



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SASSARI

CORSO DI DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE BIOMEDICHE

Coordinatore del Corso: Prof.ssa Margherita Maioli

CURRICULUM IN SANITÀ PUBBLICA

XXXV ciclo

L'autoprelievo vaginale come strumento per aumentare la compliance nello screening del cervicocarcinoma.

Tutor:

Prof. Andrea Fausto Piana

Dottoranda:

Dott.ssa Arianna Dettori

Arianna Dettori

L'autoprelievo vaginale come strumento per aumentare la compliance nello Screening del Cervicocarcinoma.
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche. Università degli Studi di Sassari

A.A. 2021/2022



La presente tesi è stata prodotta durante la frequenza del corso di dottorato in Scienze Biomediche dell'Università degli Studi di Sassari, a.a. 2021/2022 – XXXV ciclo, con il sostegno di una borsa di studio finanziata con le risorse del P.O.R. SARDEGNA F.S.E. 2014-2020 Asse III - Istruzione e Formazione - Obiettivo Tematico 10 “Investire nell’istruzione, nella formazione e nella formazione professionale per le competenze e l’apprendimento permanente”.

Arianna Dettori

L'autoprelievo vaginale come strumento per aumentare la compliance nello screening del cervicocarcinoma.
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche. Università degli Studi di Sassari

INDICE

1. INTRODUZIONE.....	1
1.1. Epidemiologia del cervicocarcinoma.....	1
1.2. Ciclo di replicazione virale e struttura del Papillomavirus Umano (HPV).....	5
1.3. Classificazione degli HPV in base al rischio oncogeno.....	7
1.4. Fattori di rischio, patogenesi ed evoluzione del cervicocarcinoma.....	9
1.5. Classificazione delle lesioni citologiche e istologiche.....	13
1.6. Strategie preventive	16
1.6.1 Vaccinoprofilassi anti-HPV.....	17
1.6.1.1 Vaccini anti-HPV disponibili in commercio.....	19
1.6.2 Screening del Cervicocarcinoma.....	22
1.7. L'autoprelievo vaginale: nuovi approcci allo screening.....	30
1.8. Impatto del COVID-19 sullo screening del cervicocarcinoma.....	32
2. SCOPO DELLA RICERCA.....	34
3. MATERIALI E METODI.....	36
3.1. Popolazione in studio.....	36
3.2. <i>Devices</i> impiegati e questionari di gradimento.....	40
3.3. <i>Survey</i> dello screening del cervicocarcinoma.....	45
4. RISULTATI.....	46
4.1. Analisi della popolazione in studio.....	46
4.2. Analisi dei questionari di gradimento relativi all'utilizzo del dispositivo di autoprelievo vaginale.....	48
4.3. Analisi dei dati dello screening del cervicocarcinoma della provincia di Sassari nel periodo pre, durante e post-pandemia da Covid-19.....	56

5. DISCUSSIONE.....	61
6. CONCLUSIONI.....	68
7. BIBLIOGRAFIA.....	71

PREMESSA.

L'ultima analisi della Global Cancer Statistics ha censito, a livello globale, circa 600.000 casi di tumore al collo dell'utero, e 340.000 decessi nel 2020 [4].

Il fattore eziologico di questa neoplasia è rappresentato dall'infezione persistente del Papillomavirus umano (HPV) [1]. L'infezione da HPV ad alto rischio (HR-HPV) è ora considerata una condizione necessaria, ma non sufficiente, per lo sviluppo di tutti i tumori cervicali e lesioni intraepiteliali precancerose, ed è una delle più comuni infezioni sessualmente trasmesse in tutto il mondo.

Per contrastare il cancro al collo dell'utero, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha guidato una strategia sanitaria globale, in cui per la prima volta in assoluto il mondo si è impegnato nell'eliminazione di un cancro [5]. La storia naturale del cancro cervicale consente di utilizzare strategie per la prevenzione della malattia: attualmente, gli approcci alla prevenzione del cervicocarcinoma includono lo sviluppo di vaccini contro l'infezione da HPV e lo screening cervicale.

L'emergenza da COVID-19 e le relative risposte hanno avuto un impatto negativo su diverse componenti della prevenzione e della cura del cancro cervicale, un tipo di tumore in cui non possono essere accettati ritardi di diagnosi e trattamento a causa della rapidità della sua proliferazione [83, 87, 91].

In questo contesto, l'autoprelievo vaginale rappresenta una metodica innovativa che consente di raccogliere in totale autonomia un campione di cellule vaginali, nel quale si effettua la ricerca di HPV-DNA. L'accuratezza diagnostica nel rilevamento di HPV in campioni vaginali autoprelevati ha dimostrato un'accuratezza simile a quella dei campioni cervicali prelevati dai medici [59, 60]. Questa modalità di prelievo ha l'obiettivo di superare possibili difficoltà nell'accesso agli ambulatori di prelievo dello screening, e può rappresentare un'alternativa per le donne che sono riluttanti a sottoporsi ad un Pap test; questo consentirebbe di estendere la copertura dello screening del cervicocarcinoma [61]. Per questo motivo, le Linee guida europee [62] e il manuale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità [63] individuano i dispositivi di autoprelievo come un valido strumento per aumentare l'adesione allo screening delle donne che non rispondono all'invito per il prelievo tradizionale, in un contesto di ottimizzazione delle risorse configuratosi successivamente alla pandemia da COVID-19.

1. INTRODUZIONE

1.1 Definizione ed epidemiologia del cervicocarcinoma.

Il cancro della cervice uterina (o cervicocarcinoma) è un tumore della sfera genitale femminile che colpisce la parte più esterna dell'utero (detta anche collo o portio).

Il fattore eziologico di questa neoplasia è rappresentato dall'infezione persistente dal Papillomavirus umano (HPV) [1], e i fattori di rischio riguardano fundamentalmente tutte le condizioni che favoriscono l'infezione, quali:

- il basso livello socioeconomico (con scarso accesso alla prevenzione);
- il numero di partner, la giovane età di inizio dell'attività sessuale;
- la parità;
- uso di contraccettivi orali;
- abitudine al fumo di sigaretta.

Il virus HPV è stato identificato come causa dello sviluppo del carcinoma del collo dell'utero: si tratta del primo tumore riconosciuto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come totalmente riconducibile ad un'infezione. Tale scoperta, nel 1976, è valsa il premio Nobel al Prof. Harold Zur Hausen nel 2008; quarant'anni fa, infatti, il Prof. Harald zur Hausen e i suoi colleghi hanno ipotizzato il primo collegamento tra HPV e cancro cervicale, trovando nuovi tipi di HPV (HPV16 e HPV18) nei tessuti interessati dal cancro cervicale [2]. Da allora, la letteratura ha confermato il ruolo diretto di diversi tipi di HPV della mucosa, che sono ora classificati come HPV ad alto rischio, nello sviluppo di cancro cervicale e altri tumori epiteliali, compresi i tumori dell'orofaringe, dell'ano, del pene, della vulva, della vagina e della pelle [2].

L'infezione da HPV ad alto rischio (HR-HPV) è ora considerata una condizione necessaria, ma non sufficiente, per lo sviluppo di tutti i tumori cervicali e lesioni intraepiteliali precancerose, ed è una delle più comuni infezioni sessualmente trasmesse in tutto il mondo. Nelle donne senza anomalie della cervice, la prevalenza dell'infezione da HPV a livello mondiale è dell'11-12%, con i tassi più alti nell'Africa subsahariana (24%), nell'Europa orientale (21%) e in America Latina (16%) [3].

Il tumore del collo dell'utero è il quarto tumore più comune che colpisce le donne in tutto il mondo dopo il cancro al seno, al colon-retto e al polmone, con 569.847 nuovi casi ogni anno. È anche la quarta causa più comune di morte per cancro nelle donne a livello globale. Si stima che una donna su 70 abbia sviluppato il cancro cervicale fra la nascita e l'età 79 anni [3].

L'ultima analisi della Global Cancer Statistics ha censito, a livello globale, circa 600.000 casi di tumore al collo dell'utero, e 340.000 decessi nel 2020, ed entrambe le statistiche dovrebbero aumentare senza ampi interventi [4].

Per contrastare il cancro del collo dell'utero come un problema di salute pubblica, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha guidato una strategia sanitaria globale, in cui per la prima volta in assoluto il mondo si è impegnato nell'eliminazione di un cancro [5].

Figura 1. Incidenza del cervicocarcinoma a livello mondiale nel 2020. (Globocan, 2020)

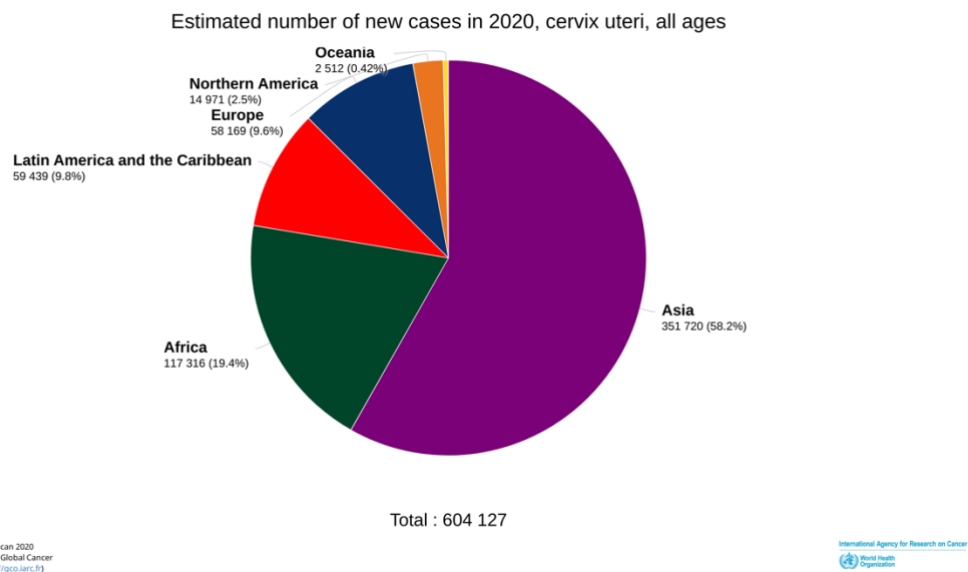
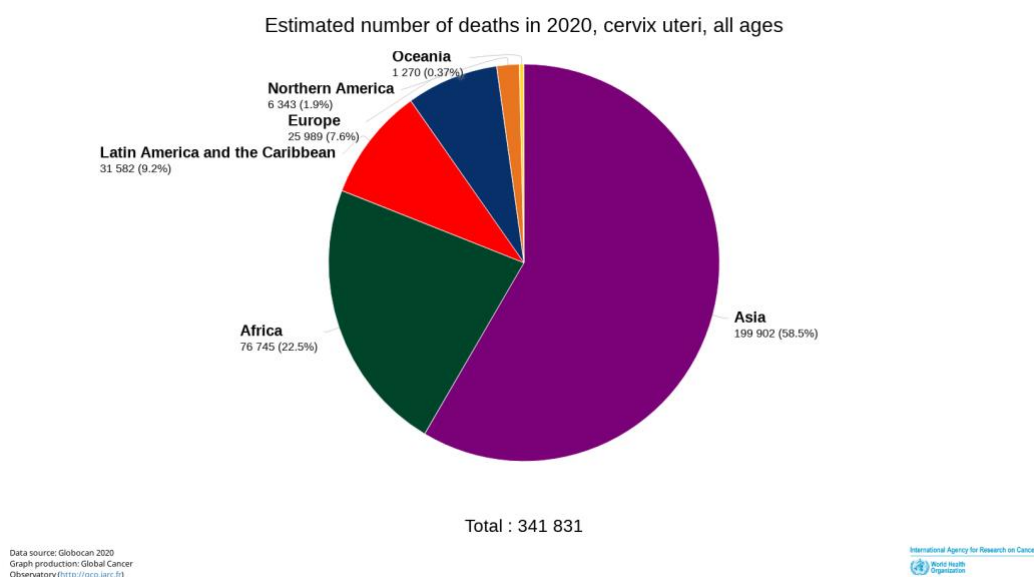


Figura 2. Mortalità per cervicocarcinoma a livello mondiale nel 2020. (Globocan, 2020)



Quasi il 70% dell'onere globale ricade in aree sottosviluppate. L'India, il secondo paese più popoloso del mondo, ha contribuito al 28% della mortalità del cancro cervicale con 87.090 morti. I tassi di incidenza e di tassi di mortalità standardizzati per età per 100.000 abitanti, nel 2013, sono stati più elevati nei paesi in via di sviluppo rispetto ai paesi sviluppati [7].

I tassi di incidenza più alti si registrano in Africa sub-sahariana, America Latina, Caraibi e Melanesia, e i più bassi in Asia occidentale, Australia, Nuova Zelanda e America del Nord.

L'ampia variazione geografica dei tassi di cervicocarcinoma può essere spiegata dalla mancanza di accesso ad uno screening efficace in aree sottosviluppate, che si traduce in una carenza di servizi che facilitano la diagnosi precoce e il trattamento delle lesioni.

In queste regioni, lo screening inesistente o inadeguato e l'accesso limitato alle opzioni di trattamento standard, spesso inaccessibili, hanno portato a rilevare la maggior parte dei casi nelle fasi avanzate della malattia.

In diversi paesi occidentali, dove sono stati stabiliti programmi di screening basati sulla citologia organizzata, i tassi di cancro cervicale sono diminuiti di ben il 65% negli ultimi quattro decenni. In Norvegia, i tassi di incidenza del cancro cervicale sono diminuiti da 18,7 per 100.000 nel 1970 a 9,6 per 100.000 nel 2011 [7].

In Finlandia, i tassi di incidenza del cancro cervicale sono diminuiti da 21,1 nel 1966 a 7,3 nel 2007. I tassi sono diminuiti anche nelle aree ad alto rischio, tra cui Cina, Taiwan e Corea, in parte a causa del miglioramento delle attività di screening e delle condizioni socioeconomiche, sebbene le diminuzioni, in proporzione, siano state molto inferiori rispetto a quelle dei paesi occidentali [7].

In Italia, il carcinoma della cervice uterina rappresenta il quinto tumore per frequenza nelle donne sotto i 50 anni di età [1]. Nel 2020 sono stati stimati circa 2.400 nuovi casi, pari all'1,3% di tutti i tumori incidenti nelle donne. Questa neoplasia è più frequente nella fascia giovanile, dove rappresenta il 4% dei casi [8].

La sopravvivenza a 5 anni del tumore al collo dell'utero in Italia è pari a circa il 68%. La sopravvivenza di ulteriori 5 anni, condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi, è del 75% [1].

In Italia sono circa 51.000 le persone con pregressa diagnosi di tumore della cervice uterina [8].

1.2 Ciclo di replicazione virale e struttura del Papillomavirus Umano (HPV).

Il Virus del Papilloma Umano (HPV) appartiene alla famiglia dei *Papillomaviridae*, una delle più antiche famiglie virali conosciute, in grado di infettare cellule epiteliali e mucose orali e genitali [9].

Le particelle virali di HPV (anche dette virioni) presentano una morfologia icosaedrica conservata, con un diametro di 50-55 nm, ed un peso molecolare di 5×10^6 Da.

Tutti gli HPV possiedono un genoma episomale di DNA di circa 8 kb [10].

Il genoma consiste in una singola molecola di DNA a doppia elica circolare, e può essere diviso in tre sezioni funzionali:

- la prima, chiamata “early region”, o “regione precoce” (E), che codifica per almeno sette proteine virali, che svolgono funzioni regolatorie nella cellula epiteliale infettata (E1, E2, E4, E5, E6, E7, E8);
- la seconda, chiamata “late region” o “regione tardiva” (L), composta dalla proteina maggiore L1 e dalla proteina minore L2, proteine strutturali che formano il capsido virale [10];
- la terza, la LCR (long control region), anche chiamata regione di regolazione a monte. La LCR è una regione “non codificante” ma, nonostante ciò, contiene le sequenze regolatorie che controllano la replicazione e la trascrizione virale, e il controllo post-trascrizionale tramite l’LRE (elemento regolatore tardivo) [11].

Le proteine dell’early region svolgono un ruolo fondamentale nella replicazione virale e nella carcinogenesi [12].

Le proteine E1 ed E2 sono ritenute essenziali nella fase iniziale di amplificazione del virus, ma possono essere superflue per il suo mantenimento. E2 consente una corretta regolazione del promotore virale precoce per l’espressione diretta delle proteine regolatorie E6 ed E7, che assicurano la sopravvivenza delle cellule infette da HPV.

E4 interagisce con le fibre amiloidi associate alla cheratina, portando alla fragilità cellulare, contribuendo al rilascio del virione [12].

E5 è coinvolta nella fase produttiva del ciclo di vita virale [10], ed è collegata con l’attività mitotica; agisce in modo specifico portando alla proliferazione cellulare e contribuendo alla persistenza dell’infezione [9].

E6 ed E7 sono coinvolte nell'inibizione del p53, un fattore di trascrizione che garantisce l'integrità del genoma regolando il ciclo cellulare, i meccanismi di riparazione del DNA e l'apoptosi [10].

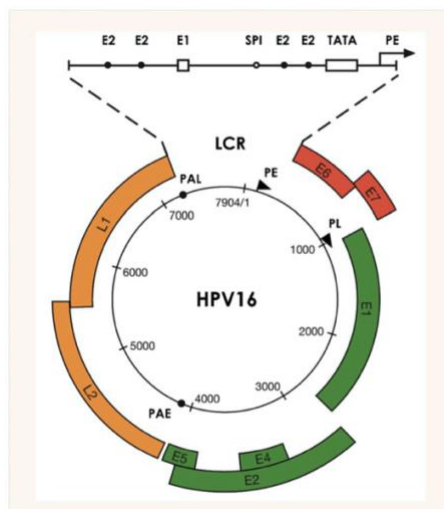
Di conseguenza, viene generata una grave instabilità cromosomica, favorendo l'integrazione del virus nel genoma dell'ospite. E7 è in grado di sopprimere la proteina pRb del retinoblastoma, responsabile del mantenimento della cellula in uno stato quiescente durante la fase G0/G1, prevenendo divisioni errate della stessa [10, 13].

La fase finale del ciclo di vita dell'HPV comprende la replicazione virale del DNA e, successivamente, la formazione del virione.

L'espressione aumentata delle proteine virali E1 ed E2 è fondamentale in questa fase. La fase avanzata del ciclo di vita è caratterizzata dall'attivazione del promotore principale tardivo virale, che è situato nella regione della proteina E7. Ciò si traduce in una maggiore espressione, non solo di E1 e E2, ma anche di E4 e E5.

Il promotore E8 rimane attivo in questa fase e il complesso E8-E2 può ancora reprimere l'amplificazione del genoma virale [11].

Figura 3. Organizzazione del genoma dell'HPV 16. (Doorbar, 2012)



Sono stati isolati più di 170 tipi di HPV da diversi distretti corporei, e questo numero è in continua crescita. Sulla base delle sequenze di L1, gli HPV sono classificati in generi, specie e tipi; i tipi sono suddivisi in cinque principali generi che prendono il nome dalle lettere greche: alfa, beta, gamma, mu e nu. La maggior parte degli HPV appartengono al genere alfa, beta o gamma; in base al loro tropismo sono classificati come cutanei o mucosali. Gli HPV alfa comprendono gli HPV mucosali, associati al cancro anogenitale,

con un sottoinsieme associato ai tumori della testa e del collo, in particolare al tumore orofaringeo. Gli HPV cutanei sono rappresentati principalmente dai generi beta e gamma, ampiamente presenti nella pelle di individui normali. Finora sono stati isolati più di 40 tipi di beta-HPV e 50 tipi di gamma-HPV [10].

1.3 Classificazione degli HPV in base al rischio oncogeno.

Gli HPV appartenenti al gruppo Alfa si dividono in cutanei e mucosali; questi ultimi sono ulteriormente suddivisi in base al rischio oncogeno, e possono essere ad alto rischio e a basso rischio.

Gli HPV classificati come a basso rischio, nonostante il nome, solo molto raramente sono associati a neoplasia o cancro nella popolazione generale. Questi HPV causano tipicamente infezioni discrete, o papillomi benigni, che possono persistere per i mesi o anni, ma che solitamente sono eliminati dal sistema immunitario dell'ospite [10]. Gli HPV a basso rischio sono difficili da gestire nelle persone immunosopresse e in individui con predisposizioni genetiche, e possono dare origine alla papillomatosi e, in rari casi, al cancro.

I tipi ad alto rischio di HPV sono, al contrario, una causa importante di diversi tumori maligni nell'uomo, compresi quasi tutti i casi di cancro cervicale, e sono anche associati a tumori in altri siti, tra cui il pene negli uomini, la vagina e la vulva nelle donne e, in entrambi i sessi, la zona anale, le tonsille, l'orofaringe e la base della lingua. Questi virus causano circa mezzo milione casi di cancro cervicale all'anno in tutto il mondo, e circa la metà di questi risulta essere fatale [14].

Nonostante l'alto numero HPV esistenti, solo 12 genotipi sono stati individuati come responsabili del carcinoma al collo dell'utero. Tuttavia, solo l'infezione persistente può determinare l'insorgenza di lesioni pretumorali e il carcinoma [2].

I 12 genotipi riconosciuti, strettamente correlati con le neoplasie maligne, sono: HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59.

Per questo motivo, l'Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro (IARC) ha classificato questi HPV come ad alto rischio oncogeno (HR-HPV) [15].

Complessivamente, i genotipi ad alto rischio HR-HPV16, 18, 31, 33, 45 e quelli a basso rischio LR-HPV6 e 11 comprendono i tipi di virus più diffusi. Sebbene la distribuzione di questi HPV cambi in base all'area geografica, i genotipi ad alto rischio sopracitati sono responsabili del 75% di tutti i carcinomi squamosi associati all'HPV, e del 94% di tutti gli adenocarcinomi [9].

Nel febbraio 2009, 36 scienziati di 16 paesi si sono riuniti presso l'IARC per rivalutare la cancerogenicità degli agenti biologici classificati come “cancerogeni per l'uomo” [15]. L'HPV16 è stato classificato come il più rischioso nell'evoluzione della carcinogenesi, rispetto agli altri tipi di HPV ad alto rischio (Gruppo 1), costituendo più della metà dei tumori cervicali [7].

L'HPV68 è stato classificato come “probabilmente cancerogeno per gli esseri umani” (gruppo 2A) con prova limitata in esseri umani. I restanti tipi di HPV ad alto rischio sono stati classificati come “potenzialmente cancerogeni” (Gruppo 2B).

Infine, l'HPV6 e l'HPV-11 non sono stati “classificabili come cancerogeni per l'uomo” (Gruppo 3), sulla base di prove epidemiologiche inadeguate e della mancanza di potenziale cancerogeno negli studi effettuati [15].

Tabella 1. Classificazione degli HPV in base al rischio oncogeno. (IARC Monograph Working Group, 2009)

Gruppo (IARC)	Genotipi	Rischio oncogeno
1	16	HPV a più alto rischio, confermato in più sedi
1	18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	Alto rischio
2A	68	Probabile alto rischio
2B	26, 53, 66, 67, 70, 73, 82	Possibile alto rischio
2B	30, 34, 69, 85, 97	Possibile alto rischio
3	6, 11	Assenza di rischio

1.4 Fattori di rischio, patogenesi ed evoluzione del Cervicocarcinoma.

La progressione dell'infezione da HPV al cancro cervicale è molto lenta, e avviene attraverso il passaggio dalla trasmissione dell'HPV alla persistenza del virus nell'ospite, alla progressione delle cellule infette ad uno stadio precanceroso e alla successiva invasione [9].

La maggior parte delle infezioni regredisce spontaneamente; quando l'infezione persiste nel tempo, si formano lesioni nel collo dell'utero che possono evolvere in cancro. Il rischio di cancro dipende fortemente da alcuni tipi ben identificati di virus HPV ma è favorito da uno scarso accesso alla prevenzione, numero di partner crescente, giovane età di inizio dell'attività sessuale, stati immunodepressivi, fumo di sigaretta e contraccezione ormonale [14].

