

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA

SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia
Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze
Materno-Infantili
(DINOEMI)



VALUTAZIONE A LUNGO TERMINE DELL'EFFETTO DELLA VACCINAZIONE PER L'HPV DOPO PROCEDURA DI ESCISSIONE ELETTOCHIRURGICA AD ANSA (LEEP): UN CONFRONTO DI EFFICACIA MEDIANTE PROPENSITY SCORE

Relatore:

Chiar.mo Prof. Simone Ferrero

Correlatore:

Dott. Fabio Barra

Candidato:

Marco Anatrà

Anno Accademico 2020 - 2021

INDICE

INTRODUZIONE	_____	pagina 3
CAPITOLO 1:	_____	pagina 6
DISPLASIA CERVICALE		
1.1 Accenni di anatomia cervicale		
1.2 Definizione		
1.3 Istologia		
1.4 Correlazione con HPV		
1.5 Conizzazione		
CAPITOLO 2:	_____	pagina 14
PREVENZIONE		
2.1 Vaccinazione		
2.1.1 Vaccino bivalente		
2.1.2 Vaccino tetravalente		
2.1.3 Vaccino nonavalente		
2.2 Screening		
CAPITOLO 3:	_____	pagina 17
CARCINOMA CERVICALE		
3.1 Aspetti generali		
3.2 Epidemiologia		
3.3 Quadro clinico		
3.4 Diagnosi		
3.5 Stadiazione		
3.6 Trattamento		
CAPITOLO 4:	_____	pagina 28
STUDIO CLINICO		
4.1 Abstract		
4.2 Introduzione		
4.3 Materiali e metodi		
4.4 Risultati		
4.5 Conclusioni		
RINGRAZIAMENTI	_____	pagina 43
BIBLIOGRAFIA	_____	pagina 44

INTRODUZIONE

Il riconoscimento dell'esistenza di lesioni anatomico-patologiche individuabili come precursori del carcinoma invasivo della cervice uterina può essere ricondotto agli ultimi decenni del XIX secolo quando Sir John Williams, nel 1886, descrisse la presenza di alterazioni epiteliali non invasive adiacenti al carcinoma cervicale. Le caratteristiche anatomico-patologiche e la topografia di tali lesioni furono approfondite e descritte da Cullen nel 1900, il quale riscontrò la loro somiglianza istologica all'adiacente carcinoma invasivo. Schottlander e Kermauner prima, e Broders successivamente, negli anni 30 del secolo scorso, utilizzarono il termine di "carcinoma in situ" per classificare queste lesioni cervicali intraepiteliali (1).

Un importante passo in avanti nella comprensione della storia naturale della neoplasia cervicale fu fatto da diversi studi che documentarono una relazione temporale tra il carcinoma in situ ed il carcinoma invasivo. Telinde, in particolare, diagnosticò il carcinoma in situ in diverse pazienti mesi o anni prima dello sviluppo della forma invasiva (2).

Questi studi permisero di formulare l'ipotesi che il carcinoma cervicale invasivo derivi da un precursore istologico non ancora infiltrante. Tale ipotesi fu successivamente confermata da numerosi studi prospettici che dimostrarono come una percentuale significativa di donne affette da carcinoma in situ non trattate sviluppassero successivamente un cervico-carcinoma squamoso. La consapevolezza dell'importanza del carcinoma in situ come precursore del carcinoma cervicale, associata all'introduzione della citologia esfoliativa cervicale come metodica diagnostica precoce ha motivato l'introduzione, a partire dagli anni 40-50 del '900, di programmi di screening di massa nei paesi occidentali, questi hanno permesso di identificare, mediante studi anatomico-patologici condotti su biopsie cervicali di donne con citologia positiva, la presenza di un ampio spettro di lesioni la cui severità variava dall'epitelio pressoché normale al carcinoma in situ, questo spettro di lesioni furono definite da Reagan e coll. nel 1956 con il termine di "displasia" (3-5). Tale definizione implicava il concetto di una anomala proliferazione cellulare squamosa epiteliale, caratterizzata da atipie nucleari, alterato rapporto nucleo-citoplasmatico, disordine strutturale e perdita della normale polarità cellulare. La displasia fu distinta in lieve, moderata o grave a seconda dell'entità del coinvolgimento dello spessore dell'epitelio (6-8).

Il concetto di carcinoma in situ fu meglio specificato nel 1961, al Primo Congresso Internazionale di Citologia Esfoliativa, da parte del comitato sulla terminologia istologica per le lesioni della cervice uterina, che stabiliva come tale appellativo dovesse essere limitato solo a quelle lesioni intraepiteliali nelle quali non era possibile evidenziare differenziazioni nell'intero spessore dell'epitelio anomalo, il quale si poteva estendere alle ghiandole. Veniva tuttavia riconosciuto come talvolta alcune cellule degli strati più superficiali potessero essere leggermente appiattite (3,9,10).

Il termine displasia veniva confinato alle altre anomalie di differenziazione di severità inferiore, che non coinvolgevano l'epitelio a tutto spessore. Veniva così praticata una suddivisione descrittiva e biologica tra carcinoma in situ, considerato vero precursore del cervico-carcinoma, da trattare preferenzialmente mediante isterectomia, e le displasie, considerate potenzialmente reversibili, passibili perciò di follow-up o trattamento (7). Più tardivamente un'ulteriore serie di studi dimostrò come la displasia grave ed il carcinoma in situ fossero qualitativamente simili, consistenti in proliferazioni monoclonali di cellule epiteliali squamose anomale contenenti DNA aneuploide (11).

Tale mole di studi ha permesso a Richart di introdurre nel 1967 la teoria secondo la quale l'insieme delle lesioni epiteliali cervicali rappresenti il continuum di un singolo processo patologico, che egli definì CIN (neoplasia cervicale intraepiteliale). Le lesioni CIN venivano suddivise in CIN I, II, III, corrispondenti rispettivamente alla displasia lieve, moderata e grave/carcinoma in situ (12).

Il concetto di CIN implicava una comunanza biologica, istologica ed evolutiva delle lesioni, il mancato trattamento delle quali comportava il rischio significativo, anche se variabile da caso a caso, di sviluppare un carcinoma invasivo in futuro (1,13,14). Da ciò ne derivava che l'adeguato trattamento di tali lesioni avrebbe prevenuto lo sviluppo di una neoplasia invasiva. La terminologia CIN e l'ipotesi patogenetica della genesi del carcinoma cervicale ad essa correlata rimasero in auge durante gli anni 70 ed 80 del secolo scorso. Una grossa mole di studi epidemiologici, supportata da un altrettanto ponderosa serie di studi di biologia molecolare ha dimostrato come la causa necessaria del cervico-carcinoma e dei suoi precursori, sia nella variante squamosa che in quella ghiandolare, è rappresentata dalla persistente infezione cervicale sostenuta dai ceppi di Papillomavirus umano (HPV) definiti "ad alto rischio"(1). L'azione carcinogenetica di tali virus è mediata principalmente dalla espressione persistente degli oncogeni virali E6 ed E7, responsabili sia della induzione e del mantenimento del fenotipo trasformato delle cellule cervicali, attraverso l'abolizione del controllo del ciclo cellulare e dei meccanismi di apoptosi. Il DNA dell'HPV può essere rilevato nel 99.7% dei cervico-carcinomi squamosi, e nel 94-100% degli adenocarcinomi e dei carcinomi adeno-squamosi cervicali. I tipi 16 e 18 appaiono essere responsabili di oltre il 70% dei casi. E' comunque assodato che l'infezione persistente da HPV ad alto rischio (hrHPV) sia un elemento necessario ma non sufficiente nella patogenesi del cervico-carcinoma: il rischio di contrarre l'infezione, molto comune tra le giovani donne è dell'80% nell'arco della vita, e l'80% delle infezioni sostenute dall' hrHPV regredisce spontaneamente senza causare nemmeno una CIN; non sono ancora molto ben chiare le motivazioni alla base della evoluzione dell'infezione verso la persistenza o la regressione, ma sembra che una delle spiegazioni sia la variazione interindividuale della capacità di eliminare l'infezione mediante una efficace risposta immune. Inoltre pare ormai assodato che la persistenza virale sia associata all'infezione primaria degli strati basali proliferativi

dell'epitelio squamoso: le infezioni virali primarie che interessano strati più superficiali dell'epitelio sono di per sé transitorie, in quanto il DNA virale viene perso in concomitanza della esfoliazione cellulare al termine del processo di differenziazione. La lunga durata del periodo che generalmente intercorre tra l'inizio dell'infezione persistente ed un carcinoma invasivo, accanto alla frequente regressione spontanea delle lesioni CIN, associata alla eliminazione dell'hrHPV, suggeriscono come la carcinogenesi sostenuta dall'HPV sia un processo multifasico; d'altra parte le acquisizioni più recenti, in conseguenza dell'esperienza maturata con questa terminologia e dei recenti progressi nella conoscenza del ruolo dell'HPV nel determinare la neoplasia cervicale hanno messo in discussione il modello evolutivo proposto da Richart secondo il quale il carcinoma squamoso invasivo sia il risultato finale della progressione delle atipie displatiche (da CIN1 a CIN3) che si verificano a carico dell'epitelio metaplastico della zona di trasformazione della cervice.

Un'ipotesi alternativa che trova conferme crescenti suggerisce come la maggior parte delle lesioni CIN II-III si sviluppino rapidamente entro i primi 2-3 anni dall'inizio della infezione, e che siano necessari altri 10-12 anni allo sviluppo di un carcinoma invasivo (15,16). Da ciò ne deriva come la maggior parte delle CIN I e parte delle CIN II non possano essere considerate come reali precursori del carcinoma cervicale, ma come effetti patologici di una infezione produttiva sostenuta da HPV. Tale dato è supportato da studi che evidenziano come la maggior parte delle lesioni di basso grado siano legate a ceppi di HPV "a basso rischio", che conferiscono un rischio trascurabile di progressione neoplastica (17).

CIN1 viene sempre più interpretata come un marcatore istologico dell'infezione da HPV ed il rischio di una CIN di più alto grado in presenza di CIN1 dipende dal tipo iniziale di HPV, con i tipi 16 e 18 associati, con il più alto rischio rispetto agli altri tipi oncogenici.

Una notevole eterogeneità si riscontra nella diagnosi, nella biologia e nel comportamento clinico della CIN2. La CIN2 può talora essere provocata da tipi di HPV non oncogeni ed è dubbia la sua potenziale evoluzione a cancro. Alcune CIN2 rappresentano un'infezione acuta da HPV con aspetti microscopici più gravi che sono destinati a regredire.

Altre invece sono veri precursori del cancro CIN3, che potranno persistere e progredire con un elevato rischio di futura invasione.

Questo studio si pone come obiettivo quello di effettuare un confronto di efficacia nella valutazione a lungo termine della vaccinazione contro l'HPV in pazienti precedentemente sottoposte a procedura di escissione elettrochirurgica ad ansa (LEEP).

1. DISPLASIA CERVICALE

1.1 ACCENNI DI ANATOMIA CERVICALE

La cervice uterina rappresenta la porzione inferiore dell'utero; in basso, la cervice confina direttamente con la parte superiore della vagina, mentre in alto si continua con l'istmo uterino.

La cervice è costituita da:

- Endocervice: la porzione più interna della cervice, vicina al corpo dell'utero si continua superiormente con l'istmo ed il corpo dell'utero attraverso l'orifizio uterino interno (od ostio interno), ed in basso con l'esocervice
- Esocervice (o Ectocervice): la porzione esterna che sporge in vagina dell'utero si continua superiormente con l'endocervice ed in basso con la mucosa vaginale attraverso l'orifizio uterino esterno

Le diverse cellule della cervice uterina costituiscono:

- Epitelio squamoso stratificato: il rivestimento epiteliale dell'esocervice;
- Epitelio colonnare (o ghiandolare): il rivestimento epiteliale dell'endocervice

La zona di trasformazione rappresenta il punto di incontro tra i due differenti rivestimenti cellulari ed è la regione maggiormente coinvolta nelle fasi iniziali dello sviluppo del carcinoma del collo dell'utero (18).

1.2 DEFINIZIONE

Per displasia cervicale si intende una anomala e disordinata crescita delle cellule della cervice uterina, il principale pericolo di questa condizione è rappresentato dalla progressiva evoluzione di questa neoplasia intraepiteliale fino allo sviluppo di un cancro invasivo (19).

Secondo le statistiche, lo sviluppo della displasia cervicale è maggiormente rappresentato durante l'età fertile (18,20).

1.3 ISTOLOGIA

Secondo la classificazione dell'OMS si possono distinguere tre differenti gradi di neoplasia intraepiteliale cervicale (CIN) (1,12,17,21). Nella CIN si ha una lesione nella quale le cellule cancerizzate dell'epitelio non hanno ancora superato la membrana basale che separa l'epitelio stesso dallo stroma sottostante, a seconda dell'entità della displasia:

- Nella displasia lieve (CIN 1 – LSIL), il disordine riguarda solo le cellule dello strato più profondo dell'epitelio, che appaiono anomale. (18)
- Nella displasia moderata (CIN 2 - HSIL), le cellule anomale coinvolgono fino ai due terzi del rivestimento dell'epitelio cervicale. (22)
- Nella displasia severa e/o carcinoma in situ (CIN 3 -HSIL), l'intero spessore dell'epitelio è disordinato, ma le cellule anomale non si sono ancora diffuse al di sotto del “basamento” dell'epitelio. (23)

Attualmente viene adottata la dizione SIL (Lesione Intraepiteliale Squamosa), introdotta dalla nuova classificazione del pap-test (Classificazione di Bethesda).

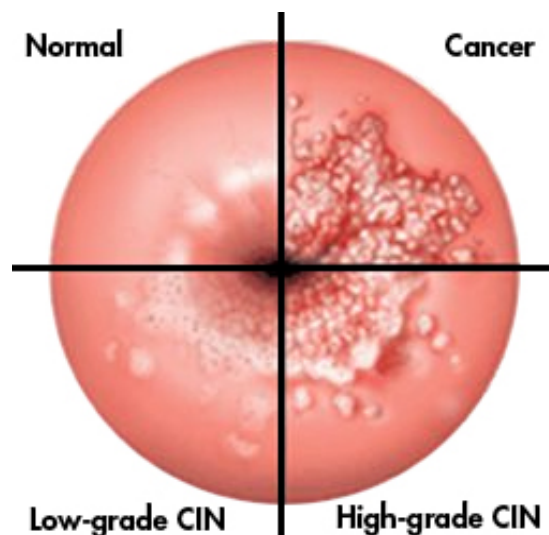
Le lesioni intraepiteliali squamose (SIL) si distinguono in:

- SIL di basso grado (Low-SIL) che comprende il CIN 1 (displasia lieve);
- SIL di alto grado (High-SIL) che comprende il CIN 2 (displasia moderata) ed il CIN 3 (displasia grave).

Tali lesioni sono suscettibili, in una certa misura, di regressione spontanea che è ovviamente maggiore per le displasie lievi. La progressione è prevista nell'1% dei casi di displasia lieve, nel 5% dei casi di displasia moderata e nel 12% dei casi di displasia severa (*carcinoma in situ*).

Le lesioni CIN sono più frequenti nelle donne giovani. (24)

Una lesione di alto grado (High-SIL) è diagnosticata in donne tra i 25 e i 35 anni mentre il cancro invasivo è più comunemente diagnosticato in età >40 anni, dopo 8-13 anni dalla diagnosi di lesioni di alto grado. Ciò implica la necessità di una diagnosi precoce e, conseguentemente, un trattamento di queste lesioni. (25)



1.4 CORRELAZIONE CON HPV

Nell'ultima decade numerosi studi epidemiologici hanno dimostrato che l'infezione da HPV è il più importante fattore di rischio per la CIN e per il cancro invasivo. Infatti, la prevalenza dell'HPV nelle lesioni cervicali sia intraepiteliali che invasive è superiore al 90% (21,26). Quando casi che sono inizialmente classificati come HPV/DNA negativi vengono riesaminati con metodica PCR, in quasi tutti vengono identificati tipi di HPV ad alto rischio. In definitiva i dati derivanti dall'enorme mole di ricerche molecolari sul ruolo dell'HPV nello sviluppo del cancro cervicale e delle lesioni pre-neoplastiche (CIN), evidenziano chiaramente che l'infezione da HPV, acquisita attraverso i rapporti sessuali, è la causa necessaria sia della CIN sia del cancro invasivo. (27)

Quella da HPV è l'infezione a trasmissione sessuale più frequente; l'età ed i comportamenti sessuali sono i fattori di rischio modificabili più chiaramente legati alle nuove infezioni da HPV (28).

Il riscontro della presenza dell'HPV nella popolazione generale è molto comune: nel giro di 3 anni almeno il 60% delle giovani donne andrà incontro ad una infezione da HPV.

