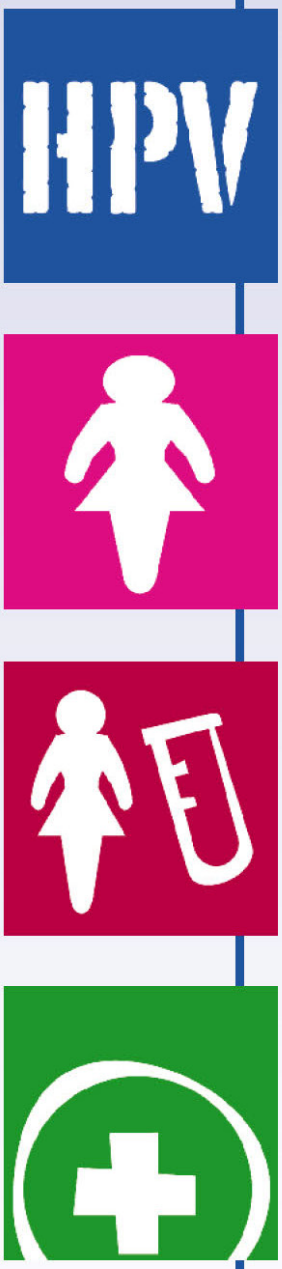
AGGIORNAMENTO: GIUGNO 2022

Le 100 DOMANDE sull'HPV



OSSERVATORIO NAZIONALE SCREENING

GISCi

Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma

Le 100 domande sull'HPV

A cura di:
Anna Iossa, Debora Canuti
e Carla Cogo

In collaborazione con il Gruppo di lavoro 100 domande sull'HPV:
Debora Canuti
Settore Prevenzione Collettiva e Sanità pubblica, Regione Emilia-Romagna
Francesca Maria Carozzi
Università degli Studi di Firenze
Carla Cogo
Vicenza
Annarosa Del Mistro
Istituto Oncologico Veneto IOV-IRCCS, Padova
Carmelina Di Pierro
Istituto per lo Studio la Prevenzione e la Rete Oncologica (ISPRO), Firenze
Silvia Franceschi
Centro di Riferimento oncologico di Aviano CRO-IRCCS
Paolo Giorgi Rossi
AUSL IRCCS di Reggio Emilia
Anna Iossa
Istituto per lo Studio la Prevenzione e la Rete Oncologica (ISPRO), Firenze
Tiziano Maggino
ULSS 3 Serenissima, Venezia
Gessica Martello
ULSS 9 Scaligera, Verona

Grazie al Gruppo Comunicazione Interscreening (GIC) per la collaborazione alla realizzazione dell'aggiornamento 2022.

Grazie a Cristina Giambi e Maria Grazia Pascucci per la collaborazione alla realizzazione dell'aggiornamento 2018.

Grazie a Tiziana Capriotti, Teresa Dalla Riva, Alba Carola Finarelli, Maria Mancini e Giovanna Tasinato per la collaborazione alla realizzazione dell'aggiornamento 2015.

Grazie a Elena Forti, Paola Guiducci, Ornella Russo, Pietro Paolo Di Dia e Paola Capparucci per la collaborazione alla realizzazione dell'aggiornamento 2014.

Un grazie di cuore a Gioia Montanari, CPO Piemonte.

Realizzazione:
Inferenze scarl, Milano

Indice

Introduzione alle 100 domande sull'HPV pag. 1

Alcune informazioni sul virus HPV: informazioni brevi per le utenti pag. 7

Alcune informazioni sul virus HPV: informazioni approfondite per le utenti pag. 9

Virus HPV: informazioni per gli operatori pag. 23

AGGIORNAMENTO: GIUGNO 2022

Sono state aggiornate:

- *Introduzione alle 100 domande sull'HPV.*
- *Alcune informazioni sul virus HPV: informazioni brevi per le utenti.*
- *Altre informazioni sul virus HPV: informazioni approfondite per le utenti.*

Sono state modificate le seguenti domande: 1.1, 1.2, 1.4, 1.5, 1.7, 1.9, 2.1, 2.2, 2.5, 2.7, 2.11, 2.12, 3.4, 3.7, 3.8, 3.15, 3.17, 4.2, 4.3, 4.4, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 5.10, 5.11, 5.12, 5.14, 5.15, 5.16, 5.17, 5.18, 5.19, 6.4.

- *Virus HPV: informazioni per gli operatori.*

Sono state modificate le seguenti domande: 1.1, 2.4, 2.5, 2.8, 2.10, 2.11, 3.7,4.1, 4.3, 4.5, 5.1, 5.2, 5.4, 5.4.1 (nuovo), 5.5, 5.5.1, 5.5.2, 5.5.3, 5.5.4 (nuovo), 5.7, 5.8, 5.9, 5.10, 5.11, 5.12, 5.13, 5.14, 5.16, 5.18, 5.19, 5.21, 5.22, 5.23, 5.26, 5.27

- È stata aggiornata la bibliografia

La versione elettronica di questo documento è accessibile dai siti:
www.osservatorionazionalescreening.it
www.gisci.it

L'Osservatorio Nazionale Screening ha favorito la nascita e ha supportato alcune iniziative del Gruppo di Lavoro Interscreening sulla comunicazione (GDLIS), recentemente rinnovato e rinominato Gruppo Comunicazione Interscreening (GIC), costituito da operatori del Gruppo Italiano per lo Screening Cervicale (GISCi), del Gruppo Italiano per lo Screening Mammografico (GISMa) e del Gruppo Italiano per lo screening colorettale (GISCoR).

Introduzione alle 100 domande sull'HPV

Che cosa sono le 100 domande sull'HPV?

◆ Sono tre documenti di domande e risposte sul Papillomavirus umano (HPV).

◆ Due sono rivolti sia alle utenti sia agli operatori dei programmi di screening per la prevenzione del tumore del collo dell'utero, dei consultori, degli ambulatori vaccinali, ai Ginecologi e ai Medici di Medicina Generale. Un documento è rivolto ai soli operatori. I tre documenti sono i seguenti:

Alcune informazioni sul virus HPV: informazioni brevi per le utenti

Altre informazioni sul virus HPV: informazioni approfondite per le utenti

Virus HPV: informazioni per gli operatori

I documenti possono essere scaricati dai siti dell'Osservatorio Nazionale Screening e del Gruppo Italiano per lo Screening Cervicale (GISCi).[1,2]

Che cosa è l'HPV?

◆ Il Papillomavirus umano è un virus a DNA associato in modo causale al cancro della cervice ed è presente praticamente in tutti i tumori invasivi. Da molti anni è disponibile un test per la sua identificazione. Dal febbraio 2007 è disponibile un vaccino preventivo.

Perché fare le 100 domande sull'HPV?

◆ Da gennaio 2008 è partita la vaccinazione gratuita per le ragazze nel 12° anno di vita. Attualmente, il test HPV è raccomandato come test di screening primario, come test di triage di ASC-US e in altri contesti particolari.[3,4]

◆ Anche oggi sia le utenti sia gli operatori degli screening si devono confrontare con domande sull'HPV, non tutte di facile risposta. A parte poche eccezioni,[5,6] non è facile trovare in rete un'informazione di qualità e in lingua italiana sul Papillomavirus.

◆ L'HPV comporta anche sfide comunicative non indifferenti,[7,8] legate a due tematiche difficili, come le malattie sessualmente trasmissibili e i tumori. Alcuni studi mettono in evidenza che, comunque utilizzato, il test HPV tende a indurre un preciso carico d'ansia, aggiuntivo rispetto a quello legato alla diagnosi di Pap-test anormale.[9-12] Questa consapevolezza ha spinto i ricercatori ad analizzare il fenomeno e a far emergere indicazioni utili su come comunicare sull'HPV, in particolare cercando di individuare temi e domande chiave sull'argomento.[13-17]

Com'è nato il Progetto 100 domande?

◆ L'Osservatorio Nazionale Screening[1] ha tra i suoi scopi quello di promuovere la qualità della comunicazione. Nel 2003, ha favorito la nascita del Gruppo di Lavoro Interscreening sulla Comunicazione (GDLIS), che raccoglieva operatori di GISCi,[2] GISMa[18] e GISCoR.[19] Tra gli obiettivi del GDLIS, c'era quello di sviluppare un'informazione di qualità sugli screening oncologici. I due progetti realizzati riguardano l'HPV e lo screening del carcinoma del colon retto.

◆ Il Gruppo GDLIS è stato recentemente rinnovato e rinominato Gruppo Comunicazione Interscreening (GIC).[1] Il GIC ha come obiettivo principale – in continuità con il precedente Gruppo di Lavoro Interscreening – la produzione di documenti e materiali informativi per i tre screening oncologici che siano rivolti a operatori, utenti e istituzioni.

Le 100 domande sono davvero 100?

◆ No, ma continuano a crescere e potrebbero diventare molte di più.

◆ Inoltre, questo titolo ci piaceva molto. Usarlo è stato anche un modo per riconoscere il

contributo dato allo screening da due documenti[20,21] che sono stati una risorsa preziosa per molti operatori.

A chi sono destinate?

◆ Due documenti sono destinati sia alle utenti sia agli operatori: uno contiene le informazioni brevi sull'HPV, l'altro informazioni più estese.

◆ Il terzo documento contiene informazioni specifiche per gli operatori.

Qual è l'obiettivo delle 100 domande?

◆ Fornire alle utenti e agli operatori dei programmi di screening citologico, dei consultori e degli ambulatori vaccinali, ai Ginecologi e ai Medici di Medicina Generale un'informazione di qualità sull'HPV.

Che cosa vuol dire un'informazione di qualità?

◆ Per essere di qualità,[22] un'informazione deve essere chiara, accessibile, aggiornata, basata sull'evidenza, trasparente sui propri limiti e capace di indicare ulteriori fonti di informazione. Inoltre, deve identificare chiaramente i propri destinatari e obiettivi, e fornire informazioni coerenti con questi dal punto di vista grafico, dei contenuti e del linguaggio.

◆ Idealmente, dovrebbe essere sviluppata assieme ai destinatari, o comunque aver messo in atto un meccanismo di verifica con questi.

◆ Sottolineiamo, però, che l'informazione scritta non è mai sostitutiva di una buona comunicazione interpersonale, ma complementare a essa.

Come sono state sviluppate «Alcune informazioni sul virus HPV: informazioni brevi per le utenti»?

◆ Il documento «Alcune informazioni sul virus HPV: informazioni brevi per le utenti»[22] utilizza i risultati della revisione dei materiali informativi utilizzati nel triage per l'HPV effettuato nell'ambito del programma di screening citologico di Firenze.[23]

◆ L'indagine è stata condotta mediante gruppi focus con utenti, una tecnica di ricerca qualitativa[24] che, nel corso di una discussione guidata da un moderatore, esamina il maggior numero di aspetti, positivi e negativi, associati a un argomento di cui tutti i partecipanti hanno esperienza specifica.

◆ Tra febbraio e giugno 2006, sono stati effettuati 6 gruppi focus della durata di circa 1 ora e mezza ciascuno.

Quali sono stati i risultati di questa prima fase del lavoro?

◆ L'indagine ha confermato la difficoltà di comunicare sull'HPV. I materiali testati sono risultati scarsamente comprensibili e capaci di provocare ansia e disagio. L'incomprensibilità è risultata collegata al lessico utilizzato, alla lunghezza del testo, al numero dei temi trattati, alla loro sequenza logica e alla frammentazione con cui le informazioni erano fornite nel corso del triage. Il disagio era acuito dal fatto che l'invito a eseguire il test non forniva informazioni sul virus né consentiva di ottenerle tramite un front office telefonico.

◆ L'ansia osservata nelle utenti era provocata dalla difficoltà di capire i punti chiave dell'informazione fornita e di contestualizzare il reale rischio di tumore e le modalità del contagio. Tali risultati sono in linea con quanto sottolineato successivamente da uno studio analogo.[6]

Il nuovo materiale è risultato comprensibile?

◆ Dall'indagine è emerso che le informazioni brevi sull'HPV diventano comprensibili solo quando sono sintetiche e si concentrano sugli aspetti essenziali della sequenza infezione-cancro.[23]

◆ È importante anche che le informazioni siano fornite assieme all'invito a eseguire il test HPV e che specifichino come se ne possano ottenere altre più approfondite.

Come sono state sviluppate le informazioni più estese per le utenti e quelle per gli operatori?

◆ La prima fase del lavoro aveva identificato una serie di domande sull'HPV aggiuntive rispetto a quelle contenute nel materiale di base. Le utenti avevano considerato queste domande rilevanti, ma ritenevano che le risposte dovessero essere fornite a voce dagli operatori oppure che fossero disponibili in rete.

◆ Nell'autunno del 2006, si è riunito un gruppo di operatori con esperienza diretta nel contatto con le utenti degli screening. Il gruppo ha completato la lista delle domande supplementari e ha formulato la prima bozza delle risposte.

◆ Queste risposte sono state testate in due ulteriori gruppi focus che si sono tenuti a Rimini alla fine del 2006.

◆ Il gruppo ha anche sottolineato la necessità di formulare un documento informativo specifico per gli operatori, complementare ma più approfondito rispetto ai due documenti per le utenti.

◆ Nel 2007, sono stati completati il documento esteso per utenti e quello per operatori. Tutti i materiali sono stati rivisti dagli altri membri del gruppo, a cui è stato richiesto un particolare rigore nella verifica della correttezza dei contenuti.

◆ È formato da operatori con diversi profili professionali: infermieri, ostetriche, biologi, ginecologi, patologi, citologi, oncologi, epidemiologi, medici di sanità pubblica, sociologi, la maggior parte membri del GISCi.[2]

◆ Gli operatori sono coinvolti nello screening con varie modalità: dal contatto diretto con le utenti nei front office telefonici e negli ambulatori di 1° e di 2° livello alla gestione dei programmi di screening e alla partecipazione a studi sull'HPV.

Che tipo di donne hanno partecipato ai gruppi focus?

◆ In totale, 62 donne hanno partecipato a 8 gruppi focus. L'età media era di 46 anni (25 la più giovane e 73 la più anziana). Il 41% delle partecipanti aveva un'età inferiore ai 45 anni.

◆ Il 3% aveva completato le elementari, il 21% le medie inferiori, il 56% le medie superiori, il 20% era laureato.

◆ Il 71% aveva un'occupazione, il 25% erano casalinghe, il 2% pensionate, il 2% studentesse.

Com'è proseguito il lavoro delle 100 domande HPV?

◆ Dal 2007, abbiamo aggiornato le 100 domande 10 volte. Inoltre, nel 2008 e nel 2009, abbiamo ritestato le informazioni brevi in altri tre gruppi focus con utenti.

Che difficoltà ha presentato questo lavoro?

◆ Abbiamo cercato di coniugare la correttezza dei contenuti con la loro rilevanza per i destinatari (utenti e operatori) e la loro comprensibilità da parte di questi.

◆ È un approccio che ci ha posto continuamente il problema di scegliere: scelte lessicali, scelte tematiche (quali argomenti mantenere e quali togliere e in quali documenti), scelte riguardanti la struttura logico-organizzativa dei testi. E, ovviamente, abbiamo anche dovuto saper spiegare e condividere queste scelte con tutti i membri del gruppo e con i revisori esterni.

◆ Non è stato facile, in quanto noi operatori della sanità tendiamo a privilegiare la correttezza di quanto affermiamo rispetto alla sua comprensibilità da parte dei destinatari. In genere, si tende a dare la comprensibilità per scontata, un "non problema", "l'altra faccia della luna".[25,26]

AGGIORNAMENTO: GIUGNO 2022

Desideriamo ringraziare:
- le utenti che hanno partecipato ai gruppi focus;
- il Gruppo Comunicazione Interscreening (GIC) per la collaborazione all'aggiornamento 2022;

per le edizioni precedenti:
- i membri del GISCi che hanno inviato le loro osservazioni;
- Marco Zappa e Marco Petrella per il supporto fornito;
- la professoressassa Maria Emanuela Piemontese per la revisione linguistica dei testi della prima edizione del 2007.

Ci fa piacere ricevere osservazioni e suggerimenti. Vi preghiamo di indirizzarli a:

segreteria@gisci.it

specificando in oggetto: "100 domande HPV".

Le 100 domande sono state prodotte nel luglio 2007.
Ultimo aggiornamento: giugno 2022

BIBLIOGRAFIA

1. Osservatorio Nazionale Screening. **www.osservatorionazionalescreening.it**
2. Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma (GISCi). **www.gisci.it**
3. Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma (GISCi). Utilizzo del test HPV-HR nel triage delle ASC-US, del L-SIL in donne con più di 35 anni, nel follow-up delle donne con citologia ASC-US+ dopo un approfondimento di secondo livello negativo per CIN2+ e nel follow-up dopo un trattamento delle lesioni CIN2-3: aggiornamento 2018. **https://gisci.it/documenti/documenti_gisci/Utilizzo_test_HPV-HR_2018_def2.pdf**
4. Ministero della salute. Direzione generale della prevenzione. Screening oncologici. Raccomandazioni per la pianificazione e l'esecuzione degli screening di popolazione per la prevenzione del cancro della cervice uterina, del cancro della mammella, del cancro del colon retto. Gruppi di lavoro nominati dal Decreto del Ministro della salute del 18 ottobre 2005, in applicazione della Legge 138 del 2004 (art. 2 bis) Roma, 2006. **https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_774_allegato.pdf**
5. Ministero della Salute, Epicentro. https://www.epicentro.iss.it/hpv/ (ultimo accesso: luglio 2021).
6. Ministero della salute. Malattie infettive. Papillomavirus umano (infezione da). **https://www.salute.gov.it/portale/malattieInfettive/dettaglioSchedeMalattieInfettive.jsp?lingua=italiano&id=14&area=Malattie%20infettive&menu=indiceAZ&tab=4** (ultimo accesso: giugno 2022).
7. Goldsmith MR, Bankhead CR, Kehoe ST, Marsh G, Austoker J. Information and cervical screening: a qualitative study of women's awareness, understanding and information needs about HPV. J Med Screen 2007; 14(1): 29-33.

8. Klug SJ, Hukelmann M, Blettner M. Knowlledge about infection with human Papillomavirus: a sistematic review. Prev Med 2008; 46(2): 87-98.
9. Maissi E, Marteau TM, Hankins M, Moss S, Legood R, Gray A. Psychological impact of human papilloma virus testing in women with borderline or mildly dyskaryotic cervical smear test results: cross sectional questionnaire study. BMJ 2004; 328(7451): 1293.
10. Anhang R, Goodman A, Goldie SJ. HPV communication: review of existing research and recommendations for patient education. CA Cancer J Clin 2004; 54(5): 248-259.
11. Pirotta M, Ung L, Stein A et al.The psychosocial burden of human Papillomavirus related disease and screening interventions. Sex Transm Infect 2009; 85(7): 508-513.
12. Waller J, Marlow LA, Wardle J. Anticipated shame and worry following an abnormal Pap test result: the impact of information about HPV. Prev Med 2009; 48(5): 415-419.
13. Marlow LA, Wardle J, Grant N, Waller J. Human Papillomavirus (HPV) information needs: a theoretical framework. J Fam Plann Reprod Health Care 2009; 35(1): 29-33.
14. Pitts MK, Heywood W, Ryall R et al. Knowledge of human papillomavirus (HPV) and the HPV vaccine in a national sample of Australian men and women. Sex Health 2010; 7(3): 299-303.
15. Morales-Campos DY, Markham CM, Peskin MF, Fernandez ME. Hispanic Mothers' and High School Girls Perceptions of Cervical Cancer, Human Papilloma Virus, and the Human Papilloma Virus Vaccine. J Adolesc Health 2013; 52(5) Suppl: S69-S75.
16. Marlow LA, Waller J, Wardle J. The impact of human Papillomavirus information on perceived risk of cervical cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009; 18(2): 373-376.
17. Sharpe PA, Brandt HM, McCree DH, Owl-Myers E, Taylor B, Mullins G. Development of Culturally Tailored Educational Brochures on HPV and Pap Tests for American Indian Women. J Transcult Nurs 2013; 24(3): 282-290.
18. Gruppo Italiano Screening Mammografico (GISMa). **www.gisma.it**
19. Gruppo Italiano Screening Colorettale (GISCoR). **www.giscor.it**
20. "Come rispondere alle 100 domande più frequenti negli screening dei tumori del collo dell'utero. Vademecum per gli operatori di front-office". Dossier 35. Regione Emilia-Romagna, CDS Aziende 13. USL Città di Bologna e Ravenna. Ravenna 1998. **http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/pubblicazioni/dossier/doss035** (ultimo accesso: giugno 2022).
21. "Come rispondere alle 100 domande più frequenti negli screening dei tumori della mammella. Vademecum per gli operatori di front-office". Dossier 36. Regione Emilia-Romagna. CDS Aziende USL Città di Bologna e Ravenna. Ravenna 1998. **http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/pubblicazioni/dossier/doss036** (ultimo accesso: giugno 2022).
22. Qualità dei materiali informativi. In: Comunicazione. Bibliografia ragionata. Osservatorio Nazionale Screening. **https://www.osservatorionazionalescreening.it/node/98** (ultimo accesso: giugno 2022).
23. Cogo C, Iossa A. Triage di ASCUS con HPV: revisione del materiale informativo mediante gruppi focus con utenti. In: CSPO Istituto Scientifico Prevenzione Oncologica. I programmi di screening della regione Toscana. Settimo rapporto annuale. Firenze, dicembre 2006; pp 107-121. **https://www.ispro.toscana.it/sites/default/files/Documenti/monografie/07%C2%B0%20Rapporto%20Annuale%20Programmi%20Screening_2006.pdf** (ultimo accesso: giugno 2022).

AGGIORNAMENTO: GIUGNO 2022

24. Ricerca qualitativa. In: Comunicazione. Bibliografia ragionata. Osservatorio Nazionale Screening. **https://www.osservatorionazionalescreening.it/node/99**
25. Piemontese ME. Capire e farsi capire. Teorie e tecniche della scrittura controllata. Napoli, Tecnodid, 1996.
26. De Mauro T. Guida all'uso delle parole. Parlare e scrivere semplice e preciso per capire e farsi capire. 12ª edizione. Roma, Editori Riuniti, 2003.

Alcune informazioni sul virus HPV: informazioni brevi per le utenti

Queste informazioni sono rivolte in particolar modo alle donne invitate a fare un test per la ricerca del virus HPV (test HPV) nell'ambito dei programmi di screening per la prevenzione del tumore del collo dell'utero.

1. Che cos'è il virus HPV?

◆ L'HPV (Papillomavirus umano) è un virus a DNA che provoca un'infezione molto frequente, che la maggior parte delle persone prende almeno una volta nella vita.

2. Che cosa fa questa infezione?

◆ In genere, non causa alcuna alterazione e si risolve da sola.

◆ In una minoranza di casi provoca lesioni a livello del collo dell'utero. La maggior parte delle lesioni guarisce spontaneamente, ma alcune, se non curate, progrediscono lentamente verso forme tumorali.

◆ Ci vogliono, però, molti anni perché le lesioni si trasformino, e solo pochissime delle donne con infezione da Papillomavirus sviluppano un tumore del collo dell'utero.

3. Quanto tempo dura l'infezione?

◆ La grande maggioranza delle infezioni scompare spontaneamente, circa il 50% nel corso di un anno e circa l'80% in due anni.

◆ Quando l'infezione scompare, anche il rischio scompare.

4. Come si prende?

◆ Si prende per via sessuale, anche se non necessariamente in seguito a un rapporto sessuale completo.

◆ In alcuni casi, l'infezione può essere trasmessa da una persona all'altra molti anni dopo che una delle due persone l'ha presa.

◆ Il fatto di avere l'infezione può, quindi, non avere nulla a che fare con l'attuale compagno.

5. Come si cura?

◆ Non ci sono ancora medicine per curare questa infezione. In particolare, si è visto che gli antibiotici, gli ovuli e le lavande vaginali non servono.

◆ La cosa più importante, però, è identificare in tempo le alterazioni provocate dal virus, che sono quelle che – in caso di test HPV positivo – cerchiamo con il Pap test.

◆ Quindi, partecipare allo screening è la cosa più efficace che una donna possa fare per proteggersi.

6. Si può prevenire?

◆ È molto difficile prevenirla: infatti, è un'infezione molto comune, soprattutto fra le persone giovani, e il preservativo non garantisce una protezione del 100%.

◆ Da alcuni anni c'è un vaccino contro alcuni tipi di virus responsabili della maggior parte dei tumori del collo dell'utero.