Il numero di partner sessuali aumenta il rischio di contrarre l'infezione da HPV, come avere rapporti sessuali in età precoce, una storia di altre infezioni sessualmente trasmesse, o verruche genitali. Oltre all'attività sessuale, l'età è un importante fattore determinante del rischio; l'infezione è più comune tra le giovani donne sessualmente attive tra i 18 e 30 anni, con un forte calo della prevalenza dopo i 30 anni, anche se il cancro del collo dell'utero è più comune nelle donne sopra i 35 anni, suggerendo che l'infezione si instauri in età più giovane, con una lenta progressione [16].

La persistenza dell'infezione da HPV è più comune se si contraggono i genotipi ad alto rischio, e questo svolge un ruolo importante nello sviluppo del cancro invasivo della cervice [17].

Un altro fattore di rischio importante è rappresentato dallo stato di immunosoppressione: la risposta immunitaria all'infezione da HPV è mediata da cellule; dunque, le condizioni che compromettono le risposte cellulo-mediate possono influire sulla possibilità di contrarre il virus [16, 18]. L'infezione da HIV, ad esempio, aumenta il rischio di acquisizione e progressione dell'HPV. Gli studi dimostrano infatti una maggiore prevalenza di infezione da HPV ad alto rischio oncogeno nelle donne affette da HIV. [18, 19].

L'uso prolungato di contraccettivi orali si è dimostrato un significativo fattore di rischio nello sviluppare la malattia cervicale di alto grado; il motivo risiede nel fatto che la struttura degli HPV ad alto rischio oncogeno contengono sequenze che sono simili agli

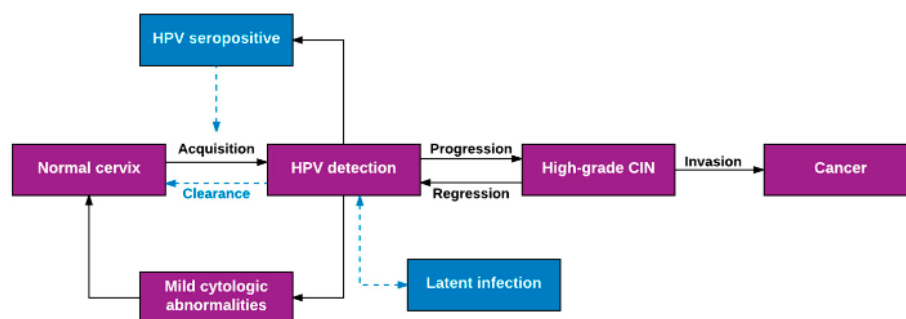
elementi reattivi dei glucocorticoidi, che possono essere indotti da ormoni steroidei come il progesterone, che è il componente attivo di contraccettivi orali [20].

Un altro fattore di rischio conosciuto è rappresentato dal fumo di sigaretta: questo induce una soppressione della risposta immunitaria locale, e l'attività mutagena dei componenti del tabacco può contribuire alla persistenza del virus HPV o a trasformazioni di alto grado nella cervice uterina. Il fumo mostra poca o nessuna relazione con la malattia cervicale di basso grado [21, 12].

Inoltre, anche avere un numero crescente di gravidanze a termine è un fattore di rischio significativo [22, 23]. I possibili meccanismi coinvolti sono l'aumento dei livelli ormonali e la ridotta risposta immunitaria delle gravidanze [24]. Nelle donne multipare, la zona di trasformazione appare più lunga sull'esocervice, e questo facilita la sua esposizione diretta al virus e ad altri potenziali cofattori. La carcinogenesi si instaura nella zona di trasformazione, che è la regione tra l'epitelio squamoso dell'esocervice e l'epitelio colonnare dell'endocervice, dove si verificano continui cambiamenti metaplastici. Il periodo di massima attività metaplastica coincide con il maggior rischio di infezione da HPV, e questo si verifica nella pubertà e alla prima gravidanza; successivamente, diminuisce lentamente dopo il verificarsi della menopausa [12].

Tuttavia, il meccanismo più plausibile è il danno tissutale locale che si verifica durante il parto vaginale o lo stress ossidativo cellulare con la maggiore probabilità di danni al DNA e l'integrazione dell'HPV [25, 26].

Figura 4. Modello dell'infezione da HPV al cancro cervicale. (Gravitt, 2017)



La figura rappresenta il paradigma di storia naturale dell'HPV, dall'infezione al cancro cervicale [27, 28]. In questo modello, l'infezione è contratta per via sessuale; nel corso dell'infezione da HPV possono essere rilevate anomalie cervicali di basso grado, che generalmente si risolvono spontaneamente, senza nessun tipo di intervento, nel giro di uno o due anni. La maggior parte (circa il 90%) delle infezioni da HPV diventa non rilevabile nel giro di uno o due anni; questo fenomeno prende il nome di “clearance virale”, e potrebbe essere spiegato dal controllo che il sistema immunitario esercita sul virus [28].

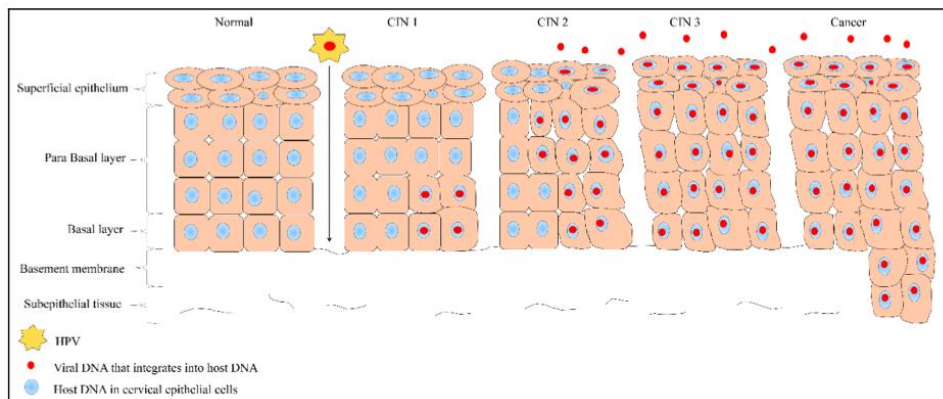
In misura minore, alcune infezioni si rivelano persistenti e vengono rilevate oltre i dodici mesi, aumentando il rischio di progressione verso le lesioni cervicali di alto grado e, se non trattate, verso il cancro cervicale [29]. La progressione delle lesioni delle cellule epiteliali infette è processo lento, legato all'accumulo di alterazioni del DNA dei geni della cellula ospite; la transizione da una lesione precancerosa al carcinoma invasivo richiede, infatti, almeno 10-12 anni. Il virus deve essere in grado di integrarsi nella cellula ospite per avviare l'infezione, dove si verificano una serie di eventi che consentono la replicazione virale, creando quindi un ambiente ideale per la progressione neoplastica. A questo punto, il virus deve eludere il sistema immunitario ospite per assicurare la sua replicazione continua nelle cellule epiteliali basali [30]. Lo stadio iniziale della carcinogenesi prevede l'integrazione del genoma virale nella cellula ospite. L'HPV penetra nelle cellule dell'epitelio basale squamoso attraverso delle micro-ferite o abrasioni; successivamente, il genoma del virus si integra con quello della cellula ospite attraverso la rottura della membrana del nucleo. In questo modo, l'HPV prende il controllo della cellula ospite, si replica, e si diffonde nello strato epiteliale.

La replicazione virale favorisce una crescita incontrollata e disorganizzata delle cellule infette, facilitata dal turnover delle cellule squamose, che rilasciano virioni [31, 32].

La figura 5 mostra la normale distribuzione delle cellule epiteliali squamose. Dopo l'infezione da HPV, avviene una modificazione (displasia) dello strato basale delle cellule. Le modificazioni precancerose sono conosciute come Neoplasia Cervicale Intraepiteliale (CIN): tale modificazione, se non trattata agli stadi iniziali, può evolvere in carcinoma *in situ* e invasivo [32]. Lo stadio di progressione della lesione viene classificato in base alla severità della lesione istologica; negli stadi iniziali (CIN1) si hanno cellule epiteliali ben organizzate, e la displasia interessa meno di un terzo dell'epitelio basale [33, 34].

Quando la lesione interessa i due terzi dell'epitelio, si parla di displasia moderata (CIN2) [35]; col progredire della lesione, si va incontro ad una displasia grave (CIN3), che interessa più dei due terzi dell'intero epitelio [36]. Le lesioni di tipo CIN2 e CIN3 sono classificate come “lesioni di moderato-alto grado”, mentre le CIN1 sono definite “lesioni di basso grado” [34].

Figura 5. Progressione delle lesioni istologiche. (Balasubramaniam, 2019)



1.5 Classificazione delle lesioni citologiche e istologiche.

Le lesioni cervicali sono suddivise in base al tipo di cellula che viene infettata, e in base alla loro gravità.

Attualmente, sono riportate delle sigle che provengono dalla classificazione internazionale di Bethesda. Le seguenti sigle sono anche utilizzate nel sistema di refertazione dei Pap test [37]. In questa classificazione è necessario fare una distinzione tra cellule squamose e cellule ghiandolari:

- le cellule squamose sono le cellule che rivestono il collo dell'utero, e sono così chiamate perché nella parte più superficiale sono appiattite e disposte l'una sull'altra, come le squame dei pesci.
- le cellule ghiandolari rivestono la parte più interna dell'utero (il canale cervicale e il corpo dell'utero).

Il Sistema di refertazione citologica Bethesda individua le seguenti sigle:

- **ASC-US** (Atypical squamous cells of undetermined significance): cellule squamose atipiche di significato indeterminato. Sono lievi modificazioni delle cellule squamose, spesso dovute a semplici infiammazioni o a particolari situazioni ormonali come la menopausa;
- **LG-SIL** o **LSIL** o **SIL di basso grado** (Low-grade squamous intraepithelial lesion): lesione squamosa intraepiteliale di basso grado. Le LSIL sono lesioni di basso grado, e rappresentano le modificazioni più frequenti. In molti casi sono dovute all'infezione da Papillomavirus (HPV);
- **ASC-H** (Atypical squamous cells - cannot exclude HSIL): Cellule squamose atipiche - non si può escludere HSIL. Sono modificazioni più rilevanti rispetto alle ASC-US e alle LSIL, per le quali non si possono escludere lesioni istologiche di alto grado. Le ASC-H potrebbero, in un certo numero di casi, rappresentare un quadro infiammatorio o di atrofia, dovuta alla progressiva modificazione delle cellule della cervice conseguente alla carenza di estrogeni;
- **HG-SIL** o **HSIL** o **SIL di alto grado** (High grade squamous intraepithelial lesion): lesione squamosa intraepiteliale di alto grado. Rappresentano modificazioni più rilevanti: suggeriscono la presenza di lesioni istologiche CIN2 e CIN3;

- **Carcinoma Squamoso:** Carcinoma a cellule squamose o carcinoma squamocellulare. Indicano la possibile presenza di un tumore;
- **AGC o AGC-NOS (Atypical Glandular Cells not otherwise specified):** Cellule ghiandolari atipiche endocervicali, endometriali non altrimenti specificate. In questo gruppo rientrano tutte le modificazioni delle cellule ghiandolari, non altrimenti specificate;
- **AGC (Atypical Glandular Cells, suspicious for AIS or cancer):** Cellule Ghiandolari Atipiche per le quali non è possibile escludere una neoplasia. Si tratta di modificazioni delle cellule ghiandolari più marcate;
- **AIS (Endocervical adenocarcinoma in situ):** Adenocarcinoma in situ. In questi casi, le cellule ghiandolari che rivestono il canale cervicale presentano modificazioni che suggeriscono la presenza di un tumore di origine ghiandolare non invasivo;
- **Adenocarcinoma (endocervicale, endometriale, extrauterino, NOS):** Adenocarcinoma invasivo. In questi casi, le modificazioni indicano la presenza di un tumore invasivo del collo dell'utero (adenocarcinoma endocervicale) o della cavità uterina (adenocarcinoma endometriale). A volte invece non è possibile individuare con precisione la sede [37].

A livello istologico, sono individuate tre sigle che più frequentemente si trovano nei referti istologici delle biopsie: CIN1, CIN2, CIN3. Le sigle derivano dall'acronimo CIN, Cervical Intraepithelial Neoplasia, neoplasia cervicale intraepiteliale; tale sigla viene attribuita alle lesioni istologiche, riscontrate quindi su di un pezzo di tessuto e non su singole cellule. Sono lesioni che per definizione sono limitate all'epitelio, e sono dunque benigne [38]. Le CIN1 comprendono le modificazioni di una piccola parte di cellule, e nella maggior parte dei casi scompaiono spontaneamente: per questo motivo, generalmente non vengono trattate, ma seguite nel tempo con controlli periodici. Le lesioni di tipo CIN2 e CIN3 presentano modificazioni delle cellule degli strati più superficiali; queste lesioni possono regredire, rimanere invariate oppure, più raramente, progredire a tumore. Occorrono però molti anni perché una lesione di questo tipo si trasformi in tumore. Le CIN2 progrediscono più raramente delle CIN3; hanno infatti caratteristiche biologiche intermedie, e possono comportarsi come lesioni di basso grado o come quelle di alto grado. Sia le CIN2 che le CIN3, nella maggior parte dei casi, vanno

trattate, in quanto è difficile capire quali potrebbero regredire spontaneamente, e quali progredire verso una forma tumorale. La nuova classificazione WHO [38] suddivide le lesioni istologiche solo in due categorie: le lesioni di basso grado, dove rientrano le CIN1, e le lesioni di alto grado, dove rientrano le CIN3.

1.6 Strategie preventive.

La storia naturale del cancro cervicale consente di utilizzare strategie per la prevenzione della malattia. Attualmente, gli approcci alla prevenzione del cervicocarcinoma includono lo sviluppo di vaccini contro l'infezione da HPV (prevenzione primaria) e lo screening cervicale (prevenzione secondaria).

La vaccinazione anti-HPV si è dimostrata molto efficace nel prevenire nelle donne il carcinoma della cervice uterina, soprattutto se effettuata prima dell'inizio dell'attività sessuale; questo perché induce una protezione maggiore prima di un eventuale contagio con il virus HPV [8].

Nello screening del cervicocarcinoma, il Pap test tradizionale e il Pap test in citologia liquida, in combinazione con il trattamento delle lesioni cervicali pre-cancerose e del cancro allo stadio iniziale, hanno avuto successo nel prevenire fino all'80% dei casi di cervicocarcinoma invasivo nei Paesi sviluppati [12].

Lo screening del cancro cervicale permette di individuare lesioni precursori del cancro cervicale tra le donne asintomatiche che, trattate precocemente, evitano la progressione delle stesse al tumore, e può anche rilevare il cancro in fase precoce in un momento in cui il trattamento ha un alto potenziale di cura.

Il rischio di contrarre il virus può anche essere diminuito con l'uso di preservativi in lattice e spermicidi. Tuttavia, questi non sono del tutto affidabili, dal momento che l'infezione da HPV può essere trasmessa attraverso il contatto con altre parti del corpo, come i genitali esterni e l'ano, che non sono protetti da un preservativo [21].

1.6.1 Vaccinoprofilassi anti-HPV.

Una delle principali strategie di prevenzione per il cancro cervicale è la vaccinazione contro l'infezione da HPV tra gli adolescenti, prima della loro prima esposizione sessuale [12, 21]. Per questo, la vaccinazione è raccomandata e gratuita per le ragazze e i ragazzi a partire dagli 11 anni di età: "Proteggi il loro futuro" è lo slogan della campagna di informazione 2022 del Ministero della Salute [8].

La vaccinazione è offerta gratuitamente e attivamente alle bambine e ai bambini nel dodicesimo anno di vita (undici anni compiuti) in tutte le Regioni e Province Autonome italiane. La maggior parte delle Regioni prevede l'offerta gratuita o il pagamento agevolato anche per altre fasce di età, non oggetto di chiamata attiva.

Annualmente, il Ministero della Salute riporta i dati relativi all'ultima coorte oggetto di chiamata attiva per la vaccinazione anti-HPV, e i dati aggiornati delle coorti di nascita precedenti, sia per le femmine che per i maschi.

Dai dati rilevati al 31 dicembre 2021, il valore di copertura vaccinale nazionale per HPV nelle ragazze che compiono 12 anni nell'anno di rilevazione (2009) è del 32,22%, mentre quello della coorte 2008 è al 53,53% [39].

Figura 6. Copertura vaccinale per HPV nelle femmine, coorte 2009, per dose e regione.
(Ministero della Salute, 2022)

Regione	Popolazione target	% vaccinate con almeno 1 dose	% vaccinate con ciclo completo
Piemonte	19431	56,95	39,95
Valle d'Aosta	604	62,91	19,87
Lombardia	48508	65,88	37,42
Prov. Aut. Bolzano	2679	19,52	9,67
Prv. Aut. Trento	2659	68,82	61,68
Veneto	22833	37,76	11,86
Friuli-Venezia Giulia	5116	18,20	5,24
Liguria	6087	59,14	39,41
Emilia-Romagna	20677	68,69	47,42
Toscana	16260	68,92	57,22
Umbria	3711	76,72	52,17
Marche	6337	39,31	19,30
Lazio	26255	47,22	25,12
Abruzzo	5548	44,39	30,82
Molise	1092	53,48	33,24
Campania	28398	41,72	23,87
Puglia	18497	69,08	43,27
Basilicata	2472	51,90	35,03
Calabria	7228	49,85	35,14
Sicilia	23633	35,84	20,59
Sardegna	6480	37,78	17,64
Italia	274505	53,02	32,22

Rispetto alla rilevazione del 2020, sulle stesse fasce di età, si osserva un incremento dell'1,9% per le ragazze che compiono 12 anni nell'anno di rilevazione, e un calo del 5,13% per le ragazze che compiono 13 anni nell'anno di rilevazione [40].

Nonostante si abbia un progressivo miglioramento delle coperture delle singole coorti, la copertura vaccinale media per HPV nelle ragazze è al di sotto della soglia ottimale prevista dal Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (95% nel dodicesimo anno di vita). Anche a livello regionale, nessuna Regione raggiunge il 95% in nessuna delle coorti prese in esame [8, 39].

Il valore di copertura vaccinale nazionale per HPV nei ragazzi della coorte più giovane (2009), che compiono 12 anni nell'anno di rilevazione, è al 26,75%, mentre quello della coorte 2008 è al 43,99%. Rispetto alla rilevazione del 2020, sulle stesse fasce di età, si osserva un incremento del 2,58% per i ragazzi che compiono 12 anni nell'anno di rilevazione, e un calo del 3,32% per i ragazzi che compiono 13 anni nell'anno di rilevazione [40]. Anche per i ragazzi continua il progressivo miglioramento delle coperture delle singole coorti, ma anche in questo caso nessuna coorte raggiunge l'obiettivo di copertura del 95%. Come si evince dai dati, vi è un'ampia variabilità tra le Regioni per tutte le coorti. Secondo la Legge 119/2017, la vaccinazione anti-HPV, pur non rientrando tra quelle obbligatorie, è un Livello Essenziale di Assistenza; questo sottolinea la necessità di interventi mirati in specifici contesti geografici [39, 40].

Figura 7. Copertura vaccinale per HPV nei maschi, coorte 2009, per dose e regione.
(Ministero della Salute, 2022)

Regione	Popolazione target	% vaccinate con almeno 1 dose	% vaccinate con ciclo completo
Piemonte	20514	51,24	35,99
Valle d'Aosta	664	54,07	15,66
Lombardia	51547	62,39	34,52
Prov. Aut. Bolzano	2897	15,67	8,01
Prov. Aut. Trento	2838	64,02	56,98
Veneto	24346	34,77	10,58
Friuli-Venezia Giulia	5386	15,91	4,79
Liguria	6230	46,66	29,39
Emilia-Romagna	21832	64,39	43,39
Toscana	17245	58,31	45,43
Umbria	3697	75,76	48,93
Marche	6671	30,83	14,89
Lazio	28232	32,42	16,33
Abruzzo	5908	31,03	20,92
Molise	1171	43,30	28,10
Campania	29852	23,47	12,87
Puglia	19784	61,22	36,21
Basilicata	2564	44,62	27,61
Calabria	5650	50,60	36,18
Sicilia	25133	27,61	17,42
Sardegna	7060	29,86	16,33
Italia	289221	45,00	26,75

1.6.1.1 Vaccini anti HPV disponibili in commercio.

I vaccini anti HPV sono composti da proteine purificate di alcuni tipi di HPV, che formano particelle simil-virali (Vlp, Virus-like Particles) associate a sostanze adiuvanti. Le Vlp mimano il capsido virale, ma non contengono materiale genetico dei virus; pertanto, sono in grado di indurre una risposta anticorpale specifica per tipo di HPV, a seconda delle proteine utilizzate, ma non sono in grado di provocare l'infezione [41]. Tra il 2006 e il 2007 sono stati autorizzati in Europa due vaccini contro l'HPV: un vaccino quadrivalente e un vaccino bivalente. Entrambi i vaccini proteggono contro l'HPV-16 e HPV-18, responsabili di circa il 70% dei tumori del collo dell'utero. Il vaccino quadrivalente protegge anche dall'HPV-6 e HPV-11, responsabili del 90% dei condilomi genitali. Entrambi i vaccini hanno mostrato un certo grado di protezione verso altri tipi oncogeni di HPV [42].

Il vaccino bivalente Cervarix contiene proteine L1 purificate per i tipi 16 e 18 di HPV; queste sono prodotte con un metodo noto come "tecnologia del DNA ricombinante", ossia sono ottenute da cellule capaci di generare la proteina del capsido L1. Queste vengono raccolte in "particelle virus-simili", strutture che somigliano ai virus HPV, in maniera tale che l'organismo non abbia difficoltà a riconoscerle. Il vaccino è prodotto con un "sistema adiuvante" che contiene MPL, un lipide purificato estratto da batteri, che potenzia la risposta del sistema immunitario al vaccino. Il vaccino è "adsorbito", ossia le particelle virus-simili e l'MPL vengono fissati su un composto di alluminio per stimolare una migliore risposta immunitaria [43].

Il vaccino Gardasil, il quadrivalente, è stato classificato in classe H-RR, ovvero può essere somministrato gratuitamente dalle strutture pubbliche alla coorte di popolazione che maggiormente ne può beneficiare (ragazze dodicenni) [42].

Gardasil è indicato a partire dai 9 anni di età per la prevenzione di:

- lesioni genitali precancerose (del collo dell'utero, della vulva e della vagina);
- lesioni anali precancerose, cancri del collo dell'utero e cancri anali causati da vari tipi oncogeni HPV;
- lesioni genitali (condilomi acuminati) causate da HPV-6 e 11 [44].

Il 10 giugno 2015 la Commissione europea ha rilasciato un'autorizzazione all'immissione in commercio per il vaccino Gardasil 9, valida in tutta l'Unione Europea.

Gardasil 9 è un vaccino 9-valente, che oltre a proteggere contro gli HPV-6, 11, 16 e 18, fornisce protezione contro altri 5 HPV oncogeni: 31, 33, 45, 52 e 58. È indicato per soggetti di sesso maschile e femminile, a partire dai nove anni di età [42].

Viene somministrato con a un regime a due o a tre dosi, in base all'età: a soggetti di sesso maschile e femminile di età compresa tra 9 e 14 anni viene somministrato in base ad un regime a due dosi; a soggetti di sesso maschile e femminile dai 15 anni di età, viene somministrato in base ad un regime a tre dosi [45].

Nell'ambito del regime a due dosi, la seconda dose deve essere somministrata nel lasso di tempo compreso tra 5 e 13 mesi dopo la prima dose. Nell'ambito del regime a tre dosi, la seconda dose deve essere somministrata due mesi dopo la prima, e la terza quattro mesi dalla seconda. La seconda dose va sempre somministrata almeno un mese dopo la prima e la terza dose va somministrata almeno tre mesi dopo la seconda. Tutte e tre le dosi devono essere somministrate entro un anno.