Un picco secondario di infezione da HPV in donne più vecchie e in post-menopausa ha suggerito la possibilità di riattivazione di una riserva virale latente causata dall'invecchiamento dell'immunità cellulo-mediata (29).

La prevalenza nel mondo varia dal 2% al 44%; l'incidenza dell'infezione da HPV ha un picco tra i 20 ed i 25 anni.

L'infezione è per lo più del tutto asintomatica, sub-clinica e si risolve spontaneamente nella maggioranza dei casi, a meno che si tratti di pazienti immunodepresse (27).

La maggior parte (quasi la metà) delle infezioni da HPV si verifica in ragazze dai 15 ai 25 anni: questo giustifica perché i programmi di vaccinazione nei vari paesi hanno come target principale le ragazze di età inferiore a quella di inizio dei primi rapporti sessuali (in Italia 12 anni). Tuttavia, la vaccinazione deve essere proposta anche in età successive data la copertura contro più tipi di HPV verso cui la donna potrà essere protetta: infatti solo lo 0,2% delle donne di 26 anni risulta positiva a tutti e 4 i tipi di HPV (16-18, 6-11) contenuti nel vaccino quadrivalente. (28-30)

E' necessaria la presenza di un HPV ad alto rischio per lo sviluppo e la persistenza di una lesione CIN3. La persistenza di un tipo di HPV ad alto rischio è condizione necessaria ma non sufficiente per lo sviluppo di quasi ogni tipo di cancro cervicale invasivo.

Più a lungo un tipo specifico di HPV persiste nell'epitelio cervicale, maggiore sarà il rischio di insorgenza di una lesione precancerosa.

Il carico virale elevato generalmente non implica un aumentato rischio di progressione, eccetto per l'HPV 16. In termini generali, la determinazione del carico virale non è clinicamente utile. Al contrario il rischio di cancro cervicale nelle donne che non sono portatrici di un tipo di HPV oncogenico è estremamente basso. Da più tempo è presente l'HPV ad alto rischio e più vecchia è la donna, maggiore è il rischio di andare incontro ad una lesione CIN 3. (31–33)

Dell'HPV è noto che ne esistono numerosissimi (circa 200) tipi identificabili in laboratorio in quanto hanno sequenze di DNA differenti che si possono evidenziare attraverso metodiche molecolari.

Esistono ceppi di HPV che hanno un particolare tropismo per vari tessuti ed organi: oltre 30 tipi di HPV sono capaci di infettare l'apparato ano-genitale (24,34,35).

I diversi tipi di HPV tendono ad essere associati con differenti tipi di lesioni. I tipi 6 ed 11 tendono a dare verruche a forma di condilomi acuminati che si localizzano prevalentemente nella regione vulvo-perineale, in vagina e meno frequentemente sulla cervice uterina. Nella cervice uterina è invece frequente l'infezione da HPV 16-18-31-33-35, che sono ceppi dotati di potere oncogeno (se ne conoscono circa 15 tipi). In particolare, i tipi 16 e 18 si trovano in circa il 70% delle lesioni neoplastiche intraepiteliali della cervice uterina di grado elevato (CIN 3) e anche nel 50% dei carcinomi cervicali invasivi. Mentre i tipi 6 e 11 si trovano in circa il 20% delle displasie non gravi (CIN 1 e CIN 2) e nel 10% delle donne con epitelio metaplastico cervicale. (27,27,36)

La maggioranza delle donne con infezione da HPV persistente non svilupperà anomalie cervicali di basso grado, lesioni pretumorali o cancro cervicale. Il 5-10% delle donne positive per i tipi ad alto rischio avrà PAP-test anormali.

L'infezione da tipi di HPV oncogeni è molto più frequente della neoplasia cervicale, indicando la necessità dell'intervento di co-fattori o fattori di rischio nel processo di carcinogenesi cervicale. (37)

La maggioranza delle donne con infezione da HPV persistente non svilupperà anomalie cervicali di basso grado, lesioni pretumorali o cancro cervicale. Il 5-10% delle donne positive per i tipi ad alto rischio avrà PAP-test anormali.

L'infezione da tipi di HPV oncogeni è molto più frequente della neoplasia cervicale, indicando la necessità dell'intervento di cofattori o fattori di rischio nel processo di carcinogenesi cervicale. (38)

I fattori di rischio associati con l'espressione della malattia e con la persistenza dell'infezione sono soprattutto: l'infezione da altri agenti microbici e virali, il deficit di vitamine specifiche, influenze ormonali e l'immunosoppressione. Fattori di rischio per la progressione dell'infezione da HPV al cancro invasivo sono il fumo, la

multiparità, l'età della prima gravidanza a termine e l'uso di contraccettivi orali (39,40).

L'abitudine a fumare sembra senza dubbio, da un punto di vista statistico, il co-fattore di rischio più importante. L'aumento di rischio nelle fumatrici è di circa 2 volte, con il rischio maggiore osservato nelle donne che fumano da più lungo tempo e un maggiore numero di sigarette.

L'ipotesi che il Virus Herpes Simplex di tipo 2 (HSV 2) possa favorire la cancerogenesi a livello della cervice uterina deve essere ancora confermata. Questa ipotesi è derivata dal fatto che nel 90% dei carcinomi cervicali intraepiteliali o invasivi si reperiscono, a titolo più o meno elevati, antigeni specifici per l'HSV 2, mentre la percentuale di positività a livello dell'epitelio normale per questi antigeni è solo del 2%.

Una storia di infezione da HSV, come da altri agenti patogeni (chlamydia, trichomonas, vaginosi batterica), aumenta l'incidenza dell'infezione da HPV. (41)

1.5 CONIZZAZIONE

La Procedura di escissione elettrochirurgica ad ansa (dall'inglese "*Loop Electrosurgical Excision Procedure*", LEEP).

Nota anche come LLETZ - Large Loop Excision of the Transformation Zone, LLEC - Large Loop Excision of the Cervix, conizzazione cervicale ad ansa è una tecnica utilizzata nel tumore del collo dell'utero avente sia significato diagnostico che terapeutico rappresentando una valida opzione di trattamento per la rimozione di cellule cancerose (42-44).

In particolare, questo intervento è indicato in genere con lo scopo di asportare lesioni della cervice uterina evidenziate durante screening o biopsia cervicale.

La leep si avvale di uno strumento costituito da un generatore di energia elettrica ad alta frequenza, connesso ad un sottile filo ad ansa che, quando stimolato, funziona come un bisturi per rimuovere il tessuto anomalo del collo dell'utero in modo preciso e rapido (45-47).

Tempi di esecuzione

La biopsia conica cervicale è un esame diagnostico sicuro e poco invasivo, che viene eseguito in genere in regime ambulatoriale o in day hospital; non sono richieste particolari preparazioni e l'intervento presenta una durata media di 15-30 minuti.

Il campione di tessuto prelevato verrà inviato al patologo per un'analisi più approfondita (48-50).

Preparazione

Per la preparazione a questo esame sono necessari solo alcuni semplici accorgimenti:

nelle 48 ore precedenti all'intervento bisogna evitare l'uso di lavande, creme vaginali o tamponi; è consigliabile anche astenersi da rapporti sessuali in questo lasso di tempo. Sia il traumatismo legato all'atto sessuale che l'uso di sostanze intravaginali possono infatti alterare o mascherare le cellule della superficie del collo dell'utero. È inoltre necessario effettuare la leep fuori dal periodo mestruale poiché la presenza di tracce ematiche potrebbe interferire con la corretta visualizzazione delle caratteristiche della mucosa. Il momento migliore per sottoporsi alla procedura è dopo 10-20 giorni dalla comparsa dell'ultima mestruazione.

Procedura

Prima dell'esame alla paziente verrà richiesto di svuotare la vescica, una volta fatta posizionare la paziente sul lettino ginecologico si procederà quindi con l'introduzione dello speculum, allo scopo di consentire così la visualizzazione della cervice.

A questo punto si posiziona il colposcopio all'ingresso della vagina in modo da avere un'immagine ingrandita della superficie da esaminare. Le pareti vaginali vengono quindi irrigate con acido acetico o con una soluzione iodata: sostanze che applicate sulle mucose in esame, permettono di mettere in risalto le aree anomale presenti. Una volta individuata la zona da trattare, si hanno a disposizione diverse tecniche:

- **Conizzazione con bisturi a lama fredda:** si tratta dell'escissione chirurgica tradizionale, richiede l'ospedalizzazione e l'anestesia generale o meno frequentemente quella locale; questa tecnica aumenta i rischi emorragici rispetto alle altre, tuttavia ha il vantaggio di fornire campioni istologici migliori. La conizzazione con bisturi a lama fredda ha oggi un impiego limitato, ad esempio viene utilizzata per le lesioni di origine ghiandolare che si spingono più in profondità.
- **Conizzazione con ansa diatermica:** anche definita leep (Loop Electrosurgical Excision Procedure); in questo caso l'asportazione di tessuto avviene mediante un'ansa elettrochirurgica. La procedura richiede un'anestesia locale e viene in genere eseguita in regime ambulatoriale o in day surgery. L'ansa elettrochirurgica consente anche la coagulazione nei punti in cui l'elettrodo viene a contatto con il tessuto, riducendo al minimo il rischio emorragico. Questo comporta inoltre un danno termico minimo sui margini del taglio, consentendo una lettura ottimale del preparato istologico.



- **Conizzazione con laser CO₂:** questa tecnica prende il nome di laser-conizzazione, può essere effettuata in regime sia ambulatoriale che di Day Surgery in anestesia locale; il laser ha il vantaggio di essere estremamente preciso e pertanto permette di preservare il tessuto sano circostante l'area da trattare, tuttavia può comportare una lesione del campione istologico.

L'entità del tessuto da asportare è stabilita in base all'estensione della lesione individuata; se ad esempio la lesione si spinge in profondità verso l'endometrio uterino, il tessuto da rimuovere sarà maggiore (51–54). Prelevare un cono troppo piccolo espone la paziente al rischio di dover ripetere successivamente un intervento più radicale, viceversa un cono troppo grande aumenta il rischio di complicanze (48). L'asportazione di una sezione conica di tessuto cervicale ha il vantaggio di fornire all'anatomopatologo informazioni utili circa natura ed entità delle lesioni permettendo così un esame istologico più accurato e la conservatività di questa tecnica permette di non alterare in modo sostanziale la fisiologia dell'utero, minimizzando il rischio di complicazioni per le future gravidanze.

Quando effettuare la leep

La biopsia conica viene in genere prescritta alle pazienti che manifestano sintomi associati con il tumore alla cervice uterina. Nelle fasi iniziali, il tumore del collo dell'utero non causa segni o sintomi evidenti, tuttavia la malattia è caratterizzata da una lenta evoluzione, che la rende curabile se diagnosticata per tempo.

Alcuni campanelli d'allarme possono essere:

- ciclo mestruale irregolare
- perdite di sangue anomali
- aumento delle secrezioni vaginali
- dolore pelvico cronico
- cistiti ed infiammazioni pelviche ricorrenti

Uno dei principali fattori di rischio per l'insorgenza del tumore al collo dell'utero è rappresentato dall'infezione da papilloma virus umano (HPV); per questo motivo, è importante sottoporsi regolarmente a controlli ginecologici ed esami di screening come il Pap- test o l'HPV test, utili per identificare le lesioni precancerose e intervenire prima che queste evolvano in carcinoma (55–57).

La leep può essere utile anche per il trattamento di polipi uterini e fibromi a livello pelvico.

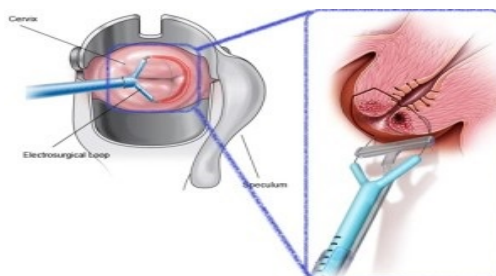
Rischi e complicazioni

La conizzazione cervicale è un intervento semplice e sicuro, ma allo stesso tempo delicato; durante la procedura la paziente può avvertire fastidio o lieve dolore, tuttavia l'anestetico locale dovrebbe essere sufficiente ad alleviare il disturbo (58–60). Il rischio di complicazioni durante l'intervento o in fase post operatoria è basso, e la paziente può fare subito ritorno a casa; talvolta può essere necessaria l'ospedalizzazione per 24 ore.

In casi eccezionali possono insorgere complicazioni come:

- emorragia durante l'intervento;
- emorragia post-intervento, dopo 2-3 settimane, al momento della caduta della cosiddetta escara da diatermocoagulazione o del distacco dei punti emostatici;
- stenosi cervicale con ritenzione di liquidi nella cavità dell'utero;
- infezioni ed infiammazioni a livello pelvico;
- lesioni della vescica o del retto;
- perforazione uterina.

La guarigione completa del collo uterino avviene in genere in poche settimane; il dolore presente nei giorni successivi può essere eventualmente tenuto sotto controllo mediante l'impiego di farmaci antidolorifici (61). Dopo l'intervento è possibile tornare subito alle consuete attività quotidiane, avendo cura di evitare grandi sforzi; è consigliabile astenersi da attività sessuale per quattro settimane dopo la procedura, per scongiurare il rischio di contrarre infezioni o infiammazioni e permettere un'adeguata cicatrizzazione (62–64).



2. PREVENZIONE

2.1 VACCINAZIONE

In Italia sono disponibili tre diversi vaccini contro l'infezione da HPV:

- vaccino bivalente: contiene i sierotipi 16 e 18 e viene somministrato solo alle femmine
- vaccino tetravalente: contiene oltre ai sierotipi 16 e 18, anche i sierotipi 6 e 11 e può essere somministrato a maschi e femmine.
- vaccino nonavalente: contiene i sierotipi 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58. Può essere somministrato a maschi e femmine.

Il vaccino contro l'HPV viene somministrato per via intramuscolare nella regione deltoidea del braccio (o nell'area anterolaterale superiore della coscia per il vaccino tetravalente) in numero di dosi diverso a seconda dell'età dell'individuo e del vaccino utilizzato. (65–67)

2.1.1 Vaccino bivalente:

- in soggetti di età compresa tra i 9 e 14 anni inclusi: 2 dosi (prima dose al tempo 0 e seconda dai 5 ai 7 mesi dopo prima dose);
- in soggetti di età superiore ai 14 anni, 3 dosi a 0, 1, 6 mesi rispettivamente; la seconda dose deve essere somministrata da 1 a 2,5 mesi dopo la prima dose, la terza dose da 5 a 12 mesi dopo la prima dose.

2.1.2 Vaccino tetravalente:

- in individui dai 9 ai 13 anni inclusi: 2 dosi (la seconda dose dopo 6 mesi dalla prima dose). Se la seconda dose viene somministrata prima di 6 mesi dopo prima dose, una terza dose deve essere sempre somministrata. Il vaccino quadrivalente può essere somministrato anche secondo una schedula a 3 dosi (0, 2, 6 mesi): la seconda dose ad almeno 1 mese dalla prima dose e la terza dose almeno 3 mesi dopo la seconda dose; le tre dosi devono essere somministrate entro un periodo di 1 anno (68);
- in individui di età pari o superiore a 14 anni, tre dosi a 0, 2, 6 mesi rispettivamente; la seconda dose ad almeno 1 mese dalla prima dose e la terza dose almeno 3 mesi dopo la seconda dose; le tre dosi devono essere somministrate entro un periodo di 1 anno.

2.1.3 Vaccino nonavalente:

- in individui dai 9 ai 14 anni di età (inclusi): 2 dosi. La seconda dose di vaccino va somministrata tra i 5 e 13 mesi dopo la prima dose. Se la seconda dose viene somministrata prima dei 5 mesi dalla prima dose, deve essere sempre somministrata una terza dose. Il vaccino nonavalente può essere somministrato anche secondo una schedula a 3 dosi (0,2,6 mesi): la seconda dose va somministrata almeno 1 mese dopo la prima dose e la terza dose va somministrata almeno 3 mesi dopo la seconda dose. Tutte e tre le dosi devono essere somministrate entro un periodo di 1 anno.
- In individui di età pari o superiore a 15 anni al momento della prima somministrazione: 3 dosi (0,2,6 mesi). La seconda dose va somministrata almeno 1 mese dopo la prima dose e la terza dose va somministrata almeno 3 mesi dopo la seconda dose. Tutte e tre le dosi devono essere somministrate entro un periodo di 1 anno.

La protezione immunologica del vaccino supera, secondo studi recenti, i 10 anni e pertanto non è evidente attualmente alcuna necessità di una dose di richiamo (69–71). Sono in corso studi che ci daranno progressivamente informazioni sempre più affidabili sulla durata della protezione (37,72).

Come precedentemente detto l'infezione da HPV viene facilmente acquisita e per questo motivo è importante somministrare il vaccino prima dell'inizio dell'attività sessuale, anche se la precedente attività sessuale non è una controindicazione alla vaccinazione (73–75).