7. Che cos'è il test HPV e come si fa?

◆ Il test HPV è un esame di laboratorio per la ricerca del virus e viene eseguito su materiale prelevato in modo molto simile al Pap test.

8. Perché si fa il test HPV?

Il test HPV si può fare per diversi motivi:

◆ come test di screening al posto del Pap test a partire dai 30-35 anni d'età. In questo caso, se il test HPV è positivo, il Pap test diventa un esame di completamento, che viene chiamato test di triage, perché seleziona le donne che hanno modificazioni cellulari e che devono fare la colposcopia;
◆ come test di triage per selezionare, tra le donne che hanno alcune modificazioni cellulari nel Pap test (chiamate ASC-US o LSIL), quelle che devono fare una colposcopia; in questo caso, il test HPV è un esame di completamento;
◆ per seguire nel tempo le donne che hanno un test HPV o un Pap test positivi e una colposcopia negativa o che ha evidenziato lesioni lievi;
◆ per seguire nel tempo le donne che hanno avuto un trattamento per lesioni pretumorali del collo dell'utero.

9. Che cos'è la colposcopia?

◆ La colposcopia è un controllo simile alla visita ginecologica: il ginecologo usa uno strumento chiamato colposcopio, che serve a illuminare il collo dell'utero e a vederlo ingrandito.
◆ Se il ginecologo vede alterazioni, fa una biopsia, cioè un piccolo prelievo di tessuto dal collo dell'utero.
◆ In genere, la colposcopia non è dolorosa. Se le facessero una biopsia, potrebbe sentire un modesto fastidio, come una puntura o un lieve dolore.
◆ Talvolta, dopo la colposcopia si può avere una piccola perdita di sangue, che generalmente cessa da sola in poco tempo.

10. Che cosa succederà dopo aver fatto la colposcopia?

◆ Se il suo collo dell'utero risulterà normale o presenterà solo lesioni lievi, non avrà bisogno di cure particolari e il ginecologo le indicherà quali controlli fare successivamente.
◆ Se invece il ginecologo troverà delle lesioni che necessitano di un trattamento, potrà curarle gratuitamente presso un centro specializzato di riferimento del programma di screening.

11. Come posso avere altre informazioni sul virus HPV?

◆ Guardi la sezione «Altre informazioni sul virus HPV: informazioni approfondite per le utenti» agli indirizzi: **www.osservatorionazionalescreening.it** oppure **www.gisci.it**

Altre informazioni sul virus HPV: informazioni approfondite per le utenti

Questo è un documento di approfondimento sull'HPV. Prima di leggerlo consultate il documento «Alcune informazioni sul virus HPV: informazioni brevi per le utenti» alle pagine 7 e 8.

1. CHE COSA È E CHE COSA FA IL VIRUS HPV

1.1. Che cos'è il virus HPV?

◆ L'HPV (Papillomavirus umano) è un virus a DNA che provoca un'infezione molto frequente, che la maggior parte delle persone prende almeno una volta nella vita.

1.2. Che cosa fa questa infezione?

◆ Nella maggior parte dei casi si risolve da sola.

◆ In alcuni casi, l'infezione provoca lievi modificazioni alle cellule del collo dell'utero.

◆ Queste modificazioni si trovano con il Pap test e vengono generalmente descritte utilizzando delle sigle (per esempio, ASC-US o LSIL), che fanno parte di una classificazione internazionale. Se vuole avere ulteriori informazioni sulla classificazione e sulle sigle, può leggere la scheda informativa "Le sigle dello screening" all'indirizzo **www.gisci.it/comunicazione**

1.3. Quanto tempo durano le modificazioni cellulari?

◆ Le modificazioni cellulari, in genere, si risolvono da sole nel giro di qualche mese.

◆ È importante, però, controllarle nel tempo (vedi paragafo 2.2, p. 10), perché in alcuni – seppur pochi – casi possono diventare lesioni del collo dell'utero, chiamate CIN. Per avere maggiori informazioni sulla CIN, può leggere la scheda informativa "Le sigle dello screening" all'indirizzo **www.gisci.it/comunicazione**

1.4. Che cosa succede se le lesioni provocate dall'HPV non vengono trattate?

◆ La maggior parte delle lesioni guarisce spontaneamente, ma alcune, se non curate, possono progredire e diventare tumori. Questo, però, è un evento molto raro e richiede generalmente molti anni.

◆ Ancora i risultati delle ricerche scientifiche non ci permettono di capire quali lesioni guariranno e quali no. Forse, però, presto potremo capirlo, perché ci sono molti studi in corso.

◆ Per ora è importante tenere sotto controllo tutte le lesioni e trattare solo quelle al di sopra di una certa gravità. Infatti, le complicanze a seguito dei piccoli interventi utilizzati per trattare queste lesioni sono rare, ma esistono. Quindi è giusto riservare i trattamenti solo alle lesioni che rischiano di progredire, cioè, in genere, a quelle che vengono chiamate CIN2 e CIN3 (vedi paragrafo 4.2, p. 16).

◆ Nella maggior parte dei casi, le lesioni più lievi, che sono chiamate CIN1, vengono controllate nel tempo con il test HPV o con la colposcopia (vedi paragrafo 2.9, p. 12).

1.5. L'HPV causa il tumore del collo dell'utero?

◆ Sì, ma solo pochissime delle donne con infezione da HPV sviluppano un tumore del collo dell'utero (vedi paragrafo 1.9, p. 10).

◆ Inoltre, ci vogliono molti anni perché le lesioni provocate dal virus si trasformino in tumore.

1.6. Le modificazioni cellulari sono sempre provocate dal virus HPV o possono essere dovute anche ad altri motivi?

◆ Oltre che al virus HPV, alcune modificazioni cellulari possono essere dovute a un processo infiammatorio o a un particolare stato ormonale, per esempio, la menopausa.

1.7. Le lesioni sono sempre provocate dal virus HPV o possono essere dovute ad altri motivi?

◆ Generalmente le lesioni sono provocate dal virus HPV.

◆ Solo pochissime delle donne che hanno il virus sviluppano una lesione. Sicuramente il sistema immunitario, il fumo e altri fattori hanno un ruolo importante.

1.8. L'infezione da virus HPV è più frequente adesso o c'è sempre stata?

◆ L'infezione c'era anche prima, ma solo da pochi anni è stato scoperto che il virus HPV può causare il tumore del collo dell'utero e sono stati sviluppati test utili per la sua diagnosi.

1.9. Il virus HPV che causa il tumore del collo dell'utero è lo stesso che fa venire i condilomi genitali?

◆ Sono virus della stessa famiglia, ma i virus HPV che causano le verruche e i condilomi non provocano il tumore del collo dell'utero (vedi paragrafo 6.2, p. 21).

◆ Per questo motivo, i virus HPV che causano il tumore del collo dell'utero sono chiamati "virus ad alto rischio oncogeno", mentre quelli che causano i condilomi genitali sono chiamati "virus a basso rischio oncogeno".

◆ Il test HPV che si fa nello screening serve a identificare solo i virus HPV ad alto rischio oncogeno (vedi sezione 2, pp. 10-13).

2. IL TEST HPV E IL PAP TEST

2.1. Come si fa il test per il Papillomavirus (HPV)?

◆ Il test HPV è un esame di laboratorio per la ricerca del virus e viene eseguito su materiale prelevato in modo molto simile al Pap test.

2.2. Perché si fa il test HPV?

◆ Il test HPV si può fare per diversi motivi:

- come test di screening, al posto del Pap test. Il test HPV che si fa nello screening per la prevenzione del tumore del collo dell'utero serve a identificare solo i virus HPV ad alto rischio oncogeno (vedi paragrafo 1.9, p. 10). In questo caso, se il test HPV è positivo, il Pap test diventa un esame di completamento che viene chiamato "test di triage" (vedi paragrafo 2.8, p. 11);
- per selezionare, tra le donne che hanno alcune modificazioni cellulari nel Pap test (ASC-US o LSIL), quelle che devono fare una colposcopia (vedi paragrafo 2.9, p. 12); in questo caso, il test HPV è un esame di completamento;
- per seguire nel tempo le donne che, in seguito a un test HPV positivo o ad un Pap test anormale, hanno fatto una colposcopia risultata negativa o che ha evidenziato lesioni lievi;
- per seguire nel tempo le donne che hanno avuto un trattamento per lesioni pretumorali del collo dell'utero (vedi paragrafo 4.2, p. 16).

2.3. Tutto quello che abbiamo cercato con il Pap test non c'entra niente con questo nuovo virus?

◆ No, c'entra moltissimo, perché con il Pap test possiamo vedere al microscopio proprio le modificazioni cellulari provocate dal virus HPV.

◆ Il Pap test rimane un esame molto utile, che è servito a diminuire moltissimo la frequenza e la mortalità per il tumore del collo dell'utero e che è ancora usato come test di screening nelle donne più giovani o nei programmi che ancora non utilizzano il test HPV come test di screening (vedi paragrafo 2.5, p. 11).

2.4. Perché si può fare lo screening con il test HPV al posto del Pap test?

◆ Lo screening con il test HPV al posto del Pap test si può fare, perché molti studi hanno dimostrato che il test HPV è più efficace del Pap test nel trovare le lesioni del collo dell'utero ed è quindi più protettivo.

◆ Inoltre, il test HPV trova queste lesioni più precocemente, quindi è sufficiente ripeterlo ogni cinque anni invece che ogni tre anni, come si raccomanda per il Pap test. La ricerca scientifica, infatti, ha dimostrato che questo intervallo è efficace e che il rischio di avere una lesione dopo un esito negativo in questo intervallo è bassissimo. La ripetizione del test HPV dopo un periodo di tempo inferiore può comportare trattamenti inutili.

2.5. Perché lo screening con test HPV è raccomandato dai 30-35 anni?

◆ Lo screening con HPV è raccomandato dai 30-35 anni, perché nelle donne più giovani le infezioni da HPV sono molto frequenti, ma nella maggior parte dei casi regrediscono da sole. Quindi, fare il test HPV alle donne sotto i 30-35 anni porta a trovare, e a trattare, lesioni che sarebbero regredite spontaneamente. Per questo motivo, sotto questa fascia d'età è stato raccomandato lo screening con il Pap test a partire dai 25 anni. Non tutte le Regioni, comunque, iniziano lo screening con test HPV alla stessa età, perché le indicazioni ministeriali hanno lasciato libertà di scelta per l'età d'inizio nella fascia compresa tra i 30 e i 35 anni.

◆ Attualmente, però, la prevenzione dei tumori del collo dell'utero sta cambiando, perché stanno arrivando allo screening le ragazze vaccinate contro HPV grazie alle campagne di vaccinazione rivolte alle dodicenni (vedi sezione 5, pp. 17-21). Le ragazze che hanno ricevuto due dosi di vaccino prima del compimento del 15° anno di età saranno invitate a fare il loro primo test di screening (test HPV) a 30 anni anziché a 25, come è stato fino ad oggi. Questo perché la ricerca scientifica ha dimostrato che questo gruppo di donne ha un bassissimo rischio di sviluppare un tumore del collo dell'utero prima dei 30 anni. Infatti, le rare lesioni pretumorali rilevanti per la salute che si possono riscontrare regrediscono spontaneamente o progrediscono molto lentamente, dando il tempo di individuarle e trattarle anche iniziando lo screening a 30 anni.

2.6. Come si fa lo screening con test HPV?

◆ Se sarà invitata a fare lo screening con il test HPV, farà un prelievo sia per il test HPV sia per il Pap test. Il Pap test, però, sarà letto solo se il test HPV sarà positivo. Nello screening con test HPV, infatti, il Pap test è un esame di completamento che viene fatto in caso di test HPV positivo.

2.7. Nello screening con test HPV, che cosa succede se il test HPV è negativo?

◆ Se il suo test HPV sarà negativo, lei sarà invitata di nuovo a fare lo screening dopo 5 anni.

◆ In questi cinque anni, non sarà necessario fare un Pap test: infatti, il test HPV è il nuovo test di screening che sostituisce il Pap test nelle donne sopra i 30 anni di età.

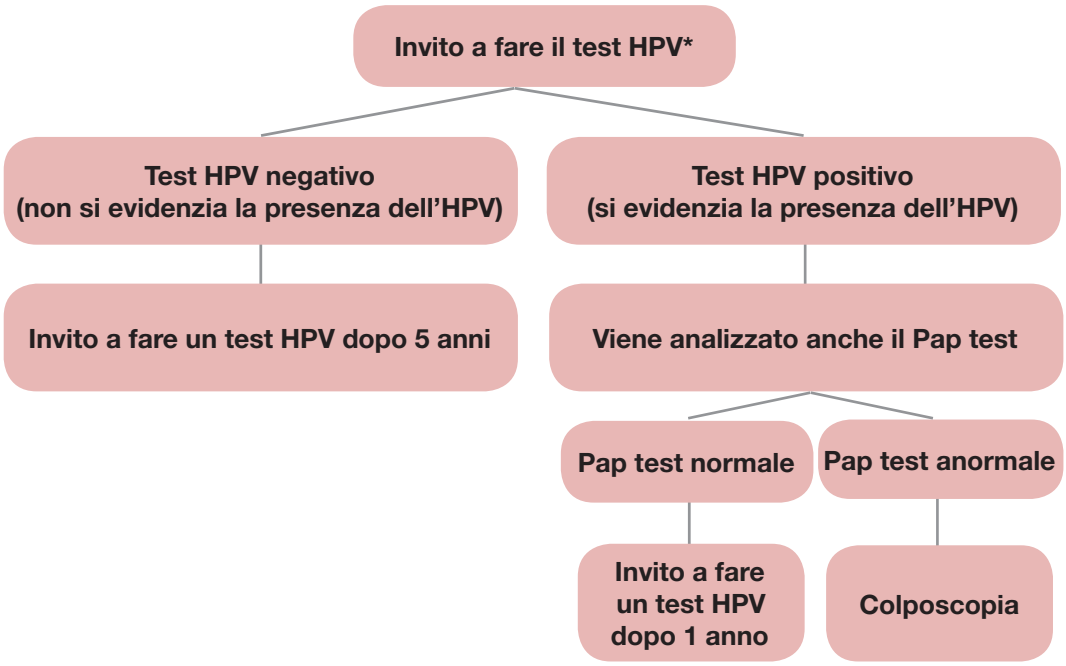
2.8. Nello screening con test HPV, che cosa succede se il test HPV è positivo?

◆ Se il suo test HPV sarà positivo, sarà esaminato anche il suo Pap test:

- se nel suo Pap test saranno trovate delle modificazioni, lei sarà invitata a fare una colposcopia (vedi figura 1 e paragrafo 2.9, p. 12);
- se il suo Pap test sarà normale (significa che il virus non ha causato modificazioni), sarà invitata a fare un test HPV dopo 1 anno per capire se l'infezione è ancora presente. Sappiamo, infatti, che una buona parte delle infezioni scompare spontaneamente entro 1 anno;

• se dopo 1 anno il test HPV di controllo sarà ancora positivo, sarà invitata a fare una colposcopia, anche se il suo Pap test risulterà normale.

Figura 1. **Percorsi nello screening con test HPV.**



*viene effettuato un prelievo sia per il test HPV sia per il Pap test.
Il Pap test sarà letto solo se il test HPV sarà positivo.

2.9. Che cos'è la colposcopia?

◆ La colposcopia è un controllo simile alla visita ginecologica: il ginecologo usa uno strumento chiamato colposcopio, che serve a illuminare il collo dell'utero e a vederlo ingrandito.

◆ Se il ginecologo vede delle modificazioni, fa una biopsia, cioè un piccolo prelievo di tessuto dal collo dell'utero.

◆ In genere, la colposcopia non è dolorosa. Se le facessero una biopsia, potrebbe sentire un modesto fastidio, come una puntura o un lieve dolore.

2.10. Che cosa succede se la biopsia è positiva?

◆ Se dalla biopsia risulterà che lei ha delle lesioni al collo dell'utero, lei potrà curare gratuitamente presso un centro specializzato tutte quelle al di sopra di un certo livello di gravità (vedi paragrafo 4.2, p. 16). Per le lesioni meno gravi, basterà fare i controlli che le verranno indicati dal suo programma di screening.

2.11. Perché nello screening con test HPV non viene sempre letto anche il Pap test?

◆ Perché gli studi hanno dimostrato che l'aggiunta del Pap test non aumenta l'efficacia dello screening; inoltre, se si leggesse sempre anche il Pap test, si manderebbero inutilmente a fare la colposcopia molte donne che non hanno alcuna lesione.

AGGIORNAMENTO: GIUGNO 2022

2.12. Perché il mio programma di screening non mi ha invitato a fare il test HPV al posto del Pap test?

◆ Ci sono due motivi per cui lei potrebbe non essere stata ancora invitata a fare lo screening con il test HPV:

- perché il programma di screening della sua Azienda non è passato al test HPV come test di screening;
- perché lei ha meno di 30-35 anni, cioè non rientra ancora nella fascia d'età giusta per fare lo screening con il test HPV (e quindi è stata invitata a fare lo screening con il Pap test, vedi paragrafo 2.5, p. 11). Infatti, in Italia, fino al 2012, il Pap test era l'unico test di screening e il test HPV poteva essere adottato solo in alcuni "progetti pilota". Grazie ai risultati di grandi studi condotti in Europa e in Italia, le indicazioni sono cambiate: dal 2013, per le donne dai 30-35 anni anche il test HPV può essere utilizzato come test di screening. Attualmente le strategie di screening in Italia sono due: test HPV ogni 5 anni o Pap test ogni tre anni in base all'età. Il Piano Nazionale della Prevenzione 2014-2018 (poi esteso al 2019) ha previsto, infatti, il passaggio da Pap test a test HPV per tutti i programmi di screening italiani.

2.13. Striscio o Pap test sono la stessa cosa?

◆ Sì, spesso i due termini vengono usati per indicare la stessa cosa.

◆ A volte, però, per "striscio" si intende solo l'esame che si fa per vedere se c'è un'infezione vaginale.

2.14. Posso fare il Pap test o il test HPV se ho il sospetto di avere una vaginite?

◆ Se ha il sospetto di avere una vaginite (cioè sente un bruciore intenso e/o molto prurito e/o molte perdite), è sconsigliabile eseguire il Pap test, perché è più difficile riuscire a interpretarlo correttamente.

◆ È sconsigliabile, quindi, eseguire anche il test HPV di screening, poiché, in caso di esito positivo, viene letto anche il Pap test.

◆ Se ha il sospetto di avere una vaginite, è preferibile che si rivolga prima al suo medico di fiducia, che le prescriverà l'eventuale terapia.

2.15. Che cosa si vede facendo il Pap test?

◆ Si possono vedere eventuali modificazioni cellulari.

2.16. Con il Pap test si vede il virus HPV?

◆ No, il virus HPV non si vede con il Pap test. Però il Pap test può mostrare le modificazioni cellulari dovute alla presenza del virus.

2.17. Si fanno esami del sangue specifici per il virus HPV?

◆ No, nella pratica corrente non si fanno esami del sangue specifici per il virus HPV.

2.18. Che cos'è il self sampling?

◆ Il *self sampling*, in italiano "autoprelievo", consente il prelievo di cellule per il test HPV al proprio domicilio e l'invio al laboratorio, generalmente per posta. Questa modalità di prelievo è utilizzata a volte per aumentare la partecipazione al programma di screening delle donne che hanno difficoltà a recarsi agli ambulatori. Il *self sampling* non può essere utilizzato per fare il Pap test, per cui in caso di test HPV positivo sarà invitata a fare il Pap test di triage o direttamente la colposcopia, nel corso della quale sarà fatto anche il prelievo per il Pap test.

3. COME SI TRASMETTE L'INFEZIONE?

3.1. Come si prende l'infezione?

◆ L'infezione si prende per via sessuale, anche se non necessariamente in seguito a un rapporto sessuale completo. Infatti, l'infezione da HPV è molto frequente e viene facilmente trasmessa tra uomini e donne e fra partner dello stesso sesso, anche in assenza di penetrazione.

◆ Non si possono escludere vie indirette di infezione, dato che il virus è stato trovato anche nella bocca e sotto le unghie.

3.2. All'infezione sono esposte solo le donne?

◆ No, la possono avere sia gli uomini sia le donne.

◆ Però il virus HPV provoca lesioni nell'uomo più raramente.

3.3. Devo dire al mio compagno che ho questa infezione?

◆ Decida lei se parlarne con il suo compagno, non è così indispensabile: il virus HPV provoca manifestazioni nell'uomo molto raramente.

3.4. Il mio compagno deve fare qualche controllo?

◆ No, non esiste allo stato attuale un'indicazione a fare il test HPV nell'uomo, perché è molto complicato fare il prelievo, ma soprattutto perché non è utile. Il controllo del suo compagno, infatti, non aggiunge informazioni utili né per lei né per lui, perché un test HPV negativo non significa che l'infezione non ci sia stata. L'infezione, infatti, potrebbe essere avvenuta nel passato ed essere già regredita. Trovare un test HPV positivo non porta a indicazioni utili per la salute del maschio. Infatti, le patologie genitali indotte dal virus HPV nel maschio sono molto rare e non ci sono né test di screening né protocolli clinici di controllo da seguire. Inoltre, il prelievo per il test HPV nei maschi è complesso, in quanto deve essere effettuato con più modalità. Quindi, non sembra utile far sottoporre il compagno al test per l'HPV.

3.5. Come prende l'infezione un uomo?

◆ Generalmente per via sessuale, come la donna.

3.6. Ma io quando ho preso il virus HPV?

◆ Non si può conoscere il momento esatto del contagio, che può risalire a molti anni prima. Si può, infatti, rimanere portatori del virus HPV per molti anni senza avere sintomi: una persona, cioè, non si accorge di avere l'infezione.

◆ Il fatto di avere l'infezione può, quindi, non avere nulla a che fare con l'attuale compagno. Infatti, l'infezione può essere trasmessa da una persona all'altra molti anni dopo che una delle due persone l'ha presa.

◆ La maggior parte delle infezioni scompare spontaneamente, circa il 50% nel corso di un anno e circa l'80% in due anni.

◆ Una persona rimane portatrice finché l'infezione non va via.

3.7. Esistono portatori sani che trasmettono l'infezione, ma non manifestano mai la malattia?

◆ Questo è proprio il caso più frequente. In genere, infatti, sia l'uomo sia la donna non hanno manifestazioni evidenti dell'infezione, ma sono in grado di trasmetterla.

3.8. Se ho avuto un solo compagno, da chi ho preso l'infezione?

◆ Molto probabilmente lei ha preso l'infezione dal suo compagno. Ma lui può avere contratto il virus molti anni prima di conoscerla. In qualche caso, infatti, sia gli uomini sia le donne possono rimanere portatori del virus per molti anni.

3.9. Come mai nel caso del Papillomavirus il preservativo è meno efficace che in altre infezioni?

◆ Probabilmente perché il virus HPV si trova anche sulla pelle non protetta dal preservativo, nella bocca e sotto le unghie. È molto difficile impedire la trasmissione del virus all'interno di una coppia stabile in cui i rapporti sono ripetuti. Il preservativo, invece, è utile nei rapporti occasionali dove, oltre a ridurre la probabilità di trasmissione dell'HPV, protegge in modo molto efficace dalle altre infezioni sessualmente trasmissibili.

3.10. È necessario che cambi le mie abitudini sessuali?

◆ Il fatto di avere un'infezione da HPV non deve portare a un cambiamento delle abitudini sessuali. L'infezione è infatti molto comune, la trasmissione al proprio compagno o compagna può sfuggire a qualsiasi misura che potremmo mettere in atto e, infine, non provoca alcuna conseguenza nella maggioranza dei casi.

3.11. È necessario che modifichi il mio stile di vita?

◆ Se fuma, deve sapere che il fumo di tabacco è un importante fattore di rischio per le lesioni pretumorali e per il tumore del collo dell'utero, quindi è utile smettere di fumare.

3.12. Le donne che hanno rapporti sessuali con altre donne e le donne bisessuali possono prendere l'infezione da HPV?

◆ Sì, alcuni studi fatti con donne che avevano rapporti sessuali con altre donne e con donne bisessuali hanno trovato che tra il 3% e il 30% di loro aveva un test HPV positivo.

◆ Quindi l'infezione da HPV si può prendere anche attraverso rapporti sessuali tra donne, anche se il rischio di prenderla attraverso rapporti sessuali con uomini è probabilmente maggiore.

3.13. Come mai anche le donne che non hanno rapporti sessuali con uomini possono avere l'infezione da HPV?

◆ Si pensa che sia dovuto al fatto che l'infezione si può trasmettere non solo con lo sperma, ma anche attraverso un contatto con la pelle e le mucose dei genitali e della bocca (vedi paragrafo 3.9, p. 15).

