

ilmedicopediatra 2022;31(4):23-28;
doi: 10.36179/2611-5212-2022-17

L'adolescente e la vaccinazione anti-HPV: aspetti bioetici

Serenella Castronuovo

PLS ASL ROMA 1, Psicoterapeuta, Componente del Comitato Scientifico Tecnico e Organizzativo (STO) della FIMP, Responsabile Gruppo di Lavoro "Adolescenza e transizione"

Introduzione

Il Papilloma Virus Umano o HPV (acronimo di "Human Papilloma Virus") è un virus a DNA appartenente alla famiglia dei Papillomaviridae, patogeno solo per l'essere umano. L'infezione da HPV è molto diffusa, colpisce in modo uguale gli uomini e le donne ed è trasmessa prevalentemente per via sessuale. Si stima che fino all'80% di coloro che hanno una vita sessuale, uomini e donne, prima o poi vengono a contatto con questi virus (non occorre un rapporto sessuale completo). Nella maggior parte dei casi l'infezione è transitoria e priva di sintomi evidenti poiché il sistema immunitario dell'ospite riesce a eliminare il virus. Altre volte si può manifestare attraverso lesioni benigne della cute e delle mucose, i condilomi. Se il sistema immunitario non riesce a debellare il virus e quindi vi è la persistenza dell'infezione, questa può determinare l'insorgenza di forme tumorali quali il tumore della cervice uterina. Finora sono stati identificati più di 120 tipi di HPV, distinti e classificati in base al rischio di trasformazione neoplastica, di questi 40 infettano le vie ano-genitali. Le ripercussioni cliniche sono legate al tipo di ceppo virale con cui si viene a contatto. I diversi tipi di HPV sono distinti ad alto e basso rischio di trasformazione neoplastica. L'Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro (IARC) ha confermato l'evidenza oncogena per 12 tipi di HPV. Di questi due sono classificati ad alto rischio: l'HPV 16 e 18 poiché si sono rivelati i principali responsabili dell'evoluzione dell'infezione a carcinoma della cervice uterina. Il cancro del collo dell'utero è una malattia di rilevanza mondiale. Purtroppo i sintomi inizialmente possono essere del tutto assenti, oppure così lievi e sfumati da passare inizialmente completamente inosservati. Nel progredire, possono comparire i tipici sintomi quali sanguinamenti dopo un rapporto sessuale e leggero dolore duran-

Corrispondenza

Serenella Castronuovo
serenella.castronuovo@gmail.com

Conflitto di interessi:

L'Autrice dichiara nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Castronuovo S. L'adolescente e la vaccinazione anti-HPV: aspetti bioetici. Il Medico Pediatra 2022;31(4):23-28. <https://doi.org/10.36179/2611-5212-2022-17>

© Copyright by Federazione Italiana Medici Pediatri



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

te lo stesso, perdite vaginali acquose o sanguinolente, talvolta la presenza di un odore sgradevole. In Italia, il carcinoma della cervice uterina rappresenta il quinto tumore per frequenza nelle donne sotto i 50 anni di età e i fattori di rischio riguardano fundamentalmente tutte le condizioni che favoriscono l'infezione quali il basso livello socio-economico (con scarso accesso alla prevenzione), il numero di partner, la giovane età d'inizio dell'attività sessuale e la parità ¹.

Anche per altri carcinomi come quello della vulva e della vagina nelle donne, del pene negli uomini e dell'ano in entrambi sessi e dei cancri extragenitali testa-collo (cavità orale, faringe, laringe) l'infezione da HPV rappresenta il principale fattore di rischio. Quindi HPV e cancro un problema non soltanto femminile.

I tipi di HPV 6 e 11 sono detti a "basso rischio", perché sono associati a lesioni benigne come i condilomi genitali. Questi sono responsabili di circa il 90% della comparsa di verruche in sede genitale, su cervice uterina, vulva, vagina, perineo o ano, oppure extragenitale a livello di naso, bocca o laringe. Queste lesioni possono manifestarsi come escrescenze grandi anche qualche centimetro dall'aspetto simile alla cresta di un gallo, in questi casi si parla di condilomi acuminati. Le verruche e i condilomi possono provocare prurito, fastidio e dolore di lieve entità. Nella popolazione maschile i condilomi sono più diffusi che nella popolazione femminile. La presenza di condilomi o verruche non deve essere associata a un maggiore rischio di insorgenza tumorale.