Attualmente in Italia il vaccino è raccomandato a tutte le ragazze e i ragazzi nel corso del 12° anno di età.

2.2 SCREENING

I test per lo screening del tumore del collo dell'utero sono il Pap-test e HPV-DNA test (76)

Il test tradizionalmente impiegato per lungo tempo nello screening per il cancro del collo dell'utero è stato lo striscio colpocitologico o Pap-test (dal nome di Papanicolao, ginecologo greco che nel 1941 introdusse questa metodica). Con lo screening citologico è possibile scoprire precocemente le lesioni intraepiteliali o sub-cliniche che precedono la comparsa del cancro invasivo talora anche di molti anni (55,77).

Negli ultimi anni, sono stati pubblicati i risultati di numerosi studi sperimentali per la valutazione dell'uso del test HPV come test primario di screening, i quali hanno dimostrato che lo screening cervicale basato su test validati per il DNA di tipi oncogeni di HPV (test HPV) sia più efficace dello screening basato sulla citologia nel prevenire i

tumori invasivi della cervice, in particolare sopra i 30 anni è più costo-efficace il test per il Papilloma virus (HPV-DNA test) effettuato ogni 5 anni (78).

Il nuovo test di screening si basa sulla ricerca dell'infezione dell'HPV ad alto rischio. Il prelievo è simile a quello del Pap-test (prelievo di una piccola quantità di cellule del collo dell'utero, eseguito strofinando sulle sue pareti una spatolina e un tampone) (34,79,80). L'esame deve essere effettuato non prima dei 30 anni ed essere ripetuto con intervalli non inferiori ai 5 anni. (25)

Se il test HPV risulta positivo la donna dovrà sottoporsi a un Pap-test che quindi diventa un esame di completamento (chiamato anche test di triage) perché seleziona le donne che hanno modificazioni cellulari e che devono fare la colposcopia. Se invece la citologia non presenta alterazioni importanti la donna ripeterà il test HPV dopo un anno.

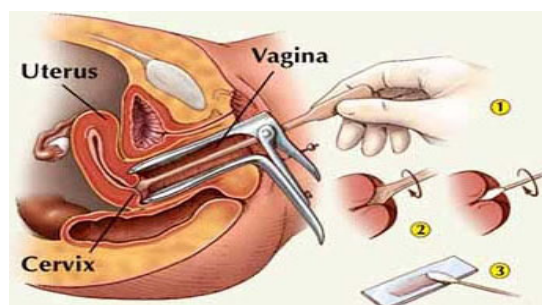
Dai 25 a 30 anni l'esame di riferimento rimane il Pap test da eseguirsi ogni tre anni. Questa scelta è dovuta al fatto che in giovane età la probabilità di avere una infezione da HPV è molto alta senza che questa assuma importanza clinica (81).

Nei casi in cui l'analisi al microscopio mostrasse la presenza di cellule con caratteristiche pre-tumorali o tumorali, il protocollo dello screening per il cancro del collo dell'utero prevede l'esecuzione di esami di approfondimento.

In primo luogo la donna è invitata a eseguire una colposcopia, esame che, attraverso l'utilizzo di un apposito strumento (il colposcopio) permette la visione ingrandita della cervice uterina. In tal modo il medico è in grado di confermare la presenza di lesioni pretumorali o tumorali e valutarne l'estensione (82,83).

Alla colposcopia può far seguito una biopsia, cioè un prelievo di una piccola porzione di tessuto anomalo da sottoporre a un'analisi che confermi definitivamente le caratteristiche esatte della sospetta lesione. (78,84,85)

Il Pap test, è indicato ogni 3 anni alle donne di età compresa tra i 25 e i 30 anni, il test per Papilloma virus (HPV-DNA test) ogni 5 anni alle donne tra i 30 e i 64 anni.



3. CARCINOMA CERVICALE

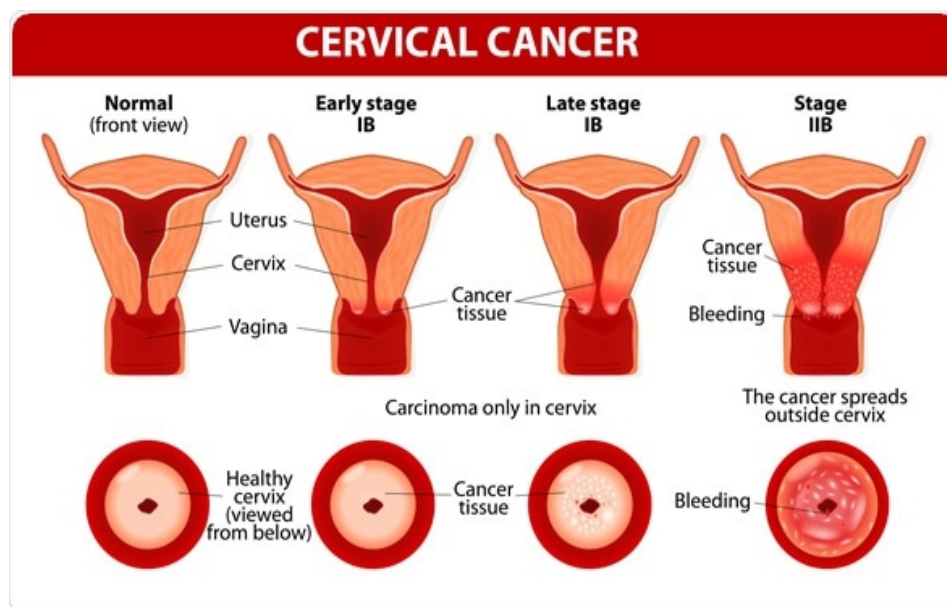
3.1 ASPETTI GENERALI

Il carcinoma della cervice uterina è in calo per incidenza in Italia, sebbene rappresenti ancora una problematica assistenziale rilevante, soprattutto nelle aree geografiche con minore disponibilità di screening e nella popolazione immigrata. (29,67,67,73,86,87)

I tumori della cervice uterina sono classificati in base alle cellule da cui prendono origine e si distinguono principalmente due tipi: il carcinoma a cellule squamose (l'80% dei tumori della cervice) e l'adenocarcinoma (circa il 15%).

Si parla di carcinoma a cellule squamose quando il tumore deriva dalle cellule che ricoprono la superficie dell'esocervice e di adenocarcinoma quando invece il cancro parte dalle cellule ghiandolari dell'endocervice. (26,88)

Infine, anche se meno comuni (3-5% dei tumori cervicali), esistono tumori della cervice che hanno un'origine mista e sono per questo definiti carcinomi adenosquamosi (89).



3.2 EPIDEMIOLOGIA

Incidenza

Il cancro della cervice uterina rappresenta nel mondo la seconda neoplasia per incidenza nel sesso femminile. L'adozione su larga scala già dagli anni 60 del test di screening (pap test) nei paesi industrializzati, ha fatto sì che oggi il carcinoma della cervice uterina rappresenti un esempio di disuguaglianza sociale con 2/3

dell'incidenza e delle morti localizzate nei paesi in via di sviluppo dove lo screening di popolazione non ha ancora preso piede. In Italia si registrano circa 1 caso ogni 170 donne (90,91).

Il numero delle nuove diagnosi in Italia e' sceso a 2100 all'anno (92).

Il carcinoma della cervice uterina rappresenta in Italia nel sesso femminile per frequenza il 9° tumore (2%) dopo mammella (31.2%), colon-retto (13.3%), polmone (6.4%), tiroide (4.2%), endometrio (3.5%), ovaio (3.6%), melanoma della pelle (3.2%), linfoma non Hodgkin (3.4%).

In Italia sono poco più di 60.000 le donne con pregressa diagnosi di carcinoma cervicale.

La proporzione di donne con pregressa diagnosi di tumore della cervice dell'utero segue nel Paese un gradiente Nord-Sud (247 x 100.000 nel Nord-Ovest, 205 nel Nord-Est, 192 al Centro e 163 nel Sud Isole) (83).

Dalle statistiche di mortalità è storicamente nota la difficoltà nel discriminare la sottosede (cervice, corpo) nei decessi per tumori dell'utero. La mortalità globale per queste neoplasie è in ogni caso stabilmente in calo negli ultimi due decenni (-1,4%/anno) e la probabilità di sopravvivenza a 5 anni per i carcinomi cervicali è aumentata negli ultimi 20 anni dal 63 al 71%.

Tra le diverse aree del Paese non si rilevano significative differenze nella sopravvivenza (a 5 anni) per tumori cervicali (compresa tra il 70% del Centro e il 65% del Sud-Isole) (93).

Età

Il carcinoma in situ presenta massima incidenza intorno ai 25-35 anni riducendosi progressivamente nelle fasce d'età successive fino a essere assente oltre i 65 anni. Il carcinoma invasivo, al contrario, presenta un'incidenza variabile nelle varie fasce di età: sotto i 20 anni è praticamente assente con una incidenza di 0.1 per 100.000 donne, tra i 20 e i 30 anni l'incidenza sale (4.5 per 100000 donne) ma rimane comunque estremamente bassa, tra i 30 e i 40 anni e' 14 per 100000 donne, tra i 40 e i 65 raggiunge il suo picco di incidenza con 16 casi ogni 100000 donne e sopra i 65 l'incidenza ricomincia a scendere con 14 casi ogni 100000 donne (94).

Razza

Le donne di colore hanno una maggiore incidenza di carcinoma invasivo rispetto alle donne bianche e questo è prevalentemente dovuto alla carenza o assenza di programmi di screening e di vaccinazione nelle aree in via di sviluppo. In alcuni stati dell'Africa e dell' America Latina la malattia incide ancora per più di 40 casi ogni 100000 abitanti rispetto all'Europa occidentale e agli Stati Uniti dove l'incidenza media e' inferiore a 6 casi per 100000 abitanti.

Circa il 90% delle morti da carcinoma cervicale si verifica nei paesi in via di sviluppo.

Circa l'1% di tutti i cancri cervicali si verifica in donne gravide o che lo sono state di recente (95).

Fattori ambientali

Sia il carcinoma in situ che quello invasivo sono patologie associate a numerosi fattori di rischio quali l'inizio precoce dell'attività sessuale, il numero elevato di partner, gravidanze multiple, giovane età alla prima gravidanza, basso status socio-economico, fumo di sigaretta, infezioni genitali, l'utilizzo degli estro-progestinici, il basso stato socio economico e la scarsa igiene sessuale. Inoltre le condizioni che determinano una situazione di immunodepressione sembrano contribuire allo sviluppo della malattia invasiva: infezione da HPV, uso continuativo dei corticosteroidi, infezioni da herpes virus. Il fumo di sigaretta è associato ad una deplezione di cellule di Langherans, che hanno un' azione difensiva locale, a livello della cervice e questo potrebbe essere il meccanismo che spiega la correlazione fumo-carcinoma cervicale. Tuttavia la correlazione appare piu' forte con istotipo squamoso mentre non e' confermata per l'adenocarcinoma. Il rischio è inversamente correlato all'età del primo rapporto sessuale e direttamente correlato al numero di partner sessuali avuti nel corso della vita. Il rischio è aumentato anche per le partner sessuali di uomini le cui precedenti partner avevano avuto un cancro della cervice (96).

Infezioni virali

L'infezione da papillomavirus umano (HPV) ha un ruolo determinante nello sviluppo della neoplasia cervicale; in circa il 99.7% dei carcinomi della cervice si ritrova il DNA del virus. L'infezione da HPV è molto diffusa (si calcola una prevalenza nella popolazione generale che supera l'80%) ed è ritenuta la condizione necessaria, ma non sufficiente per lo sviluppo della neoplasia invasiva. Nella maggior parte dei casi infatti l'organismo umano ha una capacità di clearance naturale del virus che arriva all'80% entro 1-2 anni dal primo contatto. La contemporanea esistenza di concause (terapia con estro-progestinici, immunodepressione, altre infezioni sessualmente trasmesse) creano le condizioni per cui si instauri un'infezione persistente da HPV che è la condizione più rischiosa per lo sviluppo del carcinoma della cervice uterina (97). Gli studi di patologia molecolare hanno consentito di identificare oltre 200 sottotipi virali di cui oltre 30 oncogeni per l'uomo.

L'infezione da HPV è legata a tutti i gradi di neoplasia cervicale intraepiteliale (CIN) e al cancro invasivo della cervice. L'infezione con l'HPV di tipo 16, 18, è responsabile di circa il 70% dei carcinomi invasivi, con una prevalenza nella fascia di età 30-39 anni rispetto all'età >70 (74.8 vs 56.8, $p=0.04$)(4). Il restante 30% è dovuto ai sottotipi 45, 31, 33, 58, 52. I condilomi acuminati sono legati invece ad infezioni da parte dei ceppi virali 6-11.

Il virus HPV ha un ruolo predominante nello sviluppo dei 2 istotipi più comuni, squamoso e adenocarcinoma. I ceppi di HPV associati con l'istotipo squamoso sono differenti da quelli associati con adenocarcinoma. In particolare:

- Squamoso: HPV 16 (59% dei casi), 18 (13% dei casi), 58 (5% dei casi), 33 (5% dei casi), 45 (4% dei casi)
- Adenocarcinoma : HPV 16 (36 % dei casi), 18 (37% dei casi), 45 (5% dei casi), 31 (2% dei casi), 33 (2% dei casi).

La maggior parte delle infezioni sono transitorie e il virus da solo non è sufficiente per causare la neoplasia. Quando l'infezione persiste, il tempo che intercorre tra l'infezione iniziale, lo sviluppo di neoplasia intraepiteliale di alto grado e successivamente di carcinoma invasivo è solitamente di circa 15 anni, anche se sono stati descritti tempi minori (3,15,98,99)

Impatto dell'infezione da HIV

Più del 70% dei casi di infezione da HIV si verifica nell'Africa subsahariana (73,100,101). Le donne infette da HIV sono a maggior rischio di infezione da HPV in giovane età (13-18 anni) e sono ad alto rischio di cancro cervicale. Rispetto a donne non infette, i pazienti HIV positivi con cancro della cervice uterina vengono diagnosticati in età precoce (15-49 anni) (56,102,103). Un aumento dell'incidenza del cancro della cervice uterina in Sud Africa tra il 2001 e il 2009 potrebbe essere spiegato dall'aumento del numero di infezioni da HIV osservata durante questo periodo a causa della maggiore copertura nazionale della terapia antiretrovirale nel paese che ha portato a una migliore longevità delle persone che vivono con HIV o AIDS (104). A differenza di altre malattie AIDS correlate (polmonite da *Pneumocystis jirovecii* e altre infezioni opportunistiche come criptococcosi extrapolmonare e istoplasmosi), la cui incidenza è diminuita in seguito all'introduzione della terapia antiretrovirale, l'incidenza del cancro della cervice è rimasta invariata perché l'immunosoppressione cronica è un fattore di rischio per i tumori maligni associati al virus (27). L'infezione da HIV pone sfide uniche alla gestione delle donne con cancro della cervice uterina; per esempio, l'interazione tra tumore e virus dell'HIV può portare a disfunzione delle cellule T, aumento del rischio di neutropenia e riattivazione di infezioni latenti durante il trattamento sistemico, difficoltà di stadiazione dovute a linfadenopatia non associata al cancro e trombocitopenia correlata all'HIV che potrebbe aumentare complicanze della chirurgia e della chemioterapia (105).

3.3 QUADRO CLINICO

Nelle sue fasi iniziali, il cancro della cervice uterina è spesso asintomatico e può essere diagnosticato dopo uno screening di routine o un esame pelvico (esame esterno, esame con lo speculum, palpazione bimanuale, esplorazione rettale a volte).

I sintomi includono:

- Sanguinamenti vaginali anomali (al di fuori dal ciclo mestruale)
- Perdite vaginali non usuali (per colore e consistenza)
- Dolore pelvico
- Dolore o sanguinamento durante i rapporti sessuali

Anche un'abbondante secrezione vaginale maleodorante può essere un sintomo, ma è raramente presente da sola. La triade di edema degli arti inferiori, dolore al fianco e sciatica suggerisce un'invasione della parete laterale pelvica. Passaggio di urina attraverso la vagina è un sintomo di fistola vescicovaginale e suggerisce l'invasione della vescica, mentre il passaggio delle feci attraverso la vagina è un sintomo di fistola rettovaginale e suggerisce l'invasione del retto (106).

3.4 DIAGNOSI

Il sospetto diagnostico di neoplasia cervicale nei casi iniziali si pone sulla base di un referto dubbio o positivo al Pap-test, che rappresenta l'esame di I livello (39,57,107). La colposcopia fa seguito ad una citologia anormale con effettuazione di una biopsia mirata e un esame istologico accurato nella maggior parte dei casi. In alcuni casi può essere necessaria una conizzazione se la biopsia risulta inadeguata per definire l'invasività o per caratterizzare il carcinoma microinvasivo (15). Nei casi più avanzati il sospetto di neoplasia si può porre anche sulla sola base clinica, tuttavia la diagnosi necessita comunque di conferma istologica (vedi stadiazione).