◆ Inoltre, si è visto che molte donne che hanno rapporti sessuali con altre donne, o le loro compagne, in passato hanno avuto rapporti sessuali con uomini.

3.14. Le donne che hanno rapporti sessuali con altre donne devono fare lo screening?

◆ Sì, è importante che le donne che hanno rapporti sessuali con altre donne facciano lo screening.

◆ Anche tra di loro, infatti, sono stati osservati casi di lesioni o di tumori del collo dell'utero.

3.15. Come posso avere altre informazioni su questo argomento?

◆ Nella guida *Screening cervicale per donne lesbiche e bisessuali*, scaricabile all'indirizzo: **https://www.gov.uk/government/publications/cervical-screening-lesbian-and-bisexual-women/cervical-screening-for-lesbian-and-bisexual-women**
(ultimo accesso: aprile 2022).

3.16. Dopo la menopausa, si può prendere ancora l'infezione da HPV?

◆ Sì, anche se l'infezione è molto più rara dopo la menopausa, sia perché le occasioni di contagio sono meno frequenti sia perché la conformazione del collo dell'utero cambia rendendolo meno esposto alle infezioni.

3.17. Cosa succede se ho l'infezione da HPV durante la gravidanza?

◆ Le donne in gravidanza con test HPV positivo e senza segni clinici dell'infezione non necessitano di particolari provvedimenti per la sorveglianza della gravidanza.

◆ Se durante la gravidanza le fossero diagnosticate lesioni condilomatose, queste possono essere curate/trattate prima del parto (vedi paragrafo 6.6, p. 22).

Per ulteriori informazioni sui condilomi genitali che sono causati da tipi diversi di HPV rispetto a quelli associati ai tumori del collo dell'utero, consulti il paragrafo 6.6.

3.18. Se ho il virus HPV, posso allattare il mio bambino?

◆ Sì, se ha il virus HPV può allattare lo stesso il suo bambino.

3.19. Se ho il virus HPV, posso donare il sangue?

◆ Sì, perché il virus non si trova nel sangue.

3.20. Mi hanno tolto l'utero: devo fare il test HPV?

◆ Sì, se ha ancora il collo dell'utero.

◆ Se, invece, è stato asportato anche il collo dell'utero, non è necessario fare il test, perché i tumori della vagina, che possono essere provocati dal virus, sono molto rari.

4. COME SI CURA L'INFEZIONE DA HPV?

4.1. Come si prende l'infezione?

◆ Non ci sono ancora medicine per curare l'infezione da HPV. Possiamo però trattare, se necessario, le lesioni provocate dal virus HPV (vedi paragrafo 1.4, p. 9).

4.2. Come si trattano le lesioni?

◆ Generalmente le lesioni sono trattate con piccoli interventi chirurgici, fatti in ambulatorio e con un'anestesia locale. Attualmente, l'indicazione è quella di trattare solo le lesioni preinvasive CIN2 e CIN3 (vedi paragrafo 1.4, p. 9).

◆ Esistono vari tipi di trattamento: alcuni prevedono la distruzione dell'area alterata e sono poco utilizzati, altri permettono di asportare la lesione insieme a una piccola zona di tessuto sano circostante. In genere, si preferisce questo secondo tipo di trattamento, perché consente un esame del tessuto al microscopio. Questo intervento si chiama "conizzazione" (asportazione di una parte del collo dell'utero a forma di cono) e può essere effettuato con due tecniche:

- la resezione con ansa, che è un filo metallico sottile che taglia e coagula contemporaneamente; questa tecnica è detta anche "escissione con radiofrequenza" o LEEP (sigla che deriva da termini inglesi);
- il laser, che è uno strumento che sfrutta la capacità di un raggio di tagliare e coagulare contemporaneamente. In alcune situazioni, le due tecniche possono essere usate insieme.

◆ L'obiettivo della terapia è di eliminare le cellule contenute nell'area interessata dalla CIN distruggendo meno tessuto sano possibile.

4.3. Dopo il trattamento, la vita sessuale sarà come prima? La donna potrà ancora rimanere incinta? In caso di gravidanza, ci saranno problemi?

◆ Il trattamento non ha conseguenze sulla futura vita sessuale e, nella maggioranza dei casi, neanche per le gravidanze successive.

◆ In particolare, le tecniche chirurgiche usate attualmente (chiamate tecniche di escissione con ansa diatermica – LEEP) sono meno invasive e non sembrano aumentare significativamente i rischi in una gravidanza successiva, a meno che non sia stato necessario ripetere più volte i

trattamenti o non sia stata effettuata una conizzazione particolarmente estesa.

◆ Infatti, da molti studi emerge che è la quantità di tessuto rimossa dalla cervice che influenza il rischio di parto prima del termine e, di conseguenza, di partorire bambini di basso peso alla nascita. Tali condizioni possono però essere trattate con adeguata assistenza ostetrica durante la gravidanza e assistenza neonatologica alla nascita. È necessario, pertanto, comunicare sempre al proprio ginecologo se in passato sono stati fatti trattamenti al collo dell'utero.

4.4. Dopo il trattamento, il virus scompare?

◆ Dopo il trattamento delle lesioni il virus in genere va via, ma in qualche caso può rimanere. L'importante è continuare i controlli periodici previsti dal Centro in cui è seguita.

◆ Avere l'HPV non vuol dire, infatti, avere una lesione né tantomeno avere un tumore; vuol dire essere portatori di un virus da controllare nel tempo.

◆ La terapia delle lesioni è molto efficace: in circa il 90% dei casi non si ripresentano.

4.5. Se dopo il trattamento il test HPV è positivo, si deve rifare l'intervento?

◆ No, bisogna solo continuare a fare i controlli che sono stati consigliati.

4.6. Quali sono questi controlli?

◆ In genere si consiglia di rifare il Pap test e il test HPV. Alcuni centri prevedono anche la colposcopia.

4.7. Per quanto tempo bisogna fare i controlli?

◆ I controlli dipendono dalla gravità della lesione trattata, dal tipo di trattamento che è stato fatto e dai protocolli del centro di screening. Dipendono anche da quanto rapidamente il test HPV diventa negativo dopo il trattamento.

4.8. Se dopo il trattamento il test HPV è negativo, vuol dire che non si prenderà più l'infezione?

◆ Nella maggior parte dei casi, se 6-12 mesi dopo il trattamento il test HPV è negativo, l'infezione causata da quel tipo di virus non si ripresenterà.

◆ Non si può escludere che a volte il virus rimanga presente in quantità così piccole da non essere identificato con il test HPV. In questo caso, il test potrebbe diventare positivo a un controllo successivo.

◆ Inoltre, è possibile prendere una nuova infezione con lo stesso tipo o con tipi diversi di HPV.

5. IL VACCINO CONTRO IL VIRUS HPV

5.1. Si può prevenire l'infezione da virus HPV?

◆ L'unico metodo per prevenire l'infezione da HPV è la vaccinazione. L'infezione, infatti, è molto comune, soprattutto fra le persone giovani, e il preservativo non garantisce una protezione al 100% (vedi sezione 3, pp. 14-16).

◆ In tutte le Regioni italiane, nel 2008 è partita la campagna di vaccinazione gratuita per le ragazze nel 12° anno di vita (cioè che hanno già compiuto 11 anni). In molte Regioni la vaccinazione ha coinvolto anche ragazze di altre fasce d'età. Dal 2017 la vaccinazione anti-HPV è raccomandata e gratuita anche nei maschi nel 12° anno di vita.

5.2. Di che vaccini si tratta?

◆ I vaccini sono costituiti da "involucri" vuoti che quindi non contengono né DNA né RNA (materiale genetico) né altre proteine del virus; sono quindi non infettanti e non oncogeni.

- Sono ora disponibili 3 vaccini:
  - il Gardasil®, rivolto contro quattro tipi di virus HPV (vaccino quadrivalente): due di questi virus sono tra i responsabili del tumore del collo dell'utero (16 e 18), gli altri due (6 e 11) sono responsabili dei condilomi genitali;
  - il Cervarix®, efficace contro i due tipi di HPV (16 e 18) che sono tra i responsabili del tumore del collo dell'utero (vaccino bivalente);
  - il Gardasil 9, vaccino 9-valente, che – oltre ai tipi 6 e 11 (basso rischio) e 16,18 (alto rischio) – protegge anche dall'infezione dei tipi ad alto rischio 31, 33, 45, 52, 58. Si stima che questi sette tipi oncogeni causino l'89% delle neoplasie anogenitali correlate ad HPV e l'80% delle lesioni precancerose di alto grado;
- Il vaccino serve a prevenire le infezioni, ma non a curarle.

5.3. I vaccini sono efficaci?

- Il Gardasil® e il Cervarix® si sono dimostrati molto efficaci (quasi al 100%) nei confronti delle lesioni provocate dai due tipi di Papillomavirus contro cui sono diretti: il 16 e il 18, nelle donne che non erano state ancora infettate da questi tipi di HPV. Questi due tipi sono responsabili di oltre il 70% dei casi di tumori del collo dell'utero. Il Gardasil® serve anche a prevenire quasi il 100% dei condilomi genitali (vedi 6.3, p. 21). Molti studi hanno inoltre dimostrato che i due vaccini forniscono un certo grado di protezione anche verso l'infezione provocata da alcuni tipi di HPV non contenuti nei vaccini (cross-protezione).
- Il vaccino 9-valente si è dimostrato molto efficace nelle donne non ancora infettate (quasi il 100%) nel prevenire le lesioni provocate HPV 31, 33, 45, 52 e 58 oltre a quelle provocate dai tipi 16, 18, 6 e 11. Il vaccino 9-valente, attraverso l'inclusione di altri 5 tipi di HPV ad alto rischio, dovrebbe proteggere da circa il 90% dei tumori.

5.4. Ho 40 anni: devo fare il vaccino?

- Il vaccino previene l'infezione: la sua efficacia è massima in chi non ha ancora avuto l'infezione, e quindi nelle donne che non hanno ancora avuto rapporti sessuali. L'efficacia nelle donne che hanno già avuto rapporti sessuali è minore, perché è maggiore la probabilità che abbiano o abbiano avuto un'infezione con il virus HPV. Le donne che hanno un'infezione con un tipo di HPV contenuto nel vaccino saranno comunque protette dall'infezione provocata dagli altri tipi di HPV prevenuti dal vaccino.
- Inoltre, sappiamo che l'efficacia del vaccino diminuisce con il crescere dell'età. Gli studi che hanno dimostrato l'efficacia del vaccino sono stati fatti prevalentemente in donne tra i 16 e i 25/26 anni, ma ora sappiamo che i vaccini sono efficaci anche nelle donne dai 26 ai 45 anni.
- In conclusione: riteniamo che il fatto di fare o meno il vaccino sopra i 25 anni sia una scelta individuale, che la donna può prendere dopo che ha consultato il proprio medico ed è consapevole che la protezione offerta dal vaccino potrebbe essere minore rispetto a quella offerta dal vaccino nelle ragazze.

5.5. Insomma, chi deve fare il vaccino?

- Per i motivi che abbiamo detto sopra, la vaccinazione è raccomandata e gratuita per le ragazzine e i ragazzini che hanno compiuto 11 anni.
- Il vaccino è inoltre molto efficace anche per le ragazze fino a 25/26 anni che non hanno avuto rapporti sessuali.
- Quindi le ragazze e le donne che hanno già avuto rapporti sessuali potranno avere un

beneficio parziale, perché potrebbero avere un'infezione con un tipo di HPV contenuto nel vaccino. Riteniamo che l'opportunità di fare o meno il vaccino vada discussa col proprio medico.

5.6. Quanto dura l'efficacia del vaccino?

◆ Per ora sappiamo che la protezione data dal vaccino dura almeno 11 anni, ovvero per tutto il periodo di osservazione fatto finora per i primi vaccini diffusi in Italia e rivolti verso i tipi 16 e 18. Per il vaccino 9-valente il periodo di osservazione è più breve perché è in uso da meno tempo.

5.7. Dopo il vaccino bisogna fare ancora lo screening?

◆ Assolutamente sì: perché la vaccinazione non protegge da tutti i tipi di HPV ad alto rischio oncogeno. Quindi anche le donne vaccinate devono continuare a fare lo screening. In particolare, è previsto che le ragazze che hanno ricevuto due dosi di vaccino prima del compimento del 15° anno d'età siano invitate a fare il loro primo test di screening a 30 anni anziché a 25 come è stato fatto fino ad oggi (vedi punto 2.5). Mentre, per le donne che hanno completato il ciclo vaccinale dopo i 15 anni, lo screening inizia a 25 anni come per le donne non vaccinate. Questo perché il vaccino è meno efficace se si è già presa l'infezione e, a 15 anni, una parte delle donne potrebbe averla già presa.

5.8. Come si fa il vaccino?

◆ Attualmente la schedula vaccinale, varia in funzione dell'età.

◆ Cervarix®: fino a 14 anni può essere somministrato in due dosi; la seconda dose va somministrata tra 5 e 13 mesi dopo la prima dose. Dai 15 anni va somministrato in tre dosi (0, 1, 6 mesi).

◆ Gardasil®: fino a 13 anni può essere somministrato in due dosi (0, 6 mesi). Dai 14 anni va somministrato in tre dosi (0, 2, 6 mesi). Tutte e tre le dosi devono essere somministrate entro un periodo di 1 anno.

◆ Gardasil 9®: fino a 14 anni può essere somministrato in due dosi; la seconda dose va somministrata tra 5 e 13 mesi dopo la prima dose. Dai 15 anni va somministrato in tre dosi (0, 2, 6 mesi). Tutte e tre le dosi devono essere somministrate entro un periodo di 1 anno. Infatti, studi recenti indicano che al di sotto dei 15 anni di età la somministrazione di due dosi a distanza di 6 mesi ha un'efficacia molto simile a quella che si ottiene con la somministrazione di tre dosi.

◆ Preferibilmente l'iniezione deve essere fatta nella parte alta del braccio.

5.9. È sicuro questo vaccino?

◆ Sì, perché per produrre i vaccini si usa solo l'involucro vuoto simile a quello del virus che non contiene il materiale genetico (DNA) indispensabile per permettere al virus di riprodursi e causare una infezione. In questo modo non c'è nessuna possibilità che il vaccino provochi l'infezione.

5.10. Che reazioni si possono avere dopo aver fatto il vaccino?

◆ Il vaccino provoca abbastanza spesso alcuni sintomi come febbre, dolore, gonfiore e arrossamento nella zona dove è stata fatta l'iniezione, oppure mal di testa o dolori muscolari. Questi sintomi vanno via da soli in pochi giorni.

◆ Gli studi condotti prima dell'autorizzazione in commercio dei vaccini hanno evidenziato un ottimo profilo di sicurezza dei vaccini. Dal 2006 i vaccini contro l'HPV sono stati autorizzati in più di 110 nazioni e sono state distribuite più di 270 milioni di dosi. Gli studi condotti dopo l'introduzione del vaccino hanno confermato un elevato livello di sicurezza del vaccino, ovvero

è stato dimostrato che gli eventi gravi raramente osservati non si verificano con una frequenza maggiore tra i vaccinati rispetto ai non vaccinati.

◆ È comunque importante segnalare al proprio medico eventuali sintomi particolari.

5.11. Il vaccino è obbligatorio? È gratuito?

◆ No, il vaccino non è obbligatorio. È raccomandato e gratuito per le ragazzine e i ragazzini che sono nel 12° anno di vita (cioè che hanno compiuto undici anni).

◆ In alcune Regioni il vaccino è gratuito anche per altre fasce di età al di sotto dei 25 anni (vedi paragrafo 5.5, p. 18) ed è offerto gratuitamente anche ad alcune categorie di persone a rischio, indipendentemente dall'età: per esempio, donne trattate per lesioni cervicali CIN2+, soggetti con infezioni da HIV, uomini che hanno rapporti sessuali con altri uomini.

◆ Le donne che desiderano fare il vaccino fuori da queste fasce d'età dovranno pagarlo. Per maggiori informazioni, è possibile consultare i centri vaccinali della propria Regione.

5.12. È necessario farsi prescrivere il vaccino dal proprio medico?

◆ No, per le ragazzine e i ragazzini che hanno compiuto 11 anni non è necessario, perché ricevono l'invito a fare il vaccino direttamente dalla propria ASL.

◆ Per le altre fasce d'età, per comprare il vaccino occorrerà la richiesta del medico. In molte Regioni è possibile effettuare la vaccinazione presso il centro vaccinale della propria ASL. Alcune indicazioni, però, possono cambiare da Regione a Regione; quindi, per avere informazioni precise, è meglio telefonare ai centri vaccinali della propria ASL.

5.13. Bisogna fare un test HPV prima di vaccinarsi?

◆ Sotto i 25 anni non si dovrebbe fare il test HPV; infatti, a quest'età l'infezione da HPV è molto frequente, e sia l'infezione sia le modificazioni che essa può provocare tendono a scomparire da sole nella maggior parte dei casi. Un test HPV positivo porterebbe ad altri controlli e trattamenti non necessari. Anche l'Organizzazione Mondiale della Sanità consiglia di non fare un test prima di vaccinarsi.

◆ Se una donna ha più di 25 anni e desidera vaccinarsi, non ci sono indicazioni sull'opportunità di fare un test HPV. Anche se fosse positiva a uno dei virus contro cui è diretto il vaccino, la donna potrebbe avere beneficio verso gli altri tipi (vedi paragrafi 5.3 e 5.4, p. 18). Se risultasse negativa, potrebbe davvero non avere avuto l'infezione in passato oppure potrebbe averla avuta ed essere guarita. In questo caso, il vaccino sarebbe ancora efficace, ma non sappiamo ancora dire quanto.

◆ Inoltre, la donna dovrebbe anche sapere che il test è a suo carico.

5.14. Dopo il vaccino si devono fare controlli? Se sì, solo con il Pap test o anche con il test HPV?

◆ Non servono controlli specifici per il vaccino. Ma anche le donne vaccinate dovranno continuare a fare lo screening (vedi paragrafo 5.7, p. 19).

5.15. Dopo le prime tre dosi di vaccino, bisogna fare dei richiami?

◆ Per ora sappiamo che la protezione data dal vaccino dura almeno 11 anni.

◆ Nei prossimi anni sapremo se ed eventualmente quando occorrerà fare dei richiami.

5.16. Devono vaccinarsi anche i maschi?

◆ Il vaccino si è dimostrato efficace nel prevenire le lesioni genitali nell'uomo.

◆ Il Piano Nazionale Vaccini 2017-2019 ha incluso fra gli interventi raccomandati la vaccinazione dei ragazzi di undici anni. Questo sia per proteggere i ragazzi dalle conseguenze,

molto rare nel maschio, dell'infezione da HPV (cancro del pene, dell'ano e dell'orofaringe) sia per accelerare il controllo della circolazione del virus, riducendo così le infezioni anche nelle donne non vaccinate, che continuano ad avere il maggior carico di malattia.

◆ Anche se i cancri dovuti ad HPV nell'uomo sono molto rari nella popolazione generale, in alcuni gruppi, in particolare i maschi omosessuali sessualmente attivi, l'incidenza di questi cancri è molto più frequente e giustifica la vaccinazione che può portare un vantaggio di salute rilevante. La vaccinazione dei maschi che hanno rapporti sessuali con altri maschi è raccomandata a prescindere dall'età.

5.17. Se una donna ha fatto un trattamento per lesioni del collo dell'utero, può fare il vaccino?

◆ Se una donna ha fatto un trattamento per lesioni del collo dell'utero, potrebbe avere già avuto l'infezione con uno dei tipi contenuti nel vaccino. In questi casi, il vaccino rimane efficace per prevenire le infezioni provocate dagli altri contenuti nel vaccino. La ricerca scientifica, infatti, ha dimostrato il beneficio della somministrazione del vaccino dopo il trattamento di lesioni di alto grado. Per questo motivo, alcune regioni hanno introdotto la vaccinazione gratuita nei protocolli dopo il trattamento.

5.18. Stanno facendo altri studi sul vaccino?

◆ Sì, si sta anche studiando un vaccino che possa curare le infezioni e non soltanto prevenirle.

◆ Ci sono poi studi sull'effetto che il vaccino avrà sullo screening, sui suoi costi, su come sarà accettato dalle donne e su eventuali reazioni rare o a lungo termine.

◆ Ci sono, inoltre, studi di sanità pubblica. Alcuni riguardano l'impatto del vaccino sulle politiche di screening, sull'incidenza dei tumori, sull'accettabilità da parte delle donne, sulla sicurezza riguardante eventi rari o a lungo termine.

5.19. Come posso avere altre informazioni sul vaccino HPV?

◆ Può chiederle al suo medico di fiducia.

◆ Può guardare il sito del Ministero della Salute: **https:/www.salute.gov.it/portale/vaccinazioni/homeVaccinazioni.jsp** (ultimo accesso: aprile 2022).

6. CONDILOMI E VERRUCHE

6.1. Il virus HPV che causa il tumore del collo dell'utero è lo stesso che fa venire le verruche delle mani e dei piedi?

◆ Sono virus della stessa famiglia, ma i virus HPV che causano le verruche non provocano il tumore del collo dell'utero.

6.2. Il virus HPV che causa il tumore del collo dell'utero è lo stesso che fa venire i condilomi genitali?

◆ Sono virus della stessa famiglia, ma i virus HPV che provocano i condilomi genitali generalmente non provocano il tumore del collo dell'utero.

◆ Per questo motivo, i virus HPV che provocano i condilomi sono chiamati virus a basso rischio oncogeno (vedi paragrafo 1.9, p. 10).

6.3. Che cosa sono i condilomi genitali?

◆ I condilomi genitali (chiamati anche condilomi floridi o condilomi acuminati o creste di gallo) sono piccole escrescenze che possono comparire sui genitali della donna e dell'uomo. Provocano bruciore e prurito, ma non sono pericolose.

6.4. Come si curano?

◆ In genere si curano con il laser. Se i condilomi sono piccoli, si possono usare creme che vanno applicate regolarmente per un certo periodo. Talvolta i condilomi recidivano dopo trattamento.

6.5. Il mio compagno mi può trasmettere i condilomi?

◆ Sì, le infezioni che provocano i condilomi possono essere trasmesse dal partner.

6.6. Se ho dei condilomi genitali, in caso di gravidanza ci sono rischi per il bambino?

◆ Se durante la gravidanza le trovassero condilomi genitali, nella maggior parte dei casi questi potranno essere trattati con un'anestesia locale. Dopo la terapia, lei potrà partorire normalmente per via vaginale.

◆ Avere dei condilomi genitali non è di per sé un'indicazione al taglio cesareo. A volte, però, il cesareo può essere consigliato se nella vagina o nella vulva i condilomi sono molto numerosi. Inoltre, anche se molto raramente, in questi casi il virus HPV potrebbe passare al bambino e causare problemi respiratori.

◆ Sarà il suo ginecologo, dopo averla visitata, a consigliarle che cosa è meglio fare nel suo caso.

Virus HPV: informazioni per gli operatori

Documento complementare al foglio per le utenti «Alcune informazioni sul virus HPV: informazioni approfondite per le utenti» alle pagine 9-22.

COMMENTI ALLA SEZIONE 1 «CHE COSA È E CHE COSA FA IL VIRUS HPV?»

1.1. Che cos'è il virus HPV?

◆ L'HPV è il Papillomavirus umano, un virus a DNA. Conosciamo più di 200 tipi di HPV. Questi virus possono provocare lesioni delle mucose dell'apparato genitale e di altre parti del corpo o della cute (per esempio, le verruche delle mani e dei piedi).

◆ I virus responsabili delle infezioni genitali si distinguono in: virus a basso rischio e virus ad alto rischio oncogeno (IARC 2005).

◆ I virus a basso rischio sono responsabili dei condilomi floridi, che possono localizzarsi a livello della cute del perineo e delle mucose della vagina, dell'utero o del perineo. In realtà, nonostante siano stati definiti "a basso rischio", questi virus non comportano alcun rischio oncogeno. Infatti, i due tipi detti "a basso rischio" più comuni, il 6 e l'11, si trovano con la stessa frequenza sia nella cervice di donne sane sia nei cancri.

◆ I virus ad alto rischio oncogeno – a cui appartengono 12 tipi di virus HPV (Bouvard 2009) chiamati anche oncogeni – sono la causa del carcinoma della cervice uterina e di una parte dei tumori di ano, vagina, vulva, pene e orofaringe. È, però, fondamentale sapere che solo l'infezione persistente può determinare l'insorgenza di lesioni pretumorali e carcinoma. Lo screening per il carcinoma del collo dell'utero ha proprio l'obiettivo di individuare le infezioni persistenti che determinano alterazioni sulle cellule della cervice uterina.

