



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**  
Scuola di Medicina e Chirurgia  
Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico in Medicina e Chirurgia

## **TESI DI LAUREA**

***Uptake e outcome* di un programma di *screening*  
per il cancro anale in una coorte di donne con  
infezione da HIV**

Relatrice  
Ch.ma Prof.ssa Annamaria Cattelan

Correlatrice  
Dott.ssa Maria Mazzitelli

Laureando  
Egidio Campagnolo

Anno Accademico  
2023-2024





**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**  
Scuola di Medicina e Chirurgia  
Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico in Medicina e Chirurgia

## **TESI DI LAUREA**

***Uptake e outcome* di un programma di *screening*  
per il cancro anale in una coorte di donne con  
infezione da HIV**

Relatrice  
Ch.ma Prof.ssa Annamaria Cattelan

Correlatrice  
Dott.ssa Maria Mazzitelli

Laureando  
Egidio Campagnolo

Anno Accademico  
2023-2024

# INDICE

RIASSUNTO	1
ABSTRACT (ENG)	3
1. INTRODUZIONE	5
1.1 <i>Overview dell'infezione da HIV nella popolazione generale</i>	5
1.2 <i>L'infezione da HIV nella popolazione femminile</i>	5
1.3 <i>Persone con HIV e comorbidità</i>	9
2. I TUMORI HPV-CORRELATI NELLA POPOLAZIONE FEMMINILE	16
2.1 <i>Definizione e generalità</i>	16
2.2 <i>Cancro della cervice uterina</i>	17
2.3 <i>Cancro della vagina e della vulva</i>	18
2.4 <i>Carcinoma dell'orofaringe</i>	19
3. CANCRO DELL'ANO	20
3.1 <i>Definizione ed epidemiologia</i>	20
3.2 <i>Fattori di rischio</i>	20
3.3 <i>Classificazione cito-istologica</i>	21
3.4 <i>Presentazione clinica</i>	22
3.5 <i>Diagnosi</i>	22
3.6 <i>Stadiazione</i>	23
3.7 <i>Trattamento: lo stato dell'arte</i>	24
4. LINEE GUIDA SULLO SCREENING PER IL CANCRO DELL'ANO	26
5. OBIETTIVI DELLO STUDIO	29
6. MATERIALI E METODI	30
6.1 <i>Popolazione oggetto di studio</i>	30
6.2 <i>Criteri di esclusione</i>	31
6.3 <i>Protocollo di screening</i>	31
6.4 <i>Analisi statistica</i>	31
7. RISULTATI	33
7.1 <i>Caratteristiche della coorte e uptake dello screening</i>	33
7.2 <i>Motivo del rifiuto</i>	40
7.3 <i>Outcome dello screening</i>	48
8. DISCUSSIONE	66
8.1 <i>Limiti dello studio</i>	70

<b>9. CONCLUSIONI</b>	<b>71</b>
<b>10. FONTI E BIBLIOGRAFIA</b>	<b>72</b>
<b>RINGRAZIAMENTI</b>	<b>77</b>



## **RIASSUNTO**

### ***Background***

Il cancro dell'ano è una patologia rara, che in Europa rappresenta soltanto il 2,7% dei tumori maligni del tratto gastrointestinale. Tuttavia, nell'ultimo decennio si è assistito ad un lento ma costante incremento dell'incidenza di questa patologia, in particolare nella popolazione femminile con infezione da HIV, la quale risulta tutt'oggi maggiormente colpita da una serie di fattori di rischio clinico e barriere di natura socio-culturale nell'accesso alla prevenzione e alle cure. Nonostante il cancro dell'ano rappresenti una quota sempre più rilevante tra i tumori *non-AIDS defining*, la conoscenza e la percezione del rischio verso di esso sono ancora limitate in questa popolazione.

Oltre al problema riguardante la consapevolezza e la diffusione della malattia, è necessario osservare come la possibilità di diagnosi precoce del cancro dell'ano sia ostacolata dalla mancanza di un accordo unanime in merito ai programmi di *screening*, i quali risultano fortemente eterogenei se si pongono a confronto le diverse linee guida prodotte dalle società scientifiche internazionali.

