

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI

“FEDERICO II”



Dottorato di ricerca in Sanità Pubblica e Medicina Preventiva – XXXV ciclo

Tesi Sperimentale

***Prevalenza del carcinoma cervicale e delle displasie
HPV correlate nelle donne della terra dei fuochi***

Relatore

Ch.ma Prof.ssa Maria Triassi

Candidata

Dott.ssa Carla Riccardi

INDICE

CAPITOLO I

Introduzione.....Pag 4

1.1 La terra dei fuochi

1.1.2 Terra dei fuochi e analisi dello studio ISS su rifiuti e tumori

1.1.3 Diossine e debilitazione del sistema immunitario

1.1.4 Tumore della cervice uterina e lesioni preneoplastiche

1.1.5 Cancro cervicale in Campania

1.1.6 Percorso diagnostico per la patologia cervicale uterina in Campania

CAPITOLO II

Obiettivi dello studio.....Pag 35

CAPITOLO III

Materiali e metodi Pag 36

CAPITOLO IV

Analisi statistica e risultati..... Pag 40

CAPITOLO V

Discussione.....Pag 46

CAPITOLO VI

Conclusioni.....Pag 48

BIBLIOGRAFIA

CAPITOLO I

INTRODUZIONE

1.1 LA TERRA DEI FUOCHI



La Terra dei Fuochi, quell'insieme di comuni tra Napoli e Caserta che soffrono ormai da decenni per lo sversamento illegale di rifiuti, è una questione nazionale che non afferisce esclusivamente alla sfera

ambientale o criminale, ma anche a quella della salute. Le pratiche illegali che la criminalità organizzata ha portato avanti nello smaltimento dei rifiuti, dalla combustione all'interramento e/o sversamento, hanno generato un quadro di criticità ambientale tale che, sommandosi a cause socio-politiche reiterate, potrebbe aver causato ingenti danni non solo all'ambiente, ma soprattutto alla salute dei cittadini, campani (e italiani tutti)¹. Il fenomeno è stato denunciato per la prima volta nel 1994 da Legambiente (sotto l'etichetta di "ecomafia"), oggi conta oltre 20 anni di danni (reali e potenziali) passati a lungo sotto silenzio.

Diversi studi, tra cui quelli dell'Istituto Superiore di Sanità², mostrano una correlazione tra i continui smaltimenti illegali di rifiuti (con dispersione di sostanze inquinanti nel suolo e nell'aria, con l'inquinamento di falde idriche utilizzate per

l'irrigazione di terreni coltivati) e l'incremento di diverse patologie tumorali³.

Nelle Province di Napoli e Caserta, esistono cluster di comuni dove la morbosità e la mortalità sono preponderanti per quanto riguarda molti tipi di tumori, malattie respiratorie e malformazioni congenite⁴. Inoltre, questi stessi territori sono caratterizzati da un livello socio-economico inferiore rispetto alla media nazionale, nonché da carenze del sistema sanitario.

> Epidemiol Prev. Mar-Jun 2019;43(2-3 Suppl. 1):1-208. doi: 10.19191/EP19.2-3.S1.022.

[SENTIERI: Epidemiological Study of Residents in National Priority Contaminated Sites. Fifth Report]

[Article in Italian]

Amerigo Zona ¹, Ivano Iavarone ², Carlotta Buzoni ³, Susanna Conti ⁴, Michele Santoro ⁵,
Lucia Fazzo ², Roberto Pasetto ³, Roberta Pirastu ⁶, Caterina Bruno ², Carla Ancona ⁷,
Fabrizio Bianchi ⁸, Francesco Forastiere ⁷, Valerio Manno ⁴, Giada Minelli ⁴, Aldo Minerba ⁹,
Lucia Bisceglia ¹⁰, Giorgia Stoppa ³, Anna Pierini ⁵, Paolo Ricci ¹⁰, Salvatore Scondotto ¹¹,
Gruppo di lavoro SENTIERI; Gruppo di lavoro AIRTUM-SENTIERI;
Gruppo di lavoro Malformazioni congenite-SENTIERI

1.2 Terra dei fuochi, analisi dello studio ISS su rifiuti e tumori

Lo studio commissionato dalla Procura di Napoli Nord all'Istituto Superiore di Sanità è durato 4 anni, i ricercatori hanno studiato 38 comuni tra Napoli e Caserta, 2.767 siti di rifiuti, analizzato le schede di dimissione ospedaliera e i registri tumori, ha preso in esame un'area di 426 chilometri quadrati divisa su 38 comuni, che equivale al territorio di competenza della Procura di Napoli Nord. Di questi 38 comuni, 19 sono in provincia di Napoli e 19 in provincia di Caserta: Afragola, Arzano, Aversa, Caivano, Calvizzano, Cardito, Carinaro, Casal di Principe, Casaluce, Casandrino, Casapesenna, Casavatore, Casoria, Cesa, Crispano, Frattamaggiore, Frattaminore, Frignano, Giugliano, Gricignano d'Aversa, Grumo Nevano, Lusciano, Marano, Mugnano, Melito, Orta di Atella,

Parete, Qualiano, San Cipriano, San Marcellino, Sant'Antimo, Sant'Arpino, Succivo, Teverola, Trentola Ducenta, Villa di Briano, Villa Literno, Villaricca. Il 37% della popolazione vive entro 100 metri da un sito pericoloso. Nessuno dei Comuni analizzati è immune dal fenomeno.

Lo studio doveva rispondere ad un quesito specifico: costruire una mappa dei siti di smaltimento di rifiuti che possono aver avuto un impatto sulla salute delle persone che vi risiedono⁵.

I 2767 siti sono stati identificati attraverso i dati forniti dall'Arpac Campania, Istituto Zooprofilattico del Mezzogiorno, Protezione Civile, il gruppo interministeriale "Terra dei Fuochi" ed il Progetto Centro di Controllo Malattie (CCM). Il lungo studio ha analizzato il territorio in maniera profonda, consegnando un rapporto di 67 pagine alla cui conclusione gli studiosi evidenziano che è possibile

vi sia un nesso causale e/o non causale tra la presenza di siti inquinati e l'aumento delle patologie nella popolazione che vi risiede.