Le più frequenti forme istologiche sono quelle di natura epiteliale che comprendono i seguenti istotipi:

- Squamoso (85%): cheratinizzante, non cheratinizzante, ad istotipo speciale (verrucoso, fusato)
- Adenocarcinoma (10-12%): endometrioidico, a cellule chiare, sieroso, tipo intestinale
- Adenosquamoso (3-5%)
- Adenocistico (3-5%)
- Indifferenziato

Alla conferma istologica di neoplasia cervicale, si avvia un complesso processo di indagini cliniche e strumentali che deve assicurare, all'interno del processo diagnostico, una corretta valutazione dell'estensione della malattia. Alcune delle procedure indicate costituiscono presupposto o parte integrante del sistema di stadiazione FIGO (vedi dopo), maggiormente utilizzato in oncologia ginecologica (108).

- *RMN addomino-pelvica con mdc.* Questo esame assicura elevati livelli di sensibilità (93%) e specificità (86%) e consente di valutare il volume tumorale, la preservazione dell'anello stromale cervicale, l'estensione vaginale, l'invasione di strutture e organi adiacenti, la presenza di adenopatie pelviche e retro peritoneali, l'idronefrosi. Insieme all'ecoflussimetria pelvica rappresenta inoltre un esame fondamentale per la valutazione del volume tumorale, della distanza del tumore dall'orifizio uterino interno e la lunghezza del canale cervicale, indispensabili per l'eventuale chirurgia conservativa nelle donne giovani.
- *Visita ginecologica in narcosi* quando ritenuta necessaria per la valutazione del coinvolgimento parametriale, con biopsia di mappature cervicali e vaginali. In caso di sospetta infiltrazione è necessario eseguire cistoscopia e/o rettoscopia con biopsie delle mucose.
- *TAC total body o TAC torace con mdc*, nelle lesioni localmente avanzate, per lo studio di malattia a distanza e per un corretto riferimento basale nei casi di terapia neoadiuvante.
- *18 FDG PET-TC*, in sostituzione della TC total body con mdc. Rispetto alla TAC, questo esame migliora la definizione delle lesioni dubbie, del coinvolgimento linfonodale, e delle metastasi a distanza. Tuttavia la carente disponibilità sul territorio rendono questo esame meno frequente.

3.5 STADIAZIONE

Per la stadiazione del tumore della cervice uterina sono state redatte due classificazioni: la stadiazione FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) e la stadiazione AJCC generalmente non utilizzata nel cervicocarcinoma (American Joint Committee on Cancer).

Stadiazione FIGO

La *stadiazione FIGO* è quella più largamente utilizzata in ambito ginecologico – oncologico.

I seguenti fattori prognostici non sono inclusi nella stadiazione: tipo istologico, grading, virus oncogeni, modalità di infiltrazione, diffusione negli spazi linfovascolari (78,109,110)

- *Stadio I:* il carcinoma è strettamente confinato alla cervice
 - IA:* carcinoma invasivo che può essere diagnosticato solo microscopicamente con invasione in profondità < 5 mm
 - IA1:* invasione stromale <3 mm in profondità
 - IA2:* invasione stromale >3mm ma <5mm di profondità
 - IB:* carcinoma invasivo con invasione stromale >5mm in profondità

(maggiore dello stadio IA), lesione limitata alla cervice uterina

IB1: carcinoma invasivo con invasione stromale >5mm in profondità, e <2cm

diametro massimo *IB2*: carcinoma invasivo >2cm e <4cm diametro massimo

IB3: carcinoma invasivo >4cm diametro massimo

- *Stadio II*: carcinoma della cervice che si estende oltre l'utero senza giungere alla parete pelvica o al III inferiore della vagina
 - IIA*: coinvolgimento dei 2/3 superiori della vagina senza invasione dei parametri
 - IIA1*: carcinoma invasivo <4cm di dimensione maggiore
 - IIA2*: carcinoma invasivo >4cm di dimensione maggiore
 - IIB*: con invasione dei parametri senza giungere alla parete pelvica
- *Stadio III*: il carcinoma si estende alla parete pelvica e/o coinvolge il terzo inferiore della vagina e/o causa idronefrosi e/o rene non funzionante e/o linfonodi pelvici e/o aortici
 - IIIA*: il carcinoma coinvolge il terzo inferiore della vagina, senza estensione alla parete pelvica
 - IIIB*: estensione alla parete pelvica e/o idronefrosi o rene non funzionante (in assenza di altra causa nota)
 - IIIC*: interessamento dei linfonodi pelvici e/o aortici (r: radiologicamente; p: patologicamente accertato)
 - IIIC1*: interessamento dei soli linfonodi pelvici
 - IIIC2*: interessamento dei linfonodi aortici
- *Stadio IV*: il carcinoma si estende oltre la piccola pelvi o ha coinvolto la mucosa della vescica o del retto (con conferma istologica su biopsia). L'edema bolloso come tale non permette di assegnare lo stadio IV) *IVA*: infiltrazione degli organi pelvici adiacenti
 - IVB*: metastasi degli organi a distanza.

Fattori prognostici e categorie di rischio

La valutazione clinica, strumentale ed anatomopatologica dei fattori di rischio è necessaria non solo per formulare un giudizio prognostico, ma riveste anche grande importanza nella decisione del trattamento (111).

La valutazione dei fattori di rischio include: dimensioni della neoplasia cervicale, stadio, profondità di invasione, coinvolgimento linfonodale, presenza di infiltrazione degli spazi linfovascolari (LSVI) ed istotipo (112–114). Lo stadio di malattia rimane il più importante fattore prognostico per il carcinoma della cervice uterina, come riportato nel 26° FIGO Annual Report (79,110,115). La suddivisione degli stadi in IB1

(< 4 cm) e IB2 (> 4cm) stratifica la prognosi in termini di sopravvivenza e di possibilità di controllo locale di malattia (96,108).

L' infiltrazione bilaterale dei parametri e la malattia estesa sino alla parete pelvica sono correlati a tassi di sopravvivenza inferiori e ad un minor controllo di malattia. L'incidenza di metastasi linfonodali aumenta con l'aumentare dello stadio di malattia ed è considerato uno dei fattori con maggior impatto prognostico (116,117). La presenza di ISLV (infiltrazione neoplastica degli spazi linfovascolari) è considerato un elemento prognostico negativo, correlato a maggior rischio di metastasi linfonodali anche in stadi precoci e riduzione della sopravvivenza libera da malattia (103,111). La sopravvivenza, inoltre appare correlata con la profondità di invasione stromale; è stato registrato un rischio relativo di 3 e 4 volte superiore nei gruppi con invasione stromale >10 e 20 mm rispettivamente; da valutare in sede di analisi anatomopatologica è il rapporto tra infiltrazione tumorale e spessore totale in modo tale da determinare lo spazio libero da malattia (58,118,119).

Per quanto riguarda l'istotipo non esistono, ad oggi, dati concordi in letteratura riguardo l'impatto sulla prognosi. Secondo uno studio recente l'istotipo adenocarcinoma è un fattore prognostico negativo indipendente (118,120,121). Il grado di differenziazione delle cellule tumorali sembrerebbe essere un fattore meno importante in termini prognostici.

Altri fattori prognostici negativi riportati in letteratura sono gli elevati valori di SCC e bassi livelli di emoglobina alla diagnosi.

Classi di rischio in funzione dei fattori prognostici (122).

3.6 TRATTAMENTO

Il trattamento del tumore della cervice può comprendere la resezione chirurgica, la terapia radiante e la chemioterapia (123,123,124). Se è indicata l'isterectomia ma i pazienti non sono i candidati ideali per essa, viene usata la chemioradioterapia con risultati oncologici simili (125).

Stadio IA1 (senza invasione dello spazio linfovascolare)

Il trattamento implica:

- Conizzazione o semplice isterectomia

Il tumore della cervice microinvasivo, definito come stadio IA1 della classificazione FIGO senza invasione linfovascolare, presenta un rischio < 1% di metastasi linfonodali e può essere gestito in modo conservativo con la conizzazione utilizzando la procedura di escissione elettrochirurgica ad ansa, il laser o il bisturi freddo. La conizzazione è indicata per pazienti interessati a preservare la fertilità (per ottenere, se possibile, un campione non frammentato con un margine di 3 mm).

L'isterectomia semplice deve essere eseguita se le pazienti non sono interessate a preservare la fertilità o se i margini sono positivi dopo conizzazione (45,59). Se i margini sono positivi, deve essere presa in considerazione la mappatura del linfonodo sentinella, e se le pazienti sono interessate a preservare la fertilità, un'alternativa sarà ripetere la conizzazione.

Stadio IA1 (con invasione dello spazio linfovascolare) e stadio IA2

Per lo stadio IA1 con invasione dello spazio vascolare o stadio IA2, i trattamenti raccomandati comprendono:

- Isterectomia radicale modificata e linfadenectomia pelvica (con o senza mappatura del linfonodo sentinella)
- Radioterapia pelvica esterna con brachiterapia

Stadi IB1, IB2, e IIA1

Per gli stadi IB1, IB2, e IIA1, la raccomandazione standard è:

- Isterectomia radicale aperta con linfadenectomia pelvica bilaterale (con o senza mappatura del linfonodo sentinella).

L'isterectomia radicale comprende la resezione dell'utero (compresa la cervice), parti del legamento cardinale e uterosacrale, 1-2 cm della porzione più alta della vagina e i linfonodi pelvici (51,126). I risultati di uno studio prospettico randomizzato di fase III hanno mostrato che la chirurgia minimamente invasiva ha determinato un tasso di sopravvivenza globale più basso e un tasso di recidiva più elevato rispetto all'isterectomia radicale addominale totale. Pertanto, l'isterectomia radicale a cielo aperto è raccomandata come approccio appropriato.

Il sistema di classificazione di Querleu&Morrow descrive 4 tipi fondamentali di isterectomia radicale, con alcuni sottotipi che prendono in considerazione la conservazione dei nervi e la linfadenectomia paracervicale (25,127).

Quando i pazienti non sono considerati candidati ideali per la chirurgia a causa di comorbilità, un'altra valida opzione è la radioterapia pelvica esterna e la brachiterapia con o senza concomitante chemioterapia a base di platino.

Un'altra opzione terapeutica è l'isterectomia radicale e la linfadenectomia pelvica bilaterale (con o senza linfadenectomia para-aortica), talvolta con radioterapia adiuvante (vedi tabella Criteri Sedlis per la radioterapia pelvica esterna dopo isterectomia radicale).

Se si trova una diffusione extracervicale durante l'isterectomia radicale, la procedura deve essere interrotta, e la radioterapia postoperatoria con chemioterapia concomitante è raccomandata per prevenire la recidiva locale (46,60,128).

Stadi IB3, IIA2, IIB, III e IVA

La terapia standard è:

- Radioterapia pelvica esterna con brachiterapia e concomitante chemioterapia a base di platino.

La stadiazione chirurgica può essere considerata per verificare se i linfonodi para-aortici sono interessati e se è indicata una radioterapia a campo allargato, in particolare nei pazienti con linfonodi pelvici positivi identificati durante l'imaging di pre-trattamento. Si raccomanda un approccio retroperitoneale laparoscopico (5,46,52).

Quando il cancro è limitato alla cervice e/o ai linfonodi pelvici, la raccomandazione standard è:

- Radioterapia a fasci esterni, seguita dalla brachiterapia (impianti radioattivi locali, in genere utilizzando il cesio) alla cervice

La radioterapia può causare complicanze gravi (p. es., proctite e cistite) e, occasionalmente, complicanze tardive (p. es., stenosi vaginale, occlusione intestinale, formazione di fistola retto-vaginale e vescico-vaginale) (56,129,130).

La chemioterapia (cisplatino o carboplatino) si effettua di solito con la radioterapia, spesso per sensibilizzare la neoplasia alle radiazioni.

Nonostante i tumori allo stadio IVA siano di solito trattati inizialmente con radioterapia, può essere considerato lo svuotamento pelvico (escissione di tutti gli organi pelvici). Se dopo la radioterapia il tumore persiste ma è confinato al centro della pelvi, è indicato lo svuotamento ed esso è risolutivo fino al 40% delle pazienti (42,131).

Stadio IVB e ricorrente

La chemioterapia è il trattamento primario. I tassi di risposta sono circa del 48%.

L'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia combinata (cisplatino più paclitaxel o topotecan più paclitaxel) ha comportato un miglioramento di 3,7 mesi nella sopravvivenza globale mediana in pazienti con tumore della cervice ricorrente, persistente o metastatico.

Le metastasi al di fuori del campo di irradiazione sembrano rispondere meglio alla chemioterapia di quanto non facciano il tumore o le metastasi pelviche precedentemente irradiate.

I medici devono prendere in considerazione i test per la riparazione del mismatch (MMR) e per l'instabilità dei microsatelliti, l'espressione di PD-L1 (ligando di morte cellulare programmata) e/o per la fusione genetica dell'NTRK se i pazienti hanno un tumore della cervice ricorrente, progressivo o metastatico. I risultati possono aiutare a predire le risposte alle immunoterapie come gli inibitori della PD-L1.

Mappatura del linfonodo sentinella per il tumore della cervice

La mappatura del linfonodo sentinella è un'alternativa alla linfadenectomia pelvica completa per i pazienti con tumore della cervice in stadio precoce (IA1 con invasione dello spazio linfovascolare, IB1, IB2, o IIA1), perché solo il 15-20% di questi pazienti ha linfonodi positivi. La mappatura del linfonodo sentinella, quindi, diminuisce il numero di linfadenectomie pelviche totali, che possono avere effetti avversi (p. es., linfedema, danni ai nervi).

Per la mappatura del linfonodo sentinella, il blue dye, il tecnezio-99 (99Tc), o il verde indocianina vengono iniettati direttamente nella cervice. Durante l'intervento chirurgico, i linfonodi sentinella vengono identificati mediante visualizzazione diretta del colorante blu, da una telecamera per rilevare la fluorescenza dell'ICG (immunochromatographic assay) o da una sonda gamma per rilevare il 99Tc. I linfonodi sentinella sono comunemente localizzati medialmente rispetto ai vasi iliaci esterni, ventralmente ai vasi ipogastrici o nella parte superiore dello spazio dell'otturatore (131–133).

L'ultrastadiazione di tutti i linfonodi sentinella viene eseguita per rilevare micrometastasi e cellule tumorali isolate (malattia a basso volume). Qualsiasi linfonodo altamente sospetto deve essere rimosso indipendentemente dalla mappatura. Se non vi è alcuna mappatura in un'emipelvi, viene eseguita una linfadenectomia laterale specifica (134–136). Nel sistema di stadiazione FIGO del 2018, solo le macrometastasi e le micrometastasi sono considerate quando si classificano i casi come IIIC; le cellule tumorali isolate non modificano lo stadio, sono considerate pN0.

I tassi di rilevamento per la mappatura del linfonodo sentinella sono migliori per tumori < 2 cm.

Trachelectomia radicale

In alcune pazienti con stadio precoce del tumore della cervice (IA1 con invasione dello spazio vascolare, IA2, IB1, alcuni casi di IB2) e che desiderano preservare la fertilità, si può effettuare una trachelectomia radicale. Può essere utilizzato un approccio laparoscopico robot-assistito addominale, vaginale. In questa procedura vengono rimossi la cervice, i parametri immediatamente adiacenti alla cervice, i 2 cm superiori della vagina, e i linfonodi pelvici. L'utero rimanente viene ricollegato alla vagina superiore, preservando il potenziale di fertilità. I candidati ideali per questa procedura sono pazienti con le seguenti caratteristiche:

- Sottotipi istologici come il carcinoma squamocellulare, adenocarcinoma o carcinoma adenosquamoso
- Stadio IA1/grado 2 o 3 con invasione dello spazio linfovascolare
- Stadio IA2
- Stadio IB1

L'invasione della cervice superiore e inferiore del segmento uterino deve essere esclusa mediante RM prima dell'intervento chirurgico. Tassi di recidiva e di decesso sono simili a quelli dopo isterectomia radicale. Se le pazienti vengono sottoposte a questa procedura e hanno in programma di avere dei figli, il parto deve essere cesareo. Dopo una trachelectomia radicale, i tassi di fertilità variano dal 50 al 70% e il tasso di recidiva è compreso tra il 5 e il 10%.

Criteri per la radioterapia dopo l'isterectomia radicale

I criteri usati per determinare se dopo l'isterectomia radicale deve essere eseguita la radioterapia pelvica, includono quanto segue (48,96,137):

- Presenza di invasione dello spazio linfovascolare
- Profondità dell'invasione
- Dimensione del tumore

4. STUDIO CLINICO

4.1 ABSTRACT:

la prevenzione primaria attraverso la vaccinazione contro l'HPV rappresenta un approccio profilattico avente lo scopo di ridurre il rischio di sviluppare lesioni correlate all'effetto del virus.