### **Scopo dello studio**

Il presente studio nasce con lo scopo di valutare la prevalenza delle neoplasie anali HPV-correlate nelle donne con infezione da HIV, secondo l'ipotesi che un programma di *screening* esteso a tutta questa popolazione sia giustificato dagli elevati tassi di incidenza e dalla coesistenza di multipli fattori di rischio. Contestualmente, un altro obiettivo è stato quello di determinare il livello di adesione allo *screening* da parte delle pazienti e di identificare i fattori demografici e clinici associati all'eventuale rifiuto.

### **Materiali e metodi**

In questo studio, di tipo prospettico monocentrico, iniziato a novembre 2023 nell'ambito dell'implementazione di un servizio clinico, sono state incluse tutte le donne con infezione da HIV afferenti agli ambulatori della Unità di Malattie Infettive dell'Azienda Ospedale-Università di Padova. Ad esse è

stato proposto di sottoporsi ad un protocollo di screening per il cancro dell'ano da noi ideato, che prevedeva due test di primo livello: un pap-test anale e un tampone molecolare. Le donne che presentavano alterazioni citologiche e/o genotipi di HPV *high risk* sono state riferite al servizio di chirurgia proctologica per esame clinico ed esecuzione di anoscopia ad alta risoluzione. Contestualmente, tra le donne che rifiutavano lo *screening*, è stato registrato il motivo del rifiuto. I dati demografici e clinici raccolti sono stati analizzati con metodiche di statistica descrittiva ed inferenziale.

### **Risultati**

Il programma di *screening* da noi sviluppato ha raggiunto un livello di *uptake* pari al 54,7%, su un totale di 331 pazienti. Le principali motivazioni del rifiuto riguardavano il disinteresse verso la prevenzione, la paura del dolore e in qualche caso aspetti puramente socio-culturali.

Delle 181 pazienti che hanno aderito allo *screening*, il 51,9% risultava portatrice a livello anale di un genotipo HPV *high risk* e il 4,4% presentava lesioni intraepiteliali di alto grado (HSIL). Al termine di un'analisi preliminare condotta sugli esiti delle indagini di secondo livello, sono stati riscontrati 8 casi di carcinoma squamoso dell'ano. Oltre l'80% dei casi di cancro e di lesioni di alto grado sono stati osservati in pazienti con età superiore ai 40 anni.

### **Conclusioni**

La prevenzione del cancro dell'ano in questa popolazione ad elevato rischio è tuttora limitata da un'adesione non ottimale allo *screening* e da una copertura vaccinale del tutto insufficiente.

L'implementazione di questo programma risulta giustificato dalla prevalenza relativamente elevata della malattia, da una mortalità non trascurabile, dall'efficacia e dai benefici di un trattamento precoce. Al fine di migliorare la *cost-effectiveness*, in base ai nostri risultati riteniamo che lo *screening* possa essere indirizzato ad una popolazione target di età superiore ai 40 anni.

## **ABSTRACT (ENG)**

### **Background**

Anal cancer is a rare disease that only accounts for 2.7% of gastrointestinal malignant tumors in Europe. However, during the last decades its prevalence and incidence recorded a steady increase, particularly in women living with HIV, who are mostly affected by several clinical risk factors and face many socio-cultural barriers to access both screening and care. Despite representing an increasing share among non-AIDS defining cancers, knowledge and risk perception toward anal cancer are still limited in this population.

In addition to the awareness problem and increasing incidence, it must be noted that the possibility of early diagnosis for anal cancer is hampered by the lack of unanimous agreement on screening programs, among all the available international guidelines.

### **Aims of the study**

This study was created with the aim of investigating the uptake and acceptability of anal cancer screening in a cohort of women with HIV and the prevalence of HPV-related anal cancer, according to the hypothesis that a screening program extended to this entire population is justified by the high incidence rates and the coexistence of multiple risk factors.