Gli studiosi parlano della necessità di specificare che il manifestarsi di alcune patologie ha un'origine multifattoriale⁶, ma al tempo stesso definiscono la causa ambientale come uno dei fattori per l'insorgere delle malattie. Lo studio raccomanda alle istituzioni alcune misure urgenti: innanzitutto la bonifica dei siti inquinati, ferma ormai da decenni in Campania dove non si sono registrati passi significativi, se non singole opere su singoli territori che non modificano lo scenario di rischio complessivo. Il territorio dei comuni inclusi nell'area TdF è stato per oltre 30 anni oggetto di sversamenti illegali e interramenti di rifiuti solidi urbani, rifiuti pericolosi, scarti di lavorazioni industriali prodotti sia da industrie localizzate al centro-nord sia da attività lavorative locali «in nero»;

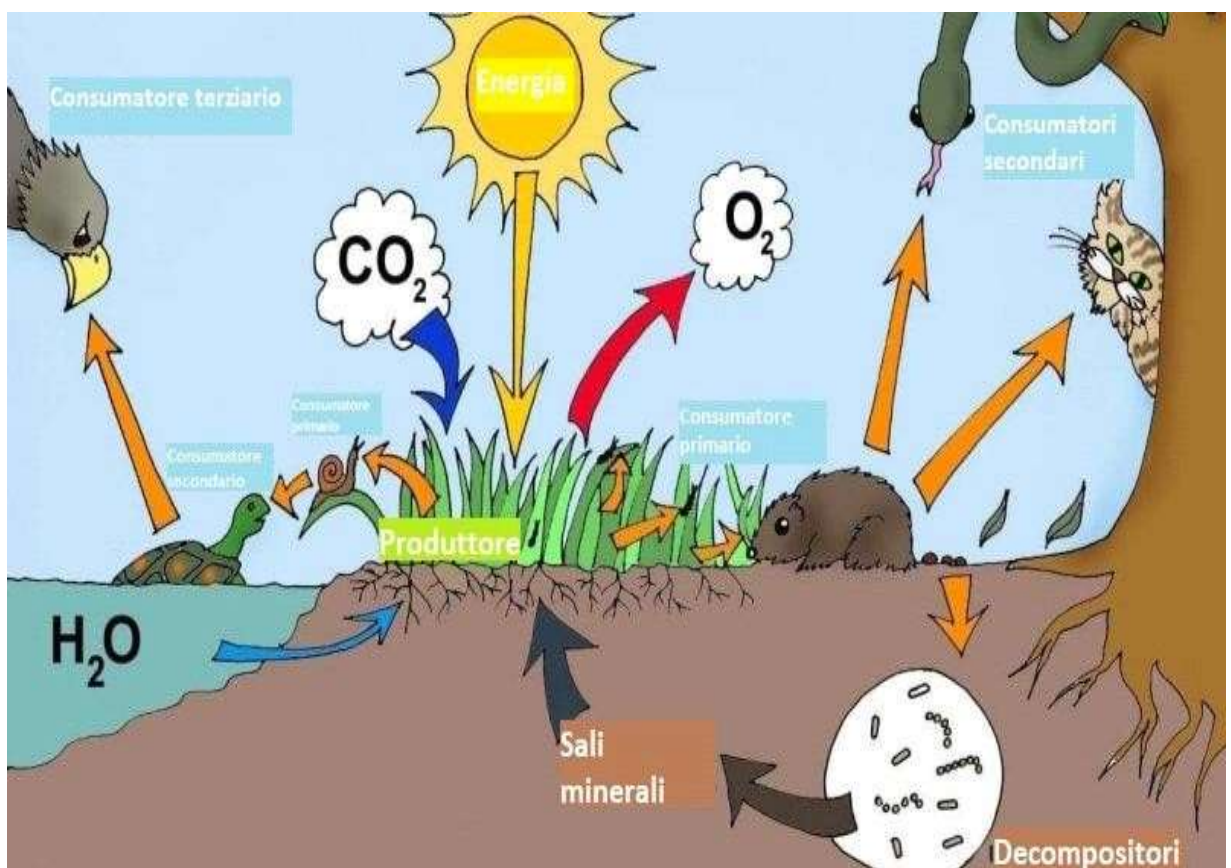
ad aggravare ulteriormente il già pesante carico di inquinamento ambientale si è aggiunta un'attività frequente di incendi dolosi degli sversamenti, con ripercussioni sul livello di inquinamento atmosferico. Questi comuni però, anche se considerati da un punto di vista amministrativo come un'unica ed omogenea area geografica, presentano delle peculiarità sia rispetto al restante territorio regionale sia al proprio interno, in relazione alle rispettive disponibilità di suolo agricolo oggetto degli sversamenti illegali, alla tipologia dei rifiuti sversati, ai livelli di antropizzazione delle aree circostanti gli sversamenti. Diversità ulteriori sono riferite alla diversa popolazione e densità abitativa, oltre che alla struttura e organizzazione urbana dei comuni (si va da comuni con oltre 100.000 abitanti a comuni con meno di 5000 abitanti). A tutti questi fattori possono corrispondere diversi fattori di rischio che possono tradursi in

altrettanti fattori di confondimento nel momento in cui si cerca un fattore di rischio unico e comune per un'area geografica così estesa ed eterogenea e con una popolazione di circa tre milioni di abitanti. La distribuzione per età evidenzia una maggiore incidenza della patologia oncologica nelle fasce più avanzate, così come atteso, trattandosi di malattie cronico-degenerative. I cinque tumori più frequentemente diagnosticati sono stati: a) maschi: polmone (17,7 per cento), vescica (14,6 per cento), prostata (14 per cento), colon-retto (11,4 per cento), fegato (5,7 per cento); b) donne: mammella (27,2 per cento), colon-retto (12,3 per cento), utero (7,4 per cento), linfomi (5,0 per cento), tiroide (4,7 per cento)⁷.



1.1.3 Diossine e debilitazione del sistema immunitario

La presenza di sostanze inquinanti nell'ambiente che ci circonda porta spesso a danni irreversibili che interessano un intero ecosistema, con conseguenze negative per la salute di tutti gli esseri viventi, compreso l'uomo.



Molti studi hanno dimostrato che l'esposizione ad inquinanti ambientali di qualunque genere (emissioni gassose tossiche, polveri, residui di combustione, percolato, sostanze radioattive, etc.) può avere effetti sfavorevoli sul sistema immunitario, sulla fertilità, sulla crescita, sulle funzioni respiratorie e cardio-circolatorie di un soggetto umano. Nello specifico, a causa di incidenti rilevanti legati ad inquinanti organici persistenti come le diossine, ci si è concentrati su questa specifica famiglia di sostanze tossiche. Alterazioni nella composizione di terreno, acque, atmosfera e, per forza di cose anche cibo, determinano variazione nella risposta immunitaria, indebolimento delle difese dell'organismo da cui acutizzazione dei processi infiammatori e compromissione della qualità di vita del soggetto.