1.2. Quanto frequente è l'infezione da HPV?

◆ L'infezione da HPV è molto frequente soprattutto nelle persone giovani (Schiffman 2007). Si calcola che circa l'80% della popolazione sessualmente attiva la contragga almeno una volta nel corso della vita.

◆ Benché la presenza di HPV sia necessaria, molto meno dell'1% delle donne infettate con un tipo di HPV oncogeno sviluppa lesioni neoplastiche. Ciò significa che altri fattori, ancora oggetto di studio, concorrono allo sviluppo della neoplasia (vedi paragrafo 1.3).

1.3. Che cosa fa questa infezione?

◆ Nella maggior parte dei casi si risolve da sola.

◆ In alcuni casi l'infezione provoca lievi modificazioni alle cellule del collo dell'utero.

◆ Queste modificazioni vengono rilevate con il Pap test e vengono generalmente descritte utilizzando delle sigle (per esempio, ASC-US o LSIL) che fanno parte della classificazione Bethesda. Maggiori informazioni sulla classificazione e sulle sigle sono riportate sulla scheda informativa "Le sigle dello screening" all'indirizzo **www.gisci.it/comunicazione**

1.4. Quanto tempo durano le modificazioni cellulari?

◆ Le modificazioni cellulari in genere si risolvono da sole nel giro di qualche mese.

◆ È importante però controllarle nel tempo (vedi paragrafo 2.2, p. 29), perché in pochi casi possono diventare lesioni di alto grado del collo dell'utero, che sono i precursori del cancro. Queste sono chiamate CIN2 e CIN3 se identificate da una biopsia oppure H-SIL e ASC-H se identificate con un Pap test. Maggiori informazioni sulla CIN sono contenute nella scheda informativa "Le sigle dello screening" all'indirizzo **www.gisci.it/comunicazione**

1.5. Che cosa provoca l'infezione da HPV del collo dell'utero?

◆ L'infezione da HPV regredisce spontaneamente nell'arco di un anno in circa la metà dei casi e nell'80% dei casi in due anni. In questo periodo può provocare alcune anomalie cellulari a livello dell'epitelio esfoliato dal collo dell'utero caratteristiche dell'infezione da HPV. Queste lesioni corrispondono generalmente alle LSIL citologiche e alle CIN1 istologiche. Ulteriori informazioni sulla classificazione e le sigle sono contenute nella scheda informativa "Le sigle dello screening" all'indirizzo **www.gisci.it/comunicazione**

◆ L'infezione diventa persistente solo in una minoranza delle donne e solo le donne con un'infezione persistente possono sviluppare lesioni precancerose dell'epitelio cervicale con un rischio di progressione verso il cancro. Queste lesioni precancerose sono definite "di alto grado" e si identificano con le lesioni istologiche CIN2 e CIN3. Al contrario, la CIN1 non è più considerata un precursore del cancro; infatti, la sua probabilità di progredire verso una lesione CIN2 o CIN3 è simile a quella dell'epitelio normale in presenza di un'infezione da HPV, cioè richiede solo un controllo successivo secondo i protocolli di screening.

◆ Il meccanismo biologico di questa progressione non è ancora conosciuto: la progressione a carcinoma è comunque estremamente rara sotto i 30 anni di età. Maggiore è il grado di displasia (da CIN2 a CIN3), maggiore è la probabilità di progressione a carcinoma invasivo. La progressione è comunque l'evenienza più rara, mentre prevalgono la regressione o la persistenza.

◆ Si stima che la regressione spontanea delle CIN2 e delle CIN3-carcinoma in situ (CIS) avvenga in una consistente percentuale dei casi, più elevata per le CIN2, che può arrivare al 70% nelle donne più giovani e a circa il 30% dei casi sopra i 50 anni. Il problema è che, al momento attuale, non siamo ancora in grado di capire quali lesioni regrediscano e quali no; quindi, si devono sottoporre a trattamento tutte le lesioni CIN2 o più gravi.

◆ Un altro concetto essenziale sono i tempi molto lunghi necessari per la progressione, stimati dai 4 ai 7 anni da displasia lieve a CIS e in oltre 10 anni da CIS a carcinoma invasivo (Castle 2009). L'unico studio in cui le lesioni CIN3 sono state seguite nel tempo per 30 anni senza trattamento adeguato (McCredie 2008) ha dimostrato un'evoluzione a carcinoma nel 30% dei casi. Tali tempi consentono l'identificazione delle lesioni precancerose nelle donne che partecipano regolarmente ai programmi di screening.

◆ Le probabilità di persistenza e di progressione dipendono strettamente anche dal tipo di virus: il tipo 16 è quello a maggiore probabilità di persistenza e di progressione nella trasformazione neoplastica. Anche il tipo 18, che è più frequentemente associato all'adenocarcinoma, sembra avere una maggiore probabilità di progressione rispetto agli altri tipi ad alto rischio, ma minore del 16 (Demarco 2020).

◆ Quello che abbiamo detto sottolinea il fatto che lo sviluppo di un tumore è un processo lento e, contrariamente a quanto in genere si pensa, non tutti i passaggi sono necessariamente irreversibili. Questo è particolarmente vero per lo sviluppo del carcinoma della cervice, in cui la clearance dell'infezione da HPV e la regressione delle lesioni preneoplastiche appaiono l'evenienza predominante (Insinga 2009, Moscicki 2010). Gli altri tumori associati con HPV (Schiffman 2016), quali i carcinomi anali, vaginali e vulvari e il tumore dell'orofaringe (gola), sono molto più rari e studiati da minor tempo rispetto a quello della cervice. In generale, insorgono a età ancora più avanzate del carcinoma cervicale.

1.6. In caso di gravidanza o allattamento, l'infezione da HPV comporta dei rischi?

◆ In letteratura, il possibile ruolo eziopatogenetico del virus HPV su alcuni esiti avversi sulla gravidanza è fonte di dibattito (vedi paragrafo 1.7, p. 25).

◆ Le donne in gravidanza con test HPV positivo e senza segni clinici dell'infezione non necessitano di particolari provvedimenti per la sorveglianza della gravidanza. In tali casi, il parto può avvenire spontaneamente. Un'acquisizione dell'HPV può avvenire dalla madre al neonato durante il parto vaginale, ma di solito è transitoria e il taglio cesareo non sembra prevenire la trasmissione verticale (Chilaka 2021).

◆ Le donne gravide con lesioni displasiche cervicali correlate ad HPV (CIN) possono seguire i controlli consueti per la gravidanza e controllare la patologia cervicale rinviando il trattamento, se richiesto, a dopo il parto.

◆ Nelle donne positive ad HPV non esistono controindicazioni all'allattamento.

◆ Per quanto riguarda i condilomi genitali, vedere la sezione 6 (p. 67).

1.7. Esiste un ruolo dell'HPV nell'aborto e nel parto prematuro?

◆ Numerosi studi riportano risultati variabili relativamente all'impatto dell'HPV su eventuali esiti avversi in gravidanza. Una revisione sistematica danese (Ambhul 2016) conclude che non si possono trarre conclusioni attendibili su un possibile ruolo causale dell'infezione da HPV su aborti e parti prematuri per diversi motivi: • il limitato numero di studi condotti su materiale derivante da gravidanze con esito sfavorevole; • l'eterogeneità degli stessi per la variabilità delle condizioni cliniche esaminate; • la mancanza di chiarezza nei criteri di inclusione ed esclusione; • la deficitaria analisi multivariata con altri fattori di rischio per eventi ostetrici avversi. In uno studio caso-controllo, lo stesso autore (Ambhul 2017) analizza l'HPV nella placenta di donne con: parto a termine, pretermine, aborto d'elezione e spontaneo, concludendo che l'HPV non sembra rappresentare un fattore di rischio per parto pretermine e aborto nella popolazione danese. Una più recente revisione sistematica e metanalisi (Niybizi 2020), pur mettendo in evidenza un rischio relativo maggiore per alcuni eventi ostetrici avversi nella popolazione con infezione da HPV, in particolare per il parto prematuro e il rischio di rottura prematura delle membrane, conclude che, per una valutazione più attendibile, è necessaria la conferma da studi che controllino ed escludano il ruolo di altri fattori (potenziali *bias* di selezione) che possono influenzare gli esiti della gravidanza. Se la condilomatosi florida diffusa vulvo-vagino perineale nelle donne gravide può costituire un fattore di rischio per la gravidanza e il parto, il solo test HPV positivo non costituisce di per sé un fattore di rischio significativo, essendo una condizione ad alta prevalenza nelle donne giovani, asintomatiche, con meno di 40 anni, che rappresentano appunto le donne gravide in genere.

1.8. Esiste un ruolo dell'HPV nell'infertilità di coppia?

◆ Sono stati condotti studi che hanno valutato la prevalenza dell'HPV nello sperma, con risultati estremamente variabili (3%-30%) a seconda della popolazione esaminata (asintomatici, donatori, utenti di cliniche della fertilità). Alcuni studi hanno dimostrato un calo della motilità degli spermatozoi (Foresta 2015), altri nessun effetto (Schillaci 2013).

◆ Al momento, anche per questo argomento non si possono trarre conclusioni e sono auspicabili ulteriori studi che coinvolgano un campione sufficientemente ampio della popolazione e permettano di stabilire eventuali nessi causali fra la presenza di HPV e la fertilità.

1.9. Quali altre patologie possono essere causate dal virus HPV, oltre al tumore del collo dell'utero?

◆ L'HPV è stato individuato anche come causa di neoplasie insorte in sedi diverse dal collo dell'utero, sia a livello dell'area ano-genitale sia a livello dell'orofaringe (soprattutto tumori delle tonsille e della base della lingua). In Europa, si stima che le altre forme di cancro dovute all'HPV costituiscano quasi un terzo di tutti i casi di cancro correlati ad HPV.

◆ Mentre quasi tutti i cancri della cervice (e, secondo stime recenti, quelli dell'ano) sono attribuibili al virus HPV, i tipi oncogeni di HPV sono rilevati in una proporzione minore negli altri tumori. In particolare, l'HPV è ritenuto responsabile del 78% dei tumori della vagina, del 51% dei tumori del pene, del 15%-48% (a seconda dell'età) dei tumori della vulva e del 13%-60% (a seconda dell'area geografica) di quelli dell'orofaringe (de Martel 2020).

◆ Nei maschi, l'infezione da HPV è relativamente frequente a livello dei genitali esterni, si associa a condilomi, ma raramente a lesioni preneoplastiche e invasive.

◆ I dati sull'associazione fra HPV e papillomi della vescica sono contraddittori e non è stato dimostrato un nesso causale (Alexander 2013, Nakazaki 2012).

BIBLIOGRAFIA

- Alexander RE, Davidson DD, Lopez-Beltran A et al. Human Papillomavirus is not an etiologic agent of urothelial inverted papillomas. Am J Surg Pathol 2013; 37(8): 1223-1228.
- Ambhul LMM, Baandrup U, Dybkaer K, Blaakaer J, Uldberg N, Sorensen S. Human Papillomavirus infection as a possible cause of spontaneous abortion and spontaneous preterm delivery. Infect Dis Obstet Gynecol 2016; 2016: 3086036. doi: 10.1155/2016/3086036
- Ambhul LMM, Leonhard AK, Widen Zakhary C et al. Human Papillomavirus infects placental trophoblast and Hofbauer cells, but appears not to play a causal role in miscarriage and preterm labor. Acta Obstet Gynecol Scand 2017; 96(10): 1188-1196.
- Bouvard V, Baan R, Straif K et al. A review of human carcinogens – Part B: biological agents. Lancet 2009; 10(4): 321-322.
- Castle PE, Schiffman M, Wheeler CM, Solomon D. Evidence for frequent regression of cervical intraepithelial neoplasia-grade 2. Obstet Gynecol 2009; 113(1): 18-25.
- Chilaka VN, Navti OB, Al Beloushi M, Ahmen B, Konje JC. Human Papillomavirus (HPV) in pregnancy – An update. Eur J Obstet Reprod Biol 2021; 264: 340-348.
- Demarco M, Hyun N, Carter-Pokras O et al. A study of type-specific HPV natural history and implications for contemporary cervical cancer screening programs. EClinicalMedicine 2020; 22: 100293. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100293
- de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. Lancet Glob Health 2020; 8(2): e180-e190.
- Foresta C, Noventa M, De Toni L, Gizzo S, Garolla A. HPV-DNA sperm infection and infertility: from a systematic literature review to a possible clinical management proposal. Andrology 2015; 3(2): 163-173.
- International Agency for Research on Cancer)IARC), WHO. Cervix Cancer Screening. IARC handbooks of Cancer Prevention, Volume 10. IARC, Lione 2005. Disponibile all'indirizzo: **https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Handbooks-Of-Cancer-Prevention/Cervix-Cancer-Screening-2005**
- Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH. Epidemiologic natural history and clinical management of Human Papillomavirus (HPV) Disease: a critical and systematic review of the literature in the development of an HPV dynamic transmission model. BMC Infect Dis 2009; 9: 119.
- McCredie MRE, Sharples KJ, Paul C et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of

invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. Lancet Oncol 2008; 9(5): 425-434.

- Moscicki AB, Ma Y, Wibbelsman C et al. Rate of and risks for regression of cervical intraepithelial neoplasia 2 in adolescents and young women. Obstet Gynecol 2010; 116(6): 1373-1380.
- Nakazaki N, Zaitsu M, Mikami K et al. Coincidence of HPV11-Positive Urethral Condyloma Acuminatum and HPV-Negative Multiple Bladder Papillomas in a Female. Case Rep Med 2012; 2012: 602819. doi: 10.1155/2012/602819
- Niyibizi J, Zanré N, Mayrand MH, Trottier H. Association Between Maternal Human Papillomavirus Infection and Adverse Pregnancy Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis. J Infect Dis 2020; 221(12): 1925-1937.
- Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human Papillomavirus and cervical cancer. Lancet 2007; 370(9590): 890-907.
- Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N et al. Carcinogenic human Papillomavirus infection. Nat Rev Dis Primers 2016; 2: 16086. doi: 10.1038/nrdp.2016.86
- Schillaci R, Capra G, Bellavia C et al. Detection of oncogenic human Papillomavirus genotypes on spermatozoa from male partners of infertile couples. Fertil Steril 2013; 100(5): 1236-1240.

NOTE

AGGIORNAMENTO: GIUGNO 2022

AGGIORNAMENTO: GIUGNO 2022

COMMENTI ALLA SEZIONE 2 «IL TEST HPV E IL PAP TEST»

2.1. Che cos'è il test per il virus HPV?

◆ Il test HPV è un esame di laboratorio che permette di rilevare la presenza del Papillomavirus umano (**HPV**) mediante l'individuazione delle sequenze genetiche (**DNA** e **RNA**).

◆ Alcuni test danno un risultato di presenza o assenza di HPV ad alto rischio oncogeno (vedi paragrafo 1.1, p. 23) e sono quelli usati nel contesto di programmi di screening dove è sufficiente definire se sono presenti tipi di HPV ad alto rischio.

◆ Con altri test possiamo, invece, ottenere la precisa individuazione del tipo di HPV presente (tipizzazione). Queste ulteriori informazioni non sono, però, utili per lo screening, dunque al momento non sono utilizzati nei programmi di screening.

◆ Infine, alcuni test permettono una parziale genotipizzazione, distinguendo solo l'HPV 16 e l'HPV 18 dagli altri tipi ad alto rischio oncogeno. Al momento, queste informazioni non sono utilizzate per la gestione della donna nei programmi di screening.

2.2. Perché si fa il test HPV?

◆ Il test HPV si fa per individuare la presenza del virus HPV. Nella prevenzione del carcinoma cervicale, la ricerca è limitata ai tipi virali oncogeni (anche detti "ad alto rischio").

◆ L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha riconosciuto il carcinoma della cervice come totalmente riconducibile all'infezione persistente da HPV oncogeni.

◆ In particolare, sono stati definiti sicuramente cancerogeni 12 tipi di HPV (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59). Due di questi, il 16 e il 18, sono responsabili del 70% dei casi di carcinoma della cervice (Bouvard 2009)

◆ È importante sottolineare che solo in una minoranza di casi l'infezione persistente da HPV ad alto rischio porta a sviluppare un tumore. Infatti, il carcinoma della cervice è stato definito la "conseguenza rara di un'infezione comune" (vedi paragrafo 1.2, p. 23).

2.3. Perché si usa il test HPV nello screening?

◆ Il test HPV (cioè la ricerca dei soli tipi ad alto rischio oncogeno, vedi paragrafi 1.1, p. 23, e 2.1) è attualmente utilizzato come test primario nello screening, perché permette di identificare con maggiore sensibilità rispetto al Pap test le lesioni del collo dell'utero ed è quindi più protettivo.

◆ Inoltre, il test HPV permette di trovare queste lesioni più precocemente.

◆ Il test HPV, però, è meno specifico del Pap test, vale a dire che identifica anche infezioni che regrediranno spontaneamente senza provocare lesioni, per cui determina l'invio ad approfondimenti di un maggior numero di donne, soprattutto di giovane età, in cui non si riscontra alcuna lesione.

◆ Per capire quale possa essere il migliore utilizzo del test HPV nello screening, è stato quindi necessario condurre diversi studi (Bulkmans 2007, Naucler 2007, Ronco 2006a, Ronco 2006b, Ronco 2007a, Ronco 2007b, Ronco 2007c, Giorgi Rossi 2007, Confortini 2007, Ronco 2008, Ronco 2010, Arbyn 2012, Carozzi 2012, Giorgi Rossi 2012, Carozzi 2013, Gillio Tos 2013), il maggiore dei quali – NTCC (New Technologies for Cervical Cancer screening) Trial – è stato realizzato in Italia. I dati italiani sono stati analizzati insieme a quelli di altri studi europei: i risultati hanno confermato che il test HPV è molto più protettivo del Pap test e hanno permesso di definire il protocollo attualmente in uso (Ronco 2014).

2.4. Quando si usa il test HPV nello screening?

◆ Il test HPV nello screening può essere usato:

- come test di screening primario, al posto del Pap test (vedi paragrafi 2.5 e 2.6, p. 30) (Ronco 2012); il Piano Nazionale della Prevenzione 2014-2018 prevedeva, infatti, che entro il 2018 (poi esteso al 2019) fosse adottato il test HPV al posto del Pap test per le donne dai 30-35 anni su tutto il territorio nazionale;
- come test di triage delle diagnosi citologiche "borderline" (ASC-US): il test in questo caso serve per individuare, fra le donne che hanno un Pap test con lievi alterazioni, quelle che devono effettuare una colposcopia (GISCi 2012);
- come test di follow-up delle donne che hanno effettuato un trattamento per lesioni pretumorali della cervice uterina: il test in questo caso serve come indicatore di rischio di recidiva (GISCi 2012);
- come test di triage delle LSIL nelle donne oltre i 35 anni, specialmente se il valore predittivo positivo di tale categoria è basso: il test in questo caso serve per individuare, fra le donne che hanno una diagnosi citologica di LSIL, quelle che devono effettuare una colposcopia;
- come test di follow-up di donne con HPV e/o Pap test positivo e approfondimenti di secondo livello negativo per lesioni di alto grado (GISCi 2012).

◆ Si sta però assistendo, soprattutto nel settore privato, a una pressione crescente verso l'utilizzo del test anche in contesti in cui non è ancora stato dimostrato che comporti vantaggi aggiuntivi. Tale pressione non è priva di conseguenze. In particolare, se non vengono seguiti protocolli validati, per le donne con test HPV positivo esiste un rischio di sovradiagnosi e sovratrattamento conseguenti all'identificazione di lesioni con un'elevata probabilità di regressione. Questo rischio è particolarmente rilevante nelle donne più giovani.

2.5. Quali sono gli elementi essenziali di uno screening organizzato con HPV come test primario?

◆ In base alle indicazioni del documento di *Health Technology Assessment* (HTA) del 2012 (Ronco 2012), recepito dal Ministero della Salute (PNP 2014-2018), gli elementi essenziali di uno screening organizzato di popolazione con HPV come test primario sono (Rapporto MIDDIR 2016):

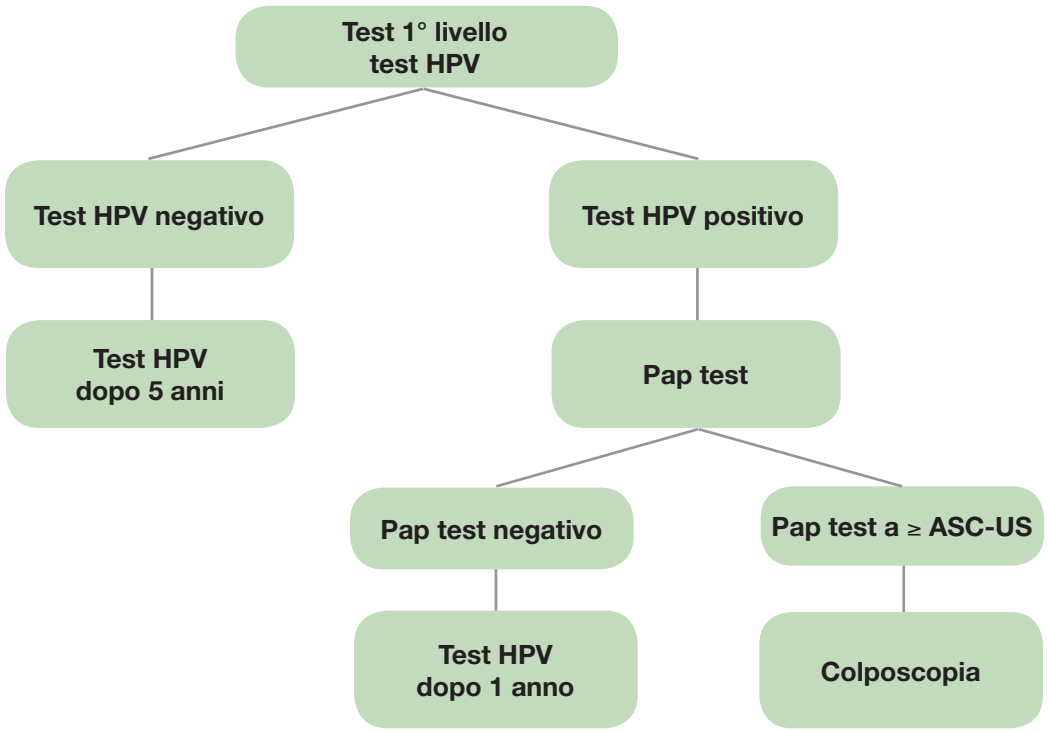
- lo screening con HPV non deve iniziare prima dei 30 anni;
- le donne positive al test HPV non devono essere inviate direttamente in colposcopia, ma è necessario utilizzare sistemi di triage per distinguere le donne che necessitano di approfondimenti immediati da quelle che richiedono solo un follow-up ravvicinato;
- il metodo di triage attualmente raccomandabile è la citologia: vengono inviate in colposcopia le donne che hanno sia un test HPV positivo sia un Pap test positivo;
- dopo un test HPV primario negativo, l'intervallo di screening deve essere di almeno 5 anni;
- i test per il DNA di HPV oncogeni utilizzati devono essere riproducibili e validati quanto a sensibilità e specificità clinica per lesioni di alto grado, secondo ciò che è riportato nelle Linee guida europee e come riportato nel documento GISCi *Test HPV Validati per lo screening del carcinoma della cervice uterina*.

2.6. Nello screening con HPV come test primario, che cosa succede se il test HPV è positivo?

◆ Se il test HPV è positivo, viene letta anche la citologia, cioè il Pap test.

- Se il Pap test risulta anormale, la donna viene inviata immediatamente in colposcopia.
- Se il Pap test risulta inadeguato, in alcuni protocolli locali la donna viene inviata a ripetere il Pap test, in altri la donna viene inviata immediatamente in colposcopia con ripetizione contestuale del Pap test.
- Se il Pap test è negativo, la donna viene invitata a eseguire un nuovo test HPV dopo un anno.
- Se il test HPV ripetuto dopo un anno è ancora positivo, la donna sarà inviata in colposcopia, indipendentemente dal risultato del Pap test.
- Se la colposcopia è negativa per lesioni CIN2+ (cioè CIN2 o lesioni più gravi), la donna effettuerà i controlli successivi secondo il protocollo clinico previsto dal programma di screening.
- Se la colposcopia è positiva per lesioni CIN2+, la donna sarà inviata a trattamento secondo il protocollo clinico previsto dal programma di screening.