Diversi studi hanno dimostrato che il vaccino Gardasil 9 è in grado di offrire protezione contro tutti i nove genotipi HPV [45]. Il primo studio citato ha esaminato l'efficacia di Gardasil 9 in oltre 14 000 donne di età compresa tra 16 e 26 anni. Lo studio esaminava quante donne trattate con Gardasil 9 avevano sviluppato escrescenze o tumore, in seguito a un'infezione da HPV causata dai tipi 31, 33, 45, 52 e 58, rispetto alle donne trattate col vaccino Gardasil®. Dallo studio è emerso che 1 donna su 6 016 vaccinate con tre dosi di Gardasil 9 ha sviluppato un'infezione correlata agli HPV 31, 33, 45, 52 e 58, rispetto alle 30 donne su 6 017 vaccinate con tre dosi di Gardasil. È inoltre emerso che i livelli di anticorpi contro i tipi 6, 11, 16 e 18 erano adeguati a proteggere contro questi quattro tipi di HPV. Le donne sono state sottoposte a follow up per circa tre anni e mezzo dalla somministrazione della terza dose [45].

Il secondo studio, condotto su 3 066 persone, ha confrontato l'efficacia di Gardasil 9 in ragazze e ragazzi di età compresa tra nove e 15 anni, con quella di Gardasil 9 in giovani donne di 16-26 anni. L'outcome principale era lo sviluppo di anticorpi contro gli HPV-6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58 un mese dopo la somministrazione della terza dose. Lo studio ha dimostrato che il vaccino stimola la produzione di livelli di anticorpi adeguati contro tutti i nove tipi di HPV in ragazze e ragazzi di 9-15 anni, rispetto alle donne di 16-26 anni, per le quali la protezione contro la malattia era stata dimostrata nell'ambito del primo studio [45].

Il terzo studio paragonava l'efficacia di Gardasil 9 a quella di Gardasil in 600 ragazze di 9-15 anni. Lo studio valutava la comparsa di anticorpi a distanza di un mese dalla somministrazione della terza dose, evidenziando che le ragazze vaccinate con Gardasil 9 avevano livelli di immunizzazione simili a quelli delle ragazze vaccinate con Gardasil nei confronti dei tipi 6, 11, 16 e 18 di HPV [45].

Tuttavia, va sottolineato che la vaccinazione non sostituisce l'abituale screening del collo dell'utero, che mantiene un'importanza cruciale nella prevenzione e nel trattamento di lesioni precancerose, e deve essere effettuato in accordo con le raccomandazioni locali.

1.6.2 Screening del cervicocarcinoma.

Lo screening del cervicocarcinoma è un intervento di prevenzione secondaria che ha lo scopo di diagnosticare lesioni pretumorali o il tumore in fase precoce, cioè prima che compaiano sintomi, in modo da prevenire lo sviluppo del tumore e migliorarne la prognosi. Lo screening si propone di ridurre la mortalità per causa specifica nella popolazione che si sottopone regolarmente a controlli per la diagnosi precoce di lesioni cancerose e precancerose; oltre alla diagnosi, garantisce una serie di fasi prestabilite nel percorso di diagnosi e cura, con la presa in carico della paziente [46].

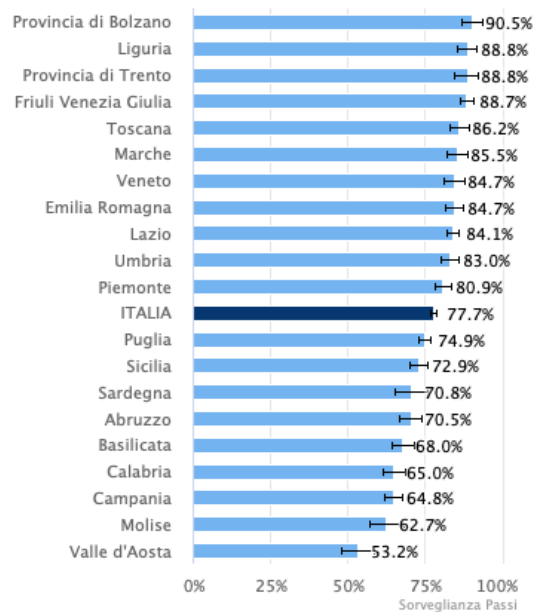
Lo screening del cervicocarcinoma è organizzato su tre livelli di intervento:

1. il I livello si occupa di reclutare le donne target di età compresa tra i 25 ed i 64 anni. I test utilizzati nel I primo livello sono il Pap test e l'HPV DNA test;
2. il II livello si occupa di eseguire approfondimenti diagnostici nelle donne che presentano Pap test positivo o inadeguato, e nei follow-up delle donne sottoposte ad intervento di conizzazione. L'approfondimento diagnostico elettivo del II livello è rappresentato dalla colposcopia;
3. il III livello si occupa del trattamento delle pazienti a cui sia stata diagnosticata la presenza di lesioni displastiche e delle pazienti che necessitano approfondimenti diagnostici [46].

Il programma di screening organizzato è rivolto a tutte le donne nella fascia di età 25-64 anni e prevede l'invito attivo, con richiamo per le donne che non rispondono, ed è tanto più efficace quanto maggiore è l'adesione delle donne [47]. Dai dati PASSI 2020-2021 risulta che in Italia il 77% delle donne fra i 25 e i 64 anni di età si sottopone allo screening cervicale (Pap-test o HPV test) a scopo preventivo, all'interno di programmi organizzati o per iniziativa personale, secondo quanto raccomandato dalle linee guida nazionali, che prevedono che le donne nella fascia d'età 25-64 anni effettuino lo screening ogni tre anni. La quota di donne che si sottopone allo screening cervicale è maggiore fra quelle socioeconomicamente più avvantaggiate, fra le cittadine italiane rispetto alle straniere, e fra le coniugate o conviventi [47].

I dati della copertura dello screening cervicale in Italia disegnano una situazione piuttosto variabile dal punto di vista geografico: al Nord e Centro Italia si osservano coperture mediamente pari all'85%, con un picco nella P.A. di Bolzano (91%), mentre nel Sud Italia si registra una copertura del 69%, con coperture minime per alcune Regioni come il Molise (63%) o la Campania e la Calabria (65%) (figura 8) [47].

Figura 8. Copertura screening cervicale totale per regione di residenza.
(Dati PASSI, 2020-2021)

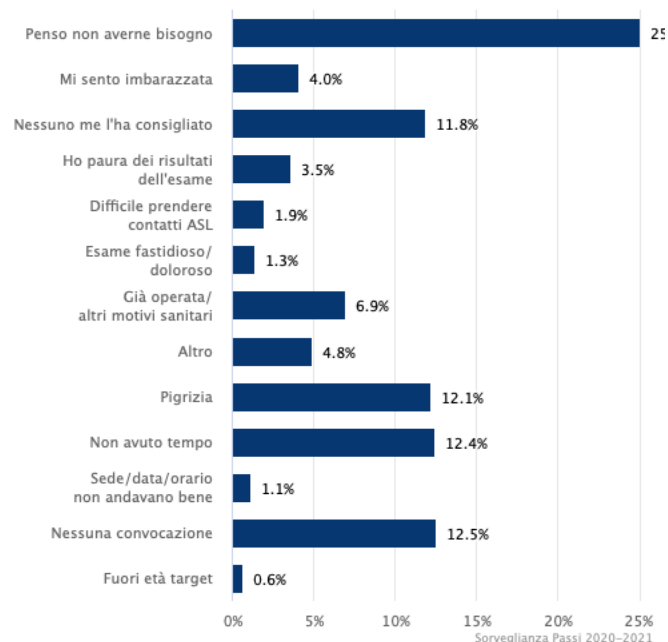


Nel tempo, si registra un incremento statisticamente significativo della popolazione femminile che si sottopone ad interventi di prevenzione, determinato da un aumento dell'offerta e adesione ai programmi di screening organizzati, con una minor adesione allo screening su iniziativa spontanea. Tuttavia, l'emergenza sanitaria per la gestione della pandemia di COVID-19 si è tradotta, da una parte, in una sostanziale riduzione dell'offerta dei programmi di screening organizzati da parte delle ASL (che solo in parte il ricorso allo screening su iniziativa spontanea è riuscito a compensare) e, dall'altra, in una riduzione di adesione da parte della popolazione, con il risultato che nel 2020 la copertura dello screening cervicale ha subito una significativa riduzione. Nel 2021 c'è un segnale di ripresa; tuttavia, la copertura dello screening è ancora lontana dai valori pre-pandemia [47].

Le ragioni per cui le donne non si sottopongono allo screening sono molteplici: precedenti esperienze negative, disagio o dolore durante la visita specialistica, imbarazzo o vergogna; tali motivazioni possono scoraggiare le donne a sottoporsi a controlli regolari [48].

In Italia, una quota non trascurabile di donne riferisce di non essersi mai sottoposta allo screening cervicale (12%) o di averlo fatto da più di tre anni (12%) [47]. La motivazione più frequentemente addotta dalle donne intervistate per la mancata esecuzione dello screening è quella di “non averne bisogno” (25%).

Figura 9. Motivi di non effettuazione del test di screening cervicale in Italia.
(Dati PASSI, 2020-2021)



L'adesione allo screening cervicale a scopo preventivo è maggiore nell'ambito di programmi organizzati dalle ASL (46%) mentre una quota inferiore di donne (31%) fa prevenzione su iniziativa personale, sostenendo del tutto o in parte il costo dell'esame [47].

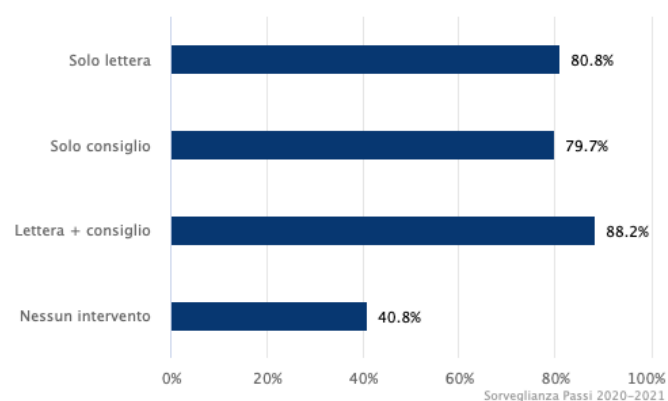
Nelle Regioni in cui c'è una maggiore offerta, oppure l'offerta si rivela più efficace (prevalentemente al Nord e al Centro Italia), il numero di donne che aderiscono ai programmi organizzati è maggiore di quello delle donne che fanno prevenzione su base spontanea. Invece, nelle Regioni (in prevalenza quelle meridionali) in cui l'offerta di programmi organizzati non è ancora sufficiente o non raggiunge efficacemente la

popolazione target, la situazione si inverte e, nonostante talvolta la quota dello screening spontaneo sia maggiore, o comunque rilevante, non riesce a compensare la mancanza di offerta dei programmi (o la scarsa adesione a questi), con il risultato che il numero totale di donne che fa prevenzione (sia all'interno dei programmi che autonomamente) resta comunque sotto i valori raggiunti nel resto del Paese.

Lo screening organizzato, offerto dalla ASL, si conferma uno strumento di riduzione delle disuguaglianze sociali di accesso alla prevenzione, in quanto rappresenta l'unica modalità per la gran parte delle donne meno istruite, con maggiori difficoltà economiche o straniere, di fare prevenzione attraverso la diagnosi precoce del tumore della cervice.

Per quanto riguarda gli interventi per migliorare l'adesione allo screening, quello più efficace sembrerebbe essere l'invito da parte delle ASL, associato al consiglio ricevuto del proprio medico o da un operatore sanitario [47].

Figura 10. Interventi di promozione del test di screening cervicale in Italia.
(Dati PASSI, 2020-2021)



Finora, in Italia, il test di screening per la prevenzione del carcinoma del collo dell'utero è stato il Pap test, un esame che rileva le alterazioni delle cellule.

Il Pap test è un esame utilizzato nello screening per analizzare le cellule che rivestono il collo dell'utero. La sigla deriva dal nome del medico Georges Papanicolaou che a metà del Novecento propose l'utilizzo del test per la diagnosi del tumore del collo dell'utero.

Il Pap test si effettua con le stesse modalità di una visita ginecologica, durante la quale si applica lo speculum, uno strumento che dilata leggermente l'apertura vaginale e permette di vedere il collo dell'utero e di effettuare un piccolo prelievo di materiale [37].

Il prelievo avviene passando e ruotando delicatamente la spatola di Ayre sul collo dell'utero, e in seguito introducendo un tampone o uno spazzolino (cytobrush) nel primo

tratto del canale cervicale; le cellule prelevate vengono poi disposte su un vetrino e fissate con uno spray apposito.

Oltre al Pap test tradizionale, un altro metodo di campionamento è rappresentato dal Pap test “in fase liquida”, che si esegue con le stesse modalità di quello tradizionale, ma differisce per il tipo di conservazione del campione prelevato. Il campione prelevato, anziché essere strisciato su un vetrino da microscopio, viene immerso e risciacquato in una fiala contenente 20 ml di soluzione PreservCyt®. Una volta inviato il contenitore al laboratorio, le cellule vengono separate meccanicamente dal materiale non utile [49].

Questa procedura consente di ottenere campioni di analisi più rappresentativi, riducendo le possibilità di prelievi inadeguati; oltre ad una migliore conservazione, infatti, le cellule rilevanti per l’analisi sono le uniche presenti sul vetrino da analizzare. Rispetto al Pap test tradizionale, vi è una migliore sensibilità diagnostica, per cui vengono individuate con maggior precisione eventuali lesioni precancerose. È possibile inoltre visualizzare lesioni ghiandolari, e il materiale cellulare residuo può essere utilizzato per altri test molecolari aggiuntivi, come la ricerca di HPV-DNA, senza che la paziente debba sottoporsi a un secondo prelievo [50].

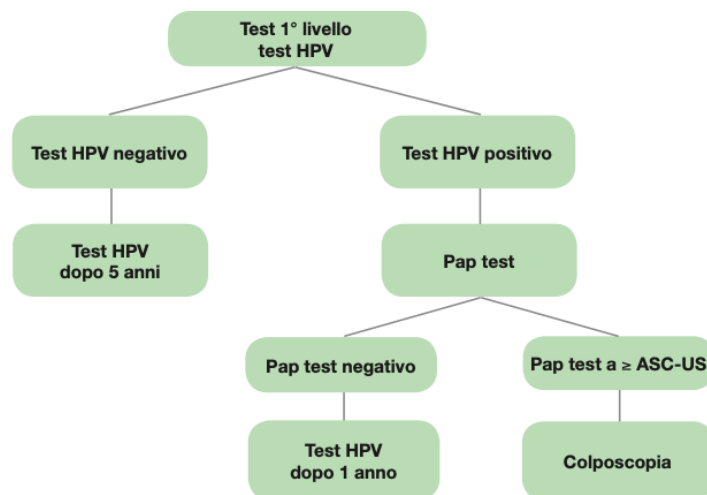
Il Pap test non deve essere effettuato durante le mestruazioni, e non devono esserci perdite ematiche in atto; si dovrebbero inoltre evitare i rapporti sessuali nelle 24 ore precedenti. È possibile sottoporsi all’esame anche in presenza di una gravidanza, in quanto non rappresenta una controindicazione all’indagine. Inoltre, l’uso di contraccettivi orali o la presenza di una spirale intrauterina non costituiscono contrindicazioni al Pap test. Anche le donne in menopausa dovrebbero continuare a sottoporsi all’esame, anche se non hanno più rapporti sessuali, almeno fino ai 65 anni; infatti, il test può fornire informazioni rilevanti sullo stato dell’endometrio uterino. [51].

Da ormai due decenni, il test dell’HPV-DNA è stato proposto come potenziale alternativa alla citologia ripetuta o alla colposcopia immediata per il triage di donne con citologia ASCUS. Negli ultimi anni è stata dimostrata la superiorità dei test HPV rispetto all’esame citologico, nel rilevare lesioni di alto grado [52].

Attualmente, i programmi di screening italiani stanno adottando gradualmente il test HPV al posto del Pap test, come nuovo test di screening, che viene offerto alle donne di età dai 30-35 anni. Il test HPV è attualmente utilizzato come test primario nello screening perché permette di identificare con maggiore sensibilità rispetto al Pap test le lesioni del collo dell’utero ed è quindi più protettivo; inoltre, permette di trovare queste lesioni più

precocemente. Nel programma di screening per la prevenzione del cervicocarcinoma, il Pap test è il test primario per le donne dai 25 ai 29-34 anni, mentre viene utilizzato come test di completamento nello screening con test HPV primario, che si rivolge alle donne dai 30-35 ai 64 anni. In quest'ultimo caso, il test HPV è definito *test di triage*, perché è utilizzato per selezionare, tra le donne che hanno un Pap test ASC-US o L-SIL, quelle che devono fare esami di approfondimento (donne con test HPV positivo e Pap test positivo) rispetto a quelle che dovranno effettuare un controllo a 12 mesi di distanza (donne con test HPV positivo e Pap test negativo) [53].

Figura 11. Protocollo dello screening organizzato con test HPV come test primario. (GISC, 2022)



Il test HPV, però, è meno specifico del Pap test, ovvero identifica anche infezioni che regrediranno spontaneamente senza provocare lesioni, per cui determina l'invio ad approfondimenti di un maggior numero di donne, soprattutto di giovane età, in cui non si riscontra alcuna lesione. Da quando diversi studi [54, 55, 56] hanno dimostrato che il test HPV è più efficace del Pap test per la prevenzione del cervicocarcinoma, in Italia sono stati avviati i primi programmi di screening con test HPV, un esame molecolare di laboratorio che consente di individuare la presenza del virus prima che provochi alterazioni nelle cellule. Il test HPV, per essere efficace, deve essere fatto all'interno di un programma organizzato che garantisce protocolli e controlli di qualità adeguati. In questo nuovo programma, il Pap test diventa un esame di completamento (Pap test di triage) che viene letto solo nelle donne risultate positive al test HPV [53].

Il test HPV non viene raccomandato prima dei 30 anni perché, al di sotto di questa età, lo screening con HPV come test primario può portare alla sovradiagnosi di lesioni CIN2+, che spesso regrediscono spontaneamente. È possibile avere sovradiagnosi anche tra 30 e 34 anni, ma la raccomandazione rimane, al di sotto dei 30 anni, di effettuare lo screening citologico col Pap test [53].

In base alle indicazioni del documento di Health Technology Assessment (HTA) del 2012 [57] e dal Ministero della Salute (Piano Nazionale di Prevenzione 2014-2018), lo screening organizzato con HPV come test primario prevede che:

- lo screening non deve iniziare prima dei 30 anni;
- le donne positive al test HPV non devono essere inviate direttamente in colposcopia, per cui verranno impiegati esami di triage per valutare le situazioni che richiedono approfondimenti immediati o solo uno stretto follow-up;
- il test di triage attualmente raccomandato è la citologia: le donne che hanno sia un test HPV positivo sia un Pap test positivo verranno dunque inviate ad eseguire una colposcopia;
- dopo un primo test HPV negativo, l'intervallo di screening sarà di almeno 5 anni;
- i test per la ricerca di HPV-DNA utilizzati nello screening devono essere riproducibili e validati, in quanto a sensibilità e specificità clinica per lesioni di alto grado, come previsto dalle Linee guida europee [53].

La colposcopia è un esame di approfondimento di II livello, effettuato da un ginecologo esperto, che permette di visualizzare chiaramente il collo dell'utero. Il suo impiego può essere allargato all'indagine diagnostica di tutta la patologia del basso tratto genitale, ma l'indicazione principale è la diagnosi precoce del tumore del collo dell'utero, e viene quindi solitamente impiegato laddove si presentino anomalie al Pap test. La colposcopia consiste nell'osservare la mucosa cervicale e la vagina con uno strumento, il colposcopio, che ingrandisce fino a 40 volte l'immagine. Vengono applicate delle soluzioni liquide (soluzione fisiologica, acido acetico al 5% e soluzione di Lugol) che consentono di identificare e localizzare eventuali aree di alterazione displastica; se necessario si procede a biopsie mirate del collo dell'utero, del canale cervicale o della vagina [58].

La colposcopia inserita nel percorso di screening di II livello ha delle peculiarità rispetto alla colposcopia clinica tradizionale: rappresentando una fase di un percorso articolato,

necessita di operatori di alta esperienza, possibilmente certificati, capaci di eseguire un esame completo e conclusivo che offra una diagnosi chiara e condivisibile nel minimo numero di round, al fine di evitare un sovraccarico dei centri di II livello [46].

In seguito agli approfondimenti eseguiti al II livello, si possono configurare diversi casi in cui le pazienti possono essere inviate al livello successivo, rappresentato dal III livello.

I casi sopracitati sono:

- riscontro istologico di HSIL (CIN2+);
- LSIL istologico persistente (casi selezionati);
- discrepanze tra citologia/colposcopia/istologia meritevoli di approfondimenti;
- approfondimenti diagnostici invasivi (cono diagnostico).

1.7 L'autoprelievo vaginale: nuovi approcci allo screening.

L'autoprelievo vaginale permette di raccogliere un campione di cellule vaginali nel quale si effettua la ricerca di HPV-DNA. L'accuratezza diagnostica nel rilevamento di HPV in campioni vaginali autoprelevati ha dimostrato un'accuratezza simile a quella dei campioni cervicali prelevati dai medici [59, 60]. Questa modalità di prelievo ha l'obiettivo di superare possibili difficoltà nell'accesso agli ambulatori di prelievo dello screening, e può rappresentare un'alternativa per le donne che sono riluttanti a sottoporsi ad un Pap test; questo consentirebbe di estendere la copertura dello screening del cervicocarcinoma [61]. Per questo motivo, le Linee guida europee [62] e il manuale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità [63] individuano i dispositivi di autoprelievo come un valido strumento per aumentare l'adesione allo screening delle donne che non rispondono all'invito per il prelievo tradizionale.

Questo tipo di prelievo non fornisce una diagnosi citologica, ma identifica le donne che sono più a rischio di svilupparla [64]; per questo motivo, qualora il test HPV risulti positivo, la donna viene invitata ad effettuare un Pap test di triage o direttamente la colposcopia, nel corso della quale viene effettuato anche il prelievo per il Pap test [53].

Alcune categorie di donne hanno meno probabilità di essere adeguatamente sottoposte a screening; in particolare, le donne omosessuali, donne a ridosso delle due fasce di età di inizio e fine screening (25-64 anni), donne aborigene, donne con basso livello socioeconomico e donne immigrate [65]. Alcuni studi hanno evidenziato il vantaggio di utilizzare questa metodica per le donne appartenenti a comunità rurali o ad aree medicalmente svantaggiate, dove lo screening proposto suggerisce una carenza professionisti disponibili. Inoltre, molte donne non si sottopongono allo screening cervicale per svariati motivi: imbarazzo, paura e disagio, mentre alcune donne ritengono di non averne bisogno [59, 65, 47].

L'autoprelievo è stato già proposto in vari Paesi europei [61, 66] e in Paesi in via di sviluppo. In Italia, è stato proposto nell'ambito di progetti di ricerca a donne residenti in Toscana, Veneto, Abruzzo, Lazio e Umbria [67, 68, 69]. Attualmente, l'autoprelievo è utilizzato in alcuni programmi di screening del Veneto e dell'Emilia-Romagna. Esistono in commercio diversi sistemi di autoprelievo, che differiscono per il mezzo di trasporto (liquido o secco), per la forma del dispositivo, per la modalità di prelievo (lavaggio, spazzola o tampone) [53].

La privacy garantita dall'autoprelievo può incoraggiare più persone ad avvicinarsi a questo tipo di metodica, preferendola al Pap test, soprattutto nelle zone che hanno ancora una bassa copertura dello screening, a causa della scarsa consapevolezza della popolazione e la mancanza di disponibilità [64]. Recenti revisioni sistematiche e metanalisi confermano che l'autoprelievo è un metodo altamente accettabile per lo screening del cervicocarcinoma, in termini di facilità d'uso, convenienza, privacy e comfort fisico ed emotivo, sia nei paesi ad alto e basso reddito che in quelli a medio reddito [70]. Inoltre, è stata confermata una precisione diagnostica per lesioni di grado moderato/alto (CIN2+) nei campioni auto-prelevati, paragonati a quelli effettuati dai medici [71]. Per indagare questo aspetto, Arbyn e collaboratori hanno messo a punto il protocollo VALHUDES, uno studio che mira a confrontare la sensibilità clinica e la specificità di nuovi saggi di HR-HPV su autoprelievi vaginali e di urina, con campioni prelevati dal personale sanitario [72].