Le emissioni atmosferiche di diossine sono principalmente derivanti dalla combustione dei rifiuti;

quelle nel terreno e nelle acque, sono sempre conseguenti ad un errato smaltimento dei rifiuti e produzione/uso di fitofarmaci. La presenza, oggi, di diossine nell'ambiente non è dovuta alle emissioni attuali, ma all'accumulo prolungato di concentrazioni, anche piccole, di queste sostanze. Sono estremamente difficili da smaltire poiché resistenti alla degradazione chimica e biologica; inoltre tendono a legarsi alla frazione organica e sono gravemente tossiche. Ad oggi si parla di una vera e propria emergenza ambientale molto complessa da risolvere: sono in atto misure cautelari per cercare di minimizzare le emissioni dalle sorgenti note. Le diossine, nel loro insieme sono molecole molto varie a cui appartengono composti cancerogeni. Ad esse vengono ascritti composti estremamente tossici per l'uomo e gli animali, arrivando a livelli di tossicità valutabili in ng/Kg, sono tra i più potenti veleni

conosciuti. Anche secondo le norme giuridiche di molti paesi, molte diossine sono ormai agenti cancerogeni riconosciuti. Sono poco volatili per via del loro elevato peso molecolare, poco o nulla solubili in acqua (circa 10⁻⁴ ppm), ma sono più solubili nei grassi (circa 500 ppm), dove tendono ad accumularsi. Proprio per la loro tendenza ad accumularsi nei tessuti viventi, anche un'esposizione prolungata a livelli minimi può recare danni. Mediamente il 90% dell'esposizione umana alla diossina avviene attraverso gli alimenti (in particolare dal grasso di animali a loro volta esposti a diossina) e non direttamente per via aerea: il fenomeno del bioaccumulo fa sì che la diossina risalga la catena alimentare umana concentrandosi sempre più, a partire dai vegetali, passando agli animali erbivori, ai carnivori ed infine all'uomo.

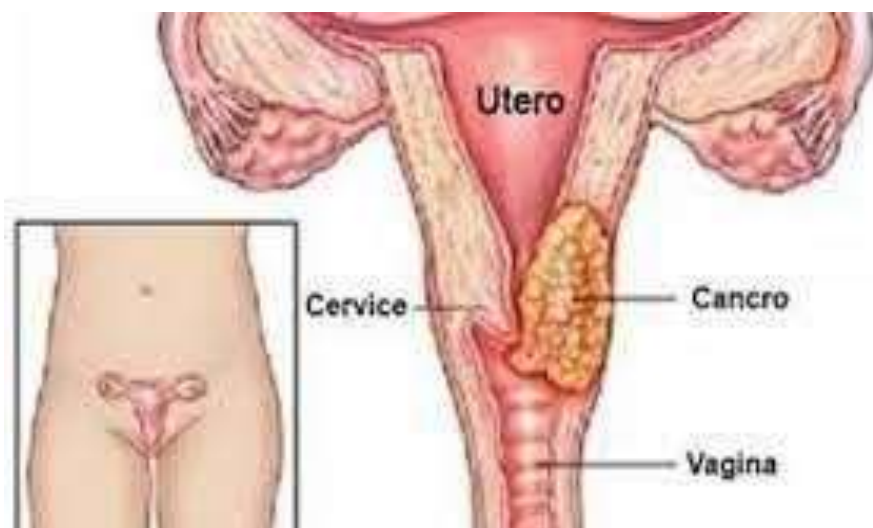
L'uomo, in quanto vertice della catena trofica, risulta esposto alle conseguenze derivanti dalla presenza di diossine nell'ambiente anche a concentrazioni basse o addirittura bassissime.

Studi condotti su animali e sull'uomo evidenziano le alterazioni a carico del sistema immunitario, indotte da diossine anche a dosi molto limitate. Tali alterazioni consistono nella riduzione e nel danneggiamento della popolazione dei linfociti (cellule che svolgono una funzione importante nelle difese dell'organismo). Altri studi evidenziano come l'azione delle diossine può essere particolarmente dannosa durante lo sviluppo fetale, al momento cioè della differenziazione tissutale del sistema immunitario, determinando alterazioni a lungo termine, sia in senso immunodepressivo che ipersensibilizzante.

Oltre al bioaccumulo sono stati osservati effetti tossici, sia cronici che acuti, che consistono generalmente in una riduzione della fertilità, disturbi della crescita, immunotossicità e cancerogenicità in esemplari della fauna selvatica, esposti alle diossine nel proprio ambiente.

È dimostrato che i composti della famiglia delle diossine si formano durante la fase iniziale della combustione dei rifiuti, quando la combustione genera HCl gassoso, in presenza di catalizzatori, quali il rame e il ferro. Responsabile principale della formazione di composti appartenenti alla famiglia delle diossine è il cloro "organico", cioè cloro legato a composti organici polimerici, ad esempio il PVC^{8,9,10,11}.

1.1.4 Tumore della cervice uterina e lesioni preneoplastiche



Per molto tempo il tumore della cervice ha rappresentato la più frequente forma di cancro per le donne, ma negli ultimi anni la situazione è profondamente cambiata^{12,13}.

Nei Paesi in via di sviluppo questo tumore è ancora la seconda causa di morte per cancro, mentre nel mondo occidentale il numero dei casi e quello dei decessi

continuano a diminuire grazie alle campagne di screening¹³.

In Italia ogni anno si manifestano circa 2.300 nuovi casi prevalentemente in forma iniziale, mentre una donna su 10.000 riceve una diagnosi di tumore della cervice in forma avanzata. Quando il tumore viene diagnosticato in fase avanzata la mortalità è elevata.

In Italia ci sono ogni anno circa 430 donne che muoiono di carcinoma della cervice. La malattia diagnosticata precocemente è al contrario altamente curabile.