Per questo è molto importante la prevenzione primaria tramite la vaccinazione e la prevenzione secondaria attraverso i programmi di screening (con Pap-Test o HPV-Test). Questo tipo di screening rientra nei Livelli Essenziali di Assistenza, e solitamente si è invitate a partecipare gratuitamente tramite lettera inviata dalla propria ASL di competenza.

L'infezione da papilloma virus è la più diffusa Malattia Sessualmente Trasmessa (MST) al mondo.

L'impatto delle infezioni e delle malattie HPV-correlate sulla sanità pubblica è notevole.

Il carcinoma della vulva, della vagina e dell'ano e dell'orofaringe rispetto a quello della cervice hanno un minore indice di sopravvivenza a cinque anni dalla

diagnosi anche perché non sono inseriti nei programmi di diagnosi precoce.

La vaccinazione contro il papilloma virus umano

La storia

Nel 1842 il medico italiano Dott. Rigoni-Stern fu il primo che ipotizzò che il cancro della cervice poteva essere collegato al comportamento sessuale. Egli osservò che era più frequente nelle prostitute e nelle donne sposate rispetto alle suore e alle donne nubili.

Nel 1974 Valerie Beral, in un articolo pubblicato su *Lancet* dal titolo "Cancer of the cervix: a sexually transmitted infection?", ipotizzò che il cancro della cervice fosse una malattia sessualmente trasmessa. Harald zur Hausen (Gelsenkirchen, 11 marzo 1936), medico e professore emerito tedesco, postulò che il cancro cervicale è collegato a un virus ed era convinto e certo che il papilloma virus, e non l'herpes virus, ricoprisse un ruolo importante nel cancro della cervice. Nel 1983-84 il professore Harald zur Hausen scopre nuovi tipi di papillomavirus umano (HPV) e isola i ceppi HPV 16 e 18 ². Le sue scoperte hanno portato alla comprensione del cancro della cervice, che ha spianato la strada allo sviluppo di vaccini preventivi.

Nel 1992 Munoz e Bosch pubblicano i risultati epidemiologici da uno studio di riferimento sulla popolazione in Colombia e Spagna. Essi identificarono l'HPV come il maggiore fattore di rischio per il cancro del collo dell'utero ³.

Nel 1995 IARC (*International Agency for Research on Cancer*) classifica i ceppi HPV 16 and 18 come cancerogeni per l'uomo ⁴.

Nel 1999 venne stabilito che l'HPV è la causa necessaria del tumore del collo dell'utero in senso generale ⁵.

Nel 2000 ulteriori studi misero in relazione l'HPV con forme tumorali sia nei maschi che nelle femmine. Nel 2007 IARC (*International Agency for Research on Cancer*) allarga il ruolo dell'HPV 16/18 come causa di tumori non soltanto della cervice uterina e classifica altri ceppi come cancerogeni per il collo dell'utero ⁶.

Nel 2008 zur Hausen ha vinto il Premio Nobel per la Fisiologia e Medicina insieme a Françoise Barré-Sinoussi e Luc Montagnier (che sono stati però premiati

per la scoperta del virus HIV). Con il suo lavoro venne dimostrato un nesso causale tra l'infezione da HPV e il tumore del collo dell'utero ⁷.

La vaccinazione

Il vaccino anti-HPV 9-valente (Approvato dall'Agenzia Europea dei Farmaci – EMA – il 23/07/2015 – DETERMINA n. 251/2017 del 16 febbraio 2017) – nome commerciale Gardasil 9 – è disponibile per l'immunizzazione attiva degli individui, a partire dai 9 anni di età, contro lesioni precancerose e tumori che colpiscono il collo dell'utero, la vulva, la vagina e l'ano, e condilomi genitali causati dai sottotipi di HPV contenuti nella sua formulazione. Queste patologie sono per la maggior parte attribuibili ai 9 tipi di HPV inclusi nel vaccino (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58). La vaccinazione anti-HPV ha una maggiore efficacia profilattica se viene effettuata all'inizio dell'età adolescenziale, cioè prima di avere il primo rapporto sessuale e di aver acquisito l'infezione da HPV. Il vaccino 9-valente ha la potenzialità di coprire il 90% dei casi di cancro cervicale e di numerosi altri tipi di cancro causati da HPV.