Non sono disponibili dati di monitoraggio a lungo termine a supporto degli effetti della vaccinazione su pazienti sottoposti a conizzazione.

Materiali e Metodi:

il seguente è uno studio multi-istituzionale retrospettivo.

Sono stati raccolti dati di pazienti sottoposti a conizzazione tra il 2010 e il 2014. Tutti i pazienti presi in considerazione sono stati sottoposti ad almeno cinque anni di monitoraggio.

In particolare, sono stati confrontati i risultati dei pazienti sottoposti a conizzazione più vaccinazione o a sola conizzazione.

È stato applicato un algoritmo matematico ponderato sull'efficacia del trattamento al fine di ridurre possibili errori di valutazione. Il rischio di sviluppare recidive è stato stimato utilizzando i modelli di Kaplan-Meier e Cox.

Risultati:

nel complesso sono stati analizzati i dati di 1914 donne. Il gruppo di studio comprendeva 116 (6,1%) donne sottoposte a conizzazione più vaccinazione e 1798 (93,9%) sottoposte a sola conizzazione. Il tasso di recidiva a cinque anni è stato rispettivamente dell'1,7% (n = 2) e del 5,7% (n = 102) dopo conizzazione più vaccinazione o a sola conizzazione, (p = 0,068).

Dopo l'applicazione di una corrispondenza propensione-punteggio, sono stati selezionati 100 pazienti sottoposti a conizzazione più vaccinazione e 200 pazienti sottoposti a sola conizzazione. Sono state registrate un numero di recidive rispettivamente 2 (2%) e 11 (5,5%) per i pazienti sottoposti a conizzazione più vaccinazione o a sola conizzazione, (p = 0,231).

La vaccinazione non ha avuto impatto sulle lesioni persistenti (nessun esame negativo tra conizzazione e nuova displasia cervicale; p = 0,603), ma ha ridotto il rischio di recidiva (pazienti che avevano almeno un esame negativo tra conizzazione e diagnosi di displasia cervicale recidivante; p = 0,031).

Conclusioni:

le pazienti sottoposte a vaccinazione hanno presentato un rischio di recidiva leggermente inferiore rispetto alle pazienti non vaccinate, anche se si parla di una differenza statisticamente poco significativa.

Sono stati ritenuti necessari ulteriori test per valutare il rapporto costo-efficacia sull'adozione della profilassi di vaccinazione sulle pazienti prese in considerazione.

4.2 INTRODUZIONE

Il papilloma virus umano (HPV) è una delle malattie sessualmente trasmissibili più comuni. L'HPV è considerato il principale fattore di rischio per lo sviluppo del cancro cervicale e di altre lesioni neoplastiche del tratto genitale inferiore e dell'orofaringe. Attualmente sono stati identificati diversi tipi di HPV ma solo un numero relativamente piccolo di questi sono quelli considerati ad alto rischio (HR) - è stato riconosciuto come fattore di rischio per lo sviluppo di lesioni pre-neoplastiche e neoplastiche.

Sebbene la diffusione dell'HPV sia elevata, la percentuale di pazienti con lesioni e cancro correlati all'HPV è relativamente piccola. La persistenza dell'HPV è il principale fattore di rischio per la progressione in displasia cervicale di alto grado e lo sviluppo di cancro.

Nei paesi sviluppati, l'estesa diffusione della prevenzione secondaria ha ridotto il numero di casi per cancro invasivo. Attraverso l'implementazione di metodi di screening (inclusi pap-test e test del DNA dell'HPV) la maggior parte delle lesioni pre-neoplastiche vengono diagnosticate e trattate prima della comparsa del cancro cervicale.

È interessante notare che la recente adozione della prevenzione primaria (cioè la vaccinazione) mira a eradicare l'HPV e le lesioni ad esso correlate.

Studi di modellizzazione hanno mostrato che l'adozione diffusa della vaccinazione ridurrebbe drasticamente l'incidenza delle lesioni correlate all'HPV.

Oggi, dopo oltre 10 anni di esperienza nel mondo e con oltre 250 milioni di dosi erogate dal 2006, i vaccini contro l'HPV sono considerati sicuri ed efficaci. Come per tutte le profilassi vaccinali, anche i vaccini contro l'HPV andrebbero idealmente somministrati prima di entrare in contatto con l'agente virale. Tuttavia, vi è una crescente evidenza sui benefici della vaccinazione contro l'HPV nelle donne già trattate per displasia cervicale.

I dati acquisiti evidenziano che la vaccinazione, dopo conizzazione, riduce il rischio di displasia cervicale riducendo l'incidenza di nuove infezioni. Tuttavia, i dati che valutano l'effetto della vaccinazione dopo conizzazione sono scarsi e limitati a piccole serie comparative, con monitoraggi a breve termine.

In questo studio si è mirato a valutare il ruolo potenziale della vaccinazione in una serie di donne sottoposte a conizzazione e con monitoraggio di cinque anni.

Come risultato secondario, si è cercato di identificare possibili fattori predittivi per il rischio di recidiva per displasia cervicale nelle donne sottoposte a vaccinazione.

4.3 MATERIALI E METODI

Si tratta di uno studio multi-istituzionale retrospettivo condotto in Italia. L'Institutional Review Board (IRB) della Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, ha approvato lo studio (IRB # 57/2020). Sono stati raccolti dati di pazienti soggetti a displasia cervicale di alto grado (HSIL) di nuova diagnosi trattati in Italia dal 1° gennaio 2010 al 31 dicembre 2014.

Il seguente studio rappresenta un'analisi di ricerca che si pone l'obiettivo di identificare i fattori prognostici per lo sviluppo di recidive di HSIL dopo conizzazione primaria e di valutare il rischio di recidiva su pazienti sottoposte a tecniche chirurgiche (conizzazione laser rispetto a procedura di escissione elettrochirurgica ad anello (LEEP)).

Il risultato primario del presente studio è stato la quantificazione del rischio di recidiva tra donne sottoposte a sola conizzazione rispetto a donne sottoposte a conizzazione più vaccinazione. Un risultato secondario è stata la definizione di possibili fattori di rischio per recidiva di HSIL nelle donne vaccinate contro l'HPV dopo conizzazione.

Per evitare possibili fattori di confusione, ci si è concentrati solo sui pazienti sottoposti a conizzazione con tecnica LEEP.

I criteri di scelta sono stati:

- I. pazienti soggetti a HSIL di nuova diagnosi;
- II. esecuzione della procedura chirurgica escissionale (cioè conizzazione);
- III. conizzazione cervicale eseguita con LEEP;
- IV. conizzazione eseguita tra il 2010 e il 2014;
- V. monitoraggio di 5 anni (per pazienti non recidivanti); mentre i pazienti che sviluppavano recidiva entro i primi 5 anni sono stati inclusi anche se non hanno completato il ciclo di monitoraggio di cinque anni).

I criteri di esclusione sono stati:

- I. età <18 anni;
- II. revoca del consenso;
- III. conizzazione laser;
- IV. conizzazione a coltello freddo;
- V. esecuzione della procedura ablativa;
- VI. diagnosi di cancro invasivo al momento della conizzazione;
- VII. lesione ghiandolare;
- VIII. gravidanza in corso;
- IX. storia di isterectomia.

È importante sottolineare che non sono stati presi in considerazione casi di pazienti non ricorrenti.

Tutti i pazienti sono stati trattati in regime ambulatoriale utilizzando l'anestesia locale.

Le procedure sono state eseguite sotto guida colposcopica, utilizzando il metodo LEEP. La tecnica chirurgica presa in considerazione è quella standard.

I dati sono stati analizzati in modo retrospettivo. I tipi di HPV sono stati classificati come ad alto rischio secondo i criteri introdotti dall'Agenzia internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC).

La displasia cervicale persistente / recidivante è stata considerata come la diagnosi di un nuovo HSIL che richiede una conizzazione secondaria o trattamenti più radicali (ad esempio isterectomia).

Le lesioni cervicali di basso grado (LSIL) non sono state considerate come malattia recidivante.

La conizzazione secondaria per LSIL (persistente) non è stata considerata recidiva quando la valutazione istologica finale non ha mostrato lesioni di alto grado.

La malattia persistente è stata definita dalla diagnosi di HSIL alla prima valutazione clinica dopo il trattamento primario.

I pazienti che hanno avuto almeno un esame negativo tra i trattamenti primari e secondari sono stati classificati come pazienti con recidiva.

Metodi statistici

I dati sono stati riepilogati utilizzando statistiche descrittive di base. Poiché si tratta di un confronto retrospettivo tra due gruppi (vaccinazione sì e vaccinazione no), è stato adottato un metodo di confronto basato sul grado di propensione per evitare possibili fattori di errore.

È stato sviluppato un modello di regressione logistica multi-variabile.

Sono stati inclusi nel modello di valutazione:

- ✓ età;
- ✓ esecuzione del test HPV prima della conizzazione (sì o no);
- ✓ tipo di HPV coinvolto (HR-HPV sì / no o sconosciuto);
- ✓ tipo di lesione asportata (neoplasia intraepiteliale cervicale CIN 2 o CIN 3).

I pazienti sottoposti a conizzazione più vaccinazione sono stati abbinati 1: 1 a un gruppo di pazienti sottoposti a sola conizzazione. L'analisi della corrispondenza del punteggio di propensione mira a stimare l'effetto di un trattamento tenendo conto di possibili fattori, riducendo così al minimo possibili interferenze soggettive di allocazione.

Valori di $p < 0,05$ sono stati considerati statisticamente significativi.

Per l'analisi statistica sono stati utilizzati GraphPad Prism versione 6.0 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) e IBM-Microsoft SPSS versione 25.0 (SPSS Statistics. International Business Machines Corporation IBM 2013 Armonk, NY, USA) per Mac.

Elaborazione dei Dati

Complessivamente sono stati analizzati i dati di 2966 pazienti di cui 567 (19,1%) sottoposti a conizzazione laser e 2399 (80,9%) sottoposti a conizzazione LEEP. Di questi, 20 (3,5%) e 155 (6,4%) pazienti sono stati sottoposti ad un altro intervento di conizzazione rispettivamente laser o LEEP.

L'analisi è stata limitata ai 2399 pazienti sottoposti a conizzazione LEEP. L'età media della popolazione in studio era di 41 anni (range 18-89).

Considerando i pazienti con dati disponibili (n = 1448), l'HR-HPV è stato rilevato in 1371 (94,7%) soggetti.

L'analisi è stata focalizzata su 1914 donne con informazioni disponibili riguardanti l'esecuzione della vaccinazione dopo conizzazione.

La Figura 1 mostra il flusso dei pazienti nel "Progetto di Studio".

Il progetto di studio comprendeva 116 (6,1%) donne sottoposte a conizzazione più vaccinazione e 1798 (93,9%) donne sottoposte a sola conizzazione.

Le caratteristiche di base della popolazione in studio sono riportate nella Tabella 1.

Il tasso di recidiva a cinque anni è stato dell'1,7% (n = 2) e del 5,7% (n = 102) rispettivamente dopo conizzazione più vaccinazione o sola conizzazione (p = 0,068).

La Figura 2A mostra il tasso di recidiva a 5 anni secondo lo stato di vaccinazione.

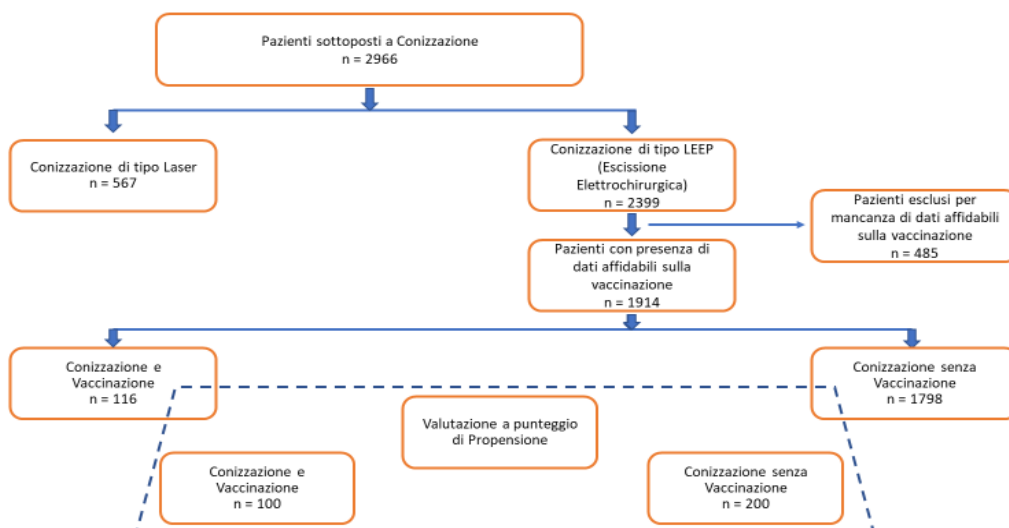


Fig. 1: Progetto di Studio

Caratteristiche	Popolazione totale oggetto di Studio (n = 1914)	Conizzazione più Vaccinazione (n = 116)	Solo Conizzazione (n = 1798)	Fattore p (Vaccinati contro non vaccinati)
Età, anni	39 (17 – 89)	35 (24 – 45)	39 (17 – 89)	< 0,001
Indice di massa corporea	22,85 (14,4 – 44)	21 (17 – 33)	23 (14,4 – 44)	< 0,001
Menopausa				
NO	1545 (80,7%)	116 (100%)	1429 (79,5%)	< 0,001
SI	369 (19,3%)	//	69 (20,5%)	
Motivi della Conizzazione				0,066
CIN 2	827 (43,2%)	60 (51,7%)	767 (42,7%)	
CIN 3	1087 (56,8%)	56 (48,3%)	1031 (57,3%)	
Coinvolgimento HPV ad alto rischio				
NO	1026 (53,6%)	41 (35,3%)	985 (54,8%)	
SI	888 (46,4%)	75 (64,7%)	813 (45,2%)	
Margini positivi	189 (9,9%)	25 (21,5%)	164 (9,1%)	< 0,001
Endocervicale	135 (7%)	19 (16,4%)	116 (6,4%)	< 0,001
Esocervicale	55 (2,9%)	6 (5,2%)	49 (2,7%)	0,142
HPV persistente				
NO	1053 (55%)	60 (51,7%)	993 (55,2%)	0,501
SI	335 (17,5%)	51 (44%)	284 (15,8%)	< 0,001
Sconosciuto	526 (27,5%)	5 (4,3%)	521 (29%)	< 0,001
Recidivo	104 (5,4%)	2 (1,7%)	102 (5,7%)	0,068

Note: i dati sono indicati come percentuale o valore medio; abbreviazioni: CIN = Neoplasia Intraepiteliale Cervicale; HPV = Papillomavirus Umano; i dati sul coinvolgimento nell'HSIL/NIC 2 sono stati calcolati su 1597 pazienti sottoposti a controlli di HPV dopo conizzazione; i dati sulla conizzazione persistente sono stati calcolati su 1516 pazienti sottoposti a controlli di HPV dopo conizzazione.