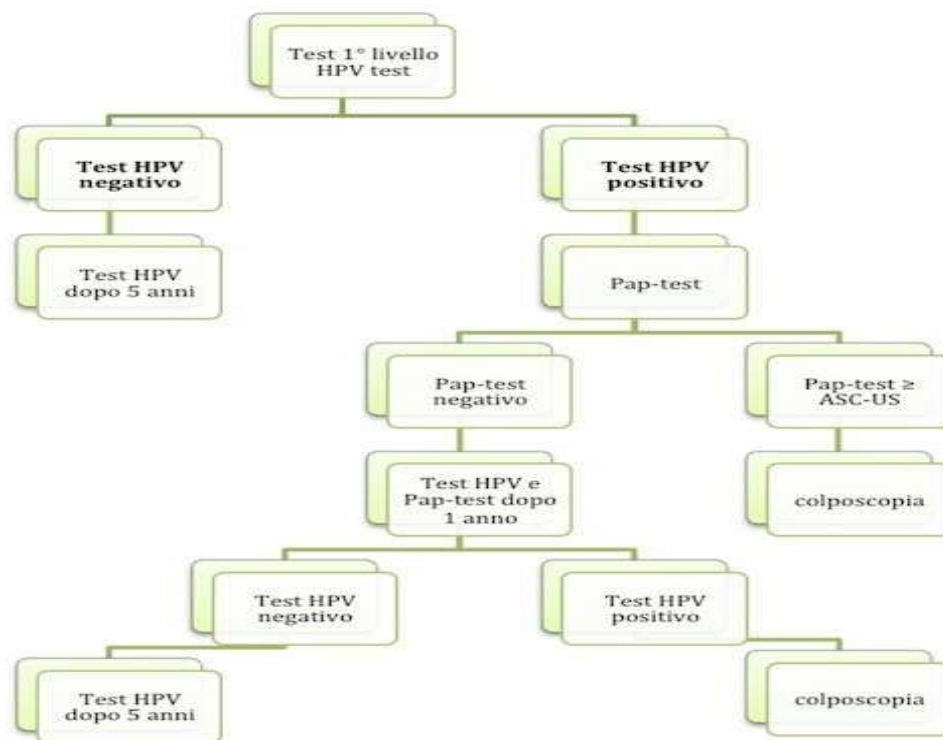
Il 50-80% dei soggetti sessualmente attivi si infetta nel corso della vita con un virus HPV e oltre il 50% si infetta con un tipo oncogeno. La storia naturale dell'infezione è fortemente condizionata dall'equilibrio che si instaura fra ospite ed agente infettante.

Nella maggior parte dei casi l'organismo ha una capacità naturale di liberarsi dal virus (fino all'80% entro 2 anni dal primo contatto). La contemporanea presenza di concause quali in primis l'immunodepressione, altre infezioni sessualmente trasmesse, terapie con estro-progestinici, tuttavia, creano condizioni favorevoli alla persistenza del virus, che è la condizione più rischiosa per lo sviluppo del carcinoma cervicale. L'infezione può regredire, persistere o progredire.

L'HPV è presente nel 99.7% dei tumori invasivi della cervice. Il carcinoma *in situ* presenta massima incidenza intorno ai 25-35 anni riducendosi progressivamente nelle fasce d'età successive fino ad essere assente dopo i 65 anni. Il carcinoma invasivo, al contrario, presenta un'incidenza variabile in tutte le fasce d'età con un picco di incidenza tra i 40-65 anni. I carcinomi cervicali sono costituiti soprattutto

da carcinoma squamoso della cervice (85%) e adenocarcinoma (10-12%).

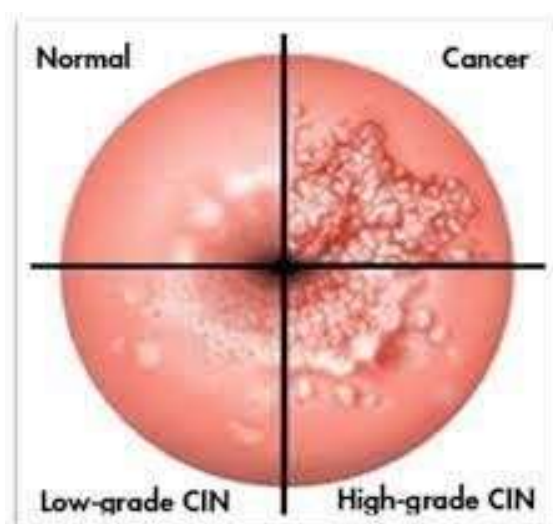
Attualmente il principale test di screening per il carcinoma della cervice uterina è considerato l'HPV test che nella maggior parte delle Regioni italiane ha sostituito il Pap test ¹⁴. Il test ricerca il DNA virale nelle cellule cervicali (ottenute mediante striscio cervicale). Si esegue ogni 5 anni a partire dai 30-35 anni. Nei casi di positività a tale test va eseguito anche il Pap test che rileva alterazioni cellulari indotte dall'infezione da HPV .



Negli ultimi anni, inoltre, si sono sviluppati vaccini in grado di prevenire l'infezione dai ceppi virali di HPV più pericolosi (attualmente disponibili 3 vaccini: il bivalente a protezione dai ceppi HPV 16-18, il quadrivalente a protezione anche dai ceppi HPV 6-11 e il nonavalente che aggiunge protezione contro HPV 31,33,45,52,58). Questi vaccini si sono dimostrati altamente efficaci nel prevenire lo sviluppo di lesioni

pre-cancerose a livello della cervice uterina, della vulva, della vagina e dell'ano. Dal 2007 viene offerta la somministrazione gratuita a tutte le bambine nel dodicesimo anno d'età e, dal 2015, anche ai maschi della stessa età ^{15,16,17}.

La patologia tumorale della cervice uterina è preceduta da lesioni precancerose definite *CIN* (*Cervical Intraepithelial Neoplasia*) e fa riferimento, quindi, ad un gruppo di lesioni epiteliali della cervice (displasie) caratterizzate da alterazioni morfologiche ed istologiche che non oltrepassano la membrana basale.



E' possibile distinguere tra:

- CIN 1 (displasia lieve in cui le atipie cellulari sono solo limitate al 1/3 inferiore dell'epitelio)
- CIN 2 (displasia moderata, in cui le atipie cellulari comprendono i 2/3 dell'epitelio)
- CIN 3 (displasia grave e Ca in situ che interessa a tutto spessore l'epitelio senza però superare i confini della membrana basale. Quando, invece, la membrana basale viene superata si parla di *carcinoma invasivo* e non più di displasia).

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

Le lesioni intraepiteliali squamose (SIL) si distinguono in:

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

TERMINI CITOLOGICI (PAP TEST)	TERMINI ISTOLOGICI (BIOPSIA)	
	Classificazione CIN	Classificazione OMS
Normale	Normale	Normale
ASC-US	Risposte infiammatorie/ riparative	Risposte infiammatorie/ riparative
LSIL	CIN I	Displasia lieve
HSIL	CIN II	Displasia moderata
	CIN III	Displasia grave: carcinoma in situ
Carcinoma invasivo della cervice	Carcinoma invasivo della cervice	Carcinoma invasivo della cervice

ASC-US = cellule squamose atipiche di significato indeterminato
LSIL e HSIL = lesione squamosa intraepiteliale di basso o alto grado

Tali lesioni sono suscettibili, in una certa misura, di regressione spontanea che è ovviamente maggiore per le displasie lievi. La progressione è prevista nell'1% dei casi di displasia lieve, nel 5% dei casi di displasia

moderata e nel 12% dei casi di displasia severa (*carcinoma in situ*)^{19,20,21}.