Secondo il PNPV (Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale) 2017-2019, il dodicesimo anno di vita (dal compimento degli 11 anni al compimento dei 12) rappresenta l'età raccomandata per l'offerta attiva e gratuita della vaccinazione anti-HPV. Cionondimeno, benefici possono derivare anche dalla somministrazione del vaccino in età più avanzata. È opportuno consigliare la vaccinazione anti-HPV alle donne in età fertile non vaccinate in precedenza utilizzando, ad esempio, l'occasione dell'invito al primo screening per la citologia cervicale.

Studi su casi di vaccinazione anti-HPV in corso di gravidanza non conosciuta hanno dimostrato che non vi è alcun aumento del rischio di malformazioni fetali.

Negli Stati Uniti, la FDA (*Food and Drug Administration*) approva l'estensione della vaccinazione 9-valente HPV fino ad includere persone tra i 27 e i 45 anni d'età ⁸.

Quesiti bioetici in relazione alla vaccinazione anti-HPV

1. La sicurezza.
2. Perché anche nei maschi.

3. Il consenso informato dell'adolescente prima della somministrazione del vaccino.

La sicurezza

Su questo primo punto ci viene incontro la letteratura. Un totale di 15.776 soggetti da 7 studi clinici su vaccino HPV 9-valente ⁹:

- reazioni avverse più frequenti, di intensità da lieve a moderata, relative al sito di iniezione (dolore, gonfiore, eritema) e cefalea;
- non-correlazione tra l'uso dei vaccini anti-HPV e l'insorgenza di sindrome da dolore regionale complesso (CRPS) e sindrome da tachicardia ortostatica posturale (POTS) stabilita da Commissione Europea in data 12/01/2016 [adozione dell'opinione positiva del CHMP in merito alla procedura di *Referral* di cui all'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento Europeo e del Consiglio].

La revisione del comitato GACVS (*Global Advisory Committee on Vaccine Safety*), istituito nel 1999 dall'OMS, ha considerato la letteratura scientifica ed i dati di sicurezza più recenti derivanti da analisi condotte in Danimarca, UK e USA, che riportavano segnalazioni sull'insorgenza di sindrome di Guillain-Barré (GBS, *Guillain-Barré syndrome*) in seguito a somministrazione di vaccini anti-HPV e non è stata identificata nessuna associazione tra insorgenza di GBS e somministrazione di vaccini anti HPV.

Ulteriori revisioni hanno anche valutato altri eventi avversi segnalati: sindrome da dolore regionale complesso CRPS, sindrome da tachicardia ortostatica posturale POTS, insufficienza ovarica prematura e primaria, tromboembolia venosa.

Confermata la non correlazione tra l'uso dei vaccini anti HPV e l'insorgenza di tali condizioni.

Perché anche nei maschi

- L'infezione da HPV è il principale fattore di rischio per l'insorgenza di diversi tumori che non fanno differenze di genere come il cancro anale, o esclusivamente maschili come il cancro al pene. Inoltre l'HPV è causalmente associata a malattie benigne e maligne delle vie aeree superiori, tra cui la papillomatosi respiratoria e il cancro dell'orofaringe. I tipi di HPV

a basso rischio 6 e 11 sono la causa predominante di papillomatosi, mentre solo l'HPV16 soddisfa definitivamente i criteri causali sia molecolari che epidemiologici come tipo cancerogeno o ad alto rischio nelle vie aeree superiori¹⁰. Negli ultimi venti anni vi è stato un significativo aumento nei maschi dei tumori dell'oro-faringe sia benigni che maligni.