### **Methods**

In this prospective single-center study, which began in November 2023 as part of the implementation of a clinical service, all HIV-infected women attending the clinics of the Infectious Diseases Clinic of the Padua Hospital were included. They were asked to undergo screening for anal cancer by taking 2 anal swabs (one for the search for HPV-DNA and a brush for cytological examination). Women who presented cytological alterations and/or oncogenic HPV genotypes were referred to the proctological surgery service for clinical examination and performance of high-resolution anoscopy. The number of women who refused, with the simultaneous

reason for refusal, was recorded. The demographic and clinical data collected were analyzed with descriptive and inferential statistical methods.

### **Results**

The screening program we proposed achieved an uptake rate of 54.7%. The main reasons for refusal included a lack of interest in prevention, fear of pain, and, in some cases, purely cultural aspects.

Of the 181 women who adhered to the screening, 51.9% were found to carry high risk anal HPV and 4.4% tested positive for high-grade intraepithelial lesions (HSIL). At the end of a preliminary analysis conducted on the outcomes of the second-level investigations, 8 cases of anal squamous cell carcinoma were diagnosed. More than 80% of cancer cases and high-grade lesions were observed in patients older than 40 years.

### **Conclusions**

The prevention of anal cancer in this high-risk population is still limited by suboptimal adherence to the screening program and insufficient vaccination coverage. The implementation of this program is justified by the relatively high prevalence of the disease, non-negligible mortality of anal cancer, and the efficacy and benefits of early treatment. Lastly, to improve cost-effectiveness of the screening, we consider it acceptable to narrow the target population to women older than 40 years of age.

## 1. INTRODUZIONE

### 1.1 Overview dell'infezione da HIV nella popolazione generale

L'incidenza dell'infezione da HIV varia in base all'area geografica che si prende in considerazione. Secondo i dati più recenti, nell'anno 2022, nei Paesi dell'Unione Europea sono state segnalate 22995 nuove diagnosi di HIV, con una maggior incidenza nei Paesi orientali della Regione Europea WHO (30,7 nuovi casi per 100.000 abitanti) rispetto ai Paesi occidentali (5,1 per 100.000 abitanti) <sup>[1]</sup>.

Nello stesso periodo, l'Italia riportava un'incidenza pari a 3,2 nuovi casi per 100.000 residenti, confermando, in linea con gli anni precedenti, un dato più basso rispetto alla media europea. Il genere maschile rimane quello più colpito, con il 78% delle nuove diagnosi, e la via di trasmissione principale si conferma essere quella dei rapporti sessuali, che costituiscono l'83% di tutte le segnalazioni (circa il 41% dei casi vengono attribuiti a rapporti tra *men who have sex with men - MSM*, il 25% viene segnalato in eterosessuali maschi, il 18% in eterosessuali femmine). Rispetto all'anno precedente, risultano in lieve diminuzione le diagnosi tardive, ossia di soggetti che hanno sviluppato patologie *AIDS-defining* oppure con una bassa conta di linfociti CD4 (<350 u/μL). Al contrario, risultano in lieve aumento il numero di nuove diagnosi di HIV in soggetti stranieri, sia maschi che femmine, che costituiscono circa il 30% del totale <sup>[2]</sup>.

### 1.2 L'infezione da HIV nella popolazione femminile

A livello mondiale, le donne rappresentano oltre la metà delle persone che vivono con l'infezione da HIV, con picchi del 60% nei Paesi in cui HIV è altamente endemico e la trasmissione eterosessuale è fortemente prevalente, come l'Africa subsahariana <sup>[3]</sup>.

Le principali differenze che si possono osservare rispetto alla popolazione maschile riguardano la fase di acquisizione dell'infezione, mentre per quanto concerne l'evoluzione dell'infezione, la patogenesi del virus, la latenza e il trattamento, si osservano delle differenze molto più sottili, talvolta non significative.