Le lesioni CIN sono più frequenti nelle donne giovani.

Una lesione di alto grado (High-SIL) è diagnosticata in donne tra i 25 ed i 35 anni mentre il cancro invasivo è più comunemente diagnosticato in età >40 anni, dopo 8-13 anni dalla diagnosi di lesioni di alto grado, ciò implica la necessità di una diagnosi precoce²².

Nella fase, in cui si evidenzia un'anormalità citologica, assume importanza diagnostica, oltre al pap-test e all'HPV-test, la colposcopia^{23,24} che permette di valutare:



- la topografia della lesione cervicale (la cosiddetta zona di trasformazione)
- i rapporti della lesione con la giunzione squamocolonnare e la sua estensione eso-endocervicale
- la sede mirata della biopsia
- il tipo ed il modo di un eventuale trattamento ottimale

Grazie alle migliorate conoscenze della storia naturale delle lesioni CIN e allo sviluppo della colposcopia, si è passati da un trattamento chirurgico di isterectomia totale o di amputazione del collo uterino, ad interventi sempre più conservativi, di “sparing” di tessuto cervicale allo scopo di mantenere l’integrità anatomica della portio in funzione anche dell’outcome delle gravidanze successive^{25,26}.

L’obiettivo del trattamento è di eliminare le lesioni potenzialmente evolutive (CIN2-CIN3) e, di

conseguenza, ridurre la mortalità per neoplasie invasive. Alterazioni precancerose della cervice di solito non causano dolore e, in generale, non causano alcun sintomo.

Queste alterazioni sia esse di basso o alto grado sono sempre benigne, possono regredire, e coinvolgono solo le cellule della superficie della cervice, ma alcune di esse nel tempo possono dare origine ad un tumore.

La diagnosi delle precancerosi e del tumore della cervice uterina può essere fatta durante la visita ginecologica con l'ausilio dei test di screening (HPV test e Pap test), della colposcopia e della biopsia. Nel contesto di una pre-cancerosi, i test di screening eseguiti durante la visita permettono l'identificazione delle cellule alterate. Sarà successivamente necessario eseguire la colposcopia con biopsia, e talvolta l'escissione dell'anomalia colposcopica, per avere la conferma della diagnosi. In genere, come le

precancerosi, anche il tumore microscopico è asintomatico. Nei casi di tumore macroscopico, invece, spesso la donna è sintomatica e si presenta per un sanguinamento anomalo, specie dopo i rapporti, o con mestruazioni o perdite maleodoranti più abbondanti del consueto.

1.1.5 Cancro cervicale In Campania

Il numero di nuovi casi di cancro in Italia è 7,5 per 100.000 donne²⁷. La Campania presenta un tasso di incidenza simile, 7 per 100.000 donne²⁸.

In Italia l'andamento temporale è in lieve decremento, con una diminuzione annua dello 0,4 %; in Campania il breve periodo di osservazione e la bassa numerosità della casistica non consentono una stima puntuale del trend temporale. Si stima che il numero di donne decedute per cancro della cervice uterina nel 2015²⁹ sia stato in Italia di 442 ed in Campania di 40; purtroppo la disomogeneità a livello nazionale nella indicazione del tumore della cervice uterina quale causa di morte, il più delle volte registrata come morte per carcinoma dell'utero non meglio definito, impedisce l'elaborazione di misure

puntuali oltre che di confronti fra macroaree geografiche.

1.1.6 Percorso diagnostico per la patologia cervicale uterina in Campania

Donne con sospetto di displasia/ neoplasia della cervice uterina (es. meno/metrorragie, dolore pelvico) confermato dall'esame clinico specialistico e positive allo screening (Pap test positivo e/o HPV test positivo) effettuato presso i centri di I livello dovranno essere indirizzate dal proprio MMG, ginecologo o altro specialista al centro di riferimento della rete preposta al fine dell'inquadramento mediante colposcopia diagnostica con eventuale biopsia. Nel caso in cui gli approfondimenti diagnostici risultino negativi per malignità, la paziente sarà reindirizzata al percorso di screening (vedi Fig.1 e 2); i casi dubbi o d'incerta interpretazione saranno sottoposti agli approfondimenti ritenuti più opportuni caso per caso.

Figura 1. Screening per donne 21-65 anni.