Anche l'autoprelievo di urina, infatti, costituisce un mezzo alternativo di screening, capace di identificare le donne ad aumentato rischio di sviluppare una lesione di alto grado. Una revisione sistematica con metanalisi ha riscontrato una sensibilità del 77% e una specificità dell'88% nella rilevazione di HR-HPV nell'urina [59].

Nel 2015, lo studio CapU1 ha sottoposto l'autoprelievo urinario a 5.000 donne di età compresa tra 45 e 65 anni, dimostrandone l'utilità per le donne che non avevano effettuato un Pap test nei tre anni precedenti. Tale studio ha portato alla diagnosi di tre lesioni cervicali di alto grado (CIN3) [73].

L'autoprelievo urinario potrebbe essere un'opzione molto utile per le donne, in quanto si tratta una procedura comprensibile, non invasiva e facile da eseguire in autonomia.

Il razionale di questa metodica si basa sulla presenza di una grande quantità di cellule cervicali esfoliate nel primo mitto di urina, sul quale è dunque possibile effettuare la ricerca di HPV-DNA [74].

1.8 Impatto del COVID-19 sullo screening del cervicocarcinoma.

La pandemia da COVID-19 ha portato a una sostanziale riduzione degli interventi sanitari di prevenzione, tra cui vaccinazioni anti-HPV e screening del cancro cervicale.

Dalla letteratura, i primi dati emersi suggeriscono che le vaccinazioni anti-HPV hanno registrato un calo del 70% nel marzo 2020, e a giugno sono rimaste del 25-50% al di sotto dei valori soglia, con un deficit cumulativo di oltre 1 milione di dosi [75].

L'Epic Health Research Network [76] ha confrontato i dati dello screening del cervicocarcinoma, da gennaio a giugno 2020, con i dati del periodo 2017-2019, riportando un calo del 94% dopo la dichiarazione dello stato emergenziale; anche dopo la fine del lockdown, lo screening è rimasto inferiore del 35% rispetto ai livelli pre-pandemia [77]. L'aspetto potenzialmente più preoccupante di una diminuzione dello screening è un aumento della mortalità per cancro, in quanto le lesioni ad uno stato iniziale non rilevate in tempo o non trattate adeguatamente possono progredire verso il cancro invasivo [78].

L'aumento dell'incidenza del cancro potrebbe essere proporzionale alla lunghezza dei ritardi; mentre un ritardo di 6 mesi porterebbe ad un aumento di 5 casi di cancro per 1 milione di donne sottoposte a screening (74% in relazione ai ritardi nella cura post-screening), un ritardo di 24 mesi porterebbe ad un aumento di 38 casi di cancro per 1 milione di donne di screening (42% in relazione ai ritardi nella cura post-screening) [77]. Queste stime dimostrano l'importanza, in una situazione di emergenza sanitaria, di una gestione precisa e attenta delle donne con una lesione precancerosa già accertata, accettando un margine di ritardo più ampio per le donne con citologia normale e HPV test negativo.

Uno studio condotto in Italia ha fornito una stima quantitativa dei ritardi accumulati nei programmi di screening del cancro, a causa della pandemia [79].

Lo scopo dello studio era quello di descrivere i ritardi accumulati, confrontando i dati del 2019 e del 2020, per valutare la velocità di riavvio dopo il lockdown, e per fornire stime delle diagnosi mancate, ovvero delle lesioni maligne o pre-maligne che hanno subito un ritardo diagnostico dovuto al rallentamento dei programmi di screening.

L'analisi, che prende in considerazione tre periodi specifici (gennaio - maggio 2020, giugno - settembre 2020 e ottobre - dicembre 2020), ha evidenziato che nel 2020 è stato

effettuato un numero di test di screening corrispondente alla metà di quello erogato nel 2019, con ben 1,279,608 inviti in meno per lo screening del cervicocarcinoma.

Sebbene i programmi di screening stiano lavorando duramente per recuperare il ritardo, i dati sono ancora distanti dal periodo pre-pandemia. Nonostante ciò, nei tre periodi analizzati si nota un sostanziale miglioramento, con dati che si discostano negativamente da quelli rilevati nel 2019 rispettivamente di -41,5%, -38,8% e -13,0%. Complessivamente, nel 2020, si stima che i ritardi nel programma di screening del cervicocarcinoma potrebbero potenzialmente aver impedito la diagnosi precoce di 2.782 casi di CIN2 o lesioni cervicali più gravi.

In questo contesto, l'autoprelievo assume un'importanza fondamentale, in quanto permetterebbe di affrontare rapidamente i ritardi dello screening, estendendone la sua portata e fornendo un'alternativa alle visite in presenza durante la pandemia [80].

L'utilizzo dell'autoprelievo può garantire la continuazione dello screening del cancro cervicale, senza comprometterne la sicurezza e l'efficacia: tale strumento favorisce infatti l'accesso ai servizi sanitari, in quanto riduce il rischio di esposizione al virus, contribuendo ad affrontare i ritardi accumulati dallo screening [70].

2. SCOPO DELLA RICERCA.

Nel 2021, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha avviato una strategia globale per aumentare gli interventi di prevenzione, di screening e di trattamento al fine di eliminare il cancro cervicale come problema di salute pubblica globale, entro il 2030 [5]. Le misure di prevenzione secondaria come il Pap test, l'esame colposcopico e il test HPV hanno fortemente contribuito alla riduzione dell'incidenza e della mortalità del cancro cervicale, identificando le donne ad alto rischio di svilupparlo [12]. Attualmente, diverse barriere limitano la partecipazione delle donne ai programmi di screening del cancro cervicale, tra cui: disagio o paura dell'esame ginecologico, convinzione di non averne bisogno – che si traduce nella sensazione di perdere tempo - e incomprendimento linguistica [59, 65]. Le donne segnalano anche una mancanza di informazioni adeguate sulla progressione della patologia [65]. Inoltre, l'adesione ai programmi di screening è inferiore tra le donne socioeconomicamente più svantaggiate, anziane e con patologie cronico-degenerative. Vengono infatti individuate disparità geografiche, a seconda del livello socioeconomico e del numero di operatori sanitari che effettuano il campionamento [82]; in alcune aree del mondo, l'adesione rimane molto bassa a causa dell'invasività del test e della mancanza di fiducia nella sua efficacia [81]. Pertanto, è evidente che la rilevanza di questo problema di sanità pubblica richiede approcci innovativi di individuazione precoce.

Una recente revisione sistematica afferma che l'HPV-DNA test effettuato su autoprelievi ha un'accuratezza diagnostica simile a quella effettuata su campioni prelevati dal personale sanitario, nel rilevare il rischio di lesione cervicale [71].

Inoltre, i dispositivi di autoprelievo, nel contesto di programmi di screening, si sono dimostrati efficaci nel raggiungere donne che non si sono mai sottoposte allo screening, o che vi si sono sottoposte in modo irregolare, aumentandone la partecipazione, rispetto all'invito ad eseguire un prelievo da parte degli operatori sanitari [65].

La rapida diffusione del COVID-19 ha colto impreparato il Sistema Sanitario, che ha risposto alla crescente domanda di riorganizzazione delle risorse con un rallentamento - in alcuni casi, interruzione - delle prestazioni non urgenti, specialmente nei primi mesi della pandemia nel 2020 [83, 84].

Questa interruzione dei servizi sanitari ha colpito prevalentemente i servizi di assistenza primaria, con conseguente limitazione delle attività, redistribuzione degli operatori

sanitari e riduzione dell'accesso dei pazienti alle strutture, come conseguenza delle misure di contenimento e del timore di contagio [85, 86].

Alcuni studi hanno evidenziato come la pandemia da COVID-19 abbia avuto un impatto globale sulla cura di diversi tumori, tra cui il cancro del collo dell'utero [87, 88, 89, 90]. Appare dunque cruciale comprendere l'entità dell'impatto che il COVID-19 ha avuto sullo screening del cervicocarcinoma, sulla base della letteratura scientifica che è stata prodotta, per la pianificazione di interventi mirati per la cura delle donne [91].

Sulle basi delle precedenti considerazioni, lo scopo della seguente tesi di Dottorato è quello di:

- valutare il grado di accettazione del dispositivo di autoprelievo vaginale, confrontato con il prelievo tradizionale raccolto dal personale sanitario, attraverso un questionario di gradimento somministrato alle donne partecipanti agli studi oggetto della presente tesi;
- analizzare i trend di adesione al programma di Screening organizzato del Cervicocarcinoma fornito dal Servizio Coordinamento Consultori Familiari di Rizzeddu della Provincia di Sassari nel periodo pre, durante e post-pandemia da COVID-19.

La mia attività di ricerca è stata svolta presso il centro di Coordinamento Consultori Familiari di Rizzeddu, ASL Sassari, Sardegna, per cui i dati riportati si riferiscono al lavoro svolto presso il sopracitato centro.

3. MATERIALI E METODI.

3.1 Popolazione in studio.

Lo studio ha previsto l'arruolamento di **642 donne** suddivise in tre progetti differenti:

- **150 donne** sono state reclutate nell'ambito dello studio internazionale multicentrico "Extended VALHUDES";
- **100 donne** sono state reclutate nell'ambito dello studio internazionale multicentrico "European VALHUDES";
- **392 donne** sono state reclutate nell'ambito di un progetto della Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori (LILT).

Le prime 250 pazienti, suddivise in due studi, afferiscono al programma di Screening organizzato dalla Regione Sardegna, nella provincia di Sassari; sono dunque pazienti già presenti nel circuito Screening, che si sottopongono agli accertamenti ad intervalli più o meno regolari. Tutte le pazienti sono state sottoposte ad accertamenti di II livello dello Screening presso il Coordinamento Consultori Familiari di Rizzeddu a Sassari, centro di riferimento per la provincia, in cui confluiscono tutte le pazienti che si sottopongono allo Screening di I livello dei Consultori Territoriali (Alghero, Thiesi, Castelsardo, Sorso, Ittiri e Ozieri).

Le prime 150 pazienti sono state reclutate nell'ambito dello studio **Extended Validation of human papillomavirus assays and collection devices for HPV testing on self-samples and first-void urine samples** (Extended VALHUDES), a carattere osservazionale prospettico di coorte, multicentrico, che ha previsto l'arruolamento di 300 donne in due 2 centri italiani di Colposcopia: l'Istituto Europeo di Oncologia (IEO), Milano e il Coordinamento Consultori Familiari di Rizzeddu, ASL Sassari, Sardegna. L'arruolamento delle pazienti è iniziato a marzo 2021 ed è terminato a luglio 2021. I due centri hanno reclutato, rispettivamente, 150 pazienti.

I criteri di inclusione dello studio sono:

- donne nella fascia di età 25-64 anni (età di screening);
- donne inviate a colposcopia a causa di un precedente pap test anormale;
- capacità di comprendere e firmare il consenso informato;

- firmare il consenso informato.

I criteri di esclusione sono:

- donne con età inferiore a 25 anni o superiore ai 64;
- donne isterectomizzate;
- donne con gravidanza nota;
- donne non consenzienti;
- donne che non sono in grado di capire e firmare il consenso informato.

Il secondo campione (100 donne) è stato reclutato nell'ambito dello studio **European Validation of human papillomavirus assays and collection devices for HPV testing on self-samples and urine samples (EU-VALHUDES)** (approvato dal Comitato Etico dell'ATS Sardegna con delibera n.833 del 10/11/2021, protocollo n. WP6-HPVONC), studio internazionale a carattere osservazionale, prospettico di coorte, multicentrico, che ha previsto l'arruolamento di 600 donne in totale in quattro diversi centri: l'NHS Lothian, Università di Edimburgo (200 donne), gli Spedali Civili, Università di Brescia (100 donne), l'Istituto Europeo di Oncologia, Milano (200 donne) e il Coordinamento Consultori Familiari di Rizzeddu, ASL Sassari, Sardegna (100 donne).

L'arruolamento è iniziato a luglio 2020 ed è terminato a marzo 2022.

Il reclutamento delle 100 donne prese in esame per la seguente ricerca è iniziato a gennaio 2022 ed è terminato a marzo 2022.

I criteri di inclusione sono:

- donne inviate a colposcopia per qualsiasi motivo;
- abilità di comprendere e firmare il consenso informato;
- firmare il consenso informato.

I criteri di esclusione sono:

- età inferiore a 25 anni e superiore ai 64;
- donne isterectomizzate;
- donne in stato di gravidanza;
- donne in stato di gravidanza nei tre mesi precedenti;
- pazienti vulnerabili;

- pazienti che partecipano contemporaneamente ad altri studi di ricerca.

Alle donne a cui è stata proposta la partecipazione allo studio Extended VALHUDES, dopo aver accettato e aver sottoscritto il consenso informato, è stato chiesto di raccogliere due autoprelievi negli ambulatori di Colposcopia del Consultorio Familiare di Rizzeddu, Sassari, utilizzando i tamponi vaginali FLOQSwabs® (Copan), con delle istruzioni per effettuare gli autoprelievi in autonomia.

Le pazienti sono state quindi sottoposte a colposcopia, come da protocollo di cure; prima di effettuare l'esame, il colposcopista ha prelevato un campione cervicale con il dispositivo Cervex-Brush, trasferendo il materiale raccolto nel barattolino ThinPrep, PreservCyt, il pap test in citologia liquida, come da protocollo dello studio.

Nei casi in cui si è reso necessario, in base alla valutazione del medico colposcopista, sono state effettuate delle biopsie mirate delle zone interessate da lesione.

Alle pazienti è stato dunque somministrato un questionario di gradimento contenente nove domande, il grado di istruzione della paziente e la data di raccoglimento del prelievo. Sia agli autoprelievi vaginali che al questionario è stato assegnato un codice identificativo della paziente, che risulta quindi identificabile ma che non esplicita le sue generalità.

Alle donne arruolate nello studio European VALHUDES, è stato chiesto di effettuare un autoprelievo vaginale col dispositivo FLOQSwabs® (Copan), sempre all'interno degli ambulatori di Colposcopia del Consultorio Familiare di Rizzeddu, Sassari. Alle pazienti sono state fornite istruzioni scritte, in modo da consentire di effettuare il campionamento in autonomia.

Successivamente, le pazienti sono state sottoposte all'esame colposcopico, come da protocollo di cure. Prima di effettuare la visita specialistica, il medico colposcopista ha prelevato un campione cervicale con il dispositivo Cervex-Brush, trasferendo il materiale raccolto nel barattolino ThinPrep, PreservCyt, come da protocollo dello studio.

Se ritenuto necessario, sempre in base alla valutazione del colposcopista, anche in questo caso sono state effettuate delle biopsie mirate del collo dell'utero, nei casi che suggerivano una lesione istologica.

Alle donne è stato poi sottoposto un questionario di gradimento, composto da nove domande, che permettesse di attestare il grado di accettazione delle pazienti della metodica dell'autoprelievo, e le eventuali preferenze rispetto al prelievo tradizionale effettuato dal medico.

Anche in questo caso al questionario è stato assegnato un codice personale che permette di identificare la paziente, senza riportare dati sensibili.

Le restanti 392 donne inserite in questa ricerca, sono state reclutate nell'ambito di un progetto organizzato dalla Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori (LILT) e dal Laboratorio di Epidemiologia Molecolare dell'Università degli Studi di Sassari; le donne reclutate afferiscono alle province di Sassari, Nuoro, Oristano e Cagliari.

Le donne, iscritte all'associazione, sono state contattate telefonicamente dagli operatori sanitari, i quali hanno proposto alle utenti di sperimentare la nuova metodica dell'autoprelievo.

Le donne che hanno accettato si sono recate nella sede provinciale più vicina alla loro residenza, e hanno raccolto un autoprelievo vaginale col dispositivo FLOQSwabs® (Copan) negli ambulatori, dopo aver ricevuto istruzioni scritte dagli operatori sanitari coinvolti nel progetto; le donne non sono state sottoposte a nessuna visita di accertamento e/o specialistica.

Successivamente, è stato somministrato un questionario di gradimento in forma anonima, contenente nove domande, per giudicare l'accettazione della metodica da parte dell'utenza e le sue preferenze rispetto al campionamento tradizionale effettuato dal medico. Il questionario era provvisto di un codice identificativo, che permette di non riportare dati personali. Sui dispositivi di autoprelievo è stata effettuata la determinazione di HPV-HR, e comunicata alle donne tramite lettera inviata all'indirizzo da loro fornito in fase di accettazione.

I dati raccolti sono stati analizzati attraverso i software Microsoft Excel e Stata, attraverso cui sono stati calcolati i dati demografici e le percentuali di gradimento dei campioni presi in studio.

3.2 *Devices* impiegati e questionari di gradimento.

Il dispositivo proposto alle donne è un autoprelievo vaginale composto da un tampone sterile, inserito in un tubo di plastica trasparente, sigillato. Il dispositivo, il tampone FLOQSwab® (Figura 12), prodotto dalla ditta Copan, presenta delle peculiarità: è costituito da un'asta in plastica e da una punta rivestita con fibre di Nylon corte e perpendicolari; la punta floccata del tampone garantisce un'ottima resistenza, flessibilità e un rilascio agevole della punta all'interno del tubo dopo il prelievo del campione.

Figura 12. Tampone vaginale FLOQSwab®



Il dispositivo è stato fornito in un kit, corredato da istruzioni scritte e immagini esplicative (Figure 13 e 14).

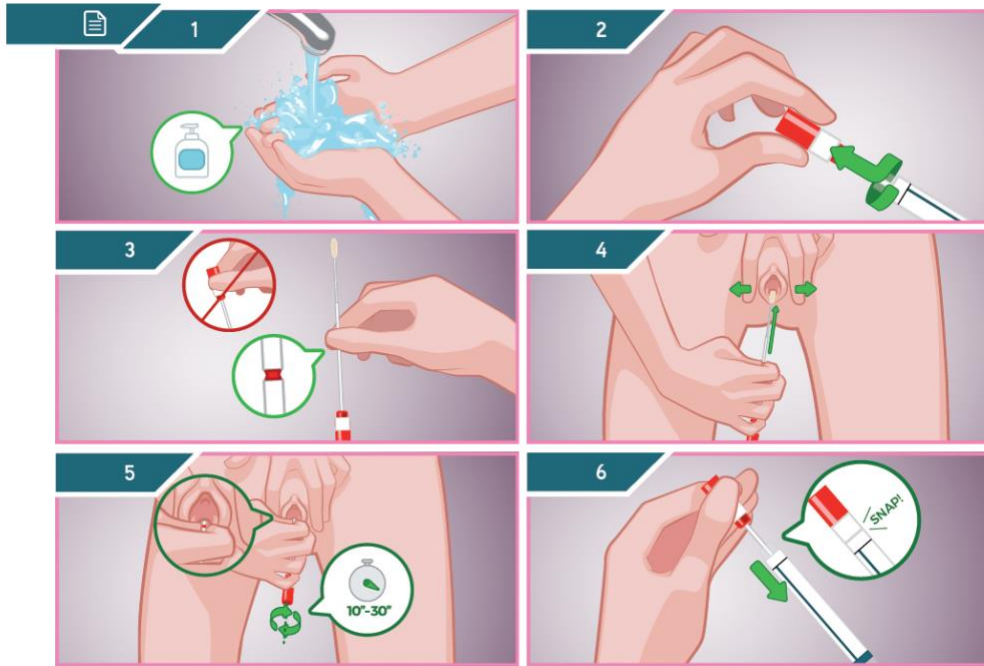
Le istruzioni sono state elaborate in modo da permettere alle donne di raccogliere questo tipo di prelievo in totale autonomia, senza conoscenze pregresse e senza bisogno di avere ulteriori spiegazioni. Le istruzioni fornite sono state prodotte in diverse lingue per estendere la comprensione delle stesse anche alle donne straniere. Le lingue inserite sono, a parte l'italiano: l'inglese, lo spagnolo, il tedesco, il francese, il portoghese e l'arabo (Figura 14).

La procedura consiste nell'aprire il tampone nel punto indicato e impugnarlo dall'asta nel punto evidenziato con un segno rosso (Figura 13, punto 3), che permette di inserire correttamente il tampone, senza che si vada troppo a fondo in vagina, o troppo poco.

Successivamente, la donna deve inserire il tampone in vagina, aiutandosi nell'introduzione con la mano non dominante; quando il tampone è stato introdotto, si può procedere al prelievo di cellule vaginali mediante un movimento rotatorio del tampone, della durata di 10-30 secondi (Figura 13, punto 5).

Infine, una volta effettuato il prelievo, si estrae il tampone dalla vagina e si reinsertisce nel suo tubo.

Figura 13. Istruzioni per l'utilizzo del tampone vaginale FLOQSwab®.



HPI031A Rev.01 Date 2019.06

Figura 14. Istruzioni per l'utilizzo del tampone vaginale FLOQSwab®.

INSTRUCTIONS FOR USE FOR THE PATIENT Swab for self-collection of a vaginal sample		GEBRAUCHSANLEITUNG FÜR DIE PATIENTIN Abstrichtupfer für die eigenständige vaginale Probenahme		INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO PARA A DOENTE Zaragatoa para auto-colheita vaginal	
ISTRUZIONI D'USO PER LA PAZIENTE Tampone per auto-prelievo vaginale		MODE D'EMPLOI POUR LA PATIENTE Écouvillon pour auto-prélèvement vaginal		إرشادات الاستخدام الخاصة بالمریضة عامة للعدة المهبلية الذاتية	
<p>⚠ Open the swab just before use and be careful not to touch any surfaces with the swab tip. Do not use during pregnancy or in the three months after giving birth. Wash your hands. Put yourself in a comfortable position and collect the sample. Return the swab following the instructions provided separately. NOTE: Should unexpected events not described in these instructions occur during self-collection, contact your doctor.</p>	<p>👉 Aprire il tampone solo al momento dell'uso e fare attenzione a non toccare superfici con la punta del tampone. Non utilizzare in gravidanza o nei tre mesi successivi al parto. Lavare le mani. Mettersi in una posizione comoda ed eseguire il prelievo. Restituire il tampone come da istruzioni fornite separatamente. NOTE: Se durante l'auto prelievo dovessero verificarsi eventi inattesi non descritti nelle istruzioni, contattare il proprio medico.</p>	<p>👉 Abra el hisopo solo cuando lo vaya a utilizar y tenga cuidado de no tocar superficies con la punta del hisopo. No lo utilice si está embarazada o en los tres meses siguientes al parto. Lávese las manos. Póngase en una posición cómoda y tomar la muestra. Restituya el hisopo según las instrucciones proporcionadas por separado. NOTAS: Si durante la autotoma se produjeran eventos inesperados no descritos en las instrucciones, póngase en contacto con el médico.</p>	<p>👉 Öffnen Sie den Tupfer erst unmittelbar vor der Verwendung und achten Sie darauf, dass die Spitze des Tupfers mit keinen Oberflächen in Berührung kommt. Nicht während der Schwangerschaft oder in den ersten drei Monaten nach der Geburt verwenden. Waschen Sie sich die Hände. Nehmen Sie eine bequeme Stellung ein und führen Sie die Entnahme durch. Geben Sie den Abstrichtupfer laut separat erhaltener Anweisung ab. HINWEISE: Sollte es während der Selbstnahme zu unerwarteten und in der Packungsbeilage nicht beschriebenen Ereignissen kommen, benachrichtigen Sie bitte Ihren Arzt.</p>	<p>👉 Ouvrir l'état de l'écouvillon seulement au moment de son utilisation en faisant attention à ne pas toucher quoi que ce soit avec la pointe de l'écouvillon. N'utilisez pas l'écouvillon pendant la grossesse ou dans les mois suivant l'accouchement. Lavez-vous les mains. Choisissez une position confortable et effectuez le prélèvement. Restituez l'écouvillon en suivant les consignes fournies séparément. REMARQUES: Si un problème quelconque non décrit dans le mode d'emploi survient lors de l'auto-prélèvement, contactez votre médecin.</p>	<p>👉 Abra a zaragatoa apenas no momento da utilização e ter cuidado para não tocar em qualquer superfície com a ponta da zaragatoa. Não utilize durante a gravidez ou nos três meses seguintes ao parto. Lave as mãos. Ponha-se numa posição confortável e realize a colheita. Devolva a zaragatoa de acordo com as instruções fornecidas separadamente. NOTAS: Se durante a auto-colheita ocorrerem eventos inesperados não descritos nas instruções, contacte o seu médico.</p>

HPI031A Rev.01 Date 2019.06

Il questionario proposto alle 150 pazienti allo studio Extended VALHUDES e alle 392 pazienti reclutate dalla LILT si compone di nove domande, quattro delle quali hanno quattro opzioni di risposta: “Molto facile”, “Facile”, “Difficile” e “Molto difficile” (Figura 15). Le altre cinque domande prevedono l’opzione di risposta Sì / No.