- In Europa, l'incidenza di tumori del distretto testa-collo correlati a HPV 16/18 è più alta nei maschi che nelle femmine¹¹.
- Tra il 20 e il 60% dei tumori orofaringei sono HPV positivi, con proporzioni che variano a livello regionale¹².
- I maschi rappresentano il 50% dei casi di condilomi genitali.
- Per i maschi non esiste un programma di screening organizzato o Linee Guida che consentano la diagnosi precoce di lesione precancerosa, così come avviene per la prevenzione del cancro del collo dell'utero, per cui l'unica arma è la vaccinazione. La diagnosi dei tumori nei maschi avviene di solito ad un stadio avanzato di carcinoma, difficile da trattare.
- Più di 100 Paesi nel mondo hanno introdotto la vaccinazione anti-HPV nel Piano Nazionale, 23 hanno introdotto la vaccinazione del maschio e hanno visto i risultati positivi del coinvolgimento nei maschi.
- I dati della letteratura dimostrano che la vaccinazione in Australia, che è all'avanguardia per la vaccinazione anti-HPV nei maschi unitamente all'uso di programmi di screening, ha portato a un drammatico declino dei casi di infezioni e di malattie correlate all'HPV.

Per questi motivi non è etico e socialmente equo non vaccinare i maschi, poiché il maschio se non vaccinato rimarrà sempre un serbatoio del virus.

L'ECDC (Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie), istituito nel 2005, è l'agenzia dell'Unione europea (UE) che ha la responsabilità di rafforzare le difese dell'Europa contro le malattie infettive. L'ECDC ha sede a Stoccolma, in Svezia. Già 10 anni fa nelle Linee Guida del 2012, scriveva: "La strategia più efficace per prevenire le malattie da HPV, sulla base delle nuove evidenze, è la vaccinazione universale".

Fino al 2017 in Italia 6 Regioni, 2 PA (Province

Autonome, Trento e Bolzano) e 2 ASL (Sassari e Olbia in Sardegna) avevano implementato la vaccinazione HPV universale. Attualmente per i maschi l'offerta è attiva e gratuita in tutte le regioni a partire dalla corte del 2006, in quanto non solo prevista dal PNV 2017-2019 ma anche nei LEA (D.P.C.M 12 gennaio 2017 Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, pubblicato sulla G.U. n. 65 del 18 marzo 2017). In definitiva, l'impatto delle infezioni e delle malattie correlate all'HPV sulla sanità pubblica è notevole e il vaccino HPV ha un profilo di efficacia e di sicurezza ben documentata, anche a lungo termine, sia nei maschi che nelle femmine.

Il consenso informato nell'adolescente prima della somministrazione del vaccino

Il consenso informato rappresenta un principio etico della professione sanitaria. Quando si parla di consenso informato significa interloquire con il paziente o con chi lo rappresenta come nel caso di pazienti minorenni che non hanno la possibilità di autodeterminarsi. Nel consenso informato il medico prospetta al paziente una situazione, un'ipotesi di trattamento o di non trattamento. Questo se esposto correttamente, comporta una risposta consapevole da parte del paziente.

Oggi ottenere il consenso al trattamento sembra banale, in realtà non lo è sempre stato perché per centinaia di anni la medicina non era basata su un modello interlocutorio ma su un modello paternalistico in cui chi, come il medico, conosceva lo stato di salute e le possibilità o meno di trattamento prendeva delle decisioni e non richiedeva la partecipazione attiva del paziente se non quella di essere presente al momento dell'atto medico.

Questo atteggiamento paternalistico è stato fortemente discusso e criticato da tutta la bioetica Nord Americana e anche dall'etica cristiana perché non vi può essere una decisione unilaterale, anche se con la funzione del "buon padre di famiglia". Con gli anni si è sempre più affermato il Principio di Autodeterminazione della persona.

Il percorso del "Consenso informato" e della legge di riferimento è stato lungo ed elaborato. Oggi finalmente i principi sono normati dal nostro ordinamento con la legge 219 del 22 dicembre 2017 **che detta le norme**

in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento. Con questa legge una persona può decidere da subito di autodeterminarsi.