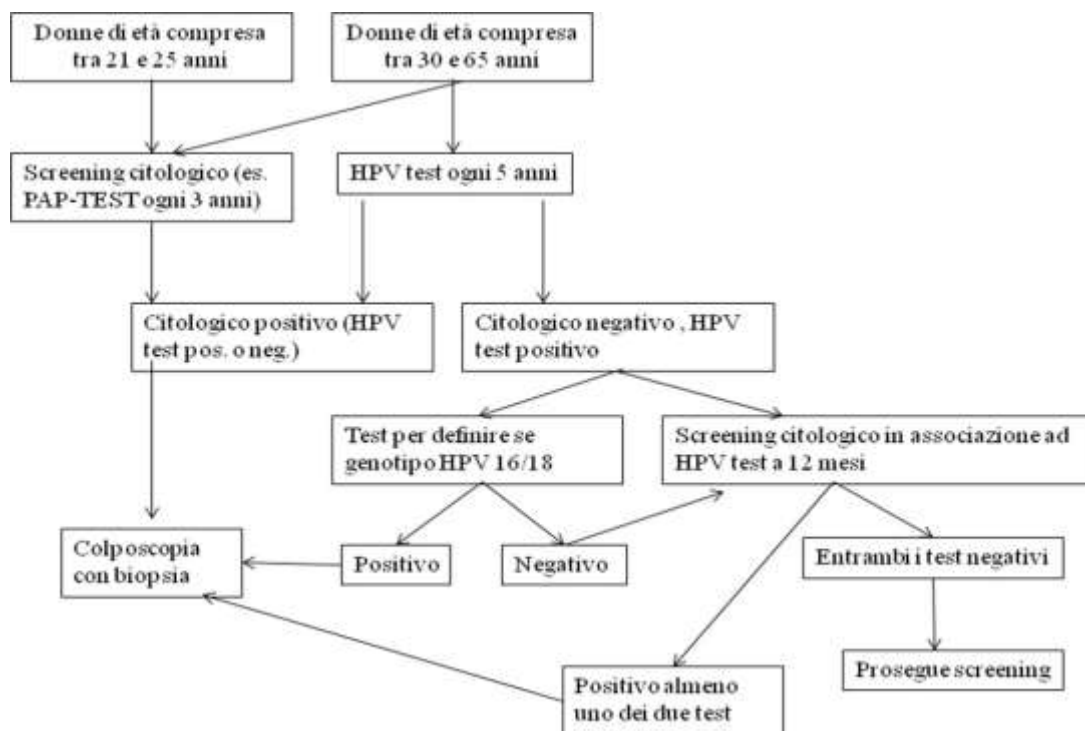
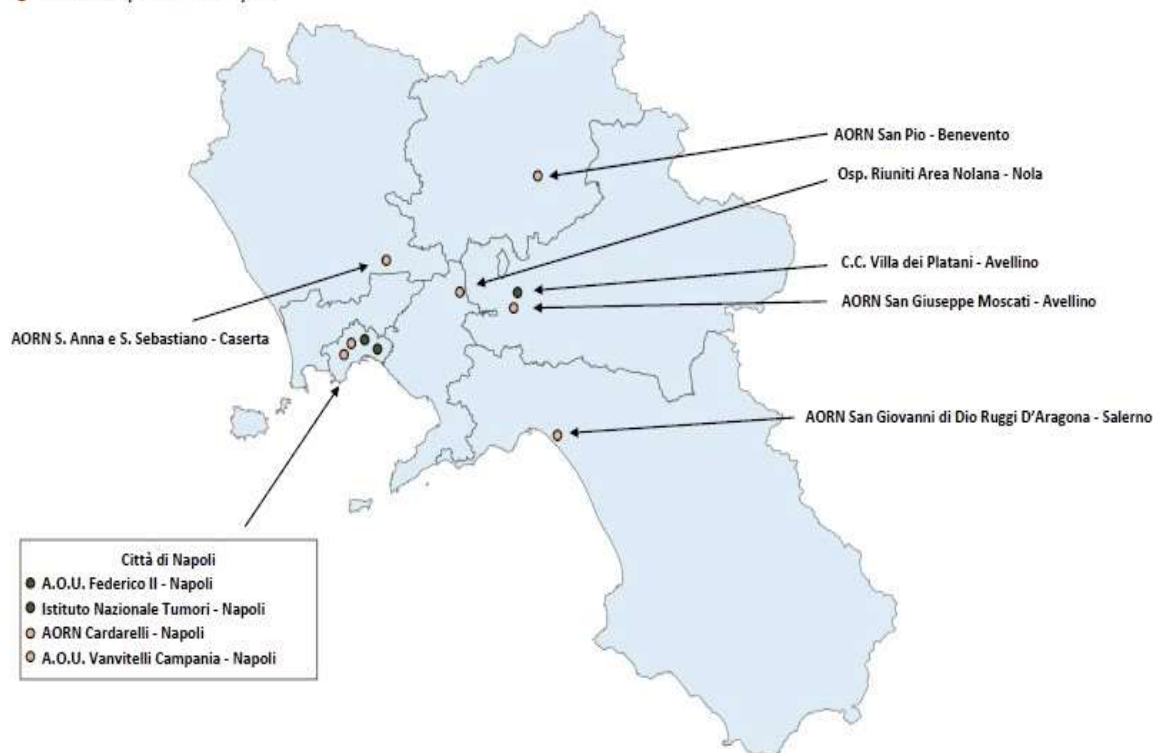


Figura 2. Sorveglianza per donne di età superiore ai 65 anni.



RETE ONCOLOGICA CAMPANIA - PDTA Tumore della Cervice Uterina Strutture regionali abilitate ad entrare in rete

- Rete - cut off > 15
- Osservazione per triennio 2019/2021



CAPITOLO II

OBIETTIVI

Obiettivo primario dello studio è valutare la prevalenza del carcinoma cervicale e delle lesioni displasiche (CIN1, CIN2/3 fino al Ca in situ) nella popolazione femminile residente nella Terra dei fuochi (TDF), risultata positiva allo screening per HPV presso le ASL locali (citologico e/o HPV test positivi) rispetto alla restante popolazione femminile campana residente nei territori non compresi nella TDF, ugualmente risultate positive allo screening.

Obiettivo secondario è valutare la persistenza/progressione delle lesioni CIN1 nelle due popolazioni.

CAPITOLO III

MATERIALI E METODI

Il nostro è uno studio prospettivo caso/controllo condotto dal 2019 al 2022 presso l'Unità di Patologia cervico-vaginale del Dipartimento materno-infantile dell'Università degli Studi di Napoli "Federico II".

Durante il periodo di studio sono state effettuate circa 3500 colposcopie, di queste 2150 soddisfacevano i criteri di inclusione dello studio.

Per essere incluse nello studio, sono state prese in considerazione tutte le pazienti che soddisfacevano i seguenti criteri:

Criteri di inclusione:

- Pazienti della Terra dei fuochi positive allo screening territoriale (citologico e/o HPV test positivi)
- Pazienti campane positive allo screening territoriale (citologico e/o HPV test positivi)

Criteri di esclusione:

- Donne con età > 65 anni
- Diagnosi di condilomatosi
- Pazienti in gravidanza
- Pazienti con recidiva di malattia e/o già trattate per displasia cervicale
- Altre patologie annessiali e/o uterine
- altre neoplasie
- altre condizioni patologiche severe (HIV e altre immunodeficienze)

- pazienti sottoposte a vaccinazione per HPV

Tutte le pazienti incluse nello studio sono state sottoposte ad attenta anamnesi. Nel corso dell'anamnesi sono stati registrati i seguenti parametri: la storia ginecologica e ostetrica (ultima mestruazione, età del menarca, parità), lo stile di vita (numero di partner, abitudine al fumo, età del primo rapporto sessuale, utilizzo di contraccettivi), precedenti terapie.

Tutte le pazienti sono state sottoposte a colposcopia, in caso di positività del quadro colposcopico è stato effettuato un prelievo bioptico e inviato in anatomia patologica per esame istologico. L'esito dell'esame istologico ha indirizzato il successivo trattamento (follow-up, leep, conizzazione, isterectomia, terapia locale ecc.).

In caso di prima diagnosi di CIN 1 la paziente è stata sottoposta a follow-up ogni 6 mesi fino a 2 anni. In

caso di persistenza del CIN1 a due anni è stato proposto trattamento con laservaporizzazione CO2.