Il questionario ha permesso di determinare la percentuale di donne che esprimono una preferenza per l’autoprelievo vaginale, rispetto ai campioni cervicali raccolti dai medici, il grado di accettazione della nuova metodica proposta, la semplicità della procedura di campionamento e la chiarezza delle istruzioni fornite.

Sebbene ad entrambi i campioni sia stato sottoposto lo stesso questionario, i dati sono stati analizzati separatamente per poter confrontare le preferenze espresse in due contesti diversi; ovvero, donne che si trovano già all’interno di un circuito di screening organizzato e donne che non effettuano controlli ad intervalli regolari o li effettuano privatamente.

Alle 100 pazienti partecipanti allo studio European VALHUDES è stato somministrato un questionario contenente nove domande, con sei opzioni di risposta, che attestavano il grado di concordanza con le affermazioni proposte (Figura 15).

Figura 16. Questionario di valutazione dell'autoprelievo vaginale sottoposto al secondo campione di pazienti.

Patient code

Valutazione di gradimento della paziente

Per favore metta un segno sul cerchietto con il numero che corrisponde alla sua sensazione.

1. Ritengo che effettuare il prelievo sia stato semplice						
Urina	certamente si	5	4	3	2	1 0 per nulla
Vagina	certamente si	5	4	3	2	1 0 per nulla
2. Ritengo di aver eseguito il prelievo con successo						
Urina	certamente si	5	4	3	2	1 0 per nulla
Vagina	certamente si	5	4	3	2	1 0 per nulla
3. Durante il prelievo mi sono sentita a mio agio						
Urina	certamente si	5	4	3	2	1 0 per nulla
Vagina	certamente si	5	4	3	2	1 0 per nulla
4. Credo che eseguire il test sia stato comodo						
Urina	certamente si	5	4	3	2	1 0 per nulla
Vagina	certamente si	5	4	3	2	1 0 per nulla
5. Effettuare il test è stato doloroso						
Urina	certamente si	5	4	3	2	1 0 per nulla
Vagina	certamente si	5	4	3	2	1 0 per nulla
6. Effettuare il test è stato imbarazzante						
Urina	certamente si	5	4	3	2	1 0 per nulla
Vagina	certamente si	5	4	3	2	1 0 per nulla
7. Effettuare i test mi ha preoccupato, mi ha reso ansiosa						
Urine	certamente si	5	4	3	2	1 0 per nulla
Vagina	certamente si	5	4	3	2	1 0 per nulla
8. Mi sentirei a mio agio a rifare il prelievo con lo stesso dispositivo in future occasioni						
Urina	certamente si	5	4	3	2	1 0 per nulla
Vagina	certamente si	5	4	3	2	1 0 per nulla
9. Credo che fare il prelievo a casa potrebbe essere facile						
Urina	certamente si	5	4	3	2	1 0 per nulla
Vagina	certamente si	5	4	3	2	1 0 per nulla

3.3 *Survey* dello screening del cervicocarcinoma.

Per poter comprendere l'impatto del COVID-19 sullo screening del cervicocarcinoma della provincia di Sassari, sono state analizzate delle *survey* compilate dal Centro Screening, ASL Sassari, con i dati che fanno riferimento ai servizi erogati dai Consultori Familiari della provincia di Sassari, la cui sede di riferimento è il Consultorio di Rizzeddu, dove vengono erogati servizi di I e di II livello.

Con cadenza annuale, precisamente entro il maggio dell'anno di riferimento, vengono compilate delle *survey* che racchiudono dati relativi all'anno solare precedente.

Tali report ci permettono di conoscere informazioni importanti a fini statistici ed epidemiologici, quali: la popolazione bersaglio totale individuata nell'anno, la popolazione bersaglio annua, il numero di donne aderenti e numero di donne che sono state escluse, per qualsiasi motivo (pap test recente, donne fuori fascia di screening, invito non recapitato).

Inoltre, viene riportato il numero di Pap test risultati positivi, il numero di lesioni (di qualsiasi grado) individuate tramite approfondimenti specialistici e le raccomandazioni riguardo il follow up delle stesse, ovvero se è stato disposto o meno un trattamento immediato.

Queste indagini vengono stilate e inviate annualmente al Gruppo Italiano di Screening del Cervicocarcinoma (GISCI).

Per la seguente tesi sono state analizzate le *survey* relative agli anni 2019, 2020 e 2021.

Tutti i dati riportati nella presente tesi sono stati raccolti ed elaborati attraverso il software Microsoft Excel.

4. RISULTATI.

4.1 Analisi della popolazione in studio.

Per il presente studio è stato analizzato un campione di 642 donne appartenenti a tre diversi progetti, suddivise dunque in tre campioni: il primo campione consiste in 150 donne partecipanti allo studio Extended VALHUDES, il secondo campione in 100 donne reclutate nello studio European VALHUDES, e il terzo è composto da 392 donne del progetto della LILT.

Per quanto riguarda il primo campione, le donne partecipanti hanno un'età compresa tra il 25 e i 64 anni, con una mediana di 44 (IQR 34-51).

Per quanto riguarda il grado di istruzione, l'1,3% (2/150) delle donne ha dichiarato di essere in possesso della licenza elementare; il 28% (42/150) di essere in possesso della licenza media, il 40,6% (61/150) di essere in possesso della licenza superiore e, infine, il 30% (45/150) ha dichiarato di aver conseguito la laurea.

Il 36% (54/150) delle pazienti ha dichiarato di aver effettuato la vaccinazione anti-HPV, mentre il restante 64% (96/150) ha dichiarato di non averla eseguita.

Il 46% delle pazienti afferma di essere negativa al virus dell'HIV; mentre il 54% (81/150) ha dichiarato di non aver mai eseguito il test.

L'attitudine al fumo è stata rilevata nel 26% (39/150) delle donne; inoltre, il 12% (8/150) ha dichiarato di essere affetta da una patologia immunosoppressiva.

Per quanto riguarda il secondo campione, le donne reclutate hanno un'età compresa tra il 25 e i 64 anni, con una mediana di 45 (IQR 32-51).

Dai dati anamnestici raccolti, il 29% delle pazienti risulta avere l'attitudine al fumo.

Per il campione di 392 pazienti sono state raccolte delle variabili demografiche riportate in Tabella 2. Il campione presenta un'età mediana di 42 (IQR 33-53).

Lo 0,8% (3/392) dichiara di essere in possesso della licenza elementare, il 19% (74/392) della licenza media, il 37,7% (147/392) della licenza superiore e il 42,6% (166/392) della laurea.

Il 30,8% delle donne ha dichiarato di essere single (115/392); l'1,3% (5/392) vedova, il 61,1% (228/392) sposata e il 6,7% (25/392) divorziata.

L'attitudine al fumo è stata osservata nel 29,2% delle donne (85/392); il 28,4% (110/392) ha dichiarato di essere in menopausa.

È stato inoltre calcolato l'indice di massa corporea (BMI), con una mediana di 22,6 (IQR 20,3-25,7), e il numero di gravidanze, che registra una mediana di 1 (IQR 0-2).

Il 95,4% (310/392) dichiara di utilizzare contraccettivi; per quanto riguarda l'utilizzo del preservativo, il 22,1% (78/392) ha dichiarato di non averlo mai utilizzato, il 47,3% (167/392) di averlo utilizzato solo in passato, il 14,2% (50/392) di utilizzarlo solo con partner occasionali, mentre il 16,4% (58/392) ha dichiarato di utilizzarlo sempre.

Infine, l'11,6% (44/392) dichiara di avere una storia di infezioni sessualmente trasmesse (IST).

Tabella 2. Analisi descrittiva della coorte.

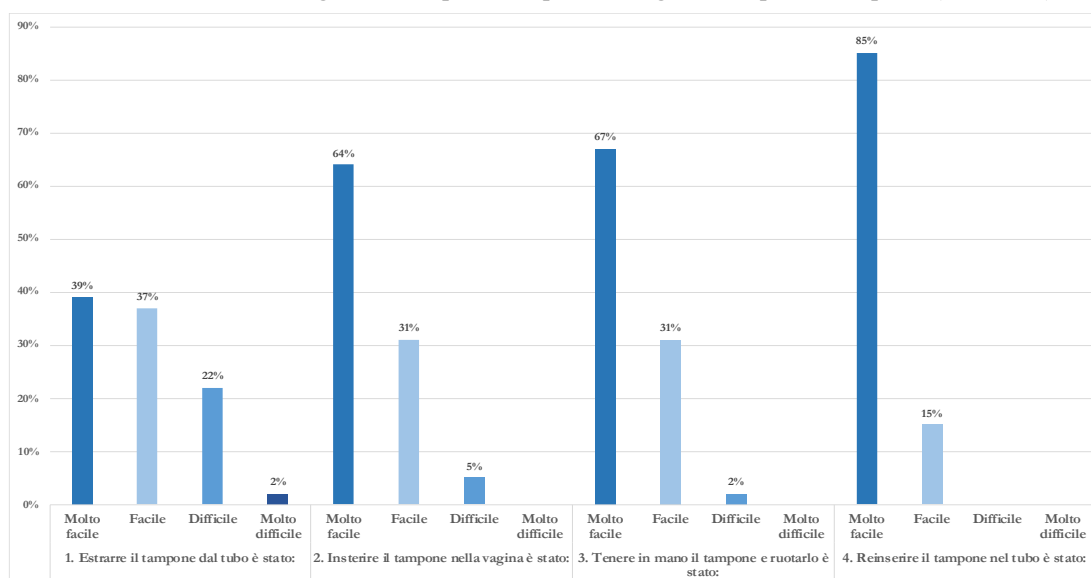
Caratteristiche demografiche		Coorte (n=392)
Mediana (IQR) età, anni		42 (33-53)
Livello di educazione, n (%)	Elementare	3 (0.8)
	Media	74 (19.0)
	Superiore	147 (37.7)
	Laurea	166 (42.6)
Stato civile, n (%)	Single	115 (30.8)
	Vedova	5 (1.3)
	Sposata	228 (61.1)
	Divorziata	25 (6.7)
Attitudine al fumo, n (%)		85 (29.2)
BMI, Mediana (IQR)		22.6 (20.3-25.7)
Menopausa, n (%)		110 (28.4)
N° di gravidanze, Mediana (IQR)		1 (0-2)
Uso di contraccettivi, n (%)		310 (95.4)
Uso di preservativo, n (%)	Mai	78 (22.1)
	Solo in passato	167 (47.3)
	Solo con partner occasionali	50 (14.2)
	Sempre	58 (16.4)
Storia di STI, n (%)		44 (11.6)

4.2 Analisi dei questionari di gradimento relativi all'utilizzo dell'autoprelievo vaginale col dispositivo FLOQSwab®.

L'accettabilità del dispositivo di autoprelievo proposto è stata misurata attraverso la somministrazione di un questionario di gradimento, composto da nove domande, riguardanti la facilità della procedura di estrazione e reinserimento del tampone del tubo, facilità di inserimento del tampone in vagina, eventuale dolore o fastidio durante il prelievo, la chiarezza delle istruzioni fornite e la preferenza di tale metodica confrontata al prelievo standard effettuato dal personale sanitario. Le opzioni di risposta andavano dal "Molto facile" al "Molto difficile" per quattro domande, mentre per cinque domande le opzioni erano "Sì" / "No".

Nel primo campione, composto da 150 donne, il 39% delle utenti (59/150) ha giudicato "Molto facile" estrarre il tampone dal tubo, seguito da un 37% (56/150) che lo ha dichiarato "Facile" e un 22% (34/150) "Difficile"; solo il 2% (1/150) lo ha ritenuto "Molto difficile". Per il 64% delle pazienti (96/150), inserire il tampone nella vagina è stato "Molto facile", seguito da un 33% (47/150) che lo ritiene "Facile", e un 5% (7/150) "Difficile"; nessuna delle pazienti lo ha ritenuto "Molto difficile". Tenere in mano il tampone e ruotarlo è stato "Molto facile" per il 67% (100/150) delle donne, "Facile" per il 31% (47/150), e "Difficile" per il 2% (3/150); nessuna lo ha giudicato "Molto difficile". Reinserire il tampone nel tubo al termine dell'autoprelievo è stato "Molto facile" per l'85% (128/150) delle utenti e "Facile" per il 15% (22/150).

Grafico 1. Questionario di gradimento per l'autoprelievo vaginale nel primo campione (150 donne).



Il 95% (142/150) delle pazienti non ha provato dolore all'inserimento del tampone in vagina; solo il 5% (8/150) ha sperimentato una sensazione di dolore e/o fastidio.

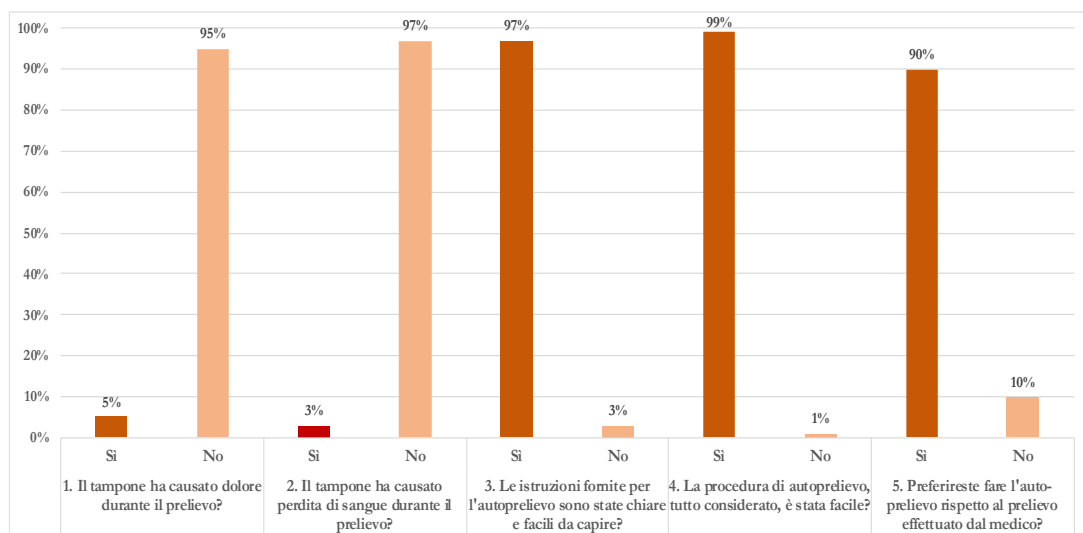
Nel 97% (146/150) dei casi non c'è stata perdita di sangue durante il prelievo, cosa che si è verificata solo per il 3% (4/150) delle pazienti.

Per il 97% (146/150) delle utenti, le istruzioni fornite sono state semplici e chiare; solo il 3% (4/150) le istruzioni non erano sufficienti. Tra i commenti e i suggerimenti rilevati, le donne hanno dichiarato di preferire delle istruzioni più complete e più intuitive, specialmente su come debba essere aperto il tampone e come debba essere impugnato.

Per la quasi totalità del campione, il 99% (149/150), la procedura è stata semplice; il 90% (135/150) delle donne preferirebbe fare l'autoprelievo piuttosto che il prelievo effettuato dal personale sanitario, che preferisce quest'ultimo per il 10% (15/150).

Le utenti che preferiscono il prelievo tradizionale ritengono di avere più fiducia nel medico; ad ogni modo, se le due metodiche si dimostrassero sovrapponibili e quella dell'autoprelievo si dimostrasse efficace, preferirebbero effettuare l'autoprelievo.

Grafico 2. Questionario di gradimento per l'autoprelievo vaginale nel primo campione (150 donne).



Nel secondo campione preso in considerazione, composto da 100 donne, l'accettabilità dell'autoprelievo vaginale è stata valutata attraverso un questionario di gradimento composto da nove domande, con opzioni di risposta che andavano dall' "Estremamente d'accordo" al "Per niente d'accordo".

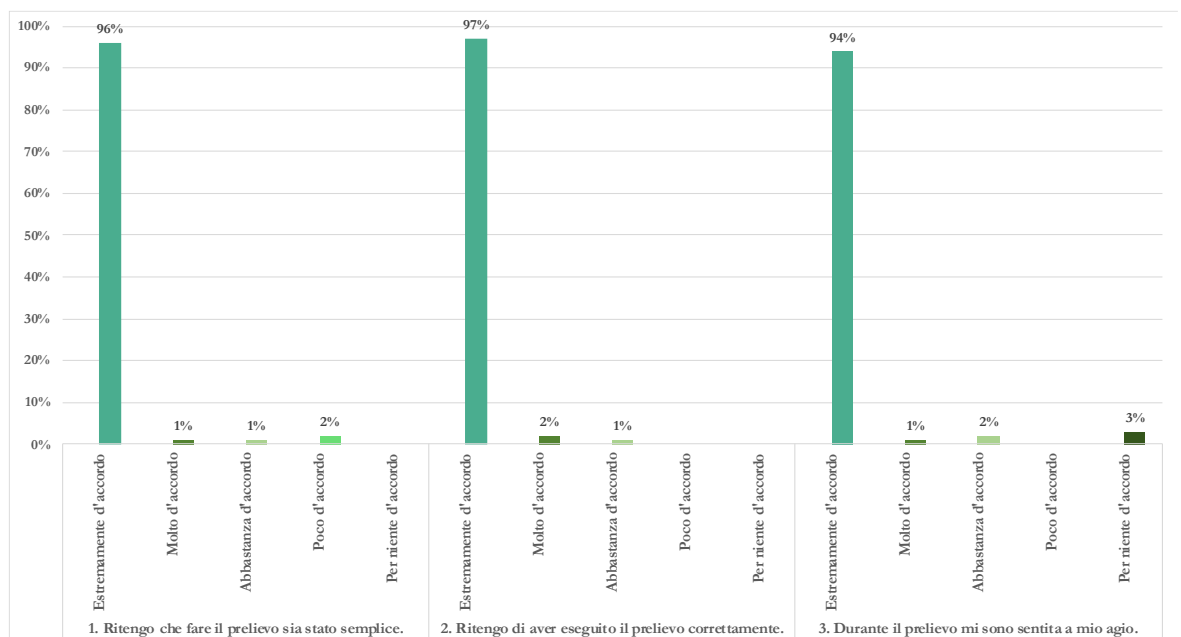
Alle donne è stato chiesto di valutare il grado di accordo con le affermazioni proposte, assegnando un punteggio massimo di 5 (Estremamente d'accordo) fino ad un minimo di 0 (Per niente d'accordo).

Il 96% (96/100) delle pazienti si è ritenuto "Estremamente d'accordo" nel giudicare semplice la procedura di autoprelievo proposta. L'1% (1/100) si è dimostrato, rispettivamente, "Molto d'accordo" e "Abbastanza d'accordo", mentre il 2% (2/100) si è ritenuto "Poco d'accordo".

Il 97% (97/100) delle pazienti ritiene di aver eseguito il prelievo correttamente, dimostrandosi "Estremamente d'accordo" con l'affermazione; il 2% (2/100) si ritiene "Molto d'accordo", e l'1% (1/100) "Abbastanza d'accordo".

Il 94% (94/100) delle utenti si ritiene "Estremamente d'accordo" affermando di essersi sentita a proprio agio durante la procedura di auto-campionamento; il 2% (2/100) si ritiene "Molto d'accordo", e l'1% (1/100) "Abbastanza d'accordo".

Grafico 3. Questionario di gradimento per l'autoprelievo vaginale nel secondo campione (100 donne).

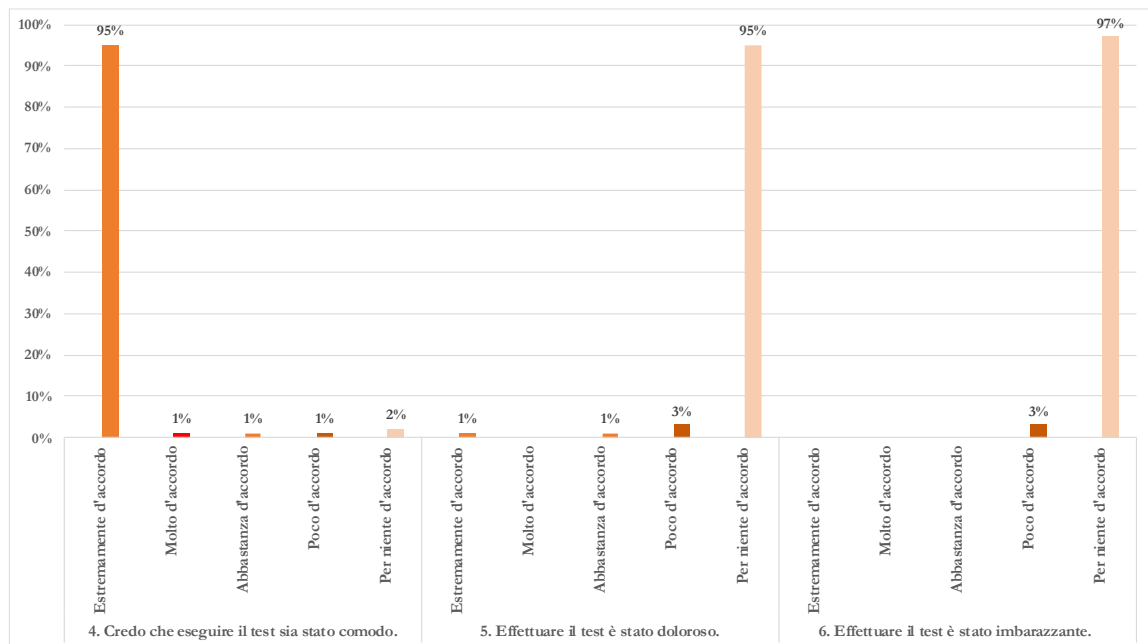


Il 97% (97/100) delle pazienti ha affermato di essere “Estremamente d’accordo” giudicando comodo il test eseguito; l’1% (1/100), rispettivamente, si è ritenuto “Molto d’accordo”, “Abbastanza d’accordo” e “Poco d’accordo”, mentre il 2% (2/100) si è dimostrato “Per niente d’accordo”.

Il 95% (95/100) delle pazienti ha dichiarato di essere “Per niente d’accordo” nel sostenere che effettuare il test sia stato doloroso; il 3% (3/100) si è dichiarato “Poco d’accordo”, l’1% (1/100), rispettivamente, “Abbastanza d’accordo” e “Estremamente d’accordo”.

Per il 97% (97/100) delle donne effettuare l’autoprelievo non è stato imbarazzante, dimostrandosi “Per niente d’accordo” e, per il 3% (3/100), “Poco d’accordo” all’affermazione “effettuare il test è stato imbarazzante”.

Grafico 4. Questionario di gradimento per l’autoprelievo vaginale nel secondo campione (100 donne).