Figura 1. **Protocollo dello screening organizzato con test HPV come test primario.**



2.7. Perché nello screening con HPV come test primario l'intervallo di screening deve essere di almeno di 5 anni?

- L'intervallo di screening deve essere di almeno 5 anni, perché ci sono prove che il rischio di CIN di alto grado che una donna ha fino a 5 anni dopo un test HPV negativo è inferiore al rischio di CIN di alto grado che una donna ha fino a 3 anni dopo un Pap test negativo. Inoltre, effettuare il test a intervalli ravvicinati aumenta la probabilità di trovare infezioni recenti e reversibili e lesioni CIN regressive.

2.8. Perché lo screening con HPV come test primario non deve iniziare prima dei 30 anni?

◆ Il test HPV non va effettuato prima dei 30 anni, perché ci sono prove che al di sotto di questa età lo screening con HPV come test primario può portare alla sovradiagnosi di CIN2+, che spesso regrediscono spontaneamente e il cui eventuale trattamento potrebbe essere inutile (rischio di sovratrattamento). Qualche sovradiagnosi è possibile anche tra 30 e 34 anni. Al di sotto dei 30 anni, si raccomanda lo screening citologico, cioè con il Pap test. Però adesso il protocollo sta cambiando, perché stanno arrivando allo screening le ragazze vaccinate contro HPV grazie alle campagne di vaccinazione alle dodicenni (vedi sezione 5, pp 49-66). Si considerano vaccinate le ragazze che hanno ricevuto due dosi di vaccino prima del compimento del 15° anno di età. Queste ragazze saranno invitate a fare il loro primo test di screening (test HPV) a 30 anni anziché a 25. Ciò perché la ricerca scientifica ha dimostrato che questo gruppo di donne ha un bassissimo rischio di sviluppare un tumore del collo dell'utero prima dei 30 anni. Infatti, le rare lesioni pretumorali rilevanti per la salute che si possono riscontrare regrediscono spontaneamente o progrediscono molto lentamente, dando il tempo di individuarle e trattarle anche iniziando lo screening a 30 anni. Il cambiamento del protocollo di screening nelle ragazze vaccinate rientra nelle linee strategiche del Piano di Prevenzione 2020-2025.

2.9. Perché nello screening con HPV come test primario non viene sempre letto anche il Pap test?

◆ Non esistono prove che il doppio test (cioè Pap test e HPV test) sia più protettivo del solo test HPV come test primario: il doppio test, infatti, determina un sostanziale aumento del numero di donne inviate in colposcopia e un minor valore predittivo per CIN2+ (cioè una minore probabilità di individuare lesioni di alto grado), mentre comporta un incremento della sensibilità non rilevante. Per questo motivo, nel caso si utilizzi il test HPV come test primario, si raccomanda di non aggiungere in parallelo la citologia.

2.10. Come si fa il prelievo per il test HPV nello screening con HPV come test primario?

◆ Per fare il test HPV (vedi paragrafo 2.1, p. 29) è necessario prelevare un campione di cellule dalla cervice uterina, in maniera simile a quanto si fa per il Pap test. Il materiale prelevato è poi immerso in un liquido di conservazione contenuto in un apposito barattolo (indicazioni al prelievo: GISCi 2016).

◆ L'indicazione a inviare in colposcopia solo le donne con test HPV positivo e Pap test positivo implica che, per evitare di far ritornare la donna, il prelievo per entrambi i test deve essere effettuato nella stessa seduta. Attualmente, a questa esigenza si può rispondere con due strategie:

- un doppio prelievo, uno per un Pap test "convenzionale" (cioè un Pap test in cui il materiale prelevato viene strisciato su un vetrino) e un altro per il test HPV. In questo caso, deve essere effettuato per primo il prelievo per il Pap test, utilizzando il *citobrush* e la spatola di Ayre. Subito dopo si esegue il prelievo per il test HPV, utilizzando l'apposito set di prelievo;
- un prelievo unico per la citologia in fase liquida, che permette sia l'effettuazione del test HPV sia l'allestimento di un vetrino in strato sottile (*liquid based cytology*, LBC). Le cellule cervicali, prelevate con appositi strumenti, vengono immerse in un liquido di conservazione contenuto in un barattolo. Un'aliquota della sospensione cellulare viene utilizzata per l'esecuzione del test HPV. In caso di risultato positivo, la fase successiva prevede

l'allestimento del Pap test mediante l'utilizzo di una macchina che consente l'adesione delle cellule su un vetrino attraverso un processo di filtrazione o di sedimentazione. In entrambi i casi, la citologia viene allestita e/o colorata solo se il test HPV risulta positivo.

2.11. Che cos'è il *self sampling*?

◆ Il *self sampling*, in italiano "autoprelievo", consente alla donna di effettuare il prelievo di cellule per il test HPV al proprio domicilio e di inviarlo al laboratorio, generalmente per posta. Questa modalità di prelievo ha l'obiettivo di superare possibili difficoltà nell'accesso agli ambulatori di prelievo dello screening (ostacolato, per esempio, dalla mancanza di tempo, dal pudore o da motivazioni religiose). Per questo motivo, le Linee guida europee (E*uropean Guidelines*) e il manuale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) sui metodi HPV indicano i dispositivi di autoprelievo come un valido mezzo per aumentare l'adesione allo screening delle donne che non rispondono all'invito per il prelievo tradizionale. Alle stesse conclusioni arriva una metanalisi sull'accuratezza del test HPV effettuata mediante *self sampling* (Arbyn 2014). Per la ricerca dell'HPV in cellule raccolte mediante l'autoprelievo devono essere utilizzati gli stessi test clinicamente validati per lo screening. L'autoprelievo è stato già proposto in vari Paesi europei (Lam 2018) e in Paesi in via di sviluppo. In Italia, è stato proposto nell'ambito di progetti di ricerca a migliaia di donne residenti in Toscana, Veneto, Abruzzo e Lazio (Giorgi Rossi 2011, Giorgi Rossi 2015, Del Mistro 2017) e nell'ambito di un progetto pilota alle donne residenti in Umbria e in Toscana. Attualmente, l'autoprelievo è utilizzato in alcuni programmi di screening (per esempio, in alcuni programmi del Veneto e dell'Emilia-Romagna). Esistono in commercio diversi sistemi di autoprelievo che differiscono per il mezzo di trasporto (liquido o secco), per la forma del dispositivo, per la modalità di prelievo (lavaggio, spazzola o tampone). Il *self sampling* non può essere utilizzato per effettusre il Pap test, per cui, in caso di test HPV positivo, la donna viene invitata a fare il Pap test di triage o direttamente la colposcopia, nel corso della quale viene effettuato anche il prelievo per il Pap test.

2.12. In caso di sospetta vaginite, si può fare il Pap test?

◆ No, è sconsigliabile. C'è infatti un effetto oscurante sia da parte della flora batterica/fungina sia da parte delle cellule della flogosi, che tendono a coprire le cellule epiteliali della cervice.

◆ Inoltre, in tali circostanze spesso vengono strisciate sul vetrino solo le cellule dell'epitelio di rivestimento del collo presenti nell'essudato. Queste cellule sono desquamate dal collo prima del prelievo. Quindi sono già degenerate e risultano di difficile interpretazione.

◆ L'effetto di oscuramento è minore nel caso in cui l'allestimento del Pap test venga effettuato con la metodica "su strato sottile" (indicazioni al prelievo: GISCi 2016).

2.13. In caso di sospetta vaginite, si può fare il test HPV?

◆ Sì, nel caso si faccia solo il test HPV.

◆ No, nel caso si faccia un test HPV di screening, poiché in caso di positività viene letto anche il Pap test (vedi paragrafo 2.6, p. 30).

◆ No, nel caso si faccia un co-testing (Pap test + test HPV).

2.14. Striscio o Pap test sono la stessa cosa?

◆ In alcune Regioni italiane i due termini vengono usati come sinonimi. Anzi, la parola "striscio" serve in alcuni casi a far capire alla donna che cosa è il Pap test che le viene proposto.

◆ In altre Regioni, per striscio si intende una metodica di prelievo usata per l'esame batteriologico.

AGGIORNAMENTO: GIUGNO 2022

2.15. Il test HPV può essere effettuato nelle donne in gravidanza?

◆ Il prelievo nelle donne in gravidanza può essere effettuato sia nel caso di allestimento in fase liquida sia nel caso di allestimento tradizionale, utilizzando i dispositivi per i quali non è prevista la limitazione d'uso in gravidanza (indicazioni al prelievo: GISCi 2016).

2.16. Il test HPV può essere effettuato nelle donne vergini?

◆ Il test può essere effettuato nelle donne vergini, ma è bene spiegare alle donne che il rischio di tumore del collo uterino nelle donne vergini è molto basso e lasciar decidere alla donna stessa se desidera effettuare il prelievo.

◆ Se la donna, opportunamente informata, desidera comunque sottoporsi al test, il test HPV può essere effettuato con le normali modalità, utilizzando lo strumento più adeguato alle condizioni anatomiche della donna (indicazioni al prelievo: GISCi 2016).

BIBLIOGRAFIA

- Arbyn M, Ronco G, Anttila A et al. Evidence regarding human Papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. Vaccine 2012; 30 Suppl 5: F88-F99.
- Arbyn M, Verdoodt F, Snijders PJ et al. Accuracy of human Papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis. Lancet Oncol 2014; 15(2): 172-183.
- Bouvard V, Baan R, Straif K et al. A review of human carcinogens – Part B: biological agents. Lancet Oncol 2009; 10(4): 321-322.
- Bulkmans NWJ, Berkhof J, Rozendaal L et al. Human Papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. Lancet 2007; 370(9601): 1764-1772.
- Carozzi F, Gillio-Tos A, Confortini M et al; NTCC working group. Risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia during follow-up in HPV-positive women according to baseline p16-INK4A results: a prospective analysis of a nested substudy of the NTCC randomised controlled trial. Lancet Oncol 2013; 14(2): 168-176.
- Carozzi F, Ronco G, Gillio-Tos A et al; New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) Working Group. Concurrent infections with multiple human Papillomavirus (HPV) types in the New Technologies for Cervical Cancer (NTCC) screening study. Eur J Cancer 2012; 48(11): 1633-1637.
- Confortini M, Bondi A, Cariaggi MP et al. Interlaboratory reproducibility of liquid-based equivocal cervical cytology within a randomized controlled trial framework. Diagn Cytopathol 2007; 35(9): 541-544.
- Del Mistro A, Frayle H, Ferro A, Fantin G, Altobelli E, Giorgi Rossi P. Efficacy of self-sampling in promoting participation to cervical cancer screening also in subsequent round. Prev Med Rep 2017; 5: 166-168.

AGGIORNAMENTO: GIUGNO 2022

- European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition: supplement. **http://bookshop.europa.eu/en/european-guidelines-for-quality-assurance-in-cervical-cancerscreening-pbEW0115451/?AllPersonalAuthorNames=true**
- Gillio-Tos A, De Marco L, Carozzi FM et al; New Technologies for Cervical Cancer Screening Working Group. Clinical impact of the analytical specificity of the hybrid capture 2 test: data from the New Technologies for Cervical Cancer (NTCC) study. J Clin Microbiol 2013; 51(9): 2901-2907.
- Giorgi Rossi P, Carozzi F, Collina G et al; NTCC Working Group. HPV testing is an efficient management choice for women with inadequate liquid-based cytology in cervical cancer screening. Am J Clin Pathol 2012; 138(1): 65-71.
- Giorgi Rossi P, Fortunato C, Barbarino P et al. Self-sampling to increase participation in cervical cancer screening: an RCT comparing home mailing, distribution in pharmacies, and recall letter. Br J Cancer 2015; 112(4): 667-675
- Giorgi Rossi P, Marsili LM, Camilloni L et al. The effect of self-sampled HPV testing on participation to cervical cancer screening in Italy: a randomised controlled trial (ISRCTN96071600). Br J Cancer 2011; 104(2): 248-254.
- Giorgi Rossi P, Segnan N, Zappa M et al. The impact of new technologies in cervical cancer screening: results of the recruitment phase of a large randomised controlled trial from a public health perspective. Int J Cancer 2007; 121(12): 2729-2734.
- Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma (GISCi). Indicazioni per il prelievo nello screening del carcinoma cervicale. Aggiornamento settembre 2016. **https://gisci.it/documenti/documenti_gisci/PRELIEVO2016.pdf** (ultimo accesso: 28.05.2022).
- GISCi. La citologia di triage nei programmi di screening con HPV come test primario: indicazioni per l'implementazione delle linee guida europee 2015. **https://gisci.it/documenti/documenti_gisci/LA_CITOLOGIA_DI_TRIAGE_NEI_PROGRAMMI_DI_SCREENING-2020.pdf** (ultimo accesso: 29.12.2021).
- GISCi. Raccomandazioni sul test HR-HPV come test di screening primario. 2017. **https://gisci.it/documenti/documenti_gisci/Raccomandazioni_test_hr-hpv_2017.pdf** (ultimo accesso: 11.03.2022).
- GISCi. Utilizzo del test HPV-HR nel triage delle ASC-US, delle L-SIL in donne con più di 35 anni, nel follow-up delle donne con citologia ASC-US+ dopo un approfondimento di secondo livello negativo per CIN2+ e nel follow-up dopo un trattamento delle lesioni CIN2-3. Aggiornamento 2018. **https://gisci.it/documenti/documenti_gisci/Utilizzo_test_HPV-HR_2018_def2.pdf** (ultimo accesso: 29.12.2021).
- GISCi. Test HPV validati per lo screening del carcinoma della cervice uterina. Rapporto n. 7. 10 giugno 2022. **https://www.gisci.it/documenti-gisci** (ultimo accesso: 22.06.2022)
- Lam JUH, Elfström KM, Ejegod DM et al. High-grade cervical intraepithelial neoplasia in human Papillomavirus self-sampling of screening non-attenders. Br J Cancer 2018; 118(1): 138-144.
- Naucler P, Ryd W, Törnberg S et al. Human Papillomavirus and Papanicolau tests to screen for cervical cancer. N Engl J Med 2007; 357(16): 1589-1597.
- Rapporto Middir. L'implementazione del DNA-HPV come test primario nei programmi italiani di screening del cervicocarcinoma. Indicazioni dai risultati del Progetto MIDDIR.

https://www.gisci.it/documenti/altri_documenti/report-middirHPV-aprile2016.pdf (ultimo accesso: 29.12.2021)

- Ronco G, Biggeri A, Confortini M et al. Health technology assessment report: HPV DNA based primary screening for cervical cancer precursors. Epidemiol Prev 2012; 36(3-4) Suppl 1: e1-e72.
- Ronco G, Brezzi S, Carozzi F et al. The new technologies for Cervical Cancer Screening randomised controlled trial. An overview of results during the first phase of recruitment. Gynecol Oncol 2007a; 107(1) Suppl 1: S230-S232.
- Ronco G, Cuzick J, Pierotti P et al. Accuracy of liquid based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical cancer screening: randomised controlled trial. BMJ 2007b; 335(7609): 28.
- Ronco G, Cuzick J, Segnan N et al. HPV triage for low grade (L-SIL) cytology is appropriate for women over 35 in mass cervical cancer screening using liquid based cytology. Eur J Cancer 2007c; 43(3): 476-480.
- Ronco G, Dillner J, Elfström KM et al; International HPV screening working group. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomized controlled trials. Lancet 2014; 383(9916): 524-532.
- Ronco G, Giorgi Rossi P, Carozzi F et al. Human Papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment for a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2006a; 7(7): 547-555.
- Ronco G, Giorgi Rossi P, Carozzi F et al; New technologies for cervical cancer screening (NTCC) working group. Efficacy of Human Papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2010; 11(3): 249-257.
- Ronco G, Segnan N, Giorgi Rossi P et al. Human Papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial. J Natl Cancer Inst 2006b; 98(11): 765-774.
- Ronco G, Giorgi Rossi P, Carozzi F et al. Results at recruitment from a randomised controlled trial comparing Human Papillomavirus testing alone with conventional cytology as the primary cervical cancer screening test. J Natl Cancer Inst 2008; 100(7): 492-501.
- World Health Organization. Comprehensive Cervical Cancer Control: a guide to essential practice. Second Edition. Geneva, WHO, 2014.

NOTE

AGGIORNAMENTO:
GIUGNO
2022

AGGIORNAMENTO: GIUGNO 2022

AGGIORNAMENTO: GIUGNO 2022

COMMENTI ALLA SEZIONE 3 «COME SI TRASMETTE L'INFEZIONE DA HPV?»

3.1. Come si trasmette l'infezione da HPV?

◆ Sia nell'uomo sia nella donna l'infezione si trasmette per via sessuale, tra uomini e donne e fra partner dello stesso sesso, anche in assenza di penetrazione. La trasmissione, infatti, può avvenire anche per contatto pelle-pelle o pelle-mucosa genitale od orale, e questo spiega la non completa efficacia del preservativo nel prevenire l'infezione da HPV.

◆ Il rischio di contrarre l'infezione è correlato al numero di partner e all'età di inizio dell'attività sessuale. Nelle popolazioni a prevalente monogamia femminile, il rischio di carcinoma della cervice è direttamente correlato al numero di partner che il proprio compagno ha nel corso della vita.

◆ Cofattori che aumentano il rischio di carcinoma della cervice in donne HPV positive sono l'uso prolungato di contraccettivi orali, un alto numero di figli, il fumo e l'infezione da HIV.

3.2. Il preservativo protegge dall'infezione?

◆ L'uso del preservativo riduce, ma non elimina, il rischio di trasmissione al partner. Probabilmente questo avviene perché il virus HPV può trovarsi anche sulla cute non protetta dal preservativo e sulle mucose genitali e orali.

◆ Non è possibile impedire la trasmissione del virus all'interno di una coppia stabile in cui i rapporti sono reiterati. Il preservativo, invece, è utile nei rapporti occasionali, dove, oltre a ridurre la probabilità di trasmissione dell'HPV, protegge in modo molto efficace dalle altre infezioni sessualmente trasmissibili.

◆ Il preservativo protegge anche dalle altre malattie a trasmissione sessuale. È importante informare sempre le utenti su questo aspetto, sottolineando che per la prevenzione di tali malattie il preservativo deve essere usato fin dalle prime fasi del rapporto.

3.3. Esistono altre vie di trasmissione?

◆ Non si possono escludere vie indirette di infezione, dato che il virus è stato trovato anche nella bocca e sotto le unghie. La trasmissione durante i rapporti sessuali è ben documentata anche in assenza di penetrazione. Si ritiene che una trasmissione esclusivamente non sessuale dell'HPV – anche se è stata documentata in alcuni casi – abbia una rilevanza marginale. In letteratura non sono riportate evidenze sulla trasmissione del virus attraverso servizi igienici e asciugamani, mentre è segnalata la presenza del virus sui sex toys di donne HPV positive (Anderson 2014).

◆ Non è stata documentata una trasmissione ematica o tramite latte materno, mentre è possibile una trasmissione attraverso lo sperma.

3.4. Le donne che hanno rapporti sessuali con altre donne e le donne bisessuali possono prendere l'infezione da HPV?

◆ Sì, alcuni studi condotti su donne che avevano rapporti sessuali con altre donne e con donne bisessuali hanno trovato che fra il 3% e il 30% di loro avevano un test HPV positivo.

◆ Quindi l'infezione da HPV si può prendere anche attraverso rapporti sessuali tra donne, sebbene il rischio di contrarla attraverso rapporti sessuali con uomini sia probabilmente maggiore.

3.5. Come mai anche le donne che non hanno rapporti sessuali con uomini possono avere l'infezione da HPV?

◆ Si pensa che questo sia dovuto al fatto che l'infezione si può trasmettere anche attraverso un contatto con la pelle o con le mucose genitali e orali.

◆ Inoltre, si è visto che molte donne che hanno rapporti sessuali con altre donne, o le loro compagne, in passato hanno avuto rapporti sessuali con uomini.

3.6. Le donne che hanno rapporti sessuali con altre donne devono fare lo screening?

◆ Sì, è importante che le donne che hanno rapporti sessuali con altre donne facciano lo screening. Anche tra di loro, infatti, sono stati osservati casi di lesioni o tumori del collo dell'utero.

3.7. Dove si possono trovare altre informazioni su questo argomento?

◆ Guida: Screening cervicale per donne lesbiche e bisessuali disponibile all'indirizzo: **https://www.gov.uk/government/publications/cervical-screening-lesbian-and-bisexual-women/cervical-screening-for-lesbian-and-bisexual-women**

3.8. Solo le donne hanno questo virus a livello genitale?

◆ Il virus può interessare sia l'apparato genitale femminile sia quello maschile.

◆ I dati di prevalenza dell'infezione cervicale da HPV nelle donne dimostrano che il picco di infezione si verifica in età giovane, all'inizio dell'attività sessuale. La prevalenza globale dell'infezione da HPV è stimata attorno all'11%-12% nelle donne con citologia cervicale normale, con differenze estremamente significative nei diversi Paesi. Talora si osserva un secondo picco intorno ai 45 anni.

◆ Nei maschi si evidenzia una prevalenza complessiva dell'infezione del 65% circa, che rimane costante nel corso della vita.

◆ Le informazioni disponibili sulla storia naturale delle infezioni da HPV negli uomini sono minori rispetto alle donne.

3.9. Se la donna risulta positiva per il virus HPV, il partner deve fare qualche controllo?

◆ Non è utile far fare dei controlli al partner per più motivi:

- trovare un test HPV positivo non porta a indicazioni utili per la salute del maschio; infatti, l'unica patologia neoplastica di rilievo dell'apparato genitale maschile indotta dal virus HPV è il tumore del pene, patologia molto rara nei Paesi industrializzati per la quale non esiste né un test di screening né esami né protocolli di follow-up;
- non esistono esami validati per determinare la prevalenza dell'HPV negli uomini. Inoltre, il prelievo è complesso in quanto deve essere effettuato con più modalità (esame dello sperma, scraping balano-prepuziale eccetera);
- in generale, i dati sulla concordanza dei genotipi tra partner sono ancora scarsi e contraddittori. Inoltre, va tenuto presente che i test HPV usati per lo screening dei tumori del collo dell'utero non identificano tutti i tipi di HPV, ma solo quelli di interesse per il rischio oncogeno. Un test HPV positivo per tipi ad alto rischio non esclude, infatti, la presenza di un'infezione da HPV a basso rischio oncogeno, che può causare patologie infettive genitali.

◆ È da sottolineare che l'analisi di entrambi i partner è poco informativa, anche perché:

- potremmo trovare un test HPV negativo nel maschio, ma questo non significa che l'infezione non ci sia stata; l'infezione, infatti, potrebbe essere avvenuta nel passato ed essere già regredita;
- potremmo trovare un test HPV positivo, ma la diagnosi di infezione HPV a livello dell'apparato genitale non ha valore clinico nel maschio;
- trovare un test HPV positivo non è utile a fornire indicazioni alla coppia, perché non abbiamo strumenti efficaci per impedire la trasmissione del virus (vedi paragrafo 3.2, p. 39);
- bisogna, invece, tener conto del fatto che fare il test al partner potrebbe costituire la base per un conflitto di coppia.

◆ In generale, quindi, non sembra utile sottoporre il partner al test per l'HPV. Se la persona insiste per fare il test, è essenziale che questo sia accompagnato da un'adeguata informazione.
◆ Invece, in caso di condilomatosi florida è consigliabile il controllo clinico del partner da parte del medico, da un dermatologo o presso un centro specializzato in malattie sessualmente trasmissibili.

3.10. È necessario cambiare le proprie abitudini sessuali?

◆ Il fatto di avere un'infezione da HPV non deve portare a un cambiamento delle abitudini sessuali, al di là delle raccomandazioni usuali riguardanti la prevenzione di nuove infezioni sessualmente trasmissibili. L'infezione HPV è infatti molto comune, la trasmissione al proprio compagno o compagna può sfuggire a ognuna delle misure che potremmo mettere in atto (vedi paragrafo 3.2, p. 39) e, infine, non provoca alcuna conseguenza nella maggioranza dei casi.

3.11. È necessario modificare il proprio stile di vita?

◆ Un grande studio prospettico conferma che il fumo di tabacco è un importante fattore di rischio per CIN/CIS e per il tumore del collo dell'utero; quindi, è importante consigliare di smettere di fumare (Roura 2014).