Un aspetto interessante è che le donne in tutto il mondo tendono ad acquisire l'infezione in età più giovane rispetto agli uomini. Tra i motivi che contribuiscono a questa diversità possiamo trovare, oltre ai fattori sociali-comportamentali, come ad esempio la tendenza delle giovani donne ad avere rapporti sessuali non protetti con partner più grandi, le disparità socio-economiche e di accesso alle cure (particolarmente significative in alcune aree del mondo), ma anche dei fattori anatomici e biologici che aumentano la suscettibilità all'infezione nel genere femminile: in primo luogo, nelle donne in età fertile, l'epitelio colonnare dell'endocervice, più suscettibile all'infezione da HIV, risulta più esposto verso l'ambiente esocervicale <sup>[3,4]</sup>. Inoltre, le alterazioni della composizione del microbioma vaginale, tipicamente associate alle vaginosi batteriche, possono generare uno stato infiammatorio locale, caratterizzato da una compromissione dell'epitelio barriera e da elevati livelli di citochine pro-infiammatorie che promuovono la migrazione e l'attivazione di svariate cellule del sistema immunitario, come i linfociti T (CD4+, CCR5+, CXCR4+), cellule dendritiche e macrofagi a livello della mucosa cervico-vaginale <sup>[4]</sup>. Questo ambiente sembra quindi fornire al virus dell'HIV un apporto costante di cellule altamente suscettibili, un facile accesso alle stesse e di conseguenza una maggior suscettibilità all'infezione.

Accanto alle vaginosi, altri patogeni comunemente ritrovati nel tratto genitale femminile sono in grado di promuovere il reclutamento di linfociti e di indurre lo sviluppo di un ambiente infiammatorio:

- *Neisseria gonorrhoeae* è in grado di reclutare e favorire l'espansione delle cellule dendritiche e di linfociti T CD4+.
- *Chlamydia trachomatis* promuove l'attivazione della NF-kB pathway, con un aumento nella produzione di citochine e chemochine e un danneggiamento della barriera epiteliale.
- *Trichomonas vaginalis*, un patogeno dieci volte più prevalente nelle donne rispetto agli uomini, esplica la propria azione alterando la flora batterica e danneggiando le cellule epiteliali, causando micro-emorragie.
- L'infezione da HSV-2 si associa ad un rilascio locale di IFN- $\gamma$  e IL-15, le quali promuovono indirettamente la replicazione del virus HIV e

favoriscono la persistenza a livello locale delle cellule T CD4+, anche in seguito alla somministrazione della terapia antierpetica.

- Per quanto riguarda HPV, la risposta immunitaria cellulo-mediata risulta importante sia durante la fase di infezione attiva che nella fase di *clearence* delle lesioni.

Sostanzialmente, dunque, molti dei microrganismi responsabili delle infezioni sessualmente trasmesse e/o di malattia infiammatoria pelvica, sono in grado di agire come agenti primer nella creazione di un ambiente infiammatorio, che favorisce l'acquisizione del virus HIV tramite la via di trasmissione sessuale [5].

Considerando altri fattori che giocano un ruolo nell'acquisizione del virus tramite la via sessuale, vi sono altre differenze di genere che derivano dai cambiamenti ormonali che si verificano nel corpo femminile nel corso del ciclo mestruale, durante il quale si verificano drastiche variazioni delle caratteristiche immunologiche del tessuto vaginale – in particolare, elevati livelli di estrogeni sembrano essere associati ad un minor rischio di acquisizione del virus HIV, grazie alla riduzione della migrazione di linfociti T, macrofagi e citochine infiammatorie a livello della mucosa. Coerentemente con questa osservazione, si è visto che le giovani donne in età fertile che fanno uso di contraccettivi esclusivamente progestinici sembrano presentare un maggior numero di cellule T CD4+ a livello cervico-vaginale e un maggior rischio di acquisizione del virus [6]. Questo effetto blandamente protettivo degli estrogeni nei confronti dell'infezione si traduce anche in un rischio aumentato di acquisizione del virus per la donne in menopausa: la mucosa atrofica, soggetta a disbiosi e infiammazione cronica, espone ad un maggior rischio di infezione a parità di *viral load* [6, 7]. È stato inoltre dimostrato che le concentrazioni di estrogeni hanno un impatto anche sulla replicazione del virus HIV: basse concentrazioni di estradiolo sono in grado di promuovere la replicazione del genoma virale, mentre ad alte concentrazioni sono in grado di ridurre l'integrazione nel genoma della cellula ospite [6].