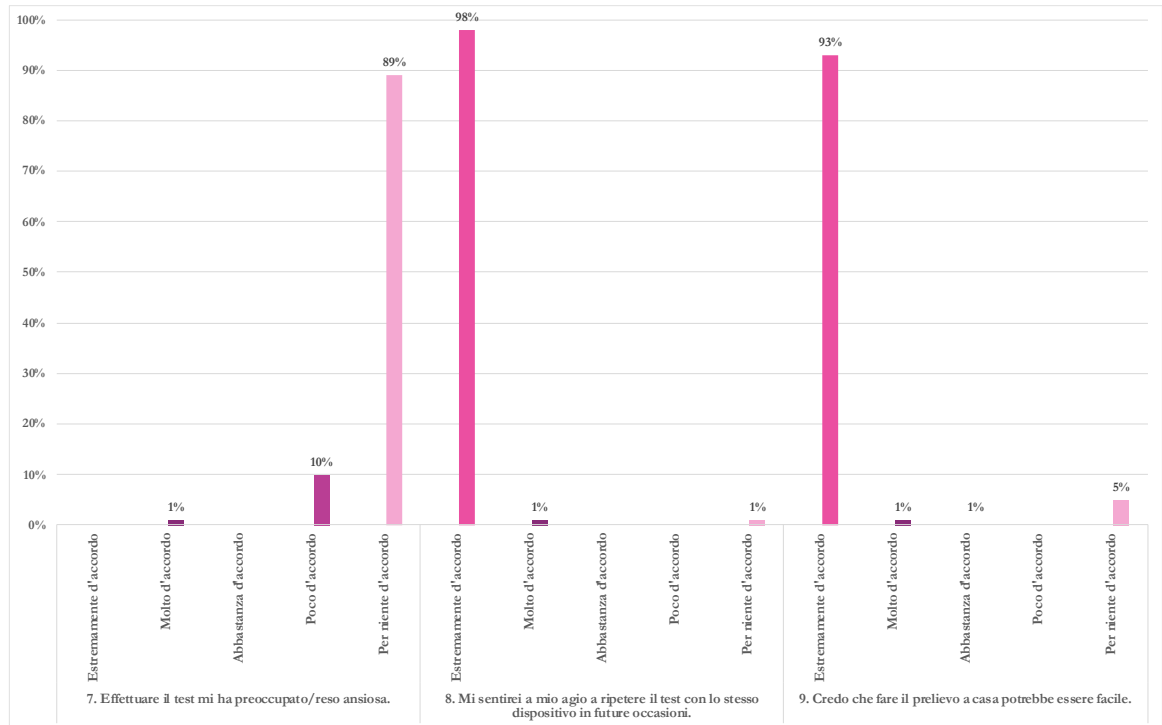
L’89% (89/100) delle pazienti si è dimostrata “Per niente d’accordo” con l’affermazione “effettuare il test mi ha preoccupato/reso ansiosa; il 10% (10/100) è stato “Poco d’accordo”, e solo l’1% (1/100) è stato “Molto d’accordo”.

Il 98% (98/100) si dichiara “Estremamente d’accordo” nell’essere a suo agio dovendo ripetere questo prelievo nella propria casa; solo l’1% si dichiara, rispettivamente, “Poco d’accordo” e “Per niente d’accordo”.

Infine, il 93% (93/100) ha affermato di essere “Estremamente d’accordo” nel ritenere che effettuare l’auto-campionamento a casa possa essere facile; l’1% (1/100) si trova “Molto

d'accordo" e "Abbastanza d'accordo", mentre il 5% (5/100) dichiara di essere "Per niente d'accordo".

Grafico 5. Questionario di gradimento per l'autoprelievo vaginale nel secondo campione (100 donne).



Per quanto riguarda il terzo ed ultimo campione, composto da 392 donne, il grado di accettabilità del dispositivo di autoprelievo è stato indagato attraverso un questionario di gradimento composto da 9 domande, identico a quello sottoposto al primo campione.

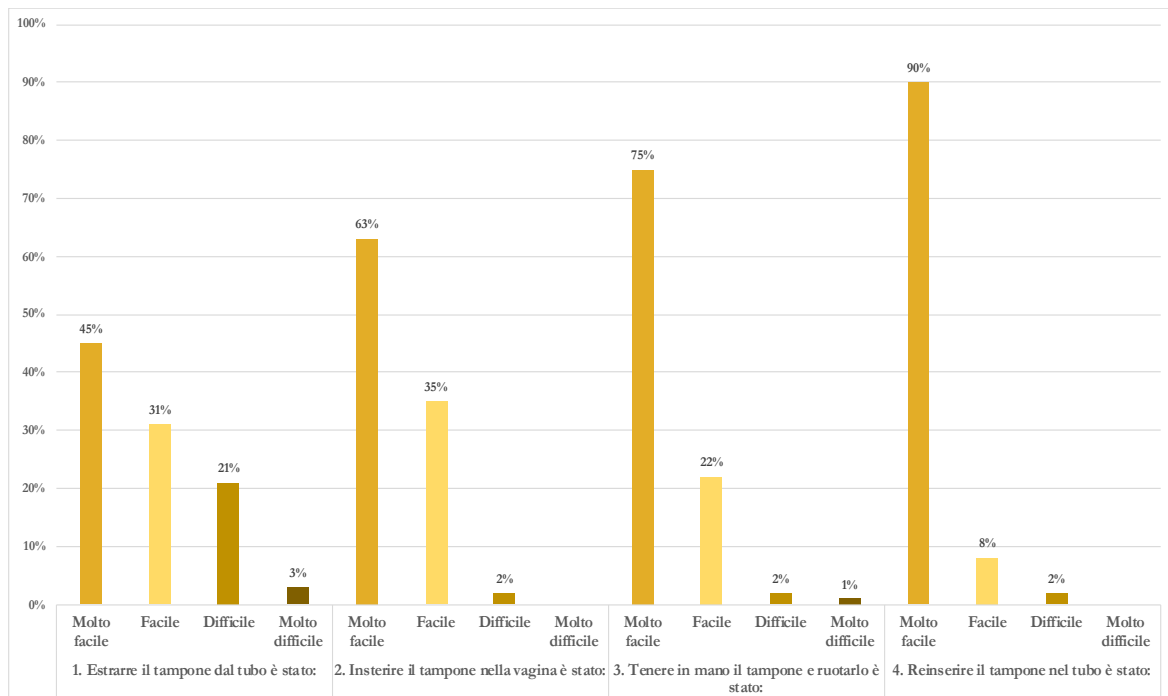
Per il 45% delle pazienti (176/392) estrarre il tampone dal tubo è stato “Molto facile”; il 31% (123/392) lo ha ritenuto “Facile” e il 21% (81/392) “Difficile”; per il 3% (12/392), è stato “Molto difficile”.

Il 63% delle pazienti (247/392), ha affermato che inserire il tampone nella vagina è stato “Molto facile”, mentre per il 35% (137/392) lo ha ritenuto “Facile”; il 2% (8/392) lo ha considerato “Difficile”, e nessuna delle pazienti lo ha giudicato “Molto difficile”.

Tenere in mano il tampone e ruotarlo è stato giudicato “Molto facile” per il 75% (263/392) delle pazienti, “Facile” per il 22% (86/392), e “Difficile” per il 2% (9/392); nessuna lo ha giudicato “Molto difficile”.

Per il 90% (353/392) delle donne, reinserire il tampone nel tubo al termine dell’autoprelievo è stato “Molto facile”; per l’8% (31/392) è stato “Facile”, e per il 2% (8/392) “Difficile”.

Grafico 6. Questionario di gradimento per l’autoprelievo vaginale nel terzo campione (392 donne).



Il 98% (384/392) delle pazienti ha affermato che il prelievo non è stato doloroso, cosa che ha sostenuto solo il 2% (8/392) delle donne, il quale ha sperimentato una sensazione di dolore e/o fastidio.

Il 96% (375/392) delle donne ha affermato che il prelievo non ha causato una perdita di sangue, che si è verificata solo nel il 4% (17/392) dei casi.

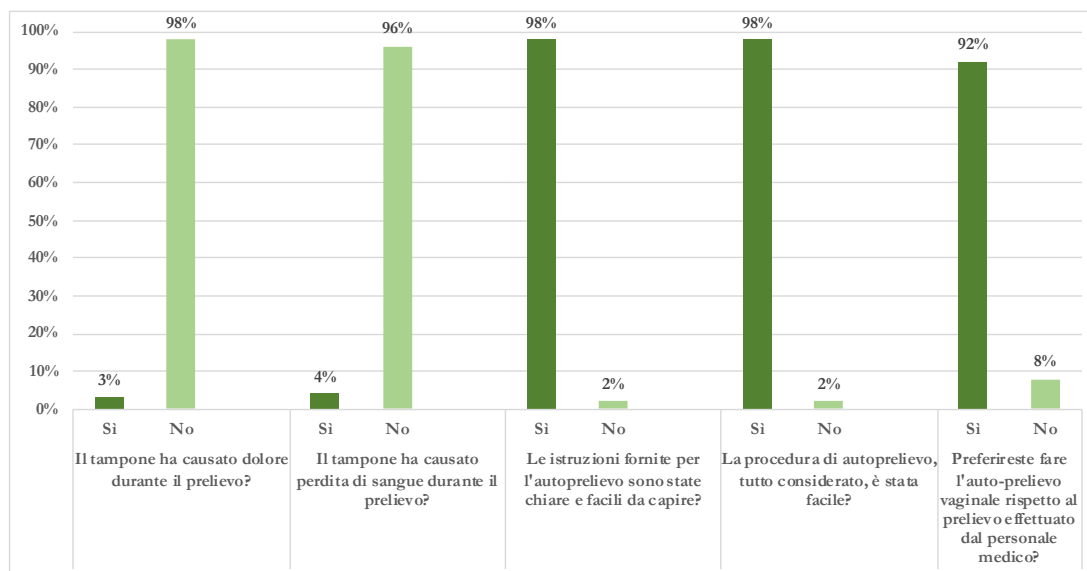
Le istruzioni fornite sono state giudicate chiare e facili da capire dal 98% (384/392) delle donne, mentre il 2% (8/392) delle pazienti avrebbero voluto ricevere istruzioni più chiare. Nello specifico, le donne hanno dichiarato di preferire istruzioni più complete su come aprire correttamente il tampone.

Infine, la procedura è stata giudicata semplice dal 98% (383/392) delle donne.

Il 92% (360/392) delle donne ha dichiarato di preferire l'autoprelievo piuttosto che il prelievo tradizionale; quest'ultimo, rimane la preferenza per l'8% (32/392) delle donne.

Le utenti che preferiscono il prelievo tradizionale ritengono pertanto di avere più fiducia nel medico; ad ogni modo, se le due metodiche si dimostrano sovrapponibili e quella dell'autoprelievo si dimostrasse efficace, preferirebbero effettuare l'autoprelievo.

Grafico 7. Questionario di gradimento per l'autoprelievo vaginale nel terzo campione (392 donne).



4.3 Analisi dei dati dello screening del cervicocarcinoma della provincia di Sassari nel periodo pre, durante e post-pandemia da COVID-19.

Per comprendere i trend di adesione allo screening del cervicocarcinoma nel periodo precedente, durante e successivo alla pandemia da COVID-19, sono stati analizzati i dati relativi alle *survey* compilate dal Centro Screening di Rizzeddu, ASL Sassari, inviate al Gruppo Italiano di Screening del Cervicocarcinoma Italiano (GISCi) negli anni 2019, 2020 e 2021. I dati si riferiscono alla provincia di Sassari.

La tabella 3 individua la popolazione in fascia d'età bersaglio e la popolazione bersaglio annua, residente in provincia di Sassari.

Per popolazione bersaglio si intende l'intera popolazione femminile delle fasce di età incluse nel programma di screening, residenti nell'area coperta dal programma stesso a regime.

Per l'anno 2019, è stata individuata una popolazione bersaglio di 93417 donne; per il 2020, le donne individuate sono state 93142, mentre per il 2021 le donne sono state 92432.

La popolazione bersaglio annua indica la popolazione che verrà contattata nell'anno di attività specificato. Per il 2019, la popolazione bersaglio annua è stata di 31139 donne; per il 2020, è stata pari a 31047 donne, e per il 2021 è stata di 30811 donne.

Tabella 3. Popolazione residente in fascia d'età bersaglio e popolazione bersaglio annua per gli anni 2019, 2020 e 2021, Centro Screening, ASL Sassari.

Fascia di età	Popolazione residente in fascia d'età bersaglio			Popolazione bersaglio annua		
	2019	2020	2021	2019	2020	2021
25-29	8105	7797	7679	2702	2599	2560
30-34	9000	8977	8781	3000	2992	2927
35-39	9949	9860	9682	3316	3287	3227
40-44	12260	11776	11263	4087	3925	3754
45-49	13920	14059	13820	4640	4686	4607
50-54	14243	14108	14026	4748	4703	4675
55-59	13789	14121	14424	4596	4707	4808
60-64	12151	12444	12757	4050	4148	4253
Totale	93417	93142	92432	31139	31047	30811

La tabella 4 mostra le donne invitate nel 2019, precisamente dal 1° gennaio 2019 al 31 dicembre 2019 divise per fascia d'età.

Il totale delle donne invitate per fascia d'età di screening è uguale a 6029.

Le donne invitate inesitate, ovvero le donne di cui tutte le lettere di invito non sono state consegnate, sono state 101.

Le donne aderenti sono state 3063; in questo numero sono comprese tutte le donne che hanno effettuato un Pap test dopo l'invito, entro il 30 aprile 2020.

Le donne escluse sono state 91; sono donne che hanno comunicato di non aver aderito perché avevano eseguito un Pap test negli ultimi due anni.

La percentuale di adesione nel 2019 è stata del 50,7%.

Tabella 4. Numero di donne invitate, invitate inesitate, aderenti ed escluse dal Centro Screening, ASL Sassari nel 2019.

Fascia di età	Invitate (n=)	Donne invitate inesitate (n=)	Aderenti (n=)	Escluse dopo invito per test recente (n=)
25-29	175	1	108	1
30-34	441	8	227	6
35-39	526	6	255	10
40-44	620	10	293	6
45-49	909	13	438	12
50-54	2081	25	1020	38
55-59	720	27	374	8
60-64	557	11	340	10
<i>Totale</i>	6029	101	3063	91

Nel 2020, il numero degli inviti spediti dal Programma di Screening del cervicocarcinoma della provincia di Sassari è stato pari a 12258. Il periodo considerato va dal 1° gennaio 2020 al 31 dicembre 2020.

L'adesione delle donne invitate è stata pari a 3785 donne; questo dato fa riferimento alle donne che hanno effettuato un Pap test entro il 30 aprile 2021.

L'adesione è stata, quindi, pari al 30,8%.

Le donne inesitate sono state 210, quelle escluse per aver effettuato un Pap test recente sono state 147.

Tabella 5. Numero di donne invitate, invitate inesitate, aderenti ed escluse dal Centro Screening, ASL Sassari nel 2020.

Fascia di età	Invitate (n=)	Donne invitate inesitate (n=)	Aderenti (n=)	Escluse dopo invito per test recente (n=)
25-29	1472	73	273	13
30-34	839	2	290	1
35-39	1040	7	310	8
40-44	1190	13	322	11
45-49	2243	15	804	44
50-54	3461	69	912	44
55-59	1109	23	455	14
60-64	904	8	419	12
Totale	12258	210	3785	147

Nel 2021, le donne invitate sono state 13427, con un'adesione di 5028 donne (donne che hanno effettuato un Pap test entro il 30 aprile 2022).

La percentuale di adesione è stata del 37,4%.

Le donne invitate inesitate sono state 1223, quelle escluse per aver effettuato un Pap test recente, 41.

Tabella 6. Numero di donne invitate, invitate inesitate, aderenti ed escluse dal Centro Screening, ASL Sassari nel 2021.

Fascia di età	Invitate (n=)	Donne invitate inesitate (n=)	Aderenti (n=)	Escluse dopo invito per test recente (n=)
25-29	2230	152	529	1
30-34	1010	156	398	5
35-39	799	153	461	2
40-44	964	153	512	3
45-49	1583	152	708	1
50-54	2604	153	859	4
55-59	2082	152	867	11
60-64	2155	152	694	14
Totale 25-64	13427	1223	5028	41

Dalle survey GiSCI è stato possibile estrapolare i dati delle lesioni istologiche e i tipi di trattamento applicati, di tipo diagnostico/terapeutico o di mantenimento, per gli anni 2019, 2020 e 2021, delle pazienti che si sono sottoposte ad accertamenti di II livello, dopo una positività al Pap test, nell'Unità di Colposcopia dei Consultori Familiari di Rizzeddu, ASL Sassari, centro di riferimento per le pazienti che partecipano al programma di screening del cervicocarcinoma offerto dal Centro Screening della provincia di Sassari. Nel 2019 sono state rilevate 21 CIN1, per cui non è stato raccomandato il trattamento, ed è quindi stato disposto il follow up.

Per quanto riguarda le lesioni di tipo CIN2, sono state rilevate 4 lesioni; 3 sono state subito trattate per escissione, mentre per una è stato raccomandato il follow up, ma non il trattamento.

Inoltre, sono state rilevate 3 lesioni CIN3, di cui 2 sono state trattate – sempre per escissione – mentre per una è stato disposto il trattamento a circa 3 mesi.

Il totale delle lesioni per cui è stato subito raccomandato il trattamento, nel 2019, è stato di 5; quelle per cui vi è stata la raccomandazione di non trattamento sono state 22, mentre per una è stato disposto il trattamento tra 3 mesi o più, per un totale di 28 lesioni individuate.

Nel 2020 sono state individuate 21 lesioni CIN1, una lesione CIN2 e una CIN3, per le quali non è stato raccomandato il trattamento.

Sono state rilevate 8 lesioni CIN2 di cui per 5 di queste è stato invece disposto il trattamento escissionale immediato; per 2 è stato disposto tra un massimo di 3 mesi, mentre per una la raccomandazione è stata di non trattamento.

Le lesioni CIN3 rilevate sono state 6; di 4 è stato disposto il trattamento immediato, per una è stato raccomandato il trattamento tra 3 mesi o più, mentre per una non è stato raccomandato il trattamento.

Inoltre, nel 2020 è stato diagnosticato un carcinoma invasivo, per cui è stato disposto un trattamento immediato.

Il totale delle lesioni per cui è stato disposto un trattamento immediato, nel 2020, è stato di 10; quelle per cui la raccomandazione era di “non trattamento” sono state 23.

Le lesioni non trattate, ma per cui è stato disposto un trattamento tra un massimo tre mesi sono state 2, mentre quelle per cui è stato disposto il trattamento tra 3 mesi o più, una, per un totale di 36 lesioni individuate.

Nel 2021, sono state rilevate 40 lesioni CIN1, per le quali la raccomandazione è stata di “non trattamento”.

Le lesioni CIN2 rilevate sono state 15; per 12 di queste è stato predisposto il trattamento escissionale immediato, per una è stato raccomandato il trattamento a 3 mesi o più, mentre per 2 non è stato raccomandato il trattamento.

Le lesioni CIN3 diagnosticate sono state 12; di queste, 10 sono state trattate subito per escissione, per una è stato raccomandato il trattamento a distanza di 3 mesi o più, e per una non è stato raccomandato il trattamento.

Il totale delle lesioni per cui la raccomandazione è stata di trattamento immediato è stato 22; quelle per cui non è stato raccomandato il trattamento, 43, mentre per 2 è stato disposto il trattamento tra 3 mesi o più, per un totale di 68 lesioni rilevate nel 2021.

Tabella 7. Lesioni istologiche rilevate e tipi di trattamento effettuati per il 2019, 2020 e 2021, Unità di Colposcopia Consultori Familiari di Rizzeddu, ASL Sassari.

Tipo di trattamento	CIN1			CIN2			CIN3			Ca Invasivo			Totale		
	2019	2020	2021	2019	2020	2021	2019	2020	2021	2019	2020	2021	2019	2020	2021
Escissione con strumenti a radiofrequenze (ansa, ago, conizzazione)	-	-	-	3	5	12	2	4	10	-	1	-	5	10	22
Non Trattata – raccomandazione non trattamento	21	21	40	1	1	2	-	1	1	-	-	-	22	23	43
Non Trattata – raccomandazione a trattare da <=3 mesi	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-
Non Trattata – raccomandazione a trattare da >=3 mesi	-	-	-	-	-	1	1	1	1	-	-	-	1	1	2
Totale	21	21	40	4	8	15	3	6	12	0	1	0	28	36	68

5. DISCUSSIONE.

Il cancro del collo dell'utero è uno dei tumori maligni che più frequentemente colpiscono le donne, causato da una persistente infezione da HPV ad alto rischio. Nei paesi in via di sviluppo rappresenta ancora la prima causa di morte per cancro, dove la percentuale di decessi si attesta intorno all'85% [80].

La maggior parte dei casi di cancro cervicale si verificano in donne che non sono mai state sottoposte a screening, o non partecipano allo screening di routine. Tuttavia, dati recenti rivelano un aumento di casi di cervicocarcinoma, anche in paesi con programmi di screening ben organizzati [71, 74]. Tali dati possono essere ragionevolmente spiegati da tre motivi: in primo luogo, la prevalenza dell'esposizione al principale fattore eziologico (l'infezione da HPV ad alto rischio) è aumentata nel tempo; in secondo luogo, alcuni gruppi della popolazione bersaglio non partecipano allo screening e, terzo, una percentuale di donne che si sottopone allo screening mostra Pap test falsi negativi [71]. Dal momento che lo screening con l'HPV come test primario è più efficace di quello effettuato col Pap test, un altro vantaggio è rappresentato dal fatto che può essere fatto su campioni vaginali raccolti dalla paziente [52, 54, 55, 56].

L'autoprelievo potrebbe essere una strategia aggiuntiva per raggiungere le donne che non si sottopongono a screening, specialmente nei paesi a basso e medio reddito. Attualmente, l'utilizzo di questa metodica è ancora limitato: solo 17 Paesi raccomandano l'uso dell'autoprelievo [70, 80]. L'autoprelievo è una strategia promettente, che consente di superare le molteplici barriere allo screening del cancro cervicale in contesti con scarse risorse, considerando anche l'aumento di donne che non si sottopongono allo screening o vi si sottopongono in maniera irregolare, in Paesi con programmi di screening consolidati [64, 65, 73].

L'approccio garantito da questa metodica può essere uno strumento chiave per migliorare l'accesso allo screening e garantirne l'aumento, soprattutto nei Paesi in via di sviluppo, ed è ora considerato dall'OMS un pilastro per raggiungere l'obiettivo di eliminazione del cervicocarcinoma come problema di sanità pubblica; infatti, nel documento "WHO Guideline on self-care interventions for health and well-being" (2022), viene riportato che "l'autoprelievo per HPV dovrebbe essere reso disponibile come approccio aggiuntivo al campionamento nei servizi di screening del cancro cervicale per individui di età compresa tra 30 e 60 anni" [5].

Dai questionari di gradimento analizzati nei tre campioni oggetto di studio, è emersa un'ottima accettabilità della metodica dell'autoprelievo. Nonostante al primo e al terzo campione sia stato sottoposto lo stesso questionario, i dati sono stati analizzati separatamente per indagare le preferenze in due setting differenti: il primo campione, infatti, è composto da donne con una storia di displasia cervicale recente (ultimi 6 mesi), inviate pertanto ad accertamenti di II livello, così come il secondo campione, che presentava caratteristiche da indagare necessariamente con approfondimenti specialistici (positività al Pap test, all'HPV-DNA test, sanguinamenti cervicali ecc.). Il terzo campione, ottenuto da una popolazione bersaglio più ampia, presenta caratteristiche variegate: la maggior parte delle donne reclutate ha dichiarato di non aver eseguito un Pap test recentemente; pertanto, non vi era indicazione ad effettuare ulteriori esami.

La maggior parte delle donne ha giudicato semplice la procedura, manifestando la preferenza ad eseguire l'autoprelievo rispetto al prelievo eseguito dal personale sanitario. La reticenza delle donne nel sostituire il prelievo classico con l'autoprelievo nasce dal timore di effettuare male il campionamento, che si traduce nella paura di non ricevere in futuro un'assistenza sanitaria adeguata a causa di una sottostima del quadro clinico; una preoccupazione ricorrente riscontrata in studi simili, dove le donne hanno affermato di essere preoccupate principalmente per l'esecuzione corretta della procedura [93, 94].

Le pazienti hanno inoltre affermato che, qualora si dimostrasse la validità e l'attendibilità di questo tipo di prelievo, preferirebbero effettuare quest'ultimo.