3.12. L'infezione da HPV è più comune nelle donne che utilizzano i contraccettivi orali?

◆ Gli studi che valutano l'associazione tra positività all'HPV e utilizzo di contraccettivi orali (CO) sono limitati ed eterogenei. Probabilmente, l'associazione tra infezione da HPV e utilizzo dei CO è di tipo indiretto: gli ormoni contenuti nei CO sembrano aumentare la suscettibilità delle cellule cervicali all'infezione da HPV e influenzare la loro capacità di eliminare l'infezione. Però uno studio che ha analizzato la relazione fra CO, prevalenza di infezione da HPV e progressione a lesioni precancerose e a carcinoma invasivo ha dimostrato che l'utilizzo dei CO non è il reale fattore di rischio, ma solo espressione del comportamento sessuale, vera causa di maggior rischio di infezione e di progressione di malattia (IARC 2007, Syrjanen 2006).

3.13. Come mai nella stessa persona a volte il test può risultare prima positivo, poi negativo e infine di nuovo positivo?

◆ Può essere che l'infezione si sia veramente risolta e che sia stata poi seguita da una reinfezione. Infatti, l'infezione naturale non sempre dà una protezione completa contro le nuove infezioni dallo stesso tipo di virus e non dà quasi nessuna protezione verso infezioni da altri tipi di HPV.
◆ Oppure possiamo ipotizzare un abbassamento della carica virale tale da essere inferiore al limite di sensibilità del test (che pertanto risulterà negativo) e poi un nuovo innalzamento. Non ci sono dati sulla frequenza delle infezioni latenti e la riattivazione è probabilmente dovuta a un calo delle difese immunitarie.
◆ Inoltre, se una donna fa un test HPV fuori dallo screening, questo potrebbe risultare positivo perché è stato utilizzato un test che riconosce tipi di HPV non associati a lesioni preneopastiche e neoplastiche (cosiddetti tipi a basso rischio) o anche minime quote di copie virali che possono comunque essere presenti, ma senza comportare per la donna un aumentato rischio di avere una lesione. Al contrario, i test utilizzati nello screening sono validati per essere predittivi di una lesione cervicale e non per rilevare poche copie.

AGGIORNAMENTO: GIUGNO 2022

BIBLIOGRAFIA

- Anderson TA, Schick V, Herbenick D, Dodge B, Fortenberry JD. A study of human Papillomavirus on vaginally inserted sex toys, before and after cleaning, among women who have sex with women and men. Sex Transm Infect 2014; 90(7): 529-531.
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Combined estrogen-progestogen contraceptives and combined estrogen-progestogen menopausal therapy. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 2007; 91: 74-84.
- UK Government. Guidance: Cervical screening for lesbian and bisexual women. **https://www.gov.uk/government/publications/cervical-screening-lesbian-and-bisexual-women/cervical-screening-for-lesbian-and-bisexual-women** (ultimo accesso: 29.12.2021).
- Roura E, Castellsagué X, Pawlita M et al. Smoking as a major risk factor for cervical cancer and pre-cancer: results from the EPIC cohort. Int J Cancer 2014; 135(2): 453-466.
- Syrjanen K, Shabalova I, Petrovichev N et al. Oral contraceptives are not an indipendent risk factor for cervical intraepithelial neoplasia or high-risk human Papillomavirus infections. Anticancer Res 2006; 26(6C): 4729-4740.

NOTE

AGGIORNAMENTO:
GIUGNO
2022

AGGIORNAMENTO: GIUGNO 2022

AGGIORNAMENTO: GIUGNO 2022

COMMENTI ALLA SEZIONE 4 «COME SI CURA L'INFEZIONE DA HPV?»

4.1. Come si cura l'infezione da HPV?

◆ Allo stato attuale non esiste una cura per l'infezione virale. Le sperimentazioni relative ai vaccini terapeutici sono ancora in corso.

◆ Al momento, l'unica cura possibile è il trattamento ambulatoriale delle lesioni di alto grado provocate dal virus e il trattamento chirurgico del cancro invasivo.

4.2. Si devono trattare tutte le lesioni provocate dall'HPV?

◆ Attualmente l'indicazione è quella di trattare solo le lesioni preinvasive CIN2 e CIN3.

◆ Considerata l'alta percentuale di regressione delle lesioni CIN1, queste devono essere seguite con un follow-up ravvicinato e trattate solo se persistono nel tempo o se mostrano una progressione.

4.3. Come si trattano le lesioni?

◆ Si preferiscono le terapie ablative o escissionali che consentono l'asportazione del tessuto con successivo esame istologico del frammento di tessuto asportato. Questo è importante, perché consente il riconoscimento di lesioni microinvasive non individuate con la biopsia.

◆ Generalmente, le lesioni vengono asportate con un trattamento ambulatoriale e in anestesia locale (LEEP e cono laser). Solo raramente viene effettuata l'asportazione chirurgica con anestesia generale (cono chirurgico). In questo caso, infatti, le complicanze per la donna sono maggiori e non pare ci sia un numero minore di recidive.

◆ Nel caso di diagnosi di carcinoma invasivo, le pazienti saranno prese in carico dai centri di riferimento specifici con le modalità indicate dai protocolli diagnostico-terapeutici regionali/aziendali.

4.4. Dopo il trattamento, la vita sessuale è come quella di prima?

◆ Il trattamento non ha conseguenze sulla vita sessuale.

4.5. La donna può ancora rimanere incinta? In caso di gravidanza, ci sono problemi?

◆ Nella stragrande maggioranza dei casi, il trattamento non comporta problemi neanche per le gravidanze successive. In una bassa percentuale delle donne trattate si possono verificare complicanze nelle gravidanze successive, soprattutto in quelle che hanno avuto più trattamenti e che potrebbero necessitare di cerchiaggio per proseguire la gravidanza. Le complicanze, infatti, si riferiscono principalmente a un accorciamento della cervice uterina, con conseguente minaccia di parto prematuro o rottura precoce delle membrane amniotiche.

◆ È importante sapere che le tecniche chirurgiche usate attualmente (chiamate tecniche di escissione con ansa diatermica – LEEP*) sono meno invasive delle tecniche chirurgiche tradizionali di conizzazione con bisturi (Arbyn 2008) e, come risulta dalla letteratura (Castanon 2012), comportano un aumento molto modesto dei rischi in una gravidanza successiva, a meno che non sia stato necessario ripetere più volte i trattamenti o non sia stata effettuata una conizzazione estesa sia in altezza sia larghezza. Infatti, da molti studi (Noehr 2009a, Acharya 2005, Sadler 2004, Kalliala 2012, Noehr 2009b, Simoens 2012) emerge che c'è una correlazione fra la quantità di tessuto asportato e il rischio di parto prematuro, ed è stata registrata una diminuzione degli effetti avversi con il miglioramento delle tecniche chirurgiche (He 2022). Va ricordato che, in molti casi, la LEEP consente di ritagliare escissioni di entità minore di un intervento di "conizzazione" vero e proprio. Sembra possibile, infatti, che la rimozione o la distruzione di molto tessuto possa causare un'inefficace continenza della

cervice uterina, con un aumentato rischio di parto pretermine e quindi di partorire bambini di basso peso alla nascita. Comunque, un eventuale parto pretermine può essere gestito con un'adeguata assistenza ostetrica durante la gravidanza e un'attenta assistenza neonatologica alla nascita. Dunque, nell'anamnesi ostetrica è opportuno indagare sempre se la donna abbia effettuato trattamenti al collo dell'utero.

◆ In ogni caso, i ginecologi che effettuano i trattamenti nell'ambito dei programmi di screening sono formati per impiegare la tecnica meno invasiva possibile, nel rispetto della gravità e topografia della lesione. Al fine di ridurre il rischio di conseguenze ostetriche negative, soprattutto nelle giovani donne, andranno identificate bene le sedi delle lesioni da trattare. A volte, per ridurre la perdita di tessuto, possono essere utilizzate tecniche combinate, escissionali e distruttive. In una review (Kyrgiou 2016) è riportato un rischio leggermente superiore di parto pretermine rispetto alla popolazione generale anche in donne con CIN non trattate perché già in gravidanza (5,9% vs 5,6%; rischio relativo: 1,24 IC95% 1,14-1,35).

BIBLIOGRAFIA

- I Acharya G, Kjeldberg I, Hansen SM, Sorheim N, Jacobsen BK, Maltau JM. Pregnancy outcome after loop electrosurgical excision procedure for the management of cervical intraepithelial neoplasia. Arch Gynecol Obstet 2005; 272(2): 109-112.
- Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. BMJ 2008; 337: a1284.
- Castanon A, Brocklehurst P, Evans H et al. for the PaCT Study Group. Risk of preterm birth after treatment for cervical intraepithelial neoplasia among women attending colposcopy in England: retrospective-prospective cohort study. BMJ 2012; 345: e5174.
- Kalliala I, Anttila A, Dyba T, Hakulinen T, Halttunen M, Nieminen P. Pregnancy incidence and outcome among patients with cervical intraepithelial neoplasia: a retrospective cohort study. BJOG 2012; 119(2): 227-235.
- Kim V, Geiger P, Riedel C et al. Cervical conisation and the risk of preterm delivery: a retrospective matched pair analysis of a German cohort. Arch Gynecol Obstet 2015; 291(3): 599-603.
- Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskevaidi M et al. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis. BMJ 2016; 354: i3633.
- He W, Sparén P, Fang F et al. Pregnancy Outcomes in Women with a Prior Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 3 Diagnosis: A nationwide population-based cohort study with sibling comparison design. Ann Intern Med 2022; 175(2): 210-218.
- Noehr B, Jensen A, Frederiksen K, Tabor A, Kjaer SK. Depth of cervical cone removed by loop electrosurgical excision procedure and subsequent risk of sponteaneous preterm delivery. Obstet Gynecol 2009b; 114(6): 1232-1238.
- Noehr B, Jensen A, Frederiksen K, Tabor A, Kjaer SK. Loop electrosurgical excision of the cervix and subsequent risk for spontaneous preterm delivery: a population-based study of singleton deliveries during a 9-year period. Am J Obstet Gynecol 2009a; 201(1): 33.e1-33.e6.

AGGIORNAMENTO: GIUGNO 2022

- Sadler L, Saftlas A, Wang W, Exeter M, Whittaker J, McCowan L. Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and risk of preterm delivery. JAMA 2004; 291(17): 2100-2106.
- Simoens C, Goffin F, Simon P et al. Adverse obstetrical outcomes after treatment of pre-cancerous cervical lesions: a Belgian multicentre study. BJOG 2012; 119(10): 1247-1255.

NOTE

AGGIORNAMENTO: GIUGNO 2022

AGGIORNAMENTO: GIUGNO 2022

COMMENTI ALLA SEZIONE 5 «IL VACCINO CONTRO IL VIRUS HPV»

5.1. Di che tipo di vaccini si tratta?

◆ Si tratta di vaccini costituiti da particelle simil-virali, preparate con proteine sintetiche simili a quelle presenti nell'involucro del virus (capsidi virali); esternamente sono del tutto simili al virus, però non contengono né DNA né RNA né altre proteine virali; sono quindi non infettanti e non oncogeni. I vaccini, infatti, sono ottenuti con la tecnologia DNA-ricombinante, che permette di produrre gli antigeni virali purificati, i quali vanno a costituire le particelle simil-virali (VLP). I vaccini, inoltre, contengono un adiuvante, cioè una sostanza che aumenta la risposta immunitaria.

◆ L'azione del vaccino è preventiva e non terapeutica, e si esplica mediante la produzione di anticorpi neutralizzanti.

◆ Sono attualmente disponibili 3 tipi di vaccino anti HPV:

- il Gardasil® è un vaccino quadrivalente. Protegge dall'infezione dei tipi virali ad alto rischio 16 e 18, responsabili del 70% dei carcinomi della cervice uterina. Protegge, inoltre, dai tipi a basso rischio 6 e 11, responsabili dei condilomi genitali. L'adiuvante è alluminio idrossifosfato solfato amorfo;
- il Cervarix® è un vaccino bivalente, diretto contro i tipi ad alto rischio 16 e 18. L'adiuvante è AS04 (3-O-desacyl-4'-monofosforyl lipide A + alluminio idrossido);
- il vaccino 9-valente (Gardasil 9®) è un'evoluzione del vaccino quadrivalente. In aggiunta ai tipi 16, 18, 6 e 11, protegge anche dall'infezione dei tipi ad alto rischio 31, 33, 45, 52, 58. Si stima che i sette tipi oncogeni causino l'89% delle neoplasie anogenitali correlate ad HPV e l'80% delle lesioni precancerose di alto grado. L'adiuvante è alluminio idrossifosfato solfato amorfo.

5.2. Da quando c'è un vaccino per l'HPV?

◆ Nel settembre 2006, la Commissione europea ha rilasciato alla casa farmaceutica Sanofi Pasteur-MSD l'autorizzazione per l'immissione in commercio del Gardasil® (vaccino Papillomavirus umano), valida in tutta l'Unione europea.

◆ Il 28 febbraio 2007, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha autorizzato la commercializzazione del Gardasil®.

◆ Nel settembre 2007, la Commissione europea ha rilasciato a Glaxo Smith Kline Biologicals l'autorizzazione all'immissione in commercio del Cervarix®, valida in tutta l'Unione europea.

◆ Il 29 ottobre 2007, l'AIFA ha autorizzato la commercializzazione del Cervarix®.

◆ Nel dicembre 2014, la Food and Drug Administration (FDA) e, a giugno 2015, la European Medicines Agency (EMA) hanno approvato il nuovo vaccino 9-valente (Gardasil 9®). Nel febbraio 2017, l'AIFA ne ha autorizzato la commercializzazione.

5.3. Che studi sono stati fatti sui vaccini bivalente e quadrivalente?

◆ Sono stati condotti trial randomizzati che hanno coinvolto circa 20.000 donne per ciascuno dei due vaccini; in particolare, donne tra i 15 e i 25 anni per il vaccino bivalente, tra i 15 e i 26 anni per il vaccino quadrivalente. Gli studi sono stati effettuati confrontando il vaccino con un placebo (Paavonen 2009, Joura 2012, Schiller 2012).

◆ In questi studi sono state valutate la sicurezza, l'immunogenicità (capacità del vaccino di stimolare la produzione di anticorpi specifici nel soggetto vaccinato), l'efficacia clinica dei vaccini (capacità del vaccino di prevenire l'infezione e le lesioni preinvasive di alto grado [CIN2/3] nel gruppo delle vaccinate) e la durata della protezione nel tempo.

◆ In generale, nei trial clinici che stimano l'efficacia clinica dei vaccini vengono misurati e confrontati i casi di infezione/malattia insorti nel gruppo dei vaccinati e nel gruppo dei non vaccinati. Gli studi realizzati prima della commercializzazione dei vaccini contro l'HPV non si sono proposti di esaminare il numero di donne che sviluppavano una lesione neoplastica. Questo, infatti, avrebbe implicato un tempo lunghissimo per la sperimentazione: le donne partecipanti erano giovani, le lesioni impiegano più di 20 anni a progredire e il picco di incidenza del carcinoma cervicale è intorno ai 45 anni. Inoltre, non sarebbe stato etico attendere lo sviluppo di lesioni invasive senza intervenire. Questi studi, per stimare l'efficacia vaccinale, hanno invece esaminato il numero di donne che sviluppavano una lesione preneoplastica (CIN2, CIN3 e AIS).
◆ Per ambedue i vaccini, la valutazione è stata fatta anche per le lesioni preinvasive della vagina e della vulva; per il vaccino quadrivalente, anche per i condilomi genitali (Ali 2013).

5.4. Che cosa ci dicono gli studi relativamente all'immunogenicità dei vaccini bivalente e quadrivalente?

◆ La vaccinazione previene l'infezione mediante l'induzione di anticorpi neutralizzanti che si legano a siti presenti sul capside e impediscono l'infezione della cellula ospite. Si deve comunque tenere presente che, al momento, non è possibile definire un correlato anticorpale per l'efficacia clinica, cioè non conosciamo il titolo anticorpale corrispondente a un livello di protezione certo. Per questo motivo, non è sufficiente verificare l'immunogenicità dei vaccini anti-HPV commercialmente disponibili, ma è fondamentale dimostrarne l'efficacia clinica.
◆ La risposta anticorpale è stata studiata inizialmente nelle donne da 15 ai 25 anni, poi anche in altre fasce di età (25-45 anni e 9-14 anni). Gli studi randomizzati effettuati per l'autorizzazione al commercio hanno utilizzato tre dosi somministrate nell'arco di 6 mesi; successivamente, nel 2015, l'EMA ha autorizzato uno schema a due dosi somministrate con un intervallo di 6 mesi per ragazze e ragazzi <15 anni (WHO position paper Vaccine 2017). Dopo la vaccinazione con tre o due dosi, viene raggiunto un picco anticorpale a seguito della seconda dose di vaccino somministrata a una distanza di 6 mesi dalla prima, poi c'è un parziale declino e dopo 24 mesi si raggiungono valori stabili. Il titolo anticorpale rimane molto più elevato di quello indotto dall'infezione naturale.
◆ Per entrambi i vaccini, è stata dimostrata una persistenza della risposta immunitaria contro i ceppi HPV 16 e HPV 18 per almeno 11 anni (dati a 14 anni disponibili per il vaccino quadrivalente) nelle donne vaccinate con una schedula a tre dosi (Drolet 2019, Porras 2020, Kjaer 2020).
◆ Studi di follow-up volti a monitorare la persistenza della risposta immunitaria in soggetti vaccinati con la schedula a 2 dosi hanno finora dimostrato la persistenza della risposta immunitaria fino a 3 anni (Schurink-van 't Klooster 2018, Bornstein 2021). Un recentissimo studio (Collins-Fairclough 2021) ha dimostrato che l'intervallo fra le due dosi può essere esteso a 12 mesi, mentre dati sull'efficacia di intervalli superiori a 12 mesi non sono disponibili.
◆ Uno studio che ha valutato la persistenza della risposta immunitaria in donne vaccinate a 16-23 anni con vaccino quadrivalente ha osservato un calo della risposta immunitaria contro HPV 18 (presente già 4 anni dopo la vaccinazione) utilizzando un saggio di laboratorio denominato cLIA (competitive Luminex immunoassay). Tale calo non veniva rilevato utilizzando una metodica di laboratorio differente (IgG LIA, Total IgG Luminex immunoassay). Nello specifico, 9 anni dopo la vaccinazione, il 94%, 96%, 99% e 60% delle donne è risultato, rispettivamente, anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 sieropositivo con saggio cLIA, e il 98%, 96%, 100% e 91%, rispettivamente, anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 sieropositivo con

saggio IgG LIA (De Vincenzo 2014, Nygard 2015, Kjaer 2020). Il significato clinico di questo dato non è noto; infatti, gli studi di efficacia hanno mostrato che l'efficacia clinica indotta dal vaccino quadrivalente verso lesioni CIN2+ dovute ai tipi 16 e 18 persiste per tutto il follow-up disponibile al momento, ossia oltre 10 anni di monitoraggio (Nygard 2015, Kjaer 2018, Kjaer 2020).

5.4.1. Quanto dura la protezione del vaccino HPV? Occorrono richiami?

- Poiché i dati fino ad ora disponibili mostrano come entrambi i vaccini siano in grado di conferire una protezione al momento superiore agli 11 anni, a oggi non sono previste dosi di richiamo.
- Per entrambi i vaccini, è stato dimostrato che la somministrazione di una dose addizionale anche dopo anni dall'inizio del ciclo vaccinale induce una rapida e forte risposta anamnestica, con livelli anticorpali superiori a quelli osservati un mese dopo la terza dose (memoria immunitaria).

5.5. Che cosa ci dicono gli studi relativamente all'efficacia clinica dei vaccini bivalente e quadrivalente? Questi vaccini proteggono verso l'infezione HPV e le lesioni correlate ad HPV?

- I dati di efficacia ottenuti prima dell'introduzione in commercio del vaccino derivano dagli studi randomizzati in cui le donne sono state seguite attivamente per 4 anni. La grande maggioranza delle donne giovani arruolate erano naïve per i tipi di HPV compresi nel vaccino (cioè non erano mai venute a contatto in precedenza con i tipi di HPV inclusi nei vaccini) e avevano correttamente ricevuto le tre dosi di vaccino/placebo. Le analisi sono state fatte, oltre che per questo gruppo, anche per la popolazione non naïve, cioè donne che avevano ricevuto meno di tre dosi o avevano evidenza di infezione o alterazioni citologiche al momento dell'arruolamento. Sono stati anche condotti studi su donne adulte (oltre 25 anni) (Munoz 2009, Castellsaguè 2011) e uomini adulti (Giuliano 2011, Kim 2011).

5.5.1. Efficacia in donne giovani (15/16-24/26 anni) su lesioni da tipi di HPV contenuti nei vaccini.

- Nei trial clinici condotti prima della registrazione, i vaccini hanno dimostrato un'efficacia del 100% nel prevenire per almeno 4 anni le lesioni preinvasive di alto grado (CIN2/3) dovute a HPV 16 e 18 nelle donne naïve per i tipi di HPV compresi nel vaccino (cioè che non avevano ancora contratto l'infezione con i tipi 16/18 al momento della vaccinazione). Ciò vuol dire che le donne naïve al momento della vaccinazione non hanno sviluppato lesioni preinvasive di alto grado (CIN2/3) dovute ai tipi contenuti nel vaccino nel periodo (circa 4 anni) in cui sono state monitorate.
- Nelle donne che avevano evidenza di infezione o alterazioni citologiche o non avevano ricevuto tutte le dosi di vaccino, l'efficacia si abbassava al 45%-55%, risultato di una efficacia del 100% nelle donne non infette e una non efficacia contro le infezioni già in atto (Olsson 2009).
- Per entrambi i vaccini, un sottogruppo di queste donne è stato seguito anche dopo la commercializzazione del vaccino. A oggi, dati di efficacia clinica sono disponibili fino ad almeno 11 anni e dimostrano un'elevata efficacia clinica (90%-100%) contro le lesioni preneoplastiche da tipi HPV 16 e 18 nelle donne naïve al momento della vaccinazione (Naud 2014, De Vincenzo 2014, Lehtinen 2017, Kjaer 2018, Porras 2020, Kjaer 2020).
- In donne con infezione in atto, i vaccini non hanno alcun effetto né sulla clearance del virus né sulla progressione dell'infezione a lesione.

◆ Il vaccino sembrerebbe, invece, avere effetto sulle reinfezioni (Hildesheim 2016).

◆ Studi retrospettivi sulle donne che erano state sottoposte a terapia escissionale per lesioni cervicali di alto grado dopo la somministrazione del vaccino (o placebo) hanno indicato un possibile beneficio del vaccino nel ridurre le successive recidive (Kang 2013). I risultati di analisi e studi successivi (Garland 2016, Ghelardi 2018, Pieralli 2018) hanno confermato il beneficio della somministrazione del vaccino HPV post-trattamento escissionale di lesioni di alto grado: a partire dal 2018, alcune Regioni hanno introdotto la vaccinazione nei protocolli post-trattamento e, nel 2020, il GISCi (insieme alle principali associazioni di colposcopia e ginecologia) ha formulato una specifica raccomandazione secondo il metodo GRADE e la linea guida è stata pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida (Raccomandazione: vaccinazione anti-HPV post-trattamento, pubblicata il 21 luglio 2020) ed è accessibile all'indirizzo: **https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2020/07/LLGG-197-GISCi_et_al-vaccino-HPV-20luglio_Racc1.pdf** (ultimo accesso: 29 dicembre 2021)

◆ Per quanto riguarda la prevenzione dei condilomi genitali, il vaccino quadrivalente ha dimostrato un'efficacia di circa il 90% nelle donne che non avevano ancora contratto l'infezione con i tipi 6 e 11.

5.5.2. Efficacia in donne adulte (oltre 25 anni) su lesioni dai tipi di HPV contenuti nei vaccini bivalente e quadrivalente.

◆ Negli studi che hanno coinvolto donne oltre i 25 anni di età, l'incidenza combinata di infezioni persistenti e CIN di diverso grado è stata utilizzata come endpoint primario per misurare l'efficacia. Entrambi i vaccini si sono dimostrati efficaci nelle donne che non avevano evidenza di precedente esposizione ai tipi vaccinali. In questi studi, la riduzione di CIN2/3 non ha raggiunto la significatività statistica, ma i risultati vanno comunque nella direzione di una forte efficacia per queste lesioni anche in questa fascia d'età.

◆ L'efficacia cumulativa in tutte le donne vaccinate (con e senza evidenza di precedente esposizione ai tipi vaccinali) è stata inferiore al 50%, con riduzioni modeste del numero di colposcopie, biopsie e trattamenti escissionali.

5.5.3. Efficacia in donne giovani (15/16-24/26 anni) su lesioni da tipi di HPV non contenuti nei vaccini bivalente e quadrivalente (cross-protezione).