Oltre ai fattori ormonali, le differenze di genere nella suscettibilità all'infezione dipendono anche da altre caratteristiche intrinseche alle popolazioni leucocitarie. Nello specifico:

- L'espressione del co-recettore CCR5 sulla superficie dei linfociti T CD4+ è maggiore negli uomini rispetto alle donne, potenzialmente contribuendo alle differenze di *viral load* tra gli individui infetti.
- Le donne sieronegative hanno una maggior conta di CD4+ e un maggior rapporto CD4/CD8 rispetto alla controparte maschile; i macrofagi mostrano inoltre una maggior attività fagocitica.
- Nelle prime settimane dopo il contagio, le donne sembrano tuttavia avere dei livelli plasmatici di HIV-RNA inferiori rispetto agli uomini. Questo sembra dipendere dalla maggior produzione di IFN- $\alpha$  da parte delle cellule dendritiche femminili, le quali esprimono un maggior numero di TLR-7 in superficie (ossia il recettore in grado di riconoscere il ssRNA di HIV) <sup>[6]</sup>.

Riassumendo, i fattori che giocano un ruolo nell'acquisizione dell'infezione e nella suscettibilità individuale sono molteplici e complessi. In generale, si può affermare che durante i rapporti eterosessuali, attualmente la principale modalità di trasmissione del virus, le donne presentano un rischio di contagio considerevolmente più elevato, specialmente se affette da altre malattie a trasmissione sessuale, vaginosi, in coloro che assumono contraccettivi progestinici, o dopo la menopausa. Tuttavia, grazie ad alcune caratteristiche associate alle popolazioni leucocitarie, esse risultano presentare una carica virale più bassa e una conta di CD4+ più elevata, almeno nelle prime fasi dell'infezione.

Per quanto riguarda l'evoluzione dell'infezione, negli uomini e nelle donne non trattate si assiste ad una simile velocità di progressione verso AIDS, senza differenze significative nel rischio di sviluppare infezioni opportunistiche. Le uniche eccezioni sembrano essere il sarcoma di Kaposi HHV8-correlato (più frequente negli uomini con HIV rispetto alle donne con HIV); mentre le forme sintomatiche di toxoplasmosi e i tumori HPV-correlati sono più frequenti nelle donne con HIV rispetto agli uomini con HIV <sup>[6]</sup>.

Anche per ciò che riguarda la latenza e la persistenza dell'infezione non si trovano differenze significative: le dimensioni dei reservoir di HIV-DNA integrato nel genoma dei T CD4+ quiescenti è simile per entrambi i generi se si confrontano soggetti con viremia soppressa in regime di ART, uguali parametri immuno-virologici, età ed etnia [8].

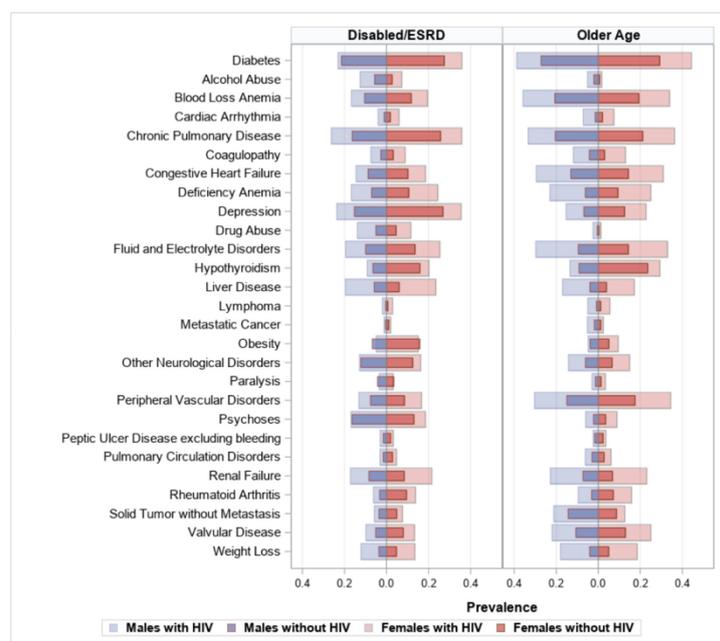
Un ultimo aspetto che è stato preso in considerazione in vari studi è quello della risposta ai trattamenti, ma anche in questo caso, si nota che i moderni regimi di ART sono in grado di garantire un'efficace soppressione della viremia sia negli uomini che nelle donne; alcune differenze sono emerse invece per quelle caratteristiche che impattano sui profili farmacocinetici dei farmaci, come ad esempio il peso corporeo, la percentuale di tessuto adiposo, il contenuto extracellulare di acqua, e altri fattori, che nel complesso possono incidere sulla diversa frequenza con cui si osservano gli effetti collaterali tra uomini e donne. Tali differenze anatomico-fisiologiche sono responsabili anche della diversa velocità con cui i farmaci antiretrovirali utilizzati nella profilassi pre-esposizione (PrEP) arrivano a garantire la protezione dal contagio: in media nelle donne sono richiesti 21 giorni di profilassi per raggiungere una protezione ottimale, mentre nell'uomo sono sufficienti 7 giorni per una completa protezione in caso di rapporto anale recettivo [6].