Una metanalisi, che ha analizzato 16 studi randomizzati controllati, ha osservato che le donne a cui era stato proposto di raccogliere un campione tramite autoprelievo sono state più numerose rispetto alle donne invitate ad effettuare un Pap test; infatti, nelle donne che hanno ricevuto un kit direttamente a casa, la partecipazione è stata significativamente maggiore [95].

L'auto-campionamento permette di superare alcune barriere che tuttora allontanano le pazienti dallo screening: sensazione di imbarazzo, vergogna, precedenti esperienze negative riscontrate, dolore e/o fastidio riportato durante il prelievo, motivi religiosi [65]. Numerosi studi riportano un'elevata accettabilità dell'autoprelievo, legata al costo (gratuito in questi studi), la convenienza, in quanto il prelievo era effettuato a casa, al comfort, giudicato maggiore rispetto al Pap test, e alla maggiore privacy garantita [93, 96, 97].

L'analisi dei questionari di gradimento effettuata rivela che le donne si sono sentite a proprio agio durante il prelievo, liberandosi della sensazione di imbarazzo; hanno trovato il prelievo indolore e per niente fastidioso, cosa che si è verificata solo in una piccola quota di donne (2-5%). Inoltre, solo una piccola percentuale di donne ha riscontrato perdita di sangue durante il prelievo (3-4%). Le pazienti hanno trovato semplici e chiare le istruzioni fornite, con qualche eccezione che vorrebbe ricevere informazioni più dettagliate. Nel complesso, si è registrato un buon grado di soddisfazione, tanto che molte donne ripeterebbero questo tipo di prelievo nella propria abitazione, qualora fosse possibile adottarlo come metodica di screening.

Nella maggior parte degli studi riportati, l'accettabilità dall'autoprelievo vaginale è stata elevata: le donne che hanno partecipato hanno riferito meno imbarazzo, dolore, ansia, o discomfort. Un'indagine effettuata su un campione statunitense di 418 donne lesbiche e bisessuali di età compresa tra i 21 e i 26 anni (circa il 70% delle quali era stato sottoposto a un Pap test negli ultimi 3 anni) ha rilevato che più della metà delle donne era disposta a utilizzare l'autoprelievo, soprattutto quelle preoccupate dall'idea di avere un'infezione da HPV [98].

Il vantaggio della ricerca dell'HPV sui dispositivi di autoprelievo vaginale risiede nella sua capacità di rilevare lesioni di alto grado e il cancro in uno stadio precoce, dalla sua accettabilità nella popolazione bersaglio e dalla volontà delle donne di dare seguito ai risultati positivi dei test sottoponendosi ad accertamenti [71].

Appare importante indagarne i vantaggi con ulteriori studi, per valutare la conformità dei risultati dei test positivi eseguiti tramite autoprelievo con un mirato follow-up, così come il costo del kit di auto-campionamento rispetto allo screening convenzionale [65].

Infatti, i fattori economici e le diverse priorità sanitarie possono limitare l'attuazione dello screening basato sull'HPV-DNA test. Il costo dei test HPV è percepito come una barriera significativa per lo screening con HPV come test primario, ma gli studi presenti in letteratura hanno già dimostrato i suoi vantaggi [71, 72, 99]. Infatti, tale approccio si è dimostrato fortemente conveniente, in quanto permette di superare i vincoli affrontati da molti Paesi a basso e medio reddito, poiché solo le donne con test positivo richiedono esami di approfondimento, riducendo l'utilizzo di risorse e le visite specialistiche [82, 93].

Un altro vantaggio dei dispositivi di autoprelievo è che non richiedono una conservazione particolare dopo la raccolta, rimanendo stabili a temperatura ambiente, riducendo al minimo la logistica necessaria per il trasporto [100].

Altri studi hanno sottolineato i vantaggi dell'attuazione di questa strategia per le donne delle comunità rurali o delle aree medicalmente svantaggiate, dove i medici e il personale qualificato disponibile per effettuare test di screening regolari sono spesso carenti, affermando che l'autoprelievo può essere impiegato come parte integrante dell'assistenza sanitaria primaria nello screening del cancro al collo dell'utero [101, 102]. Questi studi suggeriscono come il Pap test possa diventare un test di triage nelle donne con HPV-DNA test positivo, impiegando l'autoprelievo come metodologia di screening primario.

Nonostante i numerosi benefici citati, l'implementazione dell'autoprelievo vaginale presenta numerose sfide, tra cui la formazione degli operatori sanitari che devono spiegare adeguatamente la procedura alle donne partecipanti, il trasporto dei campioni raccolti, le differenti tecniche di laboratorio impiegate nell'analisi dei campioni cervicali e vaginali e, infine, personale sanitario formato che garantisca un adeguato un follow-up delle pazienti positive [70, 103].

In uno studio randomizzato controllato condotto nei Paesi Bassi è stato proposto l'utilizzo dell'autoprelievo a 26409 donne non sottoposte a screening. Le donne, che hanno ricevuto il dispositivo a casa, hanno successivamente aderito al follow up effettuando un Pap test, nei casi in cui l'HPV-DNA test sull'autoprelievo era risultato positivo, con una percentuale di adesione dell'89,1%. Inoltre, il 95,8% delle donne con Pap test alterato ha poi eseguito accertamenti specialistici, sottoponendosi alla colposcopia [104].

Nello studio di Wong e collaboratori, è stato descritto come nella gestione delle donne con HIV, ad aumentato rischio di sviluppare cancro cervicale, a causa della scarsità di dati sull'utilizzo dell'autoprelievo, si potrebbe rendere necessario eseguire ulteriori studi di accuratezza, in Paesi in cui la prevalenza dell'HIV è alta [105].

Attualmente l'OMS raccomanda lo screening primario basato sull'HPV-DNA test, e include l'auto-campionamento tra le linee guida recentemente pubblicate [5].

Inoltre, la pandemia COVID-19 ha messo in luce i benefici dell'introduzione dell'autoprelievo, perché permette di ridurre il rischio di esposizione al virus e può implementare i servizi sanitari, contribuendo ad affrontare i ritardi nello screening [70].

Contrastare la pandemia da COVID-19 è stata una delle sfide più grandi per la salute pubblica mondiale nel secolo scorso. La prevalenza di malattie e mortalità associata a

questa nuova patologia ha portato alla sospensione dell'assistenza sanitaria di routine, inclusi i programmi di screening [92].

Le riduzioni dei servizi causate dalla pandemia COVID-19 hanno significativamente inibito la prevenzione, la diagnosi e il trattamento del cancro cervicale, in particolare nei primi mesi del 2020 [106].

I motivi principali sono stati l'eccessivo sovraccarico ospedaliero e l'importante carenza di risorse sanitarie, nonché le riorganizzazioni interne delle attività di routine e la chiusura di alcuni servizi [83, 85, 87]. Inoltre, la paura del contagio e la lunga quarantena potrebbero aver contribuito a ridurre l'adesione a servizi e strutture sanitarie di prevenzione [107].

Studi pubblicati negli ultimi due anni hanno indagato la copertura vaccinale anti-HPV nel periodo COVID-19 [90, 108, 109, 110]. I risultati indicano una diminuzione della copertura vaccinale a partire da marzo 2020, con una diminuzione del numero di dosi di vaccino somministrate mensilmente del 96% nel periodo che va da marzo a maggio 2020. Ancora, la copertura vaccinale per tutto il 2020 ha subito una diminuzione negli adolescenti di 13-15 anni rispettivamente del 2,2% e 6,6% rispetto al 2019, così come nelle ragazze di 9-26 anni, che hanno registrato un calo del 77% durante il periodo di permanenza a casa.

È importante sottolineare come la vaccinazione negli adolescenti e negli altri individui a rischio sia l'intervento a lungo termine più efficace nel ridurre il rischio di cancro cervicale [111], ed è ben noto che anche una piccola diminuzione dei tassi di vaccinazione potrebbe avere conseguenze significative sulla salute pubblica e sull'economia, attribuibili all'onere delle malattie prevenibili [90].

Un dato preoccupante riguarda la minore percentuale di screening e diagnosi delle lesioni preneoplastiche/neoplastiche della cervice durante la pandemia, insieme alle diminuzioni dei test di screening eseguiti rispetto ai periodi non pandemici [87].

In alcuni casi, la partecipazione allo screening è rimasta bassa nonostante gli sforzi fatti per affrontare il ritardo attribuibile alle misure di blocco nella fase finale della pandemia [87, 112, 113].

Ciò può essere dovuto ad una minore affluenza allo screening cervicale e ai servizi sanitari in generale, spiegata dalla paura di essere infettati dal virus SARS-CoV-2 [107]. Meggetto e collaboratori hanno esaminato il numero di Pap test di screening mensili medi in Canada, rilevando una diminuzione del 63,3% tra marzo-agosto 2020 [114].

Desta e collaboratori hanno evidenziato una riduzione del 54,8% tra le donne di 30-49 anni sottoposte a colposcopia durante il secondo trimestre del 2020 in Etiopia [115].

Quattro studi hanno analizzato il numero di Pap test effettuati nell'anno 2020, osservando un calo dal 7,5 al 68% [116, 117, 118, 119].

Anche il Programma di Screening del cervicocarcinoma della provincia di Sassari ha subito un importante rallentamento a causa della pandemia da Covid-19, registrando un fermo totale nei primi mesi pandemici, fino a settembre 2020. Questo si è tradotto in un calo considerevole delle prestazioni erogate e, di conseguenza, dei Pap test eseguiti.

Nel 2020, partendo da una popolazione bersaglio totale di 93142 donne, la popolazione bersaglio annua individuata è stata di 31047 donne, simile a quella individuata negli anni 2019 e 2021, rispettivamente di 31139 e 30811 donne (la popolazione bersaglio annua indica la popolazione che verrà contattata nell'anno di attività specificato).

Sulla base di questi dati, dal 1° gennaio 2020 al 31 dicembre 2020 sono stati spediti 12258 inviti, con un'adesione di 3785 donne; ciò significa che solo il 30,8% delle donne ha aderito al programma di screening, effettuando un Pap test entro il 30 aprile 2021.

Confrontando i dati del 2020 con quelli del 2019 e del 2021, appare chiaro come lo stop forzato imposto dalla pandemia da Covid-19 abbia influito negativamente sull'adesione delle donne al programma di screening; dai risultati analizzati emerge, infatti, che nel 2019 sono stati spediti 6029 inviti, ai quali hanno risposto 3063 donne, effettuando un Pap test entro il 30 aprile 2020. Nel 2019 l'adesione è stata del 50,7%, registrando pertanto un decremento del 20% nel 2020.

Nel 2021 si rileva un lieve aumento della percentuale di adesione, grazie alla ripresa dei servizi erogati, che tuttavia non riesce a ripristinare i livelli pre-pandemia; dal 1° gennaio 2021 ad 31 dicembre 2021 gli inviti spediti sono stati 13427, con un'adesione di 5028 donne, che si traduce in una percentuale di adesione pari al 37,4%.

È importante chiarire che nel 2019 il Centro Screening del cervicocarcinoma ha subito una temporanea riduzione delle strutture nelle quali era possibile erogare prestazioni come il Pap test; pertanto, è stato necessario un ricalcolo del numero di donne invitate, che risulta inferiore al 2020 e al 2021. Nonostante ciò, l'adesione è stata buona (50,7%), simile a quella registrata in Italia nel periodo che va dal 2016 al 2019, pari al 48,7%, per quanto riguarda lo screening organizzato.

Negli anni 2020 e 2021, la percentuale di adesione nella provincia di Sassari (rispettivamente del 30,8% e del 37,4%) risulta inferiore rispetto a quella registrata dalla media nazionale nello stesso periodo, pari al 46,2%.

In generale, nella Regione Sardegna si registra una diminuzione della percentuale di adesione allo screening organizzato negli anni 2020 e 2021, pari al 49,5%, rispetto a quella registrata nel periodo 2016-2019, pari al 58,6% [47].

Per quanto riguarda il riscontro di lesioni istologiche, individuate nel corso di accertamenti di II livello a cui si sono sottoposte le pazienti, dopo una positività al Pap test nell'Unità di Colposcopia dei Consultori Familiari di Rizzeddu, ASL Sassari, è stato registrato un aumento progressivo nel corso degli ultimi anni (2019-2021).

Il totale delle lesioni istologiche riportate, di qualsiasi grado, è dunque salito nel corso dei tre anni, passando da 28 lesioni riscontrate nel 2019, a 36 nel 2020, fino a 68 lesioni rilevate nel 2021.

Nel 2021 le lesioni CIN1 rilevate sono state 40, contro le 21 riportate nel 2019 e nel 2020; le lesioni CIN2 sono state 15, contro le 8 riportate nel 2020 e le 4 rilevate nel 2019; infine, le lesioni CIN3 sono state 12, in aumento rispetto al 2020 e al 2019, in cui sono state diagnosticate rispettivamente 6 e 3 lesioni.

Le difficoltà affrontate dai programmi di screening nel ripristinare un afflusso ai servizi e, addirittura, implementarlo, favoriscono la prospettiva di introdurre l'autoprelievo come metodo di screening primario per tutte le donne. Recentemente, una valutazione approfondita dell'impatto della pandemia ha evidenziato come l'autoprelievo possa rappresentare l'opportunità di rinnovare e rendere più resiliente lo screening del cancro cervicale, evidenziando i vantaggi della gestione basata sul rischio, dello screening basato sull'HPV e, in particolare, dell'uso dell'auto-campionamento [92].

6. CONCLUSIONI.

Il cervicocarcinoma è uno dei tumori più frequentemente diagnosticati e una delle principali cause di morte per cancro nelle donne. L'ultima analisi della Global Cancer Statistics (GLOBOCAN, 2020) ha censito circa 600.000 casi globali e 340.000 decessi nel 2020, dati destinati ad aumentare senza ampi interventi di prevenzione [6].

L'Organizzazione Mondiale della Sanità riconosce il cancro cervicale come una malattia prevenibile nelle donne [111].

La gestione del cancro al collo dell'utero è delicata, perché fino alle fasi avanzate della malattia, non compaiono segni e sintomi [120]. L'infezione da HPV ad alto rischio è riconosciuta come causa necessaria per lo sviluppo del tumore cervicale [91].

Lo screening può ridurre sia la mortalità che l'incidenza del cancro cervicale; attualmente, nei Paesi sviluppati, lo screening del cervicocarcinoma viene effettuato mediante esame citologico di un Pap test [121]. L'adesione delle donne allo screening del tumore alla cervice è influenzata da molti fattori, tra cui: condizioni socioeconomiche, consapevolezza riguardo al cervicocarcinoma, atteggiamenti e credenze delle donne, raccomandazioni dei professionisti sanitari [120]. Inoltre, molte donne vivono i test di screening con ansia, subendo effetti psicologici negativi non trascurabili nel ricevere un referto citologico di anormalità, che comporta ulteriori indagini; è verosimile che tali conseguenze psicologiche scoraggino l'adesione ai successivi test di screening e al follow up. Come riportato dalle Linee guida del Programma di Screening per il cervicocarcinoma del Servizio Sanitario Nazionale Inglese del GISCi [122], rendere disponibili informazioni chiare e precise riduce l'ansia e migliora il vissuto della paziente; ogni donna dovrebbe essere informata verbalmente e ricevere informazioni scritte prima e dopo un prelievo cervicale e prima di una eventuale visita di approfondimento.

Una revisione sistematica del 2018 ha dimostrato che diversi metodi di educazione sanitaria come chiamate, inviti spediti per posta, informazioni trasmesse dalle madri alle figlie, video educativi, brochure e schede informative possono aiutare a ridurre le barriere che le donne incontrano nel sottoporsi allo screening, e dunque aumentarne il tasso di adesione [120].

L'autoprelievo potrebbe essere un modo per aumentare l'accesso allo screening del cancro cervicale per le donne che non vi partecipano.

Due studi recenti condotti da Arbyn e collaboratori [71, 72] hanno indagato l'accuratezza dell'autoprelievo nel rilevare lesioni di alto grado e il potenziale di questa metodica nel raggiungere le donne che non sono mai state sottoposte a screening, o vi si sono sottoposte in maniera irregolare, offrendo loro dispositivi di autocampionamento: l'HPV-DNA test su autoprelievi può essere impiegato come strategia aggiuntiva per raggiungere le donne che non partecipano al programma di screening regolare, ed è stato dimostrato che l'accuratezza del test HPV effettuato su un autoprelievo è simile a quella di un campione prelevato dal personale sanitario.

I dati riportati dai questionari di gradimento analizzati nello studio condotto mostrano un'ottima accettabilità della metodica di autoprelievo proposta, capace di superare le barriere che non permettono alle donne di partecipare allo screening del cervicocarcinoma. Le donne hanno riferito che, qualora questa nuova metodica si dimostrasse sovrapponibile a quella tradizionale, sarebbero più predisposte ad adottarla all'interno dello screening. I risultati mostrano dunque un quadro ottimistico nell'introduzione dell'autoprelievo all'interno dello screening del cervicocarcinoma, sebbene il campione considerato sia circoscritto alla Sardegna, e vi siano criticità legate ai costi e all'eventuale riprogrammazione dei servizi erogati.

In questo contesto, di particolare preoccupazione è la ridotta percentuale di adesione allo screening e la diagnosi di lesioni preneoplastiche/neoplastiche della cervice durante la pandemia COVID-19, insieme ad un'importante diminuzione dei Pap test eseguiti rispetto ai periodi non pandemici. Una recente revisione sistematica, pubblicata a settembre 2022, afferma che le riduzioni del servizio sanitario causate dal COVID-19 hanno significativamente inibito la prevenzione, la diagnosi e il trattamento del cancro cervicale, in particolare nei primissimi mesi pandemici del 2020, che hanno coinciso con un'importante interruzione dei servizi sanitari non urgenti [91].

I dati riportati nella seguente tesi si dimostrano in linea con quelli presenti nella letteratura scientifica ad oggi prodotta; dal 2019 al 2021 vi è stato un progressivo aumento delle lesioni di grado basso e moderato/grave, con un conseguente aumento delle lesioni per cui è stato predisposto un trattamento immediato (conizzazione, diatermocoagulazione). Anche la minor percentuale di adesione registrata è in linea con la media nazionale, sebbene si stiano compiendo numerosi sforzi per riportarla ai livelli pre-pandemia.

È importante ricordare che gli obiettivi fondamentali dello screening cervicale e della diagnosi precoce sono di ridurre il carico e la conseguente mortalità da tumore cervicale

invasivo. L'emergenza da COVID-19 e le relative risposte hanno avuto un impatto negativo su diverse componenti della prevenzione e della cura del cancro cervicale, un tipo di tumore in cui non possono essere accettati ritardi di diagnosi e trattamento a causa della rapidità della sua proliferazione [83, 87, 91].

In questo contesto, sono necessarie ulteriori ricerche per comprendere l'esatta portata dell'impatto del COVID-19 sulla diagnosi del cancro cervicale; la letteratura finora disponibile non ci consente di valutare gli effetti a lungo termine della pandemia da COVID-19 sulla prevenzione, la diagnosi e il trattamento del cancro al collo dell'utero.

7. BIBLIOGRAFIA.

1. Associazione Italiana Oncologia Medica. Disponibile online: www.aiom.it (Ultimo accesso 12 aprile 2023);
2. Egawa N. Papillomaviruses and cancer: commonalities and differences in HPV carcinogenesis at different sites of the body. *Int J Clin Oncol*. 2023 May 18; Kusakabe M, Taguchi A, Sone K, Mori M, Osuga Y. Carcinogenesis and management of human papillomavirus-associated cervical cancer. *Int J Clin On col*. 2023 Jun 9;
3. Torres-Poveda K, Ruiz-Fraga I, Madrid-Marina V, Chavez M, Richardson V. High risk HPV infection prevalence and associated cofactors: a population-based study in female ISSSTE beneficiaries attending the HPV screening and early detection of cervical cancer program. *BMC Cancer*. 2019;10(19):1205;
4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–49;
5. WHO guideline on self-care interventions for health and well-being, 2022 revision. Available online: www.who.int/publications (Accessed April 3, 2023);
6. Global Cancer Observatory, 2020, <https://gco.iarc.fr>;
7. Pimple, S, and Mishra, G. Cancer cervix: epidemiology and disease burden. *Cytojournal*. (2022) 19:21. doi: 10.25259/CMAS 03.02.2021;
8. Ministero della Salute. Disponibile online: www.salute.gov.it;
9. Araldi RP, Sant’Ana TA, Modolo DG, de Melo TC, Spadacci-Morena DD, de Cassia Stocco R, et al. The human papillomavirus (HPV)-related cancer biology: An overview. *Biomed Pharmacother*. 2018 Oct 1; 106:1537–56;
10. Accardi, R.; Gheit, T. Cutaneous HPV and skin cancer. *Presse Med*. 2014, 43, e435–e443;
11. Graham, S.V. The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: A comprehensive review. *Clin. Sci*. 2017, 131, 2201–2221;
12. Okunade KS. Human papillomavirus and cervical cancer. *J Obstet Gynaecol*. 2020;40(5):602–8.
13. Amaro-Filho, S. M., Pereira Chaves, C. B., Felix, S. P., Basto, D. L., de Almeida, L. M., and Moreira, M. A. M. (2018). HPV DNA Methylation at the Early Promoter and

- E1/E2 Integrity: A Comparison between HPV16, HPV18 and HPV45 in Cervical Cancer. *Papillomavirus Res.* 5, 172–179. doi:10.1016/j.pvr.2018.04.002;
14. Doorbar, J.; Quint, W.; Banks, L.; Bravo, I.G.; Stoler, M.; Broker, T.R.; Stanley, M.A. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine* 2012, 30 (Suppl. 5), F55-F70;
 15. Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, et al; WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens-- Part B: biological agents. *Lancet Oncol.* 2009; 10(4):321-2;
 16. Castle PE, Rodriguez AC, Burk RD, et al. Short term persistence of human papillomavirus and risk of cervical precancer and cancer: population based cohort study. *BMJ* 2009; 339: b2569;
 17. Rodriguez AC, Schiffman M, Herrero R, et al. Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: critical role of duration of infection *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 315–24;
 18. Moscicki AB, Ellenberg JH, Crowley-Nowick P, Darragh TM, Xu J, Fahrat S. Risk of high-grade squamous intraepithelial lesion in HIV-infected adolescents. *J Infect Dis* 2004; 190: 1413–21;
 19. Crosbie, E. J., Einstein, M. H., Franceschi, S., and Kitchener, H. C. (2013). Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 382(9895), 889–899. doi:10.1016/S0140-6736(13)60022-7;
 20. Adam E, Berkova Z, Daxnerova Z, Icenogle J, Reeves WC, Kaufman RH. Papillomavirus detection: demographic and behavioral characteristics influencing the identification of cervical disease. *Am. J. Obstet. Gynecol* 2000; 182:257–264;
 21. Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev.* 2003;16(1): 1–17;
 22. Shields TS, Brinton LA, Burk RD, Wang SS, Weinstein SJ, Ziegler RG et al. A case-control study of risk factors for invasive cervical cancer among US women exposed to oncogenic types of human papillomavirus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004; 13(10): 1574–1582;
 23. Juneja A, Sehgal A, Mitra AB, Pandey A. A survey on risk factors associated with cervical cancer. *Indian J Cancer.* 2003; 40(1): 15–22;
 24. Appleby P, Beral V, Berrington de Gonzáles A, Colin D, Franceschi S, Green J, et al. Cervical carcinoma and reproductive factors: collaborative reanalysis of individual

- data on 16,563 women with cervical carcinoma and 33,542 women without cervical carcinoma from 25 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2006; 119: 1108–1124;
25. Castle PE. Beyond human papillomavirus: the cervix, exogenous secondary factors, and the development of cervical precancer and cancer. *J Low Genit Tract Dis.* 2004; 8: 224–230;
 26. Williams VM, Filippova M, Soto U, Duerksen-Hughes PJ. HPV-DNA integration and carcinogenesis: putative roles for inflammation and oxidative stress. *Fut Virol.* 2011; 6: 45–57;
 27. Gravitt PE, van Doorn LJ, Quint W, et al. Human papillomavirus (HPV) genotyping using paired exfoliated cervicovaginal cells and paraffin-embedded tissues to highlight difficulties in attributing HPV types to specific lesions. *J Clin Microbiol.* 2007;45(10):3245–3250;
 28. Strickler, H.D.; Burk, R.D.; Fazzari, M.; Anastos, K.; Minkoff, H.; Massad, L.S.; Hall, C.; Bacon, M.; Levine, A.M.; Watts, D.H.; et al. Natural history and possible reactivation of human papillomavirus in human immunodeficiency virus-positive women. *J. Natl. Cancer Inst.* 2005, 97, 577–586;
 29. Schiffman, M.; Castle, P.E.; Jeronimo, J.; Rodriguez, A.C.; Wacholder, S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007, 370, 890–90;
 30. De Sanjosé, S.; Brotons, M.; Pavon, M.A. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pr. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2018, 47, 2–13.
 31. Small, W.; Bacon, M.A.; Bajaj, A.; Chuang, L.T.; Fisher, B.J.; Harkenrider, M.M.; Jhingran, A.; Kitchener, H.C.; Mileskin, L.R.; Viswanathan, A.N.; et al. Cervical cancer: A global health crisis. *Cancer* 2017, 123, 2404–2412.
 32. Balasubramaniam SD, Balakrishnan V, Oon CE, Kaur G (2019): Key molecular events in cervical cancer development. *Medicina (Kaunas)* 55:384.doi.org/10.3390/medicina55070384;
 33. Holowaty, P.; Miller, A.B.; Rohan, T.; To, T. Natural History of Dysplasia of the Uterine Cervix. *Obstet. Gynecol. Surv.* 1999, 54, 375–377.
 34. Arends, M.J.; Buckley, C.H.; Wells, M. Aetiology, pathogenesis, and pathology of cervical neoplasia. *J. Clin. Pathol.* 1998, 51, 96–103
 35. Snijders, P.J.; Steenbergen, R.D.; Heideman, D.A.; Meijer, C.J. HPV-mediated cervical carcinogenesis: Concepts and clinical implications. *J. Pathol.* 2006, 208, 152–164.