◆ Alcuni studi (Malgon 2015) hanno dimostrato per entrambi i vaccini una risposta anticorpale parziale verso tipi di virus non contenuti nel vaccino, ma geneticamente correlati con i tipi 16 e 18. Tale fenomeno viene chiamato cross-protezione e potrebbe rappresentare una protezione aggiuntiva contro il carcinoma della cervice. Una recente revisione sistematica di studi clinici randomizzati e studi osservazionali post-marketing (Brown 2021) ha evidenziato che la cross-protezione è stata consistentemente osservata solo per HPV 31 e 45, con un'efficacia nella prevenzione di infezione a 6 e 12 mesi maggiore per il tipo 31 (rispettivamente, 65% con il vaccino bivalente e 46% con il vaccino quadrivalente, con 3 dosi); inoltre, le evidenze attualmente disponibili suggeriscono che la cross-protezione cala nel tempo (Brown 2021).

◆ Comunque, anche se la protezione verso il carcinoma è verosimilmente maggiore del 70% (poiché HPV 16 e 18 risultano responsabili di circa il 70% dei tumori della cervice uterina), rimane una parte di tumori dovuta ad altri tipi contro cui il vaccino non può fare nulla. Si stima che la recente introduzione del vaccino 9-valente possa portare a una protezione dal tumore del collo dell'utero di circa il 90% (vedi paragrafo 5.9, p. 54).

AGGIORNAMENTO: GIUGNO 2022

5.5.4. Efficacia in soggetti di sesso maschile.

◆ La vaccinazione anti-HPV nei maschi può avere sia effetti diretti sulle infezioni e lesioni associate a livello ano-genitale ed orofaringeo dei soggetti vaccinati sia effetti indiretti mediante l'aumento dell'immunità di gregge, oltre a garantire equità di genere nell'offerta sanitaria. Gli studi effettuati hanno dimostrato efficacia nella prevenzione dell'infezione ano-genitale e delle lesioni anali intraepiteliali di alto grado, quando la vaccinazione è effettuata in soggetti non ancora esposti all'infezione da HPV (Harder 2018) e aumento dell'immunità di gregge quando la copertura è elevata (Drolet 2019).

5.6. Che cosa ci dicono gli studi relativamente alla sicurezza di questi vaccini?

◆ I trial clinici condotti per ambedue i vaccini hanno mostrato un ottimo profilo di sicurezza dei due prodotti. Tali risultati sono stati confermati anche dagli studi post-marketing, effettuati dopo la commercializzazione del vaccino (per maggiori informazioni, vedi paragrafi 5.20 e 5.21, pp. 59-60).

◆ Per il Gardasil®, gli effetti indesiderati classificati come molto comuni (cioè più di 1 su 10) sono febbre e rossore, dolore e gonfiore nel sito di iniezione. Quelli classificati come comuni (cioè da 1 su 10 a 1 su 100) sono sanguinamento e prurito nel sito di iniezione.

◆ Per il Cervarix®, gli effetti indesiderati classificati come molto comuni (cioè più di 1 su 10) sono dolore, gonfiore e arrossamento nel sito d'iniezione, cefalea, mialgia. Quelli classificati come comuni (cioè da 1 su 10 a 1 su 100) sono sintomi gastrointestinali, prurito, rash cutaneo, orticaria, artralgia, febbre.

5.7. Cosa sappiamo sull'efficacia del vaccino HPV a distanza di 10 anni dalla sua introduzione? Sono diminuite le infezioni e le lesioni da HPV dopo l'introduzione della vaccinazione?

◆ Il vaccino contro l'HPV è distribuito dal 2006, quindi abbiamo già informazioni riguardo all'impatto del vaccino a distanza di molti anni sulla prevalenza dell'infezione virale, sui condilomi genitali e sulle lesioni CIN2/CIN3. L'impatto è stato particolarmente evidente nelle ragazze vaccinate prima dell'esposizione all'HPV e nei Paesi con elevata adesione alla vaccinazione.

◆ I primi dati di efficacia sul campo provengono dall'Australia, dove il vaccino è usato da più tempo: la vaccinazione ha coinvolto più classi di età e l'adesione è stata elevata. In questo Paese è stata registrata un'elevatissima riduzione dell'incidenza dei condilomi genitali (oltre il 90%) nelle donne sotto i 21 anni e significativa (oltre il 70%) nelle donne tra 21 e 30 anni. Tale riduzione è stata registrata anche negli uomini eterosessuali (80% sotto i 21 anni e 50% sotto i 30). La riduzione osservata nelle donne più grandi e nei maschi depone per un effetto gregge della vaccinazione (ovvero l'immunità acquisita per il semplice fatto di vivere in una comunità di soggetti vaccinati, che limita la circolazione del virus).

◆ Una rapida riduzione, fino approssimativamente al 90% delle infezioni da HPV 6, 11, 16 e 18 e dei condilomi genitali, dopo l'introduzione del vaccino è stata dimostrata, oltre che in Australia, in giovani donne in Europa, Nord America e Nuova Zelanda (analisi di confronto con i dati del periodo prevaccinale).

◆ Studi osservazionali effettuati in Veneto hanno rilevato un calo dei ricoveri per condilomi ano-genitali nel periodo successivo all'introduzione della vaccinazione contro l'HPV. In particolare, nelle donne il tasso di ospedalizzazione è rimasto stabile dal 2004 al 2007 (fino a 10,9 per 100.000 nel 2017-2018) (Cocchio 2017, Cocchio 2020).

◆ ` L'impatto sulle lesioni preneoplastiche CIN2+ è stato osservato più tardivamente, perché la

progressione da infezione persistente a lesione richiede anni. In Australia e in Danimarca, dove l'adesione alla vaccinazione è stata elevata ed è stato effettuato il catch-up delle ragazze con più di 12 anni, si è osservata una riduzione del 57% delle CIN2+ e dell'80% delle CIN3+ nelle coorti di donne più giovani vaccinate all'inizio dell'implementazione del programma vaccinale per l'HPV (Garland 2016). La riduzione delle CIN2+ è stata confermata anche da una revisione sistematica (Drolet 2019). Un recente studio condotto in Svezia, inoltre, ha dimostrato un rischio di carcinoma cervicale invasivo significativamente ridotto in donne vaccinate rispetto a donne non vaccinate, con un'efficacia dell'88% in donne vaccinate prima dei 17 anni (Lei 2020).

◆ Ci sono evidenze che l'introduzione dei vaccini abbia portato a una riduzione di test di screening anormali, colposcopie e trattamenti (Garland 2016, Harper 2017, Drolet 2019).

5.8. Che studi sono stati fatti sul vaccino 9-valente (Gardasil-9®)? Che cosa ci dicono questi studi?

◆ Sono stati condotti trial clinici randomizzati volti a valutare la sicurezza, l'immunogenicità e l'efficacia clinica del vaccino 9-valente rispetto al vaccino quadrivalente (gruppo di controllo).

◆ Studi di immunogenicità hanno confrontato la risposta immunitaria indotta dal vaccino 9-valente con quella indotta dal quadrivalente e hanno dimostrato che la risposta immunitaria indotta dal vaccino 9-valente era non-inferiore a quella indotta dal vaccino quadrivalente per i tipi 6, 11, 16 e 18 in ragazzi e in ragazze (Joura 2015, Vesikari 2015, Castellsagué 2015, Van Damme 2016). Il vaccino induce, infatti, un'elevata risposta immunitaria contro tutti i 9 tipi di HPV con una sieroconversione vicina al 100%: il livello di anticorpi era più alto nei gruppi di più giovane età (bambini e bambine). Un successivo studio di immunogenicità e sicurezza in donne di 27-45 anni ha dimostrato che i risultati sono stati non inferiori a quelli osservati nelle donne di 16-26 anni (Joura 2021).

◆ Uno dei primi studi (Joura 2015) realizzati per dimostrare l'efficacia del vaccino sull'infezione persistente e sulle lesioni provocate dai nuovi 5 tipi virali ha reclutato 14.204 donne fra i 16 e i 26 anni randomizzate in due gruppi (7.099 hanno assunto vaccino 9-valente, 7.105 hanno assunto vaccino quadrivalente). Lo studio ha dimostrato che, nella popolazione sieronegativa e PCR negativa per i tipi virali contenuti nel vaccino al momento della somministrazione del vaccino e seguita per 67 mesi, la protezione dall'infezione persistente e da lesioni di basso e alto grado era vicina al 100%. Il vaccino 9-valente preveniva lesioni cervicali, vulvari e vaginali e infezioni persistenti associate con HPV 31, 33, 45, 52 e 58. Lo stesso studio ha dimostrato che il vaccino 9-valente e il quadrivalente avevano uguale efficacia nel proteggere da infezioni persistenti e lesioni di basso e alto grado provocate dai tipi virali 6, 11, 16 e 18.

◆ Sono stati pubblicati i dati di efficacia, immunogenicità e sicurezza a più di 5 anni dalla somministrazione del vaccino (Huh 2017), dimostrando un'elevata immunogenicità ed efficacia e un buon profilo di sicurezza.

◆ Gli effetti collaterali più comuni dopo la somministrazione del vaccino 9-valente sono stati reazioni nella sede di iniezione (edema arrossamento e dolore) e mal di testa.

5.9. Qual è il potenziale effetto del vaccino 9-valente (Gardasil-9®) sulla prevenzione del carcinoma del collo dell'utero?

◆ I tipi HPV 16 e 18 sono considerati responsabili di circa il 70% dei casi di tumore del collo dell'utero. È stato stimato che il vaccino 9-valente, attraverso l'inclusione di altri 5 tipi di HPV ad alto rischio (31, 33, 45, 52, 58), protegge dall'87,7% dei carcinomi cervicali in Asia, dal

91,7% in Africa, dal 92% in Nord America, dal 90,9% in Europa, dall'86,5% in Australia e dall'89,5% in America Latina (Zhai 2016). La diversità è legata alla diversa distribuzione dei tipi HPV nel mondo.

5.10. A quale età è consigliato fare il vaccino?

◆ In Italia e in Europa è stato autorizzato l'utilizzo di tutti i vaccini dai 9 anni di età.

◆ Per sfruttare al massimo la sua efficacia profilattica, il vaccino va fatto prima di avere contratto l'infezione da HPV, quindi prima di avere il primo rapporto sessuale. L'unico modo per ottenere questo in una vaccinazione di massa è vaccinare ragazze e ragazzi all'inizio dell'adolescenza.

◆ Per tale motivo, in Italia il vaccino è offerto attivamente e gratuitamente alle ragazze nel 12° anno di vita (cioè nelle ragazze che hanno compiuto undici anni). Dal 2017, la vaccinazione anti-HPV è offerta attivamente e gratuitamente anche ai maschi nel dodicesimo anno di vita (Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale, PNPV 2017-2019).

◆ In diverse Regioni, il vaccino è disponibile anche per le donne in altre fasce di età a un prezzo agevolato e può essere fatto presso le strutture sanitarie deputate all'erogazione delle vaccinazioni.

◆ Le ragazze e le donne che hanno già avuto rapporti sessuali potrebbero avere un'infezione provocata da un tipo di HPV contenuto nel vaccino: in questo caso, riceveranno un beneficio parziale dal vaccino, perché saranno protette solo per gli altri tipi. Inoltre, occorre considerare che la risposta anticorpale diminuisce con l'aumentare dell'età.

◆ In alcune Regioni, il vaccino è offerto gratuitamente anche ad alcune categorie di persone a rischio, indipendentemente dall'età (per esempio, donne trattate per lesioni cervicali CIN2+, soggetti con infezioni da HIV, uomini che hanno rapporti sessuali con altri uomini).

5.11. Che cosa possiamo consigliare a una donna di età >25 anni, non vaccinata?

◆ Innanzitutto, di fare lo screening: infatti, il Pap test fatto regolarmente ogni tre anni a partire dai 25 anni di età o il test HPV ogni 5 anni dai 30-35 anni conferisce una protezione superiore a quella del vaccino assunto dopo i 26 anni. Per le donne vaccinate prima dei 15 anni d'età, si rimanda ai paragrafi 2.8 (p. 32) e 5.13 (pp. 56-57).

◆ Il PNPV 2017-2019 suggerisce la vaccinazione alle donne di 25 anni, anche sfruttando l'occasione della prima chiamata del programma di screening cervicale.

◆ Se una donna sopra i 26 anni decide di fare il vaccino, deve essere informata che potrebbe avere un vantaggio minore rispetto alle donne che si vaccinano prima del debutto sessuale (vedi paragrafo 5.5.2, p. 52), proprio perché potrebbe essere già entrata in contatto con alcuni tipi di HPV e questo ridurrebbe l'efficacia del vaccino contro questi tipi.

◆ Se una donna sopra i 26 anni decide di fare il vaccino, deve essere informata che deve comunque continuare a fare lo screening (come d'altronde tutte le donne non vaccinate).

5.12. È consigliabile per le donne che hanno già avuto rapporti sessuali o che hanno più di 25 anni fare un test HPV prima di vaccinarsi?

◆ No, il test HPV non è consigliato prima della vaccinazione, come indicato anche dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Sappiamo infatti che:

- la massima efficacia del vaccino è dimostrata in donne mai esposte al virus; sebbene limitati, dati recenti hanno mostrato che il vaccino è efficace e sicuro anche in donne che sono state esposte al virus in passato (cioè che hanno un test positivo per la presenza di anticorpi verso i tipi contenuti nel vaccino), ma che non hanno evidenza di un'infezione in

atto (cioè che hanno un test HPV negativo). I dati che abbiamo, però, non sono ancora sufficienti per stimare con esattezza l'entità di questa protezione, che potrebbe essere simile o minore rispetto a quella delle donne mai esposte. Occorre, inoltre, considerare che il test per cercare la presenza di anticorpi non è commercialmente disponibile, quindi identificare questo gruppo di donne risulterebbe difficoltoso;

- sotto i 25 anni, l'infezione da HPV è molto frequente, e sia l'infezione sia le alterazioni che essa può provocare tendono a scomparire da sole nella maggior parte dei casi. Se facessero il test, molte giovani donne risulterebbero positive: questo comporterebbe un rischio consistente di sovradiagnosi e sovratrattamento, oltre che un elevato carico d'ansia;
- una donna sopra i 25 anni, o comunque una donna già sessualmente attiva, che decida di fare un test HPV prima di vaccinarsi deve essere informata sul fatto che:
  - anche se fosse positiva a uno dei virus contro cui è diretto il vaccino, avrebbe beneficio vaccinandosi contro gli altri;
  - se, invece, risultasse negativa, potrebbe davvero non avere avuto l'infezione in passato (e in tal caso sarebbe garantita la massima efficacia vaccinale) oppure potrebbe averla avuta (e noi non saremmo in grado di stabilirlo). In questo secondo caso, il vaccino sarebbe comunque efficace, anche se non sappiamo esattamente in quale misura;
  - inoltre, la donna dovrebbe anche sapere che il test è a suo carico.

◆ In conclusione, le informazioni che una donna con più di 25 anni potrebbe avere facendo un test HPV prima del vaccino non sarebbero esaustive e potrebbero indurre ulteriori accertamenti ed eventuali trattamenti non necessari. Attualmente non è raccomandato eseguire un test HPV prima della vaccinazione. Questa decisione, come quella di vaccinarsi, rientra nella sfera delle scelte individuali che una donna può operare dopo; e questo è il punto cruciale: essere stata correttamente informata dal proprio medico.

5.13. Le donne vaccinate dovranno continuare a fare lo screening?

◆ Assolutamente sì: anche le donne vaccinate dovranno continuare a fare lo screening, ma con un protocollo diversificato rispetto a quello delle donne non vaccinate (che effettuano un Pap test ogni 3 anni a partire dai 25 anni di età e un test HPV ogni 5 anni dai 30-35 anni) e in funzione dell'età a cui è stato somministrato il vaccino. Infatti, il protocollo sta cambiando, perché stanno arrivando allo screening le ragazze vaccinate contro HPV durante le campagne di vaccinazione rivolte alle dodicenni: le ragazze che hanno ricevuto due dosi di vaccino prima del compimento del 15° anno d'età saranno invitate a fare il loro primo test di screening (test HPV) a 30 anni anziché a 25, come è invece stato fino a oggi. Ciò perché la ricerca scientifica ha dimostrato che questo gruppo di donne ha un bassissimo rischio di sviluppare un tumore del collo dell'utero prima dei 30 anni. Infatti, le rare lesioni pretumorali rilevanti per la salute che si possono riscontrare regrediscono spontaneamente o progrediscono molto lentamente, dando il tempo di individuarle e trattarle anche iniziando lo screening a 30 anni.

◆ Già nel 2015, l'Osservatorio Nazionale Screening (ONS), congiuntamente al Gruppo Italiano Screening per il Cervicocarcinoma (GISCI) e alle principali società scientifiche del settore (AOGOI, SIGO, SICPCV, SIAPEC, SICI, SIV, SItI), aveva promosso una Conferenza di Consenso per la definizione del percorso di screening cervicale per le donne vaccinate contro l'HPV. Le indicazioni fornite dal documento di consenso, basate sulle migliori evidenze scientifiche, auspicavano la modifica del protocollo dello screening all'arrivo delle coorti delle ragazze vaccinate in quanto a bassissimo rischio di patologia. Le indicazioni prevedevano l'innalzamento a 30 anni del primo invito e identificavano il test HPV come test di screening primario, anche per le Regioni che

avevano implementato il test HPV a partire dai 34 anni (Giorgi Rossi 2017). Per questo motivo, il Piano Nazionale della Prevenzione (PNP) 2020-2025 ha inserito tra le linee strategiche di intervento per i programmi di screening l'implementazione di protocolli di screening cervicale differenziati per le donne vaccinate contro l'HPV, in concomitanza con il raggiungimento dell'età di screening delle prime ragazze vaccinate nel 12° anno di età (coorte 1996).

◆ Alcuni Paesi, come l'Australia, hanno già pianificato di cambiare l'età, il metodo e la frequenza dello screening in risposta all'alta adesione e impatto della vaccinazione HPV (Garland 2016). **https://academic.oup.com/cid/article/63/4/519/2566619/Impact-and-Effectiveness-of-the-Quadrivalent-Human?sid=c56fd8ce-789c-49c6-9535-f149c8647345**
(ultimo accesso: 29 dicembre 2021).

5.14. Se il tumore della cervice è ben controllabile attraverso lo screening, perché allora si è pensato a un vaccino?

◆ A questa domanda si possono dare molte e diverse risposte, alcune sicuramente opinabili da un punto di vista di sanità pubblica, altre invece poco discutibili.

◆ Per le donne, la prevenzione primaria (prevenzione dell'infezione attraverso la vaccinazione) è sicuramente meglio della prevenzione secondaria (diagnosi precoce e trattamento).

◆ Perché il Pap test o il test HPV possano proteggere dal cancro della cervice devono essere ripetuti ogni 3-5 anni. Non tutte le donne lo fanno: dal 20% al 35% delle donne italiane non è coperta e proprio in queste donne si verifica la maggior parte dei cancri invasivi.

◆ In caso di Pap test positivo o test HPV positivo, bisogna percorrere un complesso iter di accertamenti che non tutte le donne completano: una parte consistente dei cancri in Italia si verifica in donne con un Pap test anormale e accertamenti non completati nel recente passato.

◆ Il vaccino è efficace anche nella prevenzione degli adenocarcinomi, per i quali lo screening offre una protezione meno efficace che per il carcinoma squamoso.

◆ Il vaccino protegge anche da altre forme di cancro (orofaringe, ano, vulva, vagina), azione che da sola non giustifica una campagna di vaccinazione, ma comunque costituisce un vantaggio aggiuntivo. Uno studio che ha coinvolto 4.186 donne tra i 18 e i 25 anni seguite per 4 anni ha rilevato un calo delle infezioni da HPV del 76,4% per la cervice, del 62,1% per l'ano e del 100% per la bocca (Hidelsheim 2016).

◆ Nei Paesi dove la vaccinazione è iniziata da circa 10 anni e la copertura è alta, l'impatto sulle lesioni genitali in maschi e femmine e sulle lesioni di alto grado dell'apparato genitale nelle persone vaccinate, ma anche in quelle non vaccinate, ha dimostrato un certo effetto gregge della vaccinazione (ovvero l'immunità acquisita per il semplice fatto di vivere in una comunità di soggetti vaccinati, che limitano la circolazione del virus). Questo porterà a un risparmio notevole in termini di costi, e non solo economici, per la popolazione e per la sanità pubblica, a condizione che la copertura vaccinale della popolazione sia elevata.

◆ Inoltre, non va dimenticato che il vaccino potrebbe essere in futuro la risposta più valida per i Paesi poveri, in cui l'attuazione dello screening ha incontrato enormi difficoltà. Purtroppo, al momento il costo del vaccino rende proibitiva tale ipotesi al di fuori di programmi umanitari.

5.15. Quando è iniziata la vaccinazione gratuita nelle ragazze di 11 anni?

◆ Dal 2008, tutte le Regioni hanno avviato l'offerta gratuita e attiva della vaccinazione anti-HPV alle ragazze nel 12° anno di vita (cioè che hanno compiuto undici anni). In alcune Regioni, sono state vaccinate anche altre coorti d'età e maschi di undici anni. Il PNPV 2017-2019 prevede la vaccinazione attiva e gratuita anche per i maschi nel 12° anno di età. A gennaio

2017, la vaccinazione HPV è stata inserita fra i nuovi livelli essenziali di assistenza (LEA) sia per i maschi sia per le femmine.

5.16. Dove si compra il vaccino?

◆ In tutte le Regioni il vaccino è gratuito per le ragazze e i ragazzi nel 12° anno di vita (cioè che hanno compiuto undici anni). Il vaccino viene generalmente somministrato presso i servizi vaccinali pubblici delle aziende sanitarie. Il diritto alla gratuità viene mantenuto fino ai 16, ai 18 o ai 25 anni, a seconda della Regione.

◆ Per le donne nelle altre fasce di età, il vaccino può essere disponibile a un prezzo "agevolato" presso le strutture del Servizio Sanitario Nazionale deputate all'erogazione delle vaccinazioni. La fascia d'età e il contributo variano da Regione a Regione. Per tutte le altre donne, il vaccino è disponibile per l'acquisto in farmacia con prescrizione medica.

◆ In alcune Regioni il vaccino è offerto gratuitamente anche ad alcune categorie di persone a rischio, indipendentemente dall'età (vedi paragrafo 5.10, p. 55).

5.17. Come si fa il vaccino?

◆ Il vaccino deve essere somministrato per iniezione intramuscolare. Il sito preferito è la regione deltoidea del braccio.

◆ Il vaccino non deve essere iniettato per via intravascolare. Le somministrazioni per via sottocutanea e intradermica non sono state studiate.

◆ I vaccini disponibili hanno recentemente cambiato schedula vaccinale, che varia in funzione dell'età del soggetto. Negli individui fino ai 14 anni sono sufficienti due dosi a distanza di almeno 6 mesi una dall'altra. Nei soggetti di età maggiore vengono somministrate tre dosi. Gli intervalli tra le dosi, come da "Riassunto delle caratteristiche del prodotto" (RCP), sono:

- Cervarix®: fino ai 14 anni può essere somministrato in due dosi; la seconda dose va somministrata tra 5 e 13 mesi dopo la prima dose. Dai 15 anni va somministrato in tre dosi (0, 1, 6 mesi);
- Gardasil®: fino ai 13 anni può essere somministrato in due dosi (0, 6 mesi). Dai 14 anni va somministrato in tre dosi (0, 2, 6 mesi). Tutte e tre le dosi devono essere somministrate entro un periodo di 1 anno;
- Gardasil-9®: fino ai 14 anni può essere somministrato in due dosi; la seconda dose va somministrata tra 5 e 13 mesi dopo la prima dose. Dai 15 anni va somministrato in tre dosi (0, 2, 6 mesi). Tutte e tre le dosi devono essere somministrate entro un periodo di 1 anno.

5.18. Serve una dose di richiamo?

◆ Al momento non è prevista alcuna dose di richiamo.

◆ Data l'introduzione recente di questi vaccini, non sappiamo ancora se la protezione dura tutta la vita né conosciamo il livello anticorpale necessario a garantire una protezione (correlato anticorpale, vedi paragrafo 5.4, pp. 50-51). Dai dati di follow-up finora disponibili emerge che la protezione dura almeno 11 anni dopo la vaccinazione (vedi paragrafo 5.4), ma probabilmente anche per un periodo più lungo, secondo la stima fornita da modelli matematici. Per questo al momento non è prevista una dose di richiamo. Il follow-up continua e garantisce la pronta segnalazione dell'eventuale necessità di un richiamo.