Tabella 1: Caratteristiche di base della popolazione presa in esame

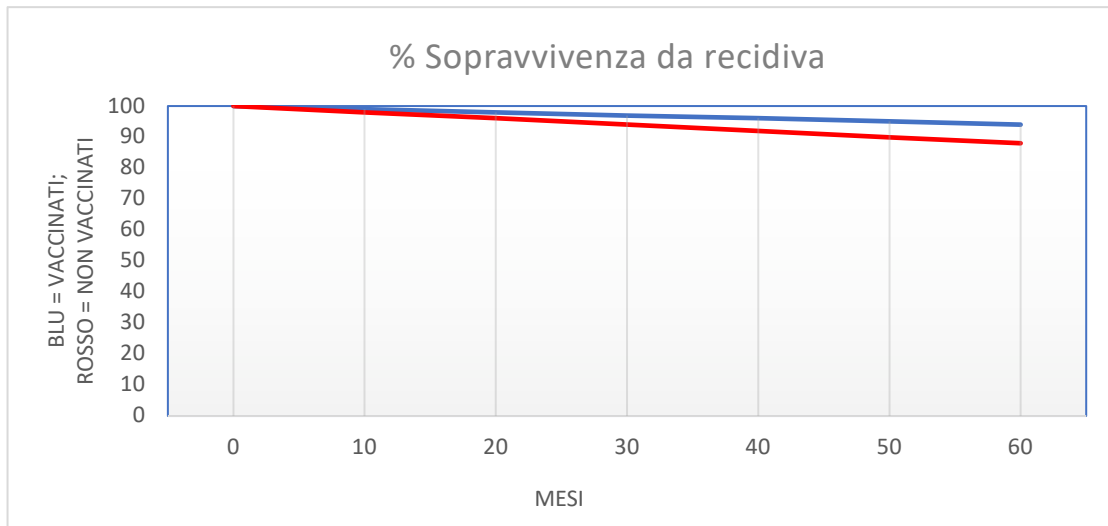
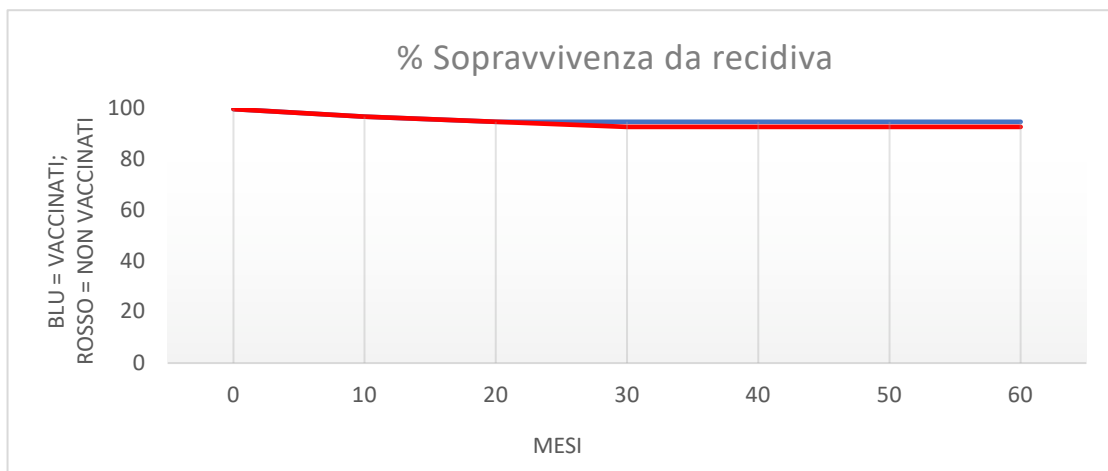
A**B**

Fig. 2: Andamento di recidiva in cinque anni per pazienti sottoposte a conizzazione più vaccinazione o a sola conizzazione rispettivamente: **A** = per tutta la popolazione ($P = 0,122$); **B** = per i gruppi di confronto di corrispondenza propensione-punteggio ($P = 0,167$).

Poiché le caratteristiche dei pazienti considerati nei due gruppi di studio non erano direttamente confrontabili tra loro, è stato applicato un confronto di corrispondenza basato sul criterio di punteggio di propensione.

In Tabella 2 sono riportate le caratteristiche di base dei due gruppi di studio. Complessivamente, 86 donne su 100 sottoposte a conizzazione più vaccinazione avevano informazioni di dettaglio riguardanti la vaccinazione (dosi somministrate e tempi). Tutte le pazienti ($n = 86$, 100%) erano state sottoposte ad almeno due dosi di vaccino; mentre 68 (79%) erano state sottoposte a tre dosi.

Per quanto riguarda i tempi della vaccinazione, 70 (81,4%) pazienti avevano ricevuto la prima dose entro il primo mese e 12 (14%) avevano ricevuto la prima dose entro i primi tre mesi dopo conizzazione. Solo 4 (4,6%) pazienti erano state vaccinate tra 3 e 6 mesi dopo conizzazione.

Caratteristiche	Conizzazione più Vaccinazione n = 100	Solo Conizzazione n = 200	Fattore <i>p</i>
Età, anni	33,5 (24 – 43)	33,3 (24 – 44)	0,895
BMI - Indice di massa corporea (Kg/m ²)	21 (17 – 33)	21,1 (17 – 32,8)	0,867
Menopausa			
NO	100 (100%)	200 (100%)	
SI	0	0	
HR-HPV Diagnosticato			0,895
No / Sconosciuto	31 (31%)	64 (32%)	
SI	69 (69%)	136 (68%)	
Non testato			
Tipo di displasia cervicale			0,902
CIN 2	54 (54%)	106 (53%)	
CIN 3	46 (46%)	94 (47%)	
Margini positivi			1,00
NO	76 (76%)	151 (75,5%)	
SI	24 (24%)	49 (24,5%)	
Tipo di margini coinvolti			
Endocervicale	18 (18%)	37 (18,5%)	1,00
Esocervicale	6 (6%)	13 (6,5%)	1,00
HPV persistenza			0,707
NO / sconosciuto	62 (62%)	118 (59%)	
SI	38 (38%)	82 (41%)	
Recidiva /Persistenza			
NO	98 (98%)	189 (94,5%)	0,231 (SI Vs. NO)
SI / Persistenza	2 (2%)	2 (1%)	0,603 (Persistenza Vs. NO)
SI / Ricorrenza	0	9 (4,5%)	0,031 (Ricorrenza Vs. NO)

Note: i dati sono indicati come percentuale o valore medio; abbreviazioni: BMI = indice di massa corporea; CIN = Neoplasia Intraepiteliale Cervicale; HR = alto rischio; HPV = Papillomavirus Umano; i

dati sulla persistenza dell'HPV sono stati calcolati solo su pazienti sottoposti a controlli HPV dopo conizzazione; un paziente ha mostrato entrambi margini di tipo esocervicale ed endocervicale.

Tabella 2: Caratteristiche di base della popolazione considerata nella corrispondenza del punteggio di propensione

Complessivamente, il 7% e il 93% dei pazienti hanno ricevuto rispettivamente la vaccinazione bivalente e quella quadrivalente. Il numero di persistenza / recidiva è stata valutata pari a 2 (2%) per i pazienti sottoposti a conizzazione più vaccinazione e a 11 (5,5%) per i pazienti sottoposti a sola conizzazione ($p = 0,231$).

L'andamento rappresentante la sopravvivenza libera da recidiva è riportata in Figura 2B.

Le considerazioni sullo stato del margine chirurgico ha evidenziato che la vaccinazione aveva una maggiore probabilità di efficacia nelle donne con margini negativi rispetto alle donne con margini positivi ($p = 0,06$, log-rank test; Figura 3A).

Dopo le dovute correzioni relative alla persistenza dell'HPV, è stato osservato che la vaccinazione aveva una maggiore probabilità di efficacia nelle donne con persistenza dell'HPV rispetto alle donne senza persistenza virale ($p = 0,06$, log-rank test; Figura 3B).

La Tabella 3 riporta analisi univariate e multivariate che valutano i fattori predittivi di persistenza / recidiva. All'analisi univariata, i margini positivi (soprattutto quelli endocervicali) e la persistenza dell'HPV erano associati a un aumento del rischio di recidiva. Tuttavia, tramite l'analisi multivariata, nessun fattore è stato associato alla recidiva. Nessun caso di cancro invasivo è stato osservato al momento della recidiva e tutte le donne sono state diagnosticate con HSIL. I due pazienti che hanno sviluppato persistenza / recidiva dopo conizzazione primaria e vaccinazione (entrambe eseguite entro il primo mese) e i due pazienti che hanno sviluppato recidiva dopo la sola conizzazione sono stati classificati come persistenza delle lesioni ($p = 0,603$). Tutti avevano margini chirurgici positivi e persistenza dell'infezione da HPV. La malattia ricorrente, inclusi i pazienti che avevano almeno un esame negativo tra la conizzazione e la diagnosi recidiva di displasia di alto grado (HSIL), è stata osservata in 0 e 9 (4,5%) pazienti rispettivamente nei gruppi soggetti a conizzazione più vaccinazione o a sola conizzazione ($p = 0,031$, test esatto di Fisher). Nella nostra serie, la tempistica della vaccinazione (prima dose <1 mese (2/70) vs. 1-3 mesi (0/12) vs. > 3 mesi (0/4) non era correlata al rischio di recidiva ($p = 1,00$).

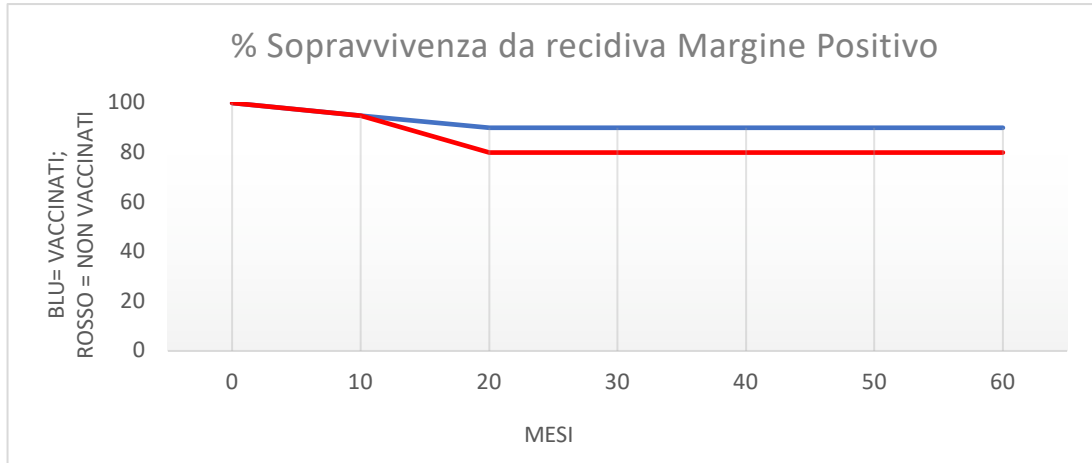
Elementi di valutazione	Analisi Statistica Univariata		Analisi Statistica Multivariata	
	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value
Età (anni)	0,95 (0,84 1,08)	0,456	-	-
BMI (Kg/m ²)	0,88 (0,72 1,08)	0,243	-	-
HR – HPV diagnosticato		0,171	-	-
No	Riferimento		-	-
Si	0,38 (0,10 1,50)		-	-
Tipologia di Displasia Cervicale		0,081		0,231
CIN2	Riferimento		Riferimento	
CIN3	3,15 (0,86 11,4)		2,30 (0,58 9,08)	
Margini Positivi		0,01		0,363
No	Riferimento		Riferimento	
Si	4,32 (1,41 13,2)		0,43 (0,07 2,60)	
Margini Positivi Esocervicali		0,101		
No	Riferimento		-	
Si	2,94 (0,81 10,7)		-	
Margini Positivi Endocervicali		0,028		0,513
No	Riferimento		Riferimento	
Si	4,23 (0,08 1,62)		2,24 (0,19 25,2)	
Vaccinazione		0,185		-
No	Riferimento		-	
Si	0,36 (0,08 1,62)		-	
Persistenza di infezione da HPV (*)		0,02		0,380
No	Riferimento		Riferimento	
Si	4,47 (1,26 15,8)		1,96 (0,43 8,81)	

Tabella 3

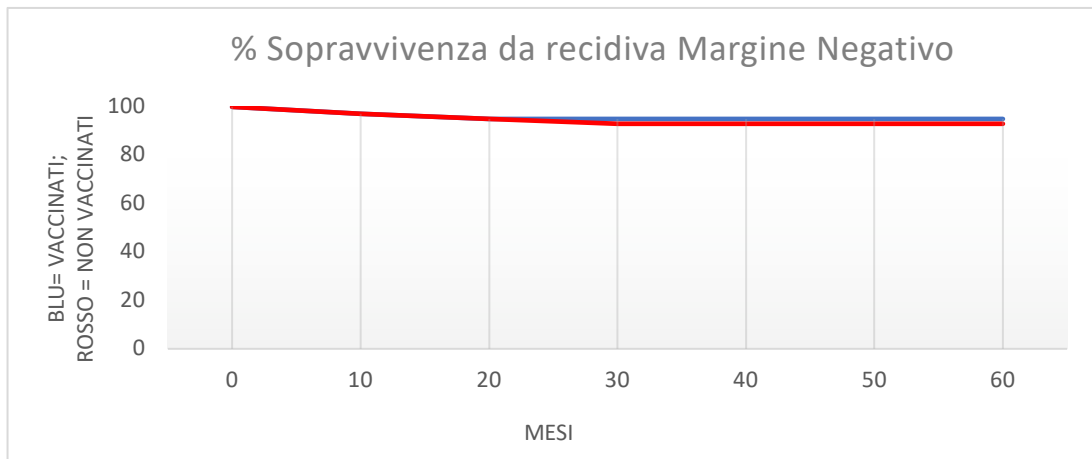
Abbreviazioni: BMI = body mass index (indice di massa corporea); CIN = cervical intraepithelial neoplasia (neoplasia intraepiteliale cervicale); HR = high risk (alto rischio); HPV = human papillomavirus (Papilloma virus umano); HR = hazard ratio (rapporto di rischio); CI = confident interval (intervallo di confidenza).

(*) = La presente analisi è basata solo su pazienti facenti parte del gruppo di "propensity-matched" allo scopo di evitare gli effetti dell'utilizzo del vaccino.

A



B



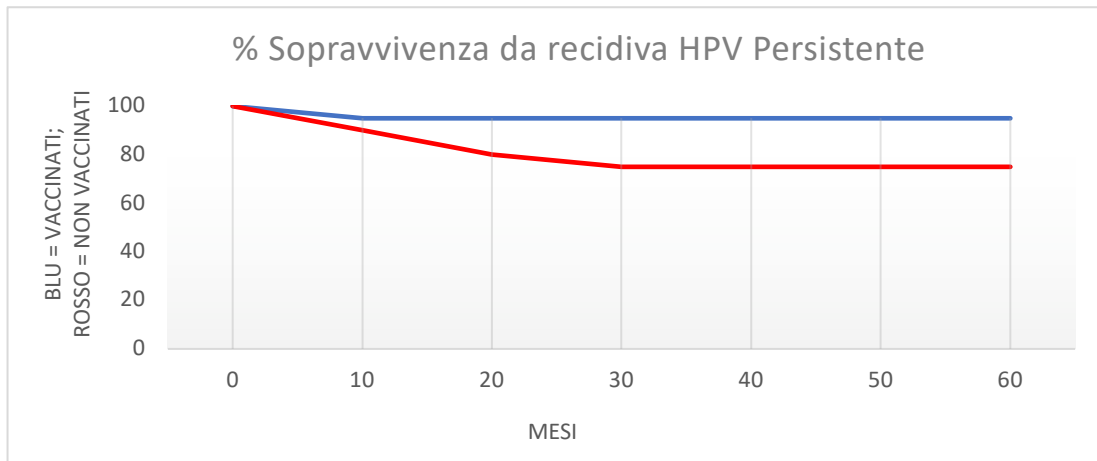
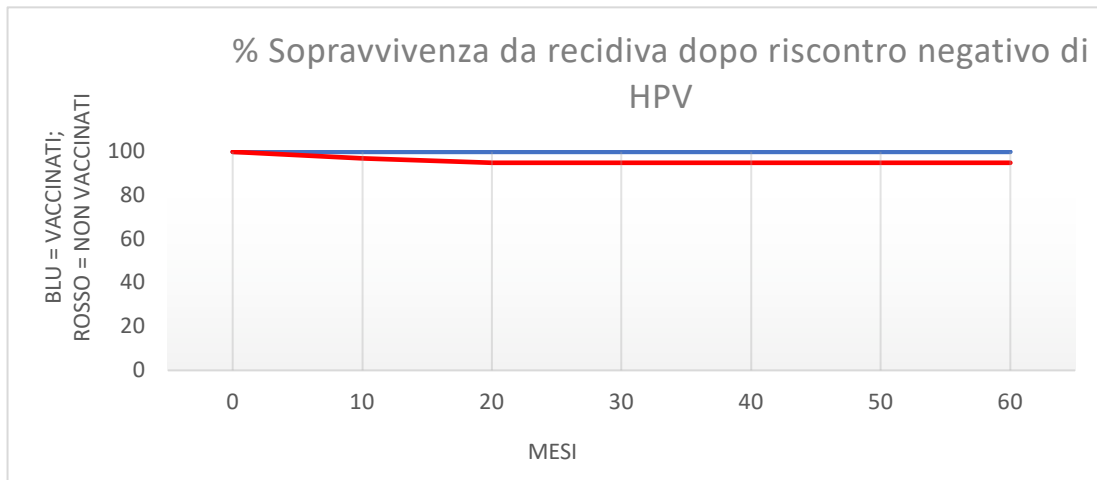
C**D**

Fig. 3: Andamento della recidiva in base ai fattori di rischio: **(A)** = Margini Positivi (P = 0,329); **(B)** = Margini Negativi (P = 0,066) **(C)** = HPV persistente (P = 0,062); **(D)** = Riscontro HPV negativo (P = 0,124)

4.4 RISULTATI

Il presente studio ha esaminato l'effetto della vaccinazione per l'HPV dopo conizzazione per la riduzione dell'insorgenza di recidiva di displasia di alto grado (HSIL).

Come già enunciato si tratta di uno studio multi-istituzionale retrospettivo che include pazienti con almeno cinque anni di monitoraggio.

Questo studio riporta diversi risultati degni di nota.

In primo luogo, è stato osservato che alla vaccinazione è associato una leggera, anche se poco significativa, riduzione del tasso di recidiva nell'intera popolazione.

In secondo luogo, dopo la correzione di vari fattori d'errore, la vaccinazione è risultata come unico elemento che può ridurre sensibilmente il tasso di recidiva.

In terzo luogo, è stato osservato che i benefici della vaccinazione sono ben più evidenti nei pazienti con margine negativo (a basso rischio di persistenza di lesioni). L'analisi dei molti dati raccolti porta ad affermare che la vaccinazione dopo conizzazione, è l'unico fattore variabile che porta al risultato di ridurre il tasso di recidiva.

Nel 2013, Kang et al. valutò il rischio di recidiva dopo LEEP nelle donne che erano state sottoposte o no a vaccinazione. Lo studio ha incluso 360 pazienti sottoposte a conizzazione più vaccinazione e 377 sottoposte a sola conizzazione. Il tasso di recidiva è stato rispettivamente del 2,5% e del 7,2% dopo la conizzazione più la vaccinazione o la sola conizzazione.

L'assenza di vaccinazione dopo conizzazione è stato un fattore di rischio indipendente per la recidiva di displasia cervicale ($p < 0,001$).

Lo studio SperAnZA (Sperimentazione anti-HPV zona Apuana) è uno studio prospettico (non randomizzato) che confronta i risultati di donne sottoposte a conizzazione più vaccinazione con donne sottoposte a sola conizzazione. Lo studio ha mostrato un'efficacia clinica dell'80% nel ridurre casi di recidiva. L'analisi ha coinvolto 398 pazienti sottoposti a conizzazione con almeno sei mesi di monitoraggio. Il monitoraggio medio rispetto alla popolazione in esame è stato di 27 mesi. Il tasso di recidiva è stato dell'1% per i pazienti sottoposti a conizzazione più vaccinazione e del 6% per quelli sottoposti a sola conizzazione.

Petrillo et al. hanno riportato risultati di uno studio che includeva 182 donne sottoposte a conizzazione e vaccinazione e 103 sottoposte a sola conizzazione. Il tasso di recidiva è stato 2,3 volte più alto per le donne sottoposte a sola conizzazione rispetto a quelle sottoposte a conizzazione più vaccinazione.

I risultati del presente studio confermano quanto ottenuto da questi studi. Tuttavia, la presente ricerca rappresenta l'unica indagine che valuta risultati a seguito di un monitoraggio della durata di cinque anni.

Una delle caratteristiche più interessanti della vaccinazione è la tempistica di somministrazione del vaccino. Un sempre maggior numero di prove supportano la tesi che una somministrazione precoce della vaccinazione migliora l'efficacia della protezione contro l'HPV.

Sand et al. hanno riportato i dati di 17.128 donne (di cui 2074 pazienti soggette a vaccinazione). C'è stato un minor rischio di recidiva di displasia cervicale tra le vaccinate anche se statisticamente poco significativo (HR: 0,86, IC 95%: 0,67–1,09). Le donne vaccinate 0-3 mesi prima della conizzazione hanno evidenziato un rischio di recidiva leggermente inferiore (HR aggiustato: 0,77, IC 95%: 0,45-1,32) rispetto alle donne vaccinate 0-12 mesi dopo conizzazione (HR aggiustato: 0,88, IC 95%: 0,67–1.14), sebbene i valori non differiscano in modo statisticamente significativo.

Interessante notare che, in due analisi post hoc degli studi FUTURE II e PATRICIA, le donne sottoposte a trattamento per neoplasia intraepiteliale cervicale dopo la vaccinazione mostravano un ridotto rischio di sviluppare successivamente displasia cervicale recidivante. Tuttavia, altri studi non hanno supportato l'efficacia della vaccinazione nelle donne con displasia cervicale.

Gli errori di valutazione intrinseci relativi al progetto di studio retrospettivo rappresentano i principali punti deboli dello studio stesso.

Inoltre, il presente studio presenta i seguenti limiti:

- I. mancanza di dati su diverse importanti variabili fisiologici dei pazienti (ad esempio se fumatori o no);
- II. pregiudizio di base nella esecuzione delle valutazioni selettive “il bias di selezione soggettivo”;
- III. limitata dimensione del campione della coorte vaccinata (tuttavia, un'analisi post-hoc ha suggerito che sono necessari circa 800 pazienti per dimostrare un beneficio statisticamente significativo sull'effetto della vaccinazione nelle donne sottoposte a conizzazione);
- IV. popolazione coinvolta nel presente studio includeva solo donne di età inferiore ai 45 anni, pertanto, i risultati ottenuti non sono proiettabili su tutti i gruppi di età (anche se, l'età della popolazione coinvolta rappresenta il target ideale per ricevere la vaccinazione);
- V. indisponibilità di dati sull'esecuzione di vaccinazioni profilattiche prima della conizzazione;
- VI. a causa delle dimensioni ridotte di campionamento, non è possibile valutare l'effetto sull'efficacia del vaccino rispetto al numero di dosi e ai tempi di somministrazione della prima dose.

Tutti questi fattori possono influire sull'interpretazione dei risultati.

Il punto di forza principale dello studio è invece l'analisi di un ampio database che include pazienti ricorrenti sottoposti a conizzazione con monitoraggio a lungo

termine. Inoltre, questa indagine riflette la situazione italiana negli anni 2010–2014. In particolare, è interessante notare che solo il 6% delle donne sottoposte a conizzazione aveva subito una vaccinazione, evidenziando così la bassa percentuale di donne che ricevevano la vaccinazione dopo conizzazione cervicale durante gli anni di sviluppo del presente studio.

Si evidenzia che in Italia le linee guida hanno iniziato a raccomandare la vaccinazione alle donne sottoposte a conizzazione solo nel 2020. Uno dei principali punti interessanti che merita attenzione è la tempistica della vaccinazione. Un numero crescente di prove evidenzia che la vaccinazione prima della conizzazione potrebbe migliorare i risultati clinici sui pazienti. Una vaccinazione tardiva potrebbe non riuscire a prevenire la reinfezione nelle donne a rischio.

Si rendono necessarie ulteriori prove per identificare la coorte di donne che possono trarre maggiori benefici dalla vaccinazione, riducendo così l'onere per l'assistenza sanitaria.

4.5 CONCLUSIONI

Il presente studio ha valutato l'effetto della vaccinazione tra le donne sottoposte a conizzazione per displasia cervicale ad alto rischio. Lo studio ha evidenziato che l'adozione della vaccinazione riduce leggermente il tasso di recidiva.

La vaccinazione è un fattore esterno che potrebbe migliorare i risultati nelle donne affette da displasia cervicale di alto grado.

Si rendono necessarie ulteriori prove per valutare il rapporto costo-efficacia dell'adozione della vaccinazione in questo gruppo di pazienti. Inoltre, questi risultati sarebbero utili per informare i pazienti sul rischio di recidiva e per personalizzare la sorveglianza in base a vari fattori di rischio e di protezione.

RINGRAZIAMENTI

A conclusione di questo lavoro vorrei menzionare tutte le persone che mi hanno aiutato in questo percorso di 6 anni.

In primis vorrei ringraziare chi ha contribuito materialmente alla stesura di questa tesi, il Prof. Simone Ferrero che mi ha permesso di partecipare a questo studio e il Dottor. Fabio Barra per il tempo concessomi durante l'intera stesura dell'elaborato. Vorrei ringraziare mia mamma e mio papà per il grande e incondizionato supporto datomi in questo cammino.

Mia sorella Elena, per i suoi preziosi consigli e la sua esperienza.

I miei nonni Angela e Renzo per il loro affetto e disponibilità sempre presenti.

Il mio "preparatore" Francesco per avermi tenuto la porta aperta quando è stato il momento.

La mia fidanzata Greta per il supporto emotivo e la gioia che sa trasmettermi.

Gli amici, sia quelli di sempre che i nuovi, che hanno contribuito a rendere i momenti difficili meno acri e quelli felici ancora più indimenticabili.

BIBLIOGRAFIA

1. Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN). Cleveland Clinic. [22 giugno 2021].
2. What Is Cervical Cancer? | Types of Cervical Cancer. [21 giugno 2021].
3. Vishnevskii AS, Strukov EL, Novik VI, Bokhman IV, Pozharisskii KM, Safronnikova NR, et al. [Association of papillomavirus infection and latent hyperprolactinemia in patients with dysplasia and preinvasive cancer of the cervix uteri]. *Vopr Onkol.* 1994.
4. Carlson LC, Feltovich H, Palmeri ML, Dahl JJ, Munoz del Rio A, Hall TJ. Estimation of shear wave speed in the human uterine cervix. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Itrasound Obstet Gynecol.* aprile 2014.
5. Soutter WP, Sasieni P, Panoskaltis T. Long-term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer.* 2006 [22 giugno 2021].
6. Acupuncture: In Depth NCCIH. [21 giugno 2021].
7. Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskevaidi M, Mitra A, Kalliala I, Martin-Hirsch P, 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.
8. Singh N, Arora A. An Extreme Case of Chronic Cervicitis Mimicking Cervical Cancer and Causing Third-Degree Prolapse. *J Gynecol Surg.* [21 giugno 2021].
9. Ferrer HB, Trotter C, Hickman M, Audrey S. Barriers and facilitators to HPV vaccination of young women in high-income countries: a qualitative systematic review and evidence synthesis. *BMC.* 9 luglio 2014.
10. Benign Cervical Lesions: Embryology, Anatomy, Physiology. [21 giugno 2021].
11. Arends MJ, Buckley CH, Wells M. Aetiology, pathogenesis, and pathology of cervical neoplasia. *J Clin Pathol.* 1 febbraio 1998 [21 giugno 2021].
12. Definition of CIN 3 - NCI Dictionary of Cancer Terms - National Cancer Institute. 2011
13. Cervical dysplasia: MedlinePlus Medical Encyclopedia. [21 giugno 2021].
14. Displasia cervicale: quali sono i fattori di rischio e come si cura - [16 giugno 2021].
15. Bekkers RLM, Bulten J, Wiersma-van Tilburg A, Mravunac M, Schijf CPT, Massuger LF a. G, et al. Coexisting high-grade glandular and squamous cervical lesions and human papillomavirus infections. *Br J Cancer.* settembre 2003 [22 giugno 2021];
16. Athanasiou A, Veroniki AA, Efthimiou O, Kalliala I, Naci H, Bowden S, et al. Comparative efficacy and complication rates after local treatment for cervical intraepithelial neoplasia and stage 1a1 cervical cancer: protocol for a systematic review and network meta-analysis from the CIRCLE Group. *BMJ Open.* 2019;
17. Neoplasia intraepiteliale cervicale (CIN). [21 giugno 2021].
18. Cooper DB, McCathran CE. Cervical Dysplasia [Internet]. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2021 [16 giugno 2021].

19. Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T. Natural History of Dysplasia of the Uterine Cervix. NCI J Natl Cancer Inst. 3 febbraio 1999.
20. Holowaty P, Rohan T, To T. Natural History of Dysplasia of the Uterine Cervix. J Natl Cancer Inst. 1999.
21. CIN (displasia cervicale), HPV e tumore al collo dell'utero. [21 giugno 2021].
22. Moderata displasia cervicale: gradi e come trattare : cause, sintomi, diagnosi, trattamento | Con competenza per la salute [16 giugno 2021].
23. Bibliografie [16 giugno 2021].
24. Papillomavirus umano (HPV) e cancro cervicale. [16 giugno 2021].
25. Trattamento del cancro cervicale (PDQ®) - National Cancer Institute. [16 giugno 2021].
26. Bosch FX, Broker TR, Forman D, Moscicki A-B, Gillison ML, Doorbar J, et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine*. 22 novembre 2013.
27. Giorgi Rossi P, Chini F, Borgia P, Guasticchi G, Carozzi FM, Confortini M, et al. [Human Papilloma Virus (HPV), cervical cancer incidence and screening uptake: differences among Northern, Central and Southern Italy].
28. Wheeler CM, Castellsagué X, Garland SM, Szarewski A, Paavonen J, Naud P, et al. Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol*. 2012.
29. Smith RA, Brooks D, Cokkinides V, Saslow D, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2013: a review of current American Cancer Society guidelines, current issues in cancer screening, and new guidance on cervical cancer screening and lung cancer screening. *CA Cancer J Clin*. aprile 2013.
30. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990.
31. Piemonte RO, D'Aosta V. IL TUMORE della CERVICE UTERINA.
32. SPIRITO N. Outcomes gravidici nelle pazienti sottoposte a conizzazione con tecnica LEEP per neoplasia intraepiteliale e carcinoma microinvasivo della cervice uterina. 2015 [16 giugno 2021].
33. Heitmann ER, Harper DM. Prophylactic HPV Vaccines and Prevention of Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Curr Obstet Gynecol Rep*. 1 settembre 2012 [18 giugno 2021].
34. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials.
35. Garland SM, Steben M, Sings HL, James M, Lu S, Railkar R, et al. Natural history of genital warts: analysis of the placebo arm of 2 randomized phase III trials of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine. *J Infect Dis*. 2009;199(6).

36. Reis AA da S, Monteiro CD, Paula LB de, Santos R da S, Saddi VA, Cruz AD da. [Human papillomavirus and public health: cervical cancer prevention]. *Cienc Saude Coletiva*. giugno 2010.
37. Lezzi V, Carriero C, Chironna M, Mancini T, Profeta A, Cobuzzi I, et al. Valutazione del potenziale clinico dei tipi di HPV legati al Vaccino (16-18) e degli altri tipi ad alto rischio nel follow-up di donne con Lesioni Intraepiteliali Squamose della portio.
38. Burghardt E, Ostör AG. Site and origin of squamous cervical cancer: a histomorphologic study. *Obstet Gynecol*. luglio 1983.
39. de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer*. 2017.
40. Bogani G, Donato VD, Sopracordevole F, Ciavattini A, Ghelardi A, Lopez S, et al. Recurrence rate after loop electrosurgical excision procedure (LEEP) and laser Conization: A 5-year follow-up study. *Gynecol Oncol* [Internet]. 1 dicembre 2020 [6 luglio 2021].
41. Greco P, Vimercati A, Fiore JR, Kardashi A, Lotesoriere V, Loverro G, et al. [Maternal viral and gestational risk factors in vertical transmission of HIV-1 infection]. *Minerva Ginecol*. novembre 1998.
42. Gong L, Lou J-Y, Wang P, Zhang J-W, Liu H, Peng Z-L. Clinical evaluation of neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery in the management of stage IB2–IIB cervical cancer. *Int J Gynecol Obstet*. 2012 [22 giugno 2021];117(1).
43. Na LI, Xian-chao K. Cervical Canal Lesions--Diagnostic Auxiliary Examination. *J Int Obstet Gynecol*. 2021.
44. Liu Z, Li X, Tao Y, Li W, Yang Y, Yao Y, et al. Clinical efficacy and safety of laparoscopic nerve-sparing radical hysterectomy for locally advanced cervical cancer. *Int J Surg*. 1 gennaio 2016 [citato 22 giugno 2021].
45. Grubman J, Meinhardt SS, Nambiar A, Lea JS. Specimen fragmentation and outcomes of loop electrosurgical excision procedures (LEEP) and cold knife cone biopsies (CKC) for cervical dysplasia at a large, underserved public hospital. *Gynecol Oncol*. 1 giugno 2018 [22 giugno 2021].
46. Baloglu A, Uysal D, Bezircioglu I, Bicer M, Inci A. Residual and recurrent disease rates following LEEP treatment in high-grade cervical intraepithelial lesions. *Arch Gynecol Obstet*. 2010.
47. Bogani G, Donato VD, Sopracordevole F, Ciavattini A, Ghelardi A, Lopez S, et al. Recurrence rate after loop electrosurgical excision procedure (LEEP) and laser Conization: A 5-year follow-up study. *Gynecol Oncol*. 1 dicembre 2020 [22 giugno 2021];159(3).
48. Shoji T, Kumagai S, Yoshizaki A, Yokoyama Y, Fujimoto T, Takano T, et al. Efficacy of neoadjuvant chemotherapy followed by radical hysterectomy in locally advanced non-squamous carcinoma of the uterine cervix: a retrospective multicenter study of Tohoku Gynecologic Cancer Unit. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2012.
49. Hurtado-Roca Y, Becerra-Chauca N, Malca M. Efficacy and safety of cryotherapy, cold cone or thermocoagulation compared to LEEP as a therapy for cervical intraepithelial neoplasia: Systematic review. *Rev Saude Publica*. 2020.

50. Paraskevaïdis E, Koliopoulos G, Malamou-Mitsi V, Zikopoulos K, Paschopoulos M, Pappa L, et al. Large loop excision of the transformation zone for treating cervical intraepithelial neoplasia: a 12-year experience. *Anticancer Res.* 2001.
51. Kiuchi K, Hasegawa K, Motegi E, Kosaka N, Udagawa Y, Fukasawa I. Complications of laser conization versus loop electrosurgical excision procedure in pre- and postmenopausal patients. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2016.
52. Mathevet P, Chemali E, Roy M, Dargent D. Long-term outcome of a randomized study comparing three techniques of conization: cold knife, laser, and LEEP. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003.
53. Akazawa M, Saito T, Okadome M, Ariyoshi K. Comparison of electrosurgical devices for cervical Conization: novel Monopolar scalpel (VIO) versus ultrasonic scalpel. *J Low Genit Tract Dis.* 2019.
54. Castle PE, Kreimer AR, Wacholder S, Wheeler CM, Koutsky LA, Rydzak G, et al. Influence of loop electrosurgical excision procedure on subsequent acquisition of new human papillomavirus infections. *J Infect Dis.* 2009.
55. Bosch FX, Tsu V, Vorsters A, Van Damme P, Kane MA. Reframing cervical cancer prevention. Expanding the field towards prevention of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine.* 20 novembre 2012.
56. Canfell K. Towards the global elimination of cervical cancer. *Papillomavirus Res Amst Neth.* dicembre 2019.
57. Brodman M, Dottino P, Friedman Jr F, Heller D, Bleiweiss I, Sperling R. Human papillomavirus-associated lesions of the vagina and cervix. Treatment with a laser and topical 5-fluorouracil. *J Reprod Med.* 1992.
58. Santos C, Galdos R, Alvarez M, Velarde C, Barriga O, Dyer R, et al. One-session management of cervical intraepithelial neoplasia: a solution for developing countries. A prospective, randomized trial of LEEP versus laser excisional conization. *Gynecol Oncol.* 1996.
59. Carlson LC, Feltoich H, Palmeri ML, del Rio AM, Hall TJ. Statistical analysis of shear wave speed in the uterine cervix. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control.* ottobre 2014.
60. Scioscia M, Vimercati A, Doria G, Cuccovillo A, Lezzi V, Lacerenza A, et al. [Second trimester termination of pregnancy with gemeprost: a review of 306 cases]. *Minerva Ginecol.* agosto 2003.
61. Schiffman M, Wentzensen N. Human papillomavirus (HPV) infection and the multi-stage carcinogenesis of cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* aprile 2013 [21 giugno 2021].
62. Ibeanu OA. Molecular pathogenesis of cervical cancer. *Cancer Biol Ther.* 1 febbraio 2011 [22 giugno 2021].
63. Neoplasia intraepiteliale cervicale - una panoramica | Argomenti di ScienceDirect. [21 giugno 2021].
64. What to know about abnormal cervical cells. *Mayo Clinic.* [21 giugno 2021].

65. Joura EA, Giuliano AR, Iversen O-E, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, et al. A 9-Valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women. *N Engl J Med*. 19 febbraio 2015 [18 giugno 2021]
66. Wieland U, Brockmeyer NH, Kreuter A. A 9-Valent HPV Vaccine in Women. *N Engl J Med*. 25 giugno 2015.
67. Sankaranarayanan R, Nene BM, Dinshaw KA, Mahe C, Jayant K, Shastri SS, et al. A cluster randomized controlled trial of visual, cytology and human papillomavirus screening for cancer of the cervix in rural India. *Int J Cancer*. 10 settembre 2005.
68. Joura EA, Garland SM, Paavonen J, Ferris DG, Perez G, Ault KA, et al. 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.
69. for Immunization NC. General recommendations on immunization---recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep*. 2011.
70. Organization WH. Guidelines to assure the quality, safety and efficacy of recombinant human papillomavirus virus-like particle vaccines. *WHO Expert Comm Biol Stand 57th Rep Geneva*. 2006;
71. Kemp TJ, Hildesheim A, Safaeian M, Dauner JG, Pan Y, Porras C, et al. HPV16/18 L1 VLP vaccine induces cross-neutralizing antibodies that may mediate cross-protection. *Vaccine*. 2011.
72. Langhoff-Roos J, Rasmussen S. Validering af Landspatientregisteret (LPR) med henblik pa obstetrisk forskning og kvalitetssikring. *Sundhedsstyrelsen* 2003.
73. Ezeanochie M, Olasimbo P. Awareness and uptake of human papilloma virus vaccines among female secondary school students in Benin City, Nigeria. *Afr Health Sci*. marzo 2020.
74. Uso del vaccino 9-Valent Human Papillomavirus (HPV): raccomandazioni aggiornate sulla vaccinazione HPV del comitato consultivo sulle pratiche di immunizzazione. [18 giugno 2021].
75. EpiCentro. Vaccini disponibili contro l'Hpv. [21 giugno 2021].
76. Tshomo U, Franceschi S, Tshokey T, Tobgay T, Baussano I, Tenet V, et al. Evaluation of the performance of Human Papillomavirus testing in paired urine and clinician-collected cervical samples among women aged over 30 years in Bhutan. *Viol J*. 8 aprile 2017.
77. FitzSimons D, Vorsters A, Hoppenbrouwers K, Van Damme P, Viral Hepatitis Prevention Board (VHPB), European Union for School and University Health and Medicine (EUSUHM). Prevention and control of viral hepatitis through adolescent health programmes in Europe. *Vaccine*. 17 dicembre 2007.
78. La Torre G, Chiaradia G, Mannocci A, de Waure C, Ricciardi W, Capri S, et al. Health Technology Assessment della vaccinazione anti HPV. *Ital J Public Health*. 2007.
79. Huh WK, Joura EA, Giuliano AR, Iversen O-E, de Andrade RP, Ault KA, 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. *The Lancet*. 2017.

80. Grce M, Davies P. Human papillomavirus testing for primary cervical cancer screening. *Expert Rev Mol Diagn.* settembre 2008.
81. Vorsters A, Van Herck K, Van Damme P. The clock is running. *Vaccine.* 14 maggio 2009.
82. Serrano B, de Sanjosé S, Tous S, Quiros B, Muñoz N, Bosch X, et al. Human papillomavirus genotype attribution for HPVs 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 and 58 in female anogenital lesions. *Eur J Cancer.* 2015.
83. Sankaranarayanan R, Bhatla N, Gravitt PE, Basu P, Esmey PO, Ashrafunnessa KS, et al. Human papillomavirus infection and cervical cancer prevention in India, Bangladesh, Sri Lanka and Nepal. *Vaccine.* 19 agosto 2008.
84. FitzSimons D, Hendrickx G, Vorsters A, Van Damme P. Hepatitis A and E: update on prevention and epidemiology. *Vaccine.* 8 gennaio 2010.
85. FitzSimons D, Hendrickx G, Vorsters A, Van Damme P. Hepatitis B vaccination: a completed schedule enough to control HBV lifelong. Milan, Italy, 17-18 November 2011. *Vaccine.* 11 gennaio 2013.
86. Sankaranarayanan R, Chatterji R, Shastri SS, Wesley RS, Basu P, Mahe C, et al. Accuracy of human papillomavirus testing in primary screening of cervical neoplasia: results from a multicenter study in India. *Int J Cancer.* 1 novembre 2004.
87. Fitzsimons D, Kojouharova M, Hallauer J, Hendrickx G, Vorsters A, Van Damme P. Burden and prevention of viral hepatitis in Bulgaria. *Vaccine.* 3 novembre 2011.
88. Bosch FX, Broker TR, Forman D, Moscicki A-B, Gillison ML, Doorbar J, et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine.* 30 dicembre 2013.
89. Berrington de González A, Green J, International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer.* 15 febbraio 2007.
90. Lyon F. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Some Ind Chem. 1994.
91. Buhimschi CS, Weiner CP. Medications in pregnancy and lactation: part 1. *Teratology. Obstet Gynecol.* 2009.
92. Simms KT, Steinberg J, Caruana M, Smith MA, Lew J-B, Soerjomataram I, et al. Impact of scaled up human papillomavirus vaccination and cervical screening and the potential for global elimination of cervical cancer in 181 countries, 2020-99: a modelling study. *Lancet Oncol.* marzo 2019.
93. Sadoh AE, Okonkwobo C, Nwaneri DU, Ogboghodo BC, Eregiea C, Oviawe O, et al. Effect of Peer Education on Knowledge of Human Papilloma Virus and Cervical Cancer among Female Adolescent Students in Benin City, Nigeria. *Ann Glob Health.* 30 aprile 2018.

94. Jonson AL. Development of the Human Papillomavirus Vaccine and Guidelines for Its Use. *AMA J Ethics*. 1 gennaio 2007 [22 giugno 2021].
95. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999.
96. Ryu H-S, Kang SB, Kim K-T, Chang K-H, Kim JW, Kim J-H. Efficacy of different types of treatment in FIGO stage IB2 cervical cancer in Korea: results of a multicenter retrospective Korean study (KGOG-1005). *Int J Gynecol Cancer*. 1 gennaio 2007 [22 giugno 2021].
97. Cottier O, Sahli R, Mihaescu A, De Grandi P, Boulvain M, Gerber S. Clinical follow-up of women infected with human papillomavirus-16, either alone or with other human papillomavirus types: identification of different risk groups. *Am J Obstet Gynecol*. 1 marzo 2009 [21 giugno 2021].
98. Sahlgren H, Elfström KM, Lamin H, Carlsten-Thor A, Eklund C, Dillner J, et al. Colposcopic and histopathologic evaluation of women with HPV persistence exiting an organized screening program. *Am J Obstet Gynecol*. 2020.
99. Berrington de González A, Sweetland S, Green J. Comparison of risk factors for squamous cell and adenocarcinomas of the cervix: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 4 maggio 2004.
100. Davis AT, Chakraborty H, Flowers L, Mosunjac MB. Cervical dysplasia in women infected with the human immunodeficiency virus (HIV): a correlation with HIV viral load and CD4+ count. *Gynecol Oncol*. marzo 2001.
101. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries - Bray - 2018 - CA: A Cancer Journal for Clinicians - Wiley Online Library. [21 giugno 2021].
102. Mortensen PB, Gøtzsche H, Bøcker Pedersen C, Østrup Møller J. The Danish Civil Registration System: a cohort of eight million persons. *Dan Med Bull Online*. 2006.
103. Rositch AF, Soeters HM, Offutt-Powell TN, Wheeler BS, Taylor SM, Smith JS. The incidence of human papillomavirus infection following treatment for cervical neoplasia: A systematic review. *Gynecol Oncol*. 1 marzo 2014 [22 giugno 2021].
104. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. novembre 2018 [21 giugno 2021].
105. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission. *N Engl J Med*. 1 settembre 2016.
106. Cervical Cancer Symptoms, Causes, Stages, and Survival Rates. *MedicineNet*. [22 giugno 2021].
107. Organization WH. World Health Organization Weekly Epidemiologic Record. World Health Organ WHO2007 Schistosomiasis WHO Fact Sheet. 2006.
108. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. maggio 2009.

109. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018.
110. HPV CH. FDA licensure of bivalent human papillomavirus vaccine (HPV2, Cervarix) for use in females and updated HPV vaccination recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 2010;
111. Mitra A, MacIntyre DA, Ntrisos G, Smith A, Tsilidis KK, Marchesi JR, et al. The vaginal microbiota associates with the regression of untreated cervical intraepithelial neoplasia 2 lesions. *Nat Commun*. 2020.
112. Faria NR, Rambaut A, Suchard MA, Baele G, Bedford T, Ward MJ, et al. HIV epidemiology. The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations. *Science*. 3 ottobre 2014.
113. Wang Y, Lifshitz L, Gellatly K, Vinton CL, Busman-Sahay K, McCauley S, et al. HIV-1-induced cytokines deplete homeostatic innate lymphoid cells and expand TCF7-dependent memory NK cells. *Nat Immunol*. marzo 2020.
114. Vimercati A, Greco P, Melilli G, Pansini MV, Di f1p4Gesù G, Lotesoriere V, et al. [Intratumor flowmetry in endometrial carcinoma. Correlation with the tumor stage]. *Minerva Ginecol*. settembre 1999.
115. Goss MA, Lievano F, Buchanan KM, Seminack MM, Cunningham ML, Dana A. Final report on exposure during pregnancy from a pregnancy registry for quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Vaccine*. 2015.
116. Verguts J, Bronselaer B, Donders G, Arbyn M, Eldere JV, Drijkoningen M, et al. Prediction of recurrence after treatment for high-grade cervical intraepithelial neoplasia: the role of human papillomavirus testing and age at conisation. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2006 [22 giugno 2021].
117. Fambrini M, Penna C, Pieralli A, Bussani C, Fallani MG, Andersson KL, et al. PCR detection rates of high risk human papillomavirus DNA in paired self-collected urine and cervical scrapes after laser CO2 conization for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol*. aprile 2008.
118. Bogani G, Tagliabue E, Ferla S, Martinelli F, Ditto A, Chiappa V, et al. Nomogram-based prediction of cervical dysplasia persistence/recurrence. *Eur J Cancer Prev*. 2019.
119. Ovarian Cancer: Practice Essentials, Background, Pathophysiology. 14 giugno 2021 [22 giugno 2021].
120. Greco P, Martinello R, Indraccolo U, Borghi C, Bonaccorsi G, Scutiero G. Outcome of endometrial cancer after lymphadenectomy: a single center retrospective analysis with long-lasting follow-up. *Minerva Ginecol*. ottobre 2017.
121. Van Herck K, Vorsters A, Van Damme P. Prevention of viral hepatitis (B and C) reassessed. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008.
122. Systematic literature review to examine the evidence for the effectiveness of interventions that use theories and models of behaviour change: towards the prevention and control of

- communicable diseases. European Centre for Disease Prevention and Control. 2013 [21 giugno 2021].
123. Bogani G, Tagliabue E, Ferla S, Martinelli F, Ditto A, Chiappa V, et al. Nomogram-based prediction of cervical dysplasia persistence/recurrence. *Eur J Cancer Prev.* 2019.
124. Bogani G, Di Donato V, Sopracordevole F, Ciavattini A, Ghelardi A, Lopez S, et al. Recurrence rate after loop electrosurgical excision procedure (LEEP) and laser Conization: A 5-year follow-up study. *Gynecol Oncol.* 2020.
125. van Ham MA, van Hamont D, Bekkers RL, Bulten J, Melchers WJ, Massuger LF. High-risk HPV presence in cervical specimens after a large loop excision of the cervical transformation zone: Significance of newly detected hr-HPV genotypes. *J Med Virol.* 2007.
126. Wang H, Zhu L, Lu W, Xu H, Yu Y, Yang Y. Clinicopathological risk factors for recurrence after neoadjuvant chemotherapy and radical hysterectomy in cervical cancer. *World J Surg Oncol.* 25 novembre 2013 [22 giugno 2021].
127. ŞAHİN B, GÜNER E, KARA OF. The Evaluation of Colposcopic Examinations and Cervical Histopathology Results of Women With Abnormal PAP-smear and/or HPV Positivity: A Sample From Amasya. *Batı Karadeniz Tıp Derg.* 2020.
128. Gong L, Zhang J-W, Yin R-T, Wang P, Liu H, Zheng Y, et al. Safety and Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Surgery Versus Radical Surgery Alone in Locally Advanced Cervical Cancer Patients. *Int J Gynecol Cancer.* 1 maggio 2016 [22 giugno 2021].
129. Jaiswal J, Halkitis PN. Towards a More Inclusive and Dynamic Understanding of Medical Mistrust Informed by Science. *Behav Med Wash DC.* giugno 2019.
130. Glinka ER, Smith DM, Johns ST. Timing Matters - Influenza Vaccination to HIV-Infected Patients. *HIV Med.* settembre 2016.
131. Cervical Cancer Radiation Therapy | Cervical Cancer Radiation Treatment. [22 giugno 2021].
132. Melilli GA, Di Vagno G, Cormio G, Greco P, Fontana A, Carriero C, et al. [Chemotherapy in the treatment of ovarian carcinosarcoma]. *Minerva Ginecol.* novembre 1999.
133. Fu Y, Zhu T, Li H. Effectiveness of cervical cancer therapy using neoadjuvant chemotherapy in combination with radical surgery: a meta-analysis. *Transl Cancer Res.* febbraio 2017 [22 giugno 2021].
134. Collins Y, Einstein MH, Gostout BS, Herzog TJ, Massad LS, Rader JS, et al. Cervical cancer prevention in the era of prophylactic vaccines: a preview for gynecologic oncologists. *Gynecol Oncol.* 2006.
135. Cervical Cancer Stages | How to Stage Cervical Cancer. [21 giugno 2021].
136. Cervical Cancer: Practice Essentials, Background, Pathophysiology. 14 giugno 2021 [22 giugno 2021]; 137. Khan MJ, Smith-McCune KK. Treatment of Cervical Precancers: Back to Basics. *Obstet Gynecol.* giugno 2014 [21 giugno 2021].