto per capire le effettive conoscenze delle donne ed i loro vissuti. Molte donne potrebbero avere convinzioni errate, come ad esempio che dopo la menopausa il cancro cervicale non si manifesti più, oppure che la vaccinazione debba essere fatta solo alle adolescenti, o ancora, che dopo la vaccinazione non sia più necessario sottoporsi allo *screening*.

La vaccinazione è vantaggiosa dai 9 anni in poi, ma con i massimi risultati prima del debutto sessuale. È stato dimostrato l'effetto immunogeno anche nelle età successive, ricordando che potrebbe ridursi l'efficacia di prevenzione perché aumenta la probabilità di precedenti contagi. Ciò premesso è utile un ulteriore invito alla vaccinazione, per le donne che non l'abbiano già fatta, in occasione dell'inizio dello screening mediante Hpv-test.

È dimostrato che nelle donne già trattate per lesioni di alto grado, rappresenta un vantaggio pur specificando che la vaccinazione non cura la malattia residua, bensì previene le recidive e l'infezione da altri tipi di HPV contenuti nel vaccino stesso. È buona norma incoraggiare sempre le donne ad esprimere i loro dubbi, senza timore di fare domande ritenute poco valide, raccogliendo possibilmente anche informazioni su quali siano le loro convinzioni in merito a un determinato argomento e per modificare eventuali convinzioni erronee non corrette.

L'efficacia del vaccino nonavalente

Gli studi epidemiologici dimostrano che la vaccinazione anti HPV 9-valente protegge contro:

- i tipi di HPV responsabili di circa il 90% dei cancri del collo dell'utero
- più del 95% degli adenocarcinomi in situ (AIS)
- il 75-85% delle neoplasie intraepiteliali di alto grado del collo dell'utero (CIN 2 /3)
- l'85-90% dei cancri della vulva correlati all'HPV
- il 90-95% delle neoplasie vulvari intraepiteliali di alto grado correlate all'HPV (VIN 2/3)
- l'80-85% dei cancri vaginali correlati all'HPV
- il 75-85% delle neoplasie vaginali intraepiteliali di alto grado (VaIN 2/3) correlate all'HPV
- il 90-95% dei cancri anali correlati all'HPV
- l'85-90% delle neoplasie intraepiteliali anali (AIN 2/3) di alto grado correlate all'HPV
- il 90% dei condilomi genitali.



Quante dosi di vaccino sono raccomandate?

La vaccinazione utilizzata nei Centri Vaccinali delle ASL può essere somministrata secondo una scheda di vaccinazione a 2 dosi nei soggetti a partire dagli 11 anni di età, mentre se il ciclo vaccinale inizia dopo il compimento dei 15 anni, le dosi previste sono 3:¹⁹

- **Prima iniezione:** alla data stabilita.
- **Seconda iniezione:** somministrata tra 5 e 13 mesi dopo la prima iniezione.

Se la seconda dose di vaccino viene somministrata prima di 5 mesi dalla prima dose, deve essere sempre somministrata una terza dose.

In soggetti di età pari o superiore a 15 anni al momento della prima iniezione la vaccinazione può essere somministrata secondo una scheda di vaccinazione a 3 dosi:

- **Prima iniezione:** alla data stabilita.
- **Seconda iniezione:** 2 mesi dopo la prima iniezione (non prima di un mese dopo la prima dose).
- **Terza iniezione:** 6 mesi dopo la prima iniezione (non prima di 3 mesi dopo la seconda dose). Tutte e tre le dosi devono essere somministrate nell'arco di 1 anno.⁴

L'attuale vaccino anti-HPV (nonavalente), se somministrato correttamente, ha mostrato un'eccellente durata di protezione e ad oggi non ci sono evidenze dagli studi clinici della necessità di un richiamo.

Una rivaccinazione con ciclo completo di 3 dosi è possibile nei soggetti vaccinati in precedenza con vaccino bivalente o quadrivalente (qHPV) che vogliono la protezione dalla condilomatosi ed una maggiore protezione dal carcinoma della cervice (dal 70 al 90%). Nello studio condotto sulla popolazione in precedenza vaccinata con qHPV, il ciclo vaccinale con vaccino 9-valente era iniziato dopo un intervallo di circa 12-36 mesi. Non sono ancora disponibili dati sull'impatto a breve e lungo termine della rivaccinazione.⁴

- La vaccinazione può essere somministrata secondo una scheda a 2 dosi prima dei 15 anni compiuti e dopo i 15 anni con una scheda a 3 dosi.
- Nei soggetti vaccinati in precedenza con vaccino bivalente o quadrivalente è possibile una rivaccinazione con ciclo completo con accurato *counselling* medico/paziente.