5.19. Questo vaccino è sicuro?

◆ Tutti e tre i vaccini sono preparati con particelle dell'involucro del virus (capsidi virali), che esternamente sono del tutto simili al virus. Però non contengono DNA, quindi non possono infettare le cellule, riprodursi o causare malattia.

◆ I trial clinici condotti prima dell'autorizzazione in commercio dei vaccini hanno evidenziato un ottimo profilo di sicurezza dei vaccini. Dal 2006 al 2020, il profilo di sicurezza emerso dagli studi post-marketing (condotti dopo l'introduzione in commercio del vaccino) è stato simile a quello trovato negli studi randomizzati. Tali studi hanno dimostrato un elevato livello di sicurezza del vaccino, ovvero non è stato dimostrato che gli eventi gravi raramente osservati si verificassero con una frequenza maggiore tra i vaccinati che tra i non vaccinati.

◆ Vista la grande diffusione, gli anni trascorsi dall'introduzione della vaccinazione e il numero estremamente elevato di persone vaccinate nel mondo, il dato è ormai da considerarsi ampiamente confermato. Il rapporto 2017 dell'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce i vaccini HPV estremamente sicuri.

5.20. Che reazioni può provocare?

◆ Le reazioni più comuni sono state di tipo locale (dolore, indurimento, rigonfiamento e iperemia in sede di iniezione) o sistemiche a risoluzione spontanea e di breve durata (febbre, cefalea, mialgia). Per Gardasil® e Cervarix® vedi paragrafo 5.6 (p. 53), per il vaccino 9-valente vedi paragrafo 5.8 (p. 54).

◆ Diverse revisioni sui dati di sicurezza pre- e post-postmarketing hanno rilevato un'incidenza di eventi avversi gravi (SAE) segnalati dopo la vaccinazione variabile tra gli studi esaminati. Tutte le reazioni temporalmente correlate alle vaccinazioni vengono segnalate, indipendentemente dall'esistenza di un nesso causale tra vaccinazione ed evento segnalato. Nella maggior parte dei casi, è stata studiata l'associazione causale e non è stata trovata alcuna associazione con la vaccinazione HPV: l'incidenza di questi eventi è risultata simile tra i gruppi vaccinati e i gruppi di controllo non vaccinati (Stillo 2015, Brotherton 2017, Feiring 2017). Nel 2017, l'OMS ha commissionato una revisione sistematica degli eventi avversi gravi dopo vaccino HPV, includendo tutte le condizioni clinicamente significative, malattie croniche e decessi. Sono stati esaminati i dati relativi a 73.697 individui e non è stata osservata alcuna differenza nell'incidenza degli eventi selezionati tra vaccinati e non vaccinati (WHO position paper 2017, WHO Meeting 2017).

◆ Numerosi studi di elevata qualità hanno preso in esame l'associazione tra vaccinazione HPV e malattie autoimmuni, dimostrando che l'esposizione al vaccino HPV non è associata a un aumentato rischio di malattie autoimmuni nel periodo di osservazione (WHO 2017, Grimaldi-Bensouda 2017).

◆ L'EMA (Agenzia Europea del Farmaco) ha effettuato una revisione delle evidenze sulle segnalazioni della sindrome dolorosa regionale complessa (CRPS) e della sindrome da tachicardia posturale ortostatica (POTS) insorte in giovani donne che hanno ricevuto vaccini HPV e ha dichiarato che non ci sono evidenze a supporto di una relazione causale tra i vaccini HPV e l'insorgenza di CRPS o POTS (EMA 2015).

◆ Il Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) esamina periodicamente i dati disponibili (dati di sorveglianza post-marketing, studi *ad hoc* di elevata qualità, *case report*) sulla sicurezza dei vaccini e fornisce il suo parere all'OMS. Nel giugno 2017, il GACVS ha concluso che l'analisi dei dati disponibili non ha rilevato alcun problema di sicurezza per quanto riguarda l'uso del vaccino HPV (WHO position paper 2017, WHO Meeting 2017).

◆ Né il Gardasil® né il Cervarix® contengono mercurio o thimerosal o squalene. Lo specifichiamo perché alcuni utenti potrebbero chiederlo. Questi composti, che sono o erano contenuti in alcuni vaccini pediatrici, negli ultimi anni sono stati oggetto di un acceso dibattito. Era stata, infatti, ipotizzata una relazione con l'aumento di incidenza dell'autismo infantile.

Studi recenti ed estesi hanno escluso l'esistenza di un nesso di causalità, ma questa ipotesi gode purtroppo ancora di vasto credito in certi settori dell'opinione pubblica.

◆ Tutti i vaccini contro l'HPV contengono minime quantità di alluminio come adiuvante, in misura non superiore a quella contenuta in altri vaccini ampiamente utilizzati. Si ricorda che la quantità di alluminio introdotta con i vaccini è una minima parte di quanto si assume nel corso della vita naturalmente con il cibo, l'acqua e l'aria. Infatti, l'alluminio è il metallo più abbondante in natura (costituisce l'8% della crosta terrestre), lo ingeriamo in modo del tutto naturale ogni giorno con il cibo e con l'acqua e lo respiriamo costantemente.

5.21. Le reazioni avverse ai vaccini vengono monitorate?

◆ Quando si immettono sul mercato nuovi farmaci, sono teoricamente possibili effetti collaterali rari che si evidenziano solo quando i farmaci sono usati da un numero altissimo di persone. Per questo motivo esiste una farmacovigilanza sugli effetti avversi del vaccino finalizzata a valutare in maniera continuativa tutte le informazioni relative alla sicurezza dei prodotti medicinali e ad accertare che il rapporto beneficio/rischio si mantenga favorevole nel tempo.

◆ Questa rete di farmacovigilanza raccoglie in maniera passiva tutti gli eventi accaduti e segnalati dopo la vaccinazione. Tali eventi possono essere segnalati sia dagli operatori sanitari sia dai cittadini.

◆ Tutte le reazioni temporalmente correlate alle vaccinazioni vengono registrate, indipendentemente dall'esistenza di un nesso causale tra vaccinazione ed evento segnalato. Se gli esperti notano che un dato evento viene riportato più di quanto atteso (considerando la frequenza dell'evento nella popolazione), questo evento viene interpretato come segnale da approfondire. È anche fondamentale soppesare il rischio di eventuali eventi avversi della vaccinazione con il rischio di insorgenza delle possibili complicazioni della malattia che il vaccino previene.

◆ In Italia, un gruppo di lavoro, costituito da rappresentanti dell'Area Sorveglianza Post-Marketing dell'AIFA, dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e dei Centri Regionali di farmacovigilanza e di prevenzione ed esperti *ad hoc*, provvede al regolare monitoraggio, valutazione e pubblicazione di queste segnalazioni. L'ultimo rapporto ad oggi disponibile è il Rapporto sulla sorveglianza post-marketing dei vaccini in Italia 2020, consultabile sul sito dell'AIFA: **https://www.aifa.gov.it/documents/20142/241052/Rapporto_Vaccini_2020.pdf** (ultimo accesso: 3 giugno 2022). La parte dedicata ai vaccini anti-HPV si trova alle pagine 63-65 del Rapporto.

5.22. Cosa dire agli utenti dopo la somministrazione del vaccino?

◆ È importante avvertire le persone che si vaccineranno di segnalare al proprio medico sintomi particolari che si manifestano dopo la vaccinazione; infatti, ciascun medico è tenuto alla segnalazione di tutte le sospette reazioni avverse da vaccino. Le stesse persone vaccinate possono fare direttamente la segnalazione al portale dell'AIFA, che ha previsto un monitoraggio e una sorveglianza attiva e passiva continua nel tempo. I moduli specifici per segnalare eventuali reazioni avverse sono presenti sul sito dell'AIFA: **https://www.aifa.gov.it/moduli-segnalazione-reazioni-avverse**

◆ Ricordiamo, inoltre, che, come per tutti i vaccini, è buona pratica chiedere alle persone vaccinate di aspettare 15'-30' circa prima di lasciare l'ambulatorio per affrontare eventuali reazioni immediate alla vaccinazione, incluse le reazioni anafilattiche.

5.23. Ci sono controindicazioni all'uso del vaccino?

◆ Il vaccino non dovrebbe essere somministrato alle persone che sono allergiche ai principi attivi o a uno qualsiasi degli eccipienti.

◆ Le persone che sviluppano sintomi indicativi di ipersensibilità dopo aver ricevuto una dose di vaccino non devono ricevere le dosi successive.
◆ Come per tutti i vaccini iniettabili, deve sempre essere disponibile un adeguato trattamento medico nel caso si verifichi una reazione anafilattica.
◆ La somministrazione del vaccino deve essere rimandata nelle persone con malattie febbrili gravi in fase acuta. Tuttavia, un'infezione minore, come una lieve infezione del tratto respiratorio o un lieve rialzo febbrile, non rappresenta una controindicazione al vaccino.
◆ Il vaccino deve essere somministrato con cautela in chi è affetto da disturbi della coagulazione, perché a seguito dell'iniezione intramuscolare si può verificare un sanguinamento.
◆ Gli studi sulla sicurezza del vaccino in soggetti immunodepressi per infezione da HIV indicano che il vaccino è ben tollerato. Alcuni studi sull'immunogenicità del vaccino quadrivalente hanno mostrato una sieroconversione del 100% in donne in terapia antiretrovirale e un po' inferiore in quelle non in terapia o con valori di linfociti CD4 bassi oppure con carica virale HIV alta. Poiché l'immunodeficienza comporta un maggiore rischio di infezione, persistenza e progressione a lesioni, è importante sottoporre questi soggetti alla vaccinazione. Sono tuttora in corso studi per definire l'ottimale schema di somministrazione (Lacey 2019).

5.24. Le donne in gravidanza possono vaccinarsi?

◆ Il vaccino non deve essere somministrato alle donne in gravidanza.
◆ Non sono stati registrati eventi gravidici sfavorevoli nelle donne inavvertitamente vaccinate nel periodo pregravidico all'interno dei trial clinici pre-autorizzazione né aborti spontanei né complicazioni per il feto, ma l'evidenza è limitata e sono necessari ulteriori studi.
◆ Se una donna scopre di aver ricevuto il vaccino quando era già incinta, non ci sono indicazioni per un'interruzione di gravidanza. Si raccomanda, però, di aspettare la fine della gravidanza prima di completare il ciclo vaccinale.

5.25. Devono vaccinarsi anche i maschi?

◆ Il vaccino si è dimostrato efficace nel prevenire le lesioni pre-invasive genitali nell'uomo.
◆ Il PNV 2017-2019 ha incluso la vaccinazione dei ragazzi di 11 anni fra gli interventi raccomandati. Questo sia per proteggere i ragazzi dalle conseguenze, molto rare nel maschio, dell'infezione da HPV (cancro del pene, dell'ano e dell'orofaringe) sia per accelerare il controllo della circolazione del virus, riducendo così le infezioni anche nelle donne non vaccinate, che continuano ad avere il maggior carico di malattia.
◆ Anche se i cancri dovuti ad HPV nell'uomo sono molto rari nella popolazione generale, in alcuni gruppi, in particolare i maschi omosessuali sessualmente attivi, l'incidenza di questi cancri è molto più frequente e giustifica la vaccinazione anche solo per i benefici diretti per il singolo individuo. La vaccinazione dei maschi che hanno rapporti sessuali con altri maschi è raccomandata a prescindere dall'età.

5.26. Quali sono gli studi in corso?

◆ Ci sono studi di sanità pubblica. Alcuni riguardano l'impatto del vaccino sulle politiche di screening, sull'incidenza dei tumori, sull'accettabilità da parte delle donne, sulla sicurezza riguardante eventi rari o a lungo termine. Ci sono poi studi di impatto teorici e valutazioni costo-efficacia. Ci sono studi clinici sull'immunogenicità ed efficacia di una sola dose, l'uso del vaccino nelle donne post-parto e in soggetti immunocompromessi (trapiantati e con infezione HIV), la persistenza della protezione e l'uso del vaccino per la prevenzione del carcinoma orofaringeo.

AGGIORNAMENTO: GIUGNO 2022

5.27. Dove si possono trovare altre informazioni sul vaccino HPV?

◆ Sul sito dell'OMS: **http://www.who.int/activities/immunizing-against-hpv** (ultimo accesso: 12 luglio 2021).

◆ Sul sito del Ministero della Salute: **http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=2803** (ultimo accesso: 29 dicembre 2021).

BIBLIOGRAFIA

- AIFA. Segnalazioni reazioni avverse. **https://www.aifa.gov.it/it/content/segnalazioni-reazioni-avverse** (ultimo accesso: 29.12.2021).
- AIFA. Rapporto Vaccini 2020. La sorveglianza postmarketing in Italia. **https://www.aifa.gov.it/documents/20142/241052/Rapporto_Vaccini_2020.pdf** (ultimo accesso: 03.06.2022).
- Ali H, Donovan B, Wand H et al. Genital warts in young Australians five years into national human Papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. BMJ 2013; 346: f2032.
- Brown DR, Joura EA, Yen GP et al. Systematic literature review of cross-protective effect of HPV vaccines based on data from randomized clinical trials and real-world evidence. Vaccine 2021; 39(16): 2224-2236.
- Bornstein J, Roux S, Petersen LK et al. Three-year follow-up of 2-dose versus 3-dose HPV vaccine. Pediatrics 2021; 147(1): e20194035
- Brotherton JML, Bloem PN. Population-based HPV vaccination programmes are safe and effective: 2017 update and the impetus for achieving better global coverage. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2018; 47: 42-58.
- Castellsagué X, Giuliano AR, Goldstone S et al. Immunogenicity and safety of the 9-valent HPV vaccine in men. Vaccine 2015; 33(48): 6892-6901.
- Castellsaguè X, Munoz N, Pitisuttithum P et al. End-of-study safety, immunogenity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 25-45 years of age. Br J Cancer 2011; 105(1): 28-37.
- Cocchio S, Baldovin T, Bertoncello C et al. Decline in hospitalization for genital warts in the Veneto region after an HPV vaccination program: an observational study. BMC Infect Dis 2017; 17(1): 249.
- Collins-Fairclough A, Donken R, Nosyk B et al. Non-inferior antibody levels for HPV16/18 after extended two-dose schedules compared with a six-month interval: findings of a systematic review and meta-analysis. Hum Vaccin Immunother 2021; 17(10): 3554-3561.
- De Vincenzo R, Conte C, Ricci C et al. Long-term efficacy and safety of human Papillomavirus vaccination. Int J Womens Health 2014; 6: 999-1010.
- Drolet M, Benard E, Perez N, Brisson M, HPV Vaccination Impact Study Group. Population-level impact and herd effects following the introduction of human Papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. Lancet 2019; 394(10197): 497-509.

- European Medicine Agency (EMA). HPV vaccines: EMA confirms evidence does not support that they cause CRPS or POTS. EMA/749763/2015. 20 November 2015. **http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2015/11/WC500196762.pdf** (ultimo accesso: 29.12.2021).
- Feiring B, Laake I, Bakken IJ et al. HPV vaccination and risk of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: A nationwide register-based study from Norway. Vaccine 2017; 35(33): 4203-4212.
- FUTURE II Study group. Quadrivalent vaccine against human Papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. N Eng J Med 2007; 356(19): 1915-1927.
- Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N et al. Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience. Clin Infect Dis 2016; 63(4): 519-527.
- Ghelardi A, Parazzini F, Martella F et al. SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2. Gynecol Oncol 2018; 151(2): 229-234.
- Giorgi Rossi P, Carozzi F, Federici A et al. Cervical cancer screening in women vaccinated against human infection: Recommendations from a consensus conference. Prev Med 2017; 98: 21-30.
- Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. N Eng J Med 2011; 364(5): 401-411.
- Grimaldi-Bensouda L, Rossignol M, Kont I et al. Risk of autoimmune diseases and human papilloma virus (HPV) vaccines: Six years of case-referent surveillance. J Autoimmun 2017; 79: 84-90.
- Harder T, Wichmann O, Klug SJ, van der Sande MAB, Wiese-Posselt M. Efficacy, effectiveness and safety of vaccination against human Papillomavirus in males: a systematic review. BMC Med 2018; 16(1): 110.
- Harper DM, DeMars LR. HPV vaccines – A review of the first decade. Gynecol Oncol 2017; 146(1): 196-204.
- Hildesheim A, Gonzalez P, Kreimer AR et al; Costa Rica HPV Vaccine Tria (CVT)Group. Impact of human Papillomavirus (HPV) 16 and 18 vaccination on prevalent infections and rates of cervical lesions after excisional treatment. Am J Obstet Gynecol 2016; 215(2): 212.e1-212.e15.
- Ministero della Salute. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019. **http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=2803** (ultimo accesso: 29.12.2021).
- Huh WK, Giuliano AR, Iversen OE et al. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human Papillomavirus vaccine in women aged 16-26 years: a randomised, double-blind trial. Lancet 2017; 390(10108): 2143-2159.
- Joura EA, Garland SM, Paavonen J et al; FUTURE I and II Study Group. Effect of the human Papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. BMJ 2012; 344: e1401.
- Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. N Engl J Med 2015; 372(8): 711-723.
- Joura EA, Ulied A, Vandermeulen C et al. Immunogenicity and safety of a nine-valent human Papillomavirus vaccine in women 27-45 years of age compared to women 16-26 years of age: an open-label phase 3 study. Vaccine 2021; 39(20): 2800-2809.

- Kang WD, Choi HS, Kim SM. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after Loop Electrosurgical Excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)? Gynecol Oncol 2013; 130(2): 264-268.
- Kim JJ. Focus on research: weighing the benefits and costs of HPV vaccination of young men. N Eng J Med 2011; 364(5): 393-395.
- Kjaer SK, Nygård M, Dillner J et al. A 12-Year Follow-up on the Long-Term Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in 4 Nordic Countries. Clin Infect Dis 2018; 66(3): 339-345.
- Kjaer SK, Nygård M, Sundstrom K et al. Final analysis of a 14-year long-term follow-up study of the effectiveness and immunogenicity of the quadrivalent human Papillomavirus vaccine in women from four Nordic countries. EClinicalMedicine 2020; 23: 100401.
- Kuter BJ, Garland SM, Giuliano AR, Stanley MA. Current and future vaccine clinical trial research with the licensed 2-, 4-, and 9-valent VLP HPV vaccines: What's going on, what's needed? Prev Med 2021; 144: 106321
- Lacey CJN. HPV vaccination in HIV infection. Papillomavirus Res 2019; 8: 100174.
- Lehtinen M, Lagheden C, Luostarinen T et al. Ten-year follow-up of human Papillomavirus vaccine efficacy against the most stringent cervical neoplasia end-point-registry-based follow-up of three cohorts from randomized trials. BMJ Open 2017; 7(8): e015867.
- Lei J, Ploner A, Elfstrom KM et al. HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer. N Engl J Med 2020; 383(14): 1340-1348.
- Sistema nazionale linee guida dell'Istituto superiore di sanità. Linee guida condivise per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina. Follow-up post trattamento CIN2 e CIN3. Raccomandazione: vaccinazione anti-HPV post trattamento. **https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2020/07/LLGG-197-GISCi_et_al-vaccino-HPV-20luglio_Racc1.pdf** (ultimo accesso: 29.12.2021).
- Malagon T, Drolet M, Boily MC et al. Cross-protective efficacy of two human Papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2012; 12(10): 781-789.
- Munoz N, Monalastas R, Pitisuttithum P et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human Papillomavirus (types 6,11,16,18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. Lancet 2009; 373(9679): 1949-1957.
- Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS et al. Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: final analysis of a long-term follow-up study up to 9.4 years post-vaccination. Hum Vaccin Immunother 2014; 10(8): 2147-2162.
- Olsson SE, Kjaer SK, Sigurdsson K et al. Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type HPV infection. Hum Vaccin 2009; 5(10): 696-704.
- Paavonen J, Naud P, Salmeròn J et al. Efficacy of Human Papillomavirus (HPV)-16/18 ASO4-adjuvanted vaccine aginst cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. Lancet 2009; 374(9686): 301-314.
- Pieralli A, Bianchi C, Auzzi N et al. Indication of prophylactic vaccines as a tool for secondary prevention in HPV-linked disease. Arch Gynecol Obstet 2018; 298(6): 1205-1210.
- Porras C, Tsang SH, Herrero R et al. Efficacy of the bivalent HPV vaccine against HPV16/18-associated precancer: long-term follow-up results from the Costa Rica Vaccine Trial. Lancet Oncol 2020; 21(12): 1643-1652.

- Schiller JT, Lowy DR. Understanding and learning from the success of prophylactic human papilloma virus vaccines. Nature Rev Microbiol 2012; 10(19): 681-692.
- Schurink-van 't Klooster TM, Donken R, Schepp RM, van der Klis FRM, de Melker HE. Persistence of immune response following bivalent HPV vaccination: a follow-up study among girls routinely vaccinated with a two-dose schedule. Vaccine 2018; 36(49): 7580-7587.
- Stillo M, Carrillo Santisteve P, Lopalco PL. Safety of human Papillomavirus vaccines: a review. Expert Opin Drug Saf 2015; 14(5): 697-712.
- Van Damme P, Meijer CJLM, Kieninger D et al. A Phase III clinical study to compare the immunogenicity and safety of the 9-valent and quadrivalent HPV vaccines in men. Vaccine 2016; 34(35): 4205-4212.
- Vesikari T, Brodszki N, Van Damme P et al. A randomized, double-blind, Phase III study of the immunogenicity and safety of a 9-valent human Papillomavirus L1 virus-like particle vaccine (V503) versus Gardasil® in 9-15-year-old girls. Pediatr Infect Dis J 2015; 34(9): 992-998
- WHO. Human Papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017. Wkly Epidemiol Rec 2017;92(19):241-268. **https://apps.who.int/iris/handle/10665/255354** (ultimo accesso: 29.12.2021).
- WHO. Meeting of the global advisory committee on vaccine safety, 7-8 June 2017. Wkly Epidemiol Rec 2017; 92(28): 393-40 .
- WHO. Safety of HPV vaccines. **https://www.who.int/groups/global-advisory-committee-on-vaccine-safety/topics/human-Papillomavirus-vaccines/safety** (ultimo accesso: 29.12.2021).
- WHO. Immunizing against HPV. **http://www.who.int/activities/immunizing-against-hpv** (ultimo accesso: 29.12.2021).
- Zhai L, Tumban E. Gardasil-9: A global survey of projected efficacy. Antiviral Res 2016; 130: 101-109.

NOTE

AGGIORNAMENTO: GIUGNO 2022

AGGIORNAMENTO: GIUGNO 2022

COMMENTI ALLA SEZIONE 6 «CONDILOMI E VERRUCHE»

In caso di gravidanza, i condilomi genitali comportano rischi per il bambino?

◆ La gravidanza si accompagna a uno stato di relativa immunodepressione; pertanto, possono comparire a livello genitale delle manifestazioni condilomatose precedentemente subcliniche. La gravidanza non costituisce una controindicazione al trattamento dei condilomi genitali, che di solito viene effettuato in anestesia locale.

◆ La condilomatosi trattata in gravidanza non costituisce una controindicazione al parto vaginale e, pertanto, in tale condizione non è raccomandato un taglio cesareo.

◆ Una condilomatosi vulvare o perineale non costituisce di per sé un'indicazione al taglio cesareo. Tale indicazione può essere posta in rapporto all'estensione e alla sede dei condilomi.

◆ Le lesioni subcliniche della vagina correlate ad HPV, chiamate VAIN (*Vaginal Intraepithelial Neoplasia*) non costituiscono da sole un'indicazione al taglio cesareo.

◆ La condilomatosi florida vaginale, che interessa il canale da parto, può invece essere considerata un'indicazione al taglio cesareo. Il contatto diretto tra il bambino e le mucose vaginali durante il parto spontaneo può costituire un rischio di trasmissione diretta del virus. Nel caso dei virus ad alto rischio oncogeno, quelli che cerchiamo durante lo screening, non si conoscono conseguenze certe per il bambino. Mentre nel caso di virus che producono condilomi floridi questi potrebbero avere conseguenze sulla salute del bambino.

◆ La complicanza più temibile, anche se rara, è la papillomatosi respiratoria ricorrente legata prevalentemente agli HPV 6 e 11 (non oncogeni).

NOTE

AGGIORNAMENTO: GIUGNO 2022

AGGIORNAMENTO:
GIUGNO
2022

Le 100 DOMANDE sull'HPV

GISCi

Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma

OSSERVATORIO
NAZIONALE
SCREENING