Percorso del "Consenso informato"

- Codice di Norimberga del 1947, in cui "Il consenso volontario diventa il presupposto essenziale della sperimentazione umana". Da questo momento la normativa diventerà sempre più stringente.
- Costituzione Italiana, dove sono presenti delle norme basilari che hanno anticipato quello che attualmente viene espresso dalla legge del 2017. La Costituzione Italiana del 1947 recita:
 Articolo 2 "La Repubblica riconosce i diritti inviolabili dell'uomo....".
 Articolo 13 "La libertà personale è inviolabile. Non è ammessa forma alcuna di detenzione, di ispezione o perquisizione personale, né qualsiasi altra restrizione della libertà personale, se non per atto motivato dall'autorità giudiziaria e nei soli casi e modi previsti dalla legge...".
 Articolo 32 "...Nessuno può essere obbligato ad un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di legge...".
 Nel caso di un minore portato al Pronto Soccorso di un ospedale, egli viene visitato con il consenso dei genitori, ma anche in assenza di consenso nel caso di emergenza-urgenza oppure se è disposto da un magistrato (Art. 54 del C.P.: stato di necessità).
- Nella Dichiarazione di Helsinki del 1964 vi è scritto: "Solo il consenso espresso giustifica moralmente la ricerca su soggetti umani" e che "nella ricerca medica gli interessi della scienza e quelli della società non devono mai prevalere sul benessere del soggetto".
- Anche nel nostro Sistema Sanitario Nazionale (Legge n. 833 del 23 dicembre 1978, n. 833) sono presenti articoli che trattano il consenso: l'Art. 33, che tratta delle Norme per gli accertamenti e i trattamenti sanitari volontari e obbligatori. Anche qui si scrive sul consenso e la partecipazione di chi è obbligato: "Gli accertamenti e i trattamenti sanitari obbligatori di cui ai precedenti commi devono essere accompagnati da iniziative rivolte ad assicurare il consenso e la partecipazione da parte di chi vi è obbligato.

Cioè quando previsto dalla legge. Questi trattamenti sanitari obbligatori si rendono necessari o quando vi è un pericolo per la persona che sto assistendo oppure un pericolo per la società".

- **Documento del Comitato Nazionale di Bioetica del 20 giugno 1992** "Informazione e consenso all'atto medico". In questo documento anche se di diversi anni fa, è molto importante perché mette in risalto la tipologia delle informazioni e la validità di queste per ritenere valido il consenso informato, e cioè che il medico deve esprimersi in modo comprensibile e verificare che quello che trasmette in termini medici viene compreso dal paziente. Il medico nel comunicare con il paziente decide il livello di comprensione del suo interlocutore per cui si deve esprimere in modo diverso in base al livello della comprensione dei termini sanitari del suo paziente.
 Nel documento viene affrontata la questione del paziente minore e la difficoltà che può incontrare il medico a dare corrette informazioni. In particolare si mettono in evidenza:
 - impossibilità di consenso autonomo prima dei 6-7 anni;
 - possibilità di ammettere un consenso tra i 7 e i 10-12 anni ma sempre non del tutto autonomo e da considerare insieme a quello dei genitori;
 - capacità progressiva di un consenso autonomo nel corso dell'adolescenza;
 - dalla pre-adolescenza in poi la decisione non può essere presa senza un diretto coinvolgimento del ragazzo;
 - dopo i 14 anni cioè dopo l'acquisizione consolidata dell'intelligenza logico-formale, ovvero dai 13-14 anni in poi (quarta fase dello sviluppo cognitivo o fase del pensiero logico-formale) in presenza di scelte significative è prioritario il consenso dell'adolescente.
- **Codice Deontologico del 2014**, alcuni articoli trattano dell'informazione e del consenso:
 - art. 33 Informazione e comunicazione con la persona assistita;
 - art. 35 Consenso e dissenso informato;
 - art. 37 Consenso e dissenso del rappresentante legale.

In particolare l'Articolo 35 cita nell'ultimo rigo: "Il medico tiene in adeguata considerazione le opinioni espresse dal minore in tutti i processi decisionali che lo riguardano".

- **La Legge 219 del 22 dicembre 2017 "Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento"**

Le novità:

- consenso o rifiuto del trattamento;
- pianificazione condivisa delle cure;
- dichiarazione anticipata.

L'Articolo 1 della legge tratta del Consenso Informato .
L'Articolo 3 in particolare "di minori e incapaci".