### **1.3 Persone con HIV e comorbidità**

L'aspettativa di vita nelle persone adulte che vivono con HIV è aumentata significativamente negli ultimi decenni e la gestione delle comorbidità è diventata sempre più importante per la pianificazione delle cure [9]. Le comorbidità età-correlate cominciano ad occupare una percentuale sempre maggiore tra le patologie croniche; le ragioni di ciò derivano certamente dallo stato di infiammazione cronica che persiste nonostante una soppressione stabile della replicazione virale, ma anche dalla senescenza precoce del sistema immunitario e, in alcuni casi, anche dalla terapia antiretrovirale che si rende co-responsabile dell'aggravio di alcuni fattori di rischio, quali la dislipidemia [10].

Molti studi retrospettivi hanno ricercato la prevalenza delle principali condizioni croniche nelle persone che vivono con HIV, e l'hanno confrontata con soggetti appartenenti alla popolazione generale: è emerso che quei gruppi di patologie che mostravano un'elevata prevalenza nella popolazione generale erano presenti con elevata prevalenza anche nei soggetti con HIV; tuttavia alcune patologie erano significativamente più frequenti nei soggetti con HIV, sia al baseline che in corso di terapia antiretrovirale. In particolare, è presente un'associazione tra HIV e il rischio di comorbidità cardiovascolari, endocrino-metaboliche, renali, psichiatriche e neoplasie [11]. Come si può vedere nel grafico presente nella figura 1, i soggetti con HIV presentano una prevalenza più elevata (talvolta doppia o tripla) di patologie croniche se confrontati con soggetti di pari età, genere, etnia, area geografica, che non hanno mai contratto il virus.

*Figura 1. Differenze di prevalenza di 27 patologie croniche in soggetti con infezione da HIV se confrontati con soggetti senza infezione da HIV [11].*



### 1.3.1 Malattie cardiovascolari

Il rischio complessivo di eventi cardiovascolari nelle persone con HIV risulta essere quasi doppio rispetto alla popolazione generale, per quanto il valore possa variare leggermente in base al genere, all'età e al tipo di evento preso in considerazione <sup>[12]</sup>. In generale, nel corso degli anni, l'evoluzione dei farmaci antiretrovirali ha determinato una progressiva riduzione dei loro effetti cardiometabolici, degli eventi di ipersensibilità e dunque il loro impatto relativo sul rischio cardiovascolare, tuttavia lo stato di lieve infiammazione cronica e di disregolazione immunitaria, sembra avere un ruolo anche in quei soggetti che riescono a mantenere una viremia soppressa <sup>[12]</sup>. Spesso, infatti, la persistenza dei biomarker di infiammazione sistemica come l'hsCRP, IL-6 e D-dimero testimonia un processo cronico di disfunzione endoteliale, ipercoagulabilità, alterato trasporto del colesterolo, che non vengono completamente normalizzati in corso di terapia antiretrovirale <sup>[12]</sup>. Il contributo maggiore alla patogenesi del danno cardiovascolare rimane comunque quello dato dalla replicazione virale attiva, tipica dei soggetti non trattati, nei quali il danno insorge in maniera tempo-dipendente e deriva