Come cambia lo *screening* nelle donne vaccinate

Attualmente nelle donne dai 30 ai 64 anni lo *screening* organizzato prevede l'HPV test eseguito ogni 5 anni come test primario ed il Pap Test come test di triage nelle donne HPV positive. Il Pap Test ogni 3 anni è invece raccomandato come *screening* primario nelle donne dai 25 ai 29 anni. L'inizio dello *screening* può essere in ogni caso una buona occasione per parlare di vaccino alle donne non ancora vaccinate. Secondo il principio della stratificazione del rischio e della personalizzazione della gestione clinica, nelle ragazze vaccinate entro i 15 anni (con due dosi) sarà possibile fare uno *screening* diverso, poichè il rischio di sviluppare lesioni significative è minimo. Una *Consensus Conference* del 2016 ha posto le basi scientifiche e organizzative per la modalità con cui organizzare lo *screening* in questa popolazione. Lo *screening* resterà invariato per le donne non vaccinate o vaccinate in età tardiva ovvero con ciclo vaccinale non completo.

- Le ragazze vaccinate con solo una dose prima dei 15 anni, o anche con tre dosi ma dopo i 15 anni, saranno chiamate a 25 anni, come indicato per la loro età mediante Pap Test.
- Tutte le ragazze non vaccinate riceveranno offerta di vaccinazione a 25 anni quando si presentano per primo Pap Test.

NOTA: è importante sottolineare che la campagna di vaccinazione ha creato un nuovo contesto nelle problematiche HPV-correlate²⁰:

Counselling per le donne vaccinate

Nelle donne vaccinate il *counselling* deve fare maturare la consapevolezza dell'importanza di aderire comunque allo *screening* per il cervicocarcinoma: la vaccinazione infatti potrebbe indurre a credere erroneamente che non sia più necessario sottoporsi allo *screening*. Le donne devono essere informate sulla possibilità di sviluppare, nonostante la vaccinazione, lesioni indotte da tipi di HPV non contenuti nel vaccino e sulla possibilità, se trattate per una lesione HPV correlata, di presentare delle recidive. Il messaggio del *counselling* pertanto deve essere molto equilibrato e chiaro: la vaccinazione è estremamente utile ma la strategia vincente è quella di integrare tutte le armi a nostra disposizione (prevenzione primaria, diagnosi precoce, prevenzione secondaria, corretta gestione clinica).



Il significato della vaccinazione universale

Alla luce dell'ultima revisione sistematica della letteratura, si stima che quasi un maschio su 3 di età superiore ai 15 anni sia infetto da almeno un tipo di HPV e 1 su 5 sia infetto da uno o più tipi ad alto rischio.³ Quasi il 30% dei casi di carcinomi HPV-correlati si verificano negli uomini. La vaccinazione universale è fortemente motivata dal fatto che i soggetti di sesso maschile costituiscono un importante serbatoio del virus: nei maschi la prevalenza dell'infezione resta costante per tutta la vita e non esistono per gli uomini programmi di *screening* mirati alle patologie HPV-correlate. La vaccinazione universale ha anche una implicazione psicologica positiva, in quanto non fa sentire le ragazze/donne, come una categoria più vulnerabile.¹

I vantaggi dell'estensione della vaccinazione maschile contro l'HPV sono:

- Il contributo allo sviluppo dell'immunità di gregge, cioè alla diminuzione della circolazione del virus che andrebbe a ridurre il rischio di malattia anche delle donne non vaccinate.
- la prevenzione delle lesioni ano-genitali e dei tumori maschili correlati all'HPV: cancro dell'ano, del pene, dell'orofaringe.
- la protezione dei maschi omosessuali, che non godono dell'immunità indiretta conferita dalle campagne di vaccinazione rivolte alle donne.

- È importante coinvolgere i soggetti di sesso maschile nella campagna vaccinale contro l'HPV in età precoce, soprattutto prima dell'inizio dell'attività sessuale. Questo con un duplice scopo:
 - ridurre la circolazione del virus nella popolazione generale
 - aumentare la protezione dalle patologie HPV-correlate, come tumori al pene, all'ano o dell'orofaringe.
- Il PNPV 2023-2025 offre la vaccinazione gratuita ai maschi attualmente entro i 18 anni e ne mantiene la gratuità se nell'età prevista non colgono l'occasione di vaccinarsi.

Counselling vaccinale per genitori e figli

I genitori sono i nostri principali alleati nel *counselling* agli adolescenti. Nonostante la giovane età, è bene che i ragazzi sviluppino la consapevolezza di cosa è il virus HPV, come si trasmette, quali patologie può provocare e in che modo. Alle ragazze va spiegato anche l'importanza dello *screening*, mentre i ragazzi vanno coinvolti nella vaccinazione che deve essere da loro percepita come una forma di protezione personale, non di "favore" verso le ragazze.