In caso di diagnosi di CIN 2- CIN 3 fino al Ca in situ è stato proposto trattamento con LEEP o conizzazione. In caso di K cervice è stato proposto trattamento chirurgico e chemio/radio terapeutico a seconda della stadiazione.

In caso di colposcopia negativa si è consigliato alla paziente terapia con immunostimolanti e correzione dello stile di vita con ripetizione dello screening a 6 mesi.

Le informazioni anamnestiche e cliniche raccolte, i dati della colposcopia e l'esito dell'esame istologico con il relativo trattamento, sono stati caricati su apposito database per consentire le valutazioni statistiche utilizzando il programma IBM SPSS STATISTICS 23.

CAPITOLO IV

ANALISI STATISTICA E RISULTATI

Nel periodo 2019 - 2022 sono state incluse nello studio 2150 pazienti campane con citologico e/o HPV test/positivo. Di queste, 425 pazienti provenivano dai 38 paesi della Terra dei Fuochi designati dalla procura di Napoli come i maggiori a rischio per associazione con le patologie neoplastiche; le restanti pazienti (1725) provenivano da altri paesi della Campania e hanno costituito il gruppo di controllo. Le caratteristiche anamnestiche e, in particolare, quelle che sono state riconosciute come cofattori dell'infezione da HPV nell'insorgenza delle displasie cervicali e del K cervice (fumo di sigaretta, utilizzo di contraccettivi, numero di partner, età del primo rapporto sessuale) delle pazienti provenienti dalla TDF sono state confrontate con quelle

del gruppo di controllo e sono risultate sovrapponibili tra le due popolazioni (tabella 1).

Tabella 1

	Pazienti TDF N = 425	Gruppo di controllo N = 1725	p- value
Fumo di sigaretta	196/425 (46,1%)	790/1725 (45,7%)	NS
Utilizzo di contraccettivi	89/425 (20,9%)	353/1725 (20,4%)	NS
Numero partner ≤ 3	281/425 (66,1%)	1128/1725 (65,3%)	NS
Numero partner > 3	144/425 (33,8%)	597/1725 (34,6%)	NS
Età I rapporto <18 aa	146/425 (34,3%)	607/1725 (35,1%)	NS
Età I rapporto > 18 aa	279/425 (65,6%)	1118/1725 (64,8%)	NS

Tutte le pazienti, in seguito allo screening a cui si erano sottoposte presso le strutture di I livello, avevano avuto una tra queste diagnosi citologiche

ASCUS, L-SIL, H-SIL, ASC-H, AGC e/o esito positivo a HPV test per i diversi genotipi. Dopo aver effettuato, per ognuna, esame colposcopico, biopsia ed esame istologico abbiamo avuto i risultati descritti nella tabella 2:

Tabella 2

	TDF N= 425	Gruppo di controllo N= 1725	p-value
CIN1	45/425 (10.5%)	187/1725 (10.8%)	NS
CIN 2 /3	40/425 (9%)	167/1725 (9,7%)	NS
K cervice	8/425 (1,8%)	37/1725 (2%)	NS

- 232 diagnosi di CIN 1 di cui 45/425 (10,5%) nelle pazienti provenienti dalla TDF e 187/1725 (10,8%) nel gruppo di controllo

- 207 diagnosi di CIN2/3/Ca in situ di cui 40/425 (9%) nelle pazienti provenienti dalla TDF e 167/1725 (9,7%) nel gruppo di controllo.
- 45 diagnosi di k cervice di cui 8/425 (1,8%) nelle pazienti provenienti dalla TDF e 37/1725 (2%) nel gruppo di controllo

I due gruppi sono stati confrontati con test del chi quadro e non sono risultate differenze statisticamente significative.

Tra le pazienti della Terra dei fuochi con diagnosi di CIN 1, sottoposte al follow-up, 10/45 (22%) mostravano lesione persistente e 2/45 (4%) mostravano progressione della lesione; mentre nel gruppo di controllo 18/187 (10%) mostravano persistenza della lesione e 9/187 (4%) mostravano progressione della lesione; le restanti sono regredite in un lasso di tempo dai 12 ai 24 mesi.

Non vi è differenza statisticamente significativa tra i due gruppi per quel che riguarda la progressione; vi è una differenza statisticamente significativa per quanto riguarda il rischio di persistenza del CIN 1 nel gruppo residente nella TDF rispetto al gruppo di controllo (chi quadro = 4,32 p = 0,04) come si evince dalla tabella 3.

Tabella 3

Persistenza/Progressione CIN1	TDF N= 45/232	Gruppo di controllo N=187/232	p-value
Persistenza a 2 anni	10/45 (22%)	18/187 (10%)	P<0,05
Progressione a Cin 2/3/Ca in situ	2/45 (4%)	9/187 (4%)	NS

L'analisi statistica ha rilevato una differenza di prevalenza delle displasie cervicali, compreso il carcinoma della cervice uterina, statisticamente non

significativa tra le pazienti della Terra dei fuochi e la
restante popolazione campana

CAPITOLO V

DISCUSSIONE

Nell'infezione della cervice uterina, da parte dell'HPV e la conseguente comparsa di lesioni preneoplastiche fino al carcinoma, ha un ruolo fondamentale lo stato immunitario dell'organismo che in territori come quello della terra dei fuochi potrebbe essere indebolito dalla massiccia presenza di diossine derivanti dallo sversamento/incenerimento dei rifiuti nel corso degli anni passati. Alla luce dei risultati del nostro studio possiamo dire che non c'è differenza statisticamente significativa nell'incidenza delle lesioni tra la popolazione residente nella terra dei fuochi e la restante popolazione campana, né si evince una maggiore progressione del CIN1 a CIN 2-3. Invece, si rileva una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi di studio per quanto

riguarda la persistenza del CIN 1 a 2 anni di follow-up.

CAPITOLO VI

CONCLUSIONI

Il nostro sistema immunitario svolge un ruolo fondamentale nella clearance dell'infezione virale da HPV e, di conseguenza, l'immunocompromissione è considerata primario fattore di rischio nella perpetuazione dell'infezione da cui, pertanto, deriva l'insorgenza di lesioni displasiche fino al carcinoma.