Art. 3 (Minori e incapaci)

L'Articolo 3 dice che la persona minore di età o incapace ha diritto alla valorizzazione delle proprie capacità di comprensione e di decisione. Deve ricevere informazioni sulle scelte relative alla propria salute in modo consono alle sue capacità per essere messa nelle condizioni di esprimere la sua volontà. Nella nuova legge non vi sono dei cambiamenti rispetto al passato: il consenso al trattamento sanitario del minore spetta a chi esercita la "potestà" genitoriale o dal tutore, ma l'Articolo 3 della legge dice anche che **si deve tener conto della volontà della persona minore**.

Quindi dalla legge si evince che formalmente il consenso spetta agli adulti che hanno la rappresentanza legale del minore, però l'assenso del minore, pur non costituendo un elemento giuridico essenziale, è ritenuto elemento di fondamentale valenza etica e deontologica.

Per l'adolescente la legge afferma la necessità del coinvolgimento del minore con la valorizzazione delle proprie capacità di comprensione e di decisione.

Diventa quindi deontologicamente corretto che il medico che prescrive una determinata terapia o un determinato vaccino ad un adolescente lo coinvolga e lo renda partecipe sulla necessità e sulle motivazioni di tale prescrizione.

Quindi l'adolescente dovrebbe essere informato sull'importanza di questa vaccinazione che coinvolge la sfera sessuale per cui lo rende un vaccino non equiparabile agli altri vaccini.

Parlare con l'adolescente di questo vaccino significa par-

lare di sessualità. Vi sono alcune considerazioni da fare:

1. non si può parlare della vaccinazione anti-HPV con un adolescente senza che sia anche trasmesso il valore della sessualità nel suo complesso;
2. se il messaggio non è chiaro, l'adolescente può dedurre che con questa vaccinazione si possano prevenire anche le altre malattie sessualmente trasmesse e di essere immuni da qualsiasi rischio¹³; La più grande preoccupazione, in termini epidemiologici, è che ci possa essere un incremento dell'incidenza delle malattie sessualmente trasmesse tra gli adolescenti falsamente assicurati;
3. vi è anche il rischio di una minore attenzione agli strumenti di prevenzione da utilizzare nel futuro per il cancro della cervice come HPV test e Pap-test.

Per questi motivi è importante dare una corretta informazione. Il pediatra curante che spesso conosce l'adolescente dalla nascita, deve essere protagonista, accanto alla famiglia.

Bibliografia

- ¹ I numeri del cancro in Italia 2020 AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica) e AIRTUM (Associazione Italiana Registro Tumori)
- ² zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers. *Virology* 2009;384:260-265.
- ³ Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al., The causal link between human papillomavirus and invasive cervical cancer: A population-based case-control study in Colombia and Spain. *Int J Cancer* 1992;52:743-749.
- ⁴ World Health Organization. Papilloma virus umano Monografie IARC sulla valutazione dei rischi cancerogeni per l'uomo - 1995, vol. 64.
- ⁵ Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-19.
- ⁶ World Health Organization. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. IARC 2007, vol. 90.
- ⁷ The Nobel Prize in Physiology or Medicine - 2008. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2008/press/html. Accessed June 23, 2016.
- ⁸ <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-expanded-use-gardasil-9-include-individuals-27-through-45-years-old>
- ⁹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gardasil-9-epar-product-information_it.pdf
- ¹⁰ Gillison ML, Alemany L, Snijders PJF, et al. Human papillomavirus and diseases of the upper airway: head and neck cancer and respiratory papillomatosis. *Vaccine* 2012;30:F34-F54.
- ¹¹ Hartwig S, Syrjänen S, Dominiak-Felden G, et al. Estimation of the epidemiological burden of human papillomavirus-related cancers and non-malignant diseases in men in Europe: a review. *BMC Cancer* 2012;12:30.
- ¹² Plummer M, de Martel C, Vignat J, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health* 2016;4:e609-16.
- ¹³ Mullins TL, Zimet GD, Rosenthal SL, et al. Adolescent perceptions of risk and need for safer sexual behaviors after first human papillomavirus vaccination. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012;166:82-88.