BIBLIOGRAFIA

1. epicentro.iss.it/ist.
2. www.fondazioneveronesi.it
3. L. Bruni, G. Albero, J. Rowley, et al. (2023) **Global and regional estimates of genital human papillomavirus prevalence among men: a systematic review and meta-analysis**. *Lancet Glob Health Sep*;11(9):e1345-e1362. doi: 10.1016/S2214-109X(23)00305-4. PMID: 37591583; PMCID: PMC10447222.
4. www.ema.europa.eu Gardasil 9 INN - Human Papillomavirus 9 Valent Vaccine
5. D.M. Parkin, F. Bray (2006) **Chapter 2: The burden of HPV-related cancers**. *Vaccine Aug* 31;24 Suppl 3:S3/11-25. doi: 10.1016/j.vaccine.2006.05.111. PMID: 16949997.
6. A.R. Giuliano, J.H. Lee, W. Fulp, et al. (2011) **Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study**. *Mar* 12;377(9769):932-40. Erratum in: *Lancet*. 2011 Jun 11;377(9782):2006. PMID: 21367446; PMCID: PMC3231998.
7. S. Hartwig, S. Syrjänen, G. Dominiak-Felden, et al. (2012) **Estimation of the epidemiological burden of human papillomavirus-related cancers and non-malignant diseases in men in Europe: a review**. *BMC Cancer Jan* 20; 12:30. doi: 10.1186/1471-2407-12-30. PMID: 22260541; PMCID: PMC3293758.
8. E. Monti, B. Giusy, G. Libutti, et al. (2022) **A clinician's dilemma: what should be communicated to women with oncogenic genital HPV and their partners regarding the risk of oral viral transmission?** *BMC Women's Health Sep* 17;22(1):379. doi: 10.1186/s12905-022-01965-x. PMID: 36115987; PMCID: PMC9482202.
9. K. Zou, Y. Huang, Z. Li (2022) **Prevention and treatment of human papillomavirus in men benefits both men and women**. *Front Cell Infect Microbiol Nov* 24; 12:1077651. doi: 10.3389/fcimb.2022.1077651. PMID: 36506029; PMCID: PMC9729793.
10. M. K. Grabowski, X. Kong, R.H. Gray, et al. (2016) **Partner Human Papillomavirus Viral Load and Incident Human Papillomavirus Detection in Heterosexual Couples**. *J Infect Dis Mar* 15;213(6):948-56. doi: 10.1093/infdis/jiv541. Epub 2015 Nov 23. PMID: 26597261; PMCID: PMC4760424.
11. A.R. Giuliano, G. Anic, A.G. Nyitray, et al. (2010) **Epidemiology and pathology of HPV disease in males**. *Gynecol Oncol May*;117(2 Suppl): S15-9. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.01.026. Epub 2010 Feb 6. PMID: 20138345; PMCID: PMC4254924.
12. J. M. Palefsky, (2023) **Human papillomavirus infections: Epidemiology and disease associations** Literature review current through. This topic last updated: Jun 17, 2022.
13. A.S. Tsao, V. Papadimitrakopoulou, H. Lin H, et al. (2016) **Concordance of oral HPV prevalence between patients with oropharyngeal cancer and their partners**. *Infects Agent Cancer Apr* 27;11:21. doi: 10.1186/s13027-016-0066-9. PMID: 27123042; PMCID: PMC4847345.
14. K.F. Bennett, J. Waller, M. Ryan, al. (2021) **Concerns about disclosing a high-risk cervical human papillomavirus (HPV) infection to a sexual partner: a systematic review and thematic synthesis**. *BMJ Sex Reprod Health Jan* 8;47(1):17-26. doi: 10.1136/bmjsex-2019-200503. Epub ahead of print. PMID: 31915190; PMCID: PMC7815639.
15. M. Galesci, H. Shirafkan, S. Yazdani, et al. (2023) **Challenges and Needs of HPV-Positive Women**. *Inquiry Jan-Dec*; 60:469580221150094. doi: 10.1177/00469580221150094. PMID: 36705022; PMCID: PMC9893350.
16. SICPVC-2019. Raccomandazioni. Gestione colposcopica delle lesioni del basso tratto genitale.
17. A. Ciavattini, M. Serri, J. Di Giuseppe, et al. (2019) **Long-term observational approach in women with histological diagnosis of cervical low-grade squamous intraepithelial lesion: an Italian multicentric retrospective cohort study**. *BMJ Open Jul* 3;9(7):e024920. doi: 10.1136/bmjopen-2018-024920. PMID: 31272971; PMCID: PMC6615776.
18. R. B. Perkins, R.S. Guido, P.E. Castle et al. (2020) **2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines Committee. 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors**. *J Low Genit Tract Dis Apr*;24(2):102-131. doi: 10.1097/LGT.0000000000000525. Erratum in: *J Low Genit Tract Dis*. 2020 Oct;24(4):427. PMID: 32243307; PMCID: PMC7147428.
19. <https://www.salute.gov.it/portale/vaccinazioni/dettaglioCampagneVaccinazioni.jsp?lingua=italiano&menu=campagne&p=dacampagne&id=167>
20. GISCI-La citologia di triage nei programmi di screening.



www.aogoi.it