Il nostro sistema immunitario, d'altra parte, ben sappiamo come sia influenzato dallo stile di vita, dalla qualità dell'aria che respiriamo, dal cibo che mangiamo, dell'acqua che beviamo, l'inquinamento di tutto l'ecosistema di cui l'uomo fa parte ha grande impatto sulla sua capacità di difendersi dalle infezioni e lo rende, dunque, più vulnerabile. Volendo contestualizzare la patologia precancerosa e

cancerosa della cervice uterina riconducibile a HPV nelle pazienti residenti nella terra dei fuochi, territorio protagonista e vittima dell'impatto ambientale successivo allo sversamento non controllato dei rifiuti, emerge che tale quadro non sembra associarsi ad un aumentato rischio di insorgenza di lesioni di alto grado della cervice uterina, sebbene siano necessari ulteriori studi per verificare questa possibile associazione, in quanto troppi i fattori confondenti e i cofattori che concorrono all'insorgenza del carcinoma della cervice, unica certezza rimane l'infezione da HPV.

Dai risultati di questo studio è, dunque, evidente il ruolo fondamentale dello screening e la necessità di una sua sempre maggiore implementazione, oltre che evidenza conferma l'importanza del vaccino tra la popolazione più giovane.

Bibliografia

1. Terra dei Fuochi i risultati delle ultime analisi Arpa
Campania Ambiente n. 12 del 30.06.17.
2. Fazzo L, De Santis M, Mitis F, Benedetti M,
Martuzzi M, Comba P. Ecological studies of cancer
incidence in an area interested by dumping waste
sites in Campania (Italy). Ann Ist Super Sanità
2011
3. Musmeci L, Comba P, Fazzo L, Iavarone I,
Salmaso S, Conti S, Manno V, Minelli G.
Mortalità, ospedalizzazione e incidenza tumorale
nei Comuni della Terra dei Fuochi in Campania
(relazione ai sensi della Legge 6/2014). Roma:

Istituto Superiore di Sanità; 2015. (Rapporti
ISTISAN 15/27)

4. Martuzzi M, Mitis F, Bianchi F, Minichilli F,
Comba P, Fazzo L. Cancer mortality and congenital
anomalies in a region of Italy with intense
environmental pressure due to waste.
OccupEnvironMed 2009
5. Pirastu R, Iavarone I, Pasetto R, Zona A, Comba P
(Ed.). SENTIERI Studio Epidemiologico
Nazionale dei Territori e degli Insediamenti Esposti
a Rischio da Inquinamento: Risultati. Epidemiol
Prev 2011.
6. Porta D, Milani S, Lazzarino AI, Perucci CA,
Forestiere F. Systematic review of epidemiological

studies on health effects associated with management of solid waste. Environ Health 2009

7. Comba P, Crocetti E, Buzzoni C, Fazzo L, Ferretti S, Fusco M, Iavarone I, Pirastu R, Ricci P. Collaborazione scientifica ISS-AIRTUM per lo studio dell'incidenza dei tumori nei siti di interesse nazionale per le bonifiche.
8. Ludmila J.; Xavier C. (2018). The ArylHydrocarbon Receptor and the Nervous System. Int J Mol Sci.
9. Miyazaki W., Fujiwara Y., Katoh T. (2016). The effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on the development and function of the blood-brain barrier. Neurotoxicology
10. Nancy P. Chin. (2010). Environmental Toxins: Physical, Social, and Emotional. BreastfeedMed

11. Post C. M., Boule L. A., Burke, C. G., O'Dell C. T., Winans B., Lawrence B. P. (2019). The Ancestral Environment Shapes Antiviral CD8+ T cell Responses across Generations. *IScience*
12. The precision prevention and therapy of HPV-related cervical cancer: new concepts and clinical implications. Hu Z, Ma D. *Cancer Med.* 2018
13. Screening for Cervical Cancer. Jin J. *JAMA.* 2018
14. Human papillomavirus testing as a primary screening tool for cervical cancer. Cho HW, Hong JH, Lee JK. *J Gynecol Oncol.* 2021 May
15. Human Papillomavirus Vaccines: Successes and Future Challenges. Perez S, Zimet GD, Tatar O, Stupiansky NW, Fisher WA, Rosberger Z. *Drugs.* 2018

16. Adolescent Consent for Human Papillomavirus Vaccine: Ethical, Legal, and Practical Considerations. Zimet GD, Silverman RD, Bednarczyk RA, English A. *J Pediatr.* 2021

17. Progress in Vaccination of Prophylactic Human Papillomavirus Vaccine. Zhou X, Sun L, Yao X, Li G, Wang Y, Lin Y. *Front Immunol.* 2020

18. Share Factors predicting the spontaneous regression of cervical high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL/CIN2). Brun JL, Letoffet D, Marty M, Griffier R, Ah-Kit X, Garrigue I. *Arch Gynecol Obstet.* 2021

19. Follow up in women with biopsy diagnosis of cervical low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL): how long should it be? Ciavattini A, Clemente N, Tsiroglou D, Sopracordevole F, Serri M, Delli Carpini G, Papiccio M, Cattani P. Arch Gynecol Obstet. 2017
20. Long-term observational approach in women with histological diagnosis of cervical low-grade squamous intraepithelial lesion: an Italian multicentric retrospective cohort study. Ciavattini A, Serri M, Di Giuseppe J, Liverani CA, Gardella B, Papiccio M, Delli Carpini G, Morini S, Clemente N, Sopracordevole F. BMJ Open. 2019
21. Age of Initiation of Cervical Cancer Screening. Dickinson JA. JAMA. 2019
22. The role of colposcopy in modern gynecology. Dexeus S, Cararach M, Dexeus D. Eur J Gynaecol Oncol. 2002

23. Cervical Colposcopy: Indications and Risk Assessment.
Burness JV, Schroeder JM, Warren JB. Am Fam Physician.
2020 Jul
24. Systematic reviews and meta-analyses of benefits and harms of cryotherapy, LEEP, and cold knife conization to treat cervical intraepithelial neoplasia. Santesso N, Mustafa RA, Wiercioch W, Kehar R, Gandhi S, Chen Y, Cheung A, Hopkins J, Khatib R, Ma B, Mustafa AA, Lloyd N, Wu D, Broutet N, Schünemann HJ. Int J Gynaecol Obstet. 2016
25. Efficacy and safety of cryotherapy, cold cone or thermocoagulation compared to LEEP as a therapy for cervical intraepithelial neoplasia: Systematic review.
Hurtado-Roca Y, Becerra-Chauca N, Malca M. Rev Saude Publica. 2020

26. Dati Airtum 2009/2013 - Tasso standardizzato su popolazione europea 2013

27. Dati Registro Tumori Regione Campania 2008/2012 -
.Tasso standardizzato su popolazione europea 2013.

28. Dati ISTAT 2015. La sopravvivenza per cancro in Italia-dati Airtum 2016