36. Schiffman, M.; Kjaer, S.K. Chapter 2: Natural History of Anogenital Human Papillomavirus Infection and Neoplasia. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2003, 2003, 14–19;
37. Le sigle dello screening, aggiornamento agosto 2019. Sezione 1: Le sigle del Pap test. Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma (GISCI). Disponibile online: www.gisci.it (Ultimo accesso 12 aprile 2023);
38. Le sigle dello screening, aggiornamento 2019. Sezione 3: Le sigle degli esami istologici delle biopsie. Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma (GISCI). Disponibile online: www.gisci.it (Ultimo accesso 12 aprile 2023);
39. Coperture vaccinali al 31.12.2021 per HPV, aggiornamento ottobre 2022. Ministero della Salute. Disponibile online: www.salute.gov.it (Ultimo accesso 12 aprile 2023);
40. Commento alle coperture vaccinali al 31.12.2021 per HPV, Ministero della Salute. Disponibile online: www.salute.gov.it (Ultimo accesso 12 aprile 2023);
41. Vaccini disponibili contro l'HPV, Istituto Superiore di Sanità, EpiCentro. Disponibile online: www.epicentro.iss.it (Ultimo accesso 12 aprile 2023);
42. Decreto Aifa, vaccini disponibili contro il Papillomavirus, Istituto Superiore di Sanità, EpiCentro. Disponibile online: www.epicentro.iss.it (Ultimo accesso 12 aprile 2023);
43. Cervarix, scheda tecnica. European Medicines Agency (https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/cervarix-epar-summary-public_it.pdf);
44. Gardasil, scheda tecnica. European Medicines Agency (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gardasil-epar-product-information_it.pdf);
45. Gardasil 9, scheda tecnica. European Medicines Agency (https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/gardasil-9-epar-summary-public_it.pdf);
46. Protocollo Operativo per lo Screening II livello cervicocarcinoma, ASL Sassari.
47. Sorveglianza PASSI, Screening Cervicale, EpiCentro, www.epicentro.iss.it (Ultimo accesso 12 aprile 2023);
48. Marlow LA, Waller J, Wardle J. Barriers to cervical cancer screening among ethnic minority women: a qualitative study. *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care.* 2015; 41(4):248–54;

49. Sistema ThinPrep. Disponibile online: www.hologic.com (Ultimo accesso 12 aprile 2023);
50. IRCCS Ospedale San Raffaele. Disponibile online: www.irccs.it (Ultimo accesso 12 aprile 2023);
51. Associazione Italiana della Ricerca contro il Cancro: guida al Pap test. Disponibile online: www.airc.it (Ultimo accesso 12 aprile 2023);
52. Zhou Y, Shi X, Liu J, Zhang L. Correlation between human papillomavirus viral load and cervical lesions classification: A review of current research. *Obstetrics and Gynecology*. 2023; 10.3389/fmed.2023.1111269;
53. Le 100 domande sull'HPV. GISCi. Disponibile online: www.gisci.it (Ultimo accesso 12 aprile 2023);
54. Bulkman NWJ, Berkhof J, Rozendaal L et al. Human Papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet* 2007; 370(9601): 1764-1772;
55. Ronco G, Dillner J, Elfström KM et al; International HPV screening working group. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomized controlled trials. *Lancet* 2014; 383(9916): 524-532;
56. Carozzi F, Ronco G, Gillio-Tos A et al; New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) Working Group. Concurrent infections with multiple human Papillomavirus (HPV) types in the New Technologies for Cervical Cancer (NTCC) screening study. *Eur J Cancer* 2012; 48(11): 1633-1637;
57. Ronco G, Biggeri A, Confortini M et al. Health technology assessment report: HPV DNA based primary screening for cervical cancer precursors. *Epidemiol Prev* 2012; 36(3-4);
58. Manuale del secondo livello nello screening del carcinoma cervicale. GiSCI, 2020;
59. Sargent A, Fletcher S, Bray K, et al. Cross-sectional study of HPV testing in self-sampled urine and comparison with matched vaginal and cervical samples in women attending colposcopy for the management of abnormal cervical screening. *BMJ Open* 2019;9:e025388;
60. Arbyn M, Verdoodt F, Snijders PJ et al. Accuracy of human Papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2014; 15(2): 172-183;

61. Sechi I, Elvezia CC, Martinelli M, Muresu N, Castriciano S, Sotgiu G, et al. Comparison of different self-sampling devices for molecular detection of human papillomavirus (HPV) and other sexually transmitted infections (STIs): a pilot study. *Healthc.* (2022) 10:459. doi: 10.3390/healthcare10030459;
62. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition: supplement. Available online: <http://bookshop.europa.eu/en/european-guidelines-for-quality-assurance-in-cervical-cancerscreening-pbEW0115451/?AllPersonalAuthorNames=true> (Accessed April 3, 2023);
63. World Health Organization. Comprehensive Cervical Cancer Control: a guide to essential practice. Second Edition. Geneva, WHO, 2014;
64. Yeh, P.T.; Kennedy, C.E.; de Vuyst, H.; Narasimhan, M. Self-sampling for human papillomavirus (HPV) testing: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Glob. Health* 2019, 4, e001351;
65. Madzima TR, Vahabi M, Lofters A. Emerging role of HPV self-sampling in cervical cancer screening for hard-to-reach women: Focused literature review. *Can Fam Physician.* 2017 Aug 1; 63(8):597–601;
66. Lam JUH, Elfström KM, Ejegod DM et al. High-grade cervical intraepithelial neoplasia in human Papillomavirus self-sampling of screening non-attenders. *Br J Cancer* 2018; 118(1): 138-144;
67. Giorgi Rossi P, Fortunato C, Barbarino P et al. Self-sampling to increase participation in cervical cancer screening: an RCT comparing home mailing, distribution in pharmacies, and recall letter. *Br J Cancer* 2015; 112(4): 667-675;
68. Giorgi Rossi P, Marsili LM, Camilloni L et al. The effect of self-sampled HPV testing on participation to cervical cancer screening in Italy: a randomised controlled trial (IS- RCTN96071600). *Br J Cancer* 2011; 104(2): 248-254;
69. Del Mistro A, Frayle H, Ferro A, Fantin G, Altobelli E, Giorgi Rossi P. Efficacy of self-sampling in promoting participation to cervical cancer screening also in subsequent round. *Prev Med Rep* 2017; 5: 166-168;
70. Serrano, B.; Ibanez, R.; Robles, C.; Peremiquel-Trillas, P.; de Sanjose, S.; Bruni, L. Worldwide use of HPV self-sampling for cervical cancer screening. *Prev. Med.* 2022, 154, 106900;

71. Arbyn M, Smith SB, Temin S, Sultana F, Castle P. Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self-samples: updated meta-analyses. *BMJ (Clinical research ed)*. 2018; 363:k4823;
72. Arbyn, M.; Peeters, E.; Benoy, I.; Vanden Broeck, D.; Bogers, J.; De Sutter, P.; Donders, G.; Tjalma, W.; Weyers, S.; Cuschieri, K.; et al. VALHUDES: A Protocol for Validation of Human Papillomavirus Assays and Collection Devices for HPV Testing on Self-Samples and Urine Samples. *J. Clin. Virol.* 2018, *107*, 52–56;
73. Ducancelle A, Reiser J, Pivert A, Le Guillou-Guillemette H, Le Duc-Banaszuk AS, Lunel-Fabiani F. Home-based Urinary HPV DNA Testing in Women Who do Not Attend Cervical Cancer Screening Clinics. *J Infect* (2015) 71(3): 377–84. doi:10.1016/j.jinf.2015.05.001
74. Lefevre, C.; Pivert, A.; Le Guillou-Guillemette, H.; Lunel-Fabiani, F.; Veillon, P.; Duc-Banaszuk, A.-S.L.; Ducancelle, A. Urinary HPV DNA testing as a tool for Cervical Cancer Screening in women who are reluctant to have a Pap Smear in France. *J. Infect.* 2020, *81*, 248–254;
75. Hart, C., 2020. The Effect of COVID-19 on Immunization Rates;
76. Mast, C., Munoz del Rio, A., 2020. Delayed Cancer Screenings - A Second Look;
77. Wentzensen N, Clarke MA, PerkinsRB. Impact of COVID-19 on cervical cancer screening: Challenges and opportunities to improving resilience and reduce disparities. *Prev Med* (2021) 151:106596. doi: 10.1016/j.ypmed.2021.106596;
78. Burger, E.A., Sy, S., Kim, J.J., 2020. Impact of COVID-19-Related Care Disruptions on Cervical Cancer Screening in the United States, Annual Society of Medical Decision Making Meeting;
79. Battisti, F.; Falini, P.; Gorini, G.; De Bianchi, P.S.; Armaroli, P.; Rossi, P.G.; Zorzi, M.; Battagello, J.; Senore, C.; Zappa, M.; et al. Cancer screening programmes in Italy during the COVID-19 pandemic: An update of a nationwide survey on activity volumes and delayed diagnoses. *Ann. Ist. Sup. San.* 2022, *58*, 16–24;
80. Martinelli M, Giubbi C, Sechi I, Bottari F, Iacobone AD, Musumeci R, Perdoni F, Muresu N, Piana A, Fruscio R, Landoni F, Cocuzza CE. Evaluation of BD Onclarity™ HPV Assay on Self-Collected Vaginal and First-Void Urine Samples as Compared to Clinician-Collected Cervical Samples: A Pilot Study. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Dec 7;12(12):3075. doi: 10.3390/diagnostics12123075;

81. Di Gennaro, G.; Licata, F.; Trovato, A.; Bianco, A. Does self-sampling for human papilloma virus testing have the potential to increase cervical cancer screening? An updated meta-analysis of observational studies and randomized clinical trials. *Front. Public Health* 2022, *10*, 1003461;
82. Bertucci M, Bonnet E, Satger L, et al. Acceptability of vaginal self- sampling with high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: a French questionnaire-based study. *Women Health*. 2021;61(1):83-94;
83. Voza, A., Desai, A., Luzzi, S., et al., 2021. Clinical outcomes in the second versus first pandemic wave in Italy: impact of hospital changes and reorganization. *Appl. Sci.* 11 (19), 9342. <https://doi.org/10.3390/app11199342>;
84. Odone, A., Delmonte, D., Scognamiglio, T., Signorelli, C., 2020. COVID-19 deaths in Lombardy, Italy: data in context. *Lancet Public Health* 5 (6), e310. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30099-2](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30099-2);
85. Ferrara, P., Albano, L., 2020. COVID-19 and healthcare systems: what should we do next? *Public Health* 185, 1–2. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2020.05.014>;
86. Matenge, S., Sturgiss, E., Desborough, J., Hall Dykgraaf, S., Dut, G., Kidd, M., 2021. Ensuring the continuation of routine primary care during the COVID-19 pandemic: a review of the international literature. *Fam. Pract.* <https://doi.org/10.1093>;
87. Acuti Martellucci, C., Morettini, M., Flacco, M.E., et al., 2021. Delivering cervical cancer screening during the COVID-19 emergency. *BMJ Sex Reprod. Health.* 47 (4), 296–299. <https://doi.org/10.1136/bmjsexrh-2021-201099>;
88. Medenwald, D., Brunner, T., Christiansen, H., et al., 2022. Shift of radiotherapy use during the first wave of the COVID-19 pandemic? An analysis of German inpatient data. *Strahlenther Onkol.* <https://doi.org/10.1007/s00066-021-01883-1>. Published online January 7;
89. Bonadio, R.C., Messias, A.P., Moreira, O.A., et al., 2021. Impact of the COVID-19 pandemic on breast and cervical cancer stage at diagnosis in Brazil. *ecancermedicalscience* 15. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2021.1299>;
90. Saxena, K., Marden, J.R., Carias, C., et al., 2021. Impact of the COVID-19 pandemic on adolescent vaccinations: projected time to reverse deficits in routine adolescent vaccination in the United States. *Curr. Med. Res. Opin.* 37 (12), 2077–2087. <https://doi.org/10.1080/03007995.2021.1981842>.

91. Ferrara P, Dallagiacomma G, Alberti F, Gentile L, Bertuccio P, Odone A (2022) Prevention, diagnosis and treatment of cervical cancer: a systematic review of the impact of COVID-19 on patient care. *Prev Med* 164:107264. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2022.107264>;
92. Mayo, M.; Potugari, B.; Bzeih, R.; Scheidel, C.; Carrera, C.; Shellenberger, R.A. Cancer Screening During the COVID-19 Pandemic: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin. Proc. Innov. Qual. Outcomes* 2021, 5, 1109–1117;
93. Reiter PL, McRee AL. Cervical cancer screening (Pap testing) behaviours and acceptability of human papillomavirus self-testing among lesbian and bisexual women aged 21-26 years in the USA. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2015;41(4):259-64. Epub 2014 Nov 10;
94. Mullins R, Scalzo K, Sultana F. Self-sampling for cervical screening: could it overcome some of the barriers to the Pap test? *J Med Screen* 2014;21(4):201-6. Epub 2014 Oct 13;
95. Verdoodt, F.; Jentschke, M.; Hillemanns, P.; Racey, C.S.; Snijders, P.J.; Arbyn, M. Reaching women who do not participate in the regular cervical cancer screening programme by offering self-sampling kits: A systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Eur. J. Cancer* 2015, 51, 2375–2385;
96. Bosgraaf RP, Ketelaars PJ, Verhoef VM, Massuger LF, Meijer CJ, Melchers WJ, et al. Reasons for non-attendance to cervical screening and preferences for HPV self-sampling in Dutch women. *Prev Med* 2014;64:108-13. Epub 2014 Apr 13;
97. Anhang R, Nelson JA, Telerant R, Chiasson MA, Wright TC Jr. Acceptability of self-collection of specimens for HPV DNA testing in an urban population. *J Womens Health (Larchmt)* 2005;14(8):721-8;
98. Gök M, Heideman DA, van Kemenade FJ, Berkhof J, Rozendaal L, Spruyt JW, et al. HPV testing on self-collected cervicovaginal lavage specimens as screening method for women who do not attend cervical screening: cohort study. *BMJ* 2010;340:c1040. Erratum in: *BMJ* 2016;353:i2823;
99. Arbyn, M.; Simon, M.; de Sanjose, S.; Clarke, M.A.; Poljak, M.; Rezhake, R.; Berkhof, J.; Nyaga, V.; Gultekin, M.; Canfell, K.; et al. Accuracy and effectiveness of HPV mRNA testing in cervical cancer screening: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2022, 23, 950–960;

100. Daponte N, Valasoulis G, Michail G, Magaliou I, Daponte AI, Garas A, Grivea I, Bogdanos DP, Daponte A. HPV-Based Self-Sampling in Cervical Cancer Screening: An Updated Review of the Current Evidence in the Literature. *Cancers (Basel)*. 2023 Mar 8;15(6):1669. doi: 10.3390/cancers15061669;
101. Lazcano-Ponce E, Lorincz AT, Cruz-Valdez A, Salmerón J, Uribe P, Velasco-Mondragón E, et al. Self-collection of vaginal specimens for human papillomavirus testing in cervical cancer prevention (MARCH): a community-based randomised controlled trial. *Lancet* 2011;378(9806):1868-73;
102. Pengsaa P, Vatanasapt V, Sriamporn S, Sanchaisuriya P, Schelp FP, Noda S, et al. A self-administered device for cervical cancer screening in northeast Thailand. *Acta Cytol* 1997;41(3):749-54;
103. Hawkes, D.; Keung, M.H.T.; Huang, Y.; McDermott, T.L.; Romano, J.; Saville, M.; Brotherton, J.M.L. Self-Collection for Cervical Screening Programs: From Research to Reality. *Cancers* 2020, 12, 1053;
104. Gök M, van Kemenade FJ, Heideman DA, Berkhof J, Rozendaal L, Spruyt JW, et al. Experience with high-risk human papillomavirus testing on vaginal brush-based self-samples of non-attendees of the cervical screening program. *Int J Cancer* 2012;130(5):1128-35;
105. Wong JPH, Vahabi M, Miholjic J, et al. Knowledge of HPV/cervical cancer and acceptability of HPV self-sampling among women living with HIV: a scoping review. *Curr Oncol*. 2018;25(1):e73- e82. <https://doi.org/10.3747/co.25.3855>;
106. Balasco, N., d'Alessandro, V., Ferrara, P., Smaldone, G., Vitagliano, L., 2021. Analysis of the time evolution of COVID-19 lethality during the first epidemic wave in Italy. *Acta Biomed. Atenei Parm.* 92 (2), e2021171 <https://doi.org/10.23750/abm.v92i2.11149>;
107. Wilson, R., Quinn-Scoggins, H., Moriarty, Y., et al., 2021. Intentions to participate in cervical and colorectal cancer screening during the COVID-19 pandemic: a mixed-methods study. *Prev. Med.* 153, 106826 <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2021.106826>;
108. Ramírez, M., Fuente, J., Andía, D., José Hernández, J., Fiol, G., Torné, A., 2022. HPV vaccination coverage in women between 15 and 55 years old in Spain: temporal trend during the period 2007–2020. *Int. J. Gynecol. Obstet.* <https://doi.org/10.1002/ijgo.14067>;

109. Sabbatucci, M., Odone, A., Signorelli, C., et al., 2022. Childhood immunisation coverage during the COVID-19 epidemic in Italy. *Vaccines*. 10 (1), 120. <https://doi.org/10.3390/vaccines10010120>;
110. Gabutti, G., d'Anchera, E., De Motoli, F., Savio, M., Stefanati, A., 2021. Human Papilloma Virus vaccination: focus on the Italian situation. *Vaccines*. 9 (12), 1374. <https://doi.org/10.3390/vaccines9121374>.
111. World Health Organization, 2020. Global Strategy to Accelerate the Elimination of Cervical Cancer as a Public Health Problem. World Health Organization. (Accessed April 4, 2023);
112. Kim, E., Kojima, N., Vangala, S., et al., 2022. Impact of COVID-19 on primary care quality measures in an academic integrated health system. *J. Gen. Intern. Med.* <https://doi.org/10.1007/s11606-021-07193-7>;
113. Miller, M.J., Xu, L., Qin, J., et al., 2021. Impact of COVID-19 on cervical cancer screening rates among women aged 21–65 years in a large integrated health care system — Southern California, January 1–September 30, 2019, and January 1–September 30, 2020. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 70 (4), 109–113. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7004a1>.
114. Meggetto, O., Jembere, N., Gao, J., et al., 2021. The impact of the COVID-19 pandemic on the Ontario Cervical Screening Program, colposcopy and treatment services in Ontario, Canada: a population-based study. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* 128 (9), 1503–1510. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16741>;
115. Desta, A.A., Woldearegay, T.W., Gebremeskel, E., et al., 2021. Impacts of COVID-19 on essential health services in Tigray, northern Ethiopia: a pre-post study. *Pastakia SD, ed. PLoS ONE*. 16 (8), e0256330. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256330>;
116. Doubova, S.V., Leslie, H.H., Kruk, M.E., Pérez-Cuevas, R., Arsenault, C., 2021. Disruption in essential health services in Mexico during COVID-19: an interrupted time series analysis of health information system data. *BMJ Glob. Health* 6 (9), e006204. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2021-006204>;
117. Ivanûs, U., Jerman, T., Gâsper Oblak, U., et al., 2021. The impact of the COVID-19 pandemic on organised cervical cancer screening: the first results of the Slovenian cervical screening programme and registry. *Lancet Reg. Health - Eur.* 5, 100101 <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100101>;

118. Laing, S., Johnston, S., 2021. Estimated impact of COVID-19 on preventive care service delivery: an observational cohort study. *BMC Health Serv. Res.* 21 (1), 1107. <https://doi.org/10.1186/s12913-021-07131-7>;
119. Walker, M.J., Meggetto, O., Gao, J., et al., 2021. Measuring the impact of the COVID-19 pandemic on organized cancer screening and diagnostic follow-up care in Ontario, Canada: a provincial, population-based study. *Prev. Med.* 151, 106586 <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2021.106586>;
120. Saei Ghare Naz, M.; Kariman, N.; Ebadi, A.; OZgoli, G.; Ghasemi, V.; Rashidi Fakari, F. Educational Interventions for Cervical Cancer Screening Behavior of Women: A Systematic Review. *Asian Pac. J Cancer Prev.* 2018, 19, 875–884;
121. Hanaa AA Y, EL Sayed HA (2014). Effect of self-learning package based on health belief model on cervical cancer prevention among female university students. *J Nurs Health Sci*, 3, 77-88;
122. GISCI. Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma Gruppo di lavoro II livello screening. Linee guida del Programma di Screening per il cervicocarcinoma del Servizio Sanitario Nazionale Inglese, 2006.

In questi tre anni di Dottorato, sostenuto da una borsa finanziata con le risorse del P.O.R. SARDEGNA F.S.E. 2014-2020, ho potuto conoscere ed apprezzare il mondo della ricerca da vicino, come desideravo fare da tempo.

Ho potuto avvicinarmi a questo mondo partecipando allo studio “Extended VALHUDES” svoltosi in collaborazione con la Prof.ssa Clementina Elvezia Cocuzza, Responsabile del Laboratorio di Microbiologia e Virologia Clinica, dell’Università Milano-Bicocca, Monza. Grazie alla collaborazione estera con il Coombe Women and Infants University Hospital & Trinity College, a Dublino, in collaborazione con la Prof.ssa Cara Martin, ho potuto partecipare allo studio “European VALHUDES” in qualità di Data Manager. La possibilità di partecipare attivamente ad uno studio internazionale è stata motivo di crescita personale e professionale, e di grande ispirazione per la mia carriera futura.

Ringrazio tutti i professionisti con cui ho avuto il piacere di collaborare, presso il Consultorio Familiare di Rizzeddu, Sassari: il Responsabile Scientifico, Dott. Roberto Pietri, la mia tutor Dott.ssa Maria Eugenia Ghi, la Dott.ssa Maria Paola Bagella e il Dott. Adriano Marrazzu; lavorare con un team di medici colposcopisti esperti è stata una grandissima opportunità di accrescere le mie conoscenze.

Ringrazio inoltre il mio tutor, il Prof. Andrea Piana, per essere stato la mia guida in questi tre anni, e i professionisti del Laboratorio di Epidemiologia Molecolare dell’Università degli Studi di Sassari, in particolare il Dott. Andrea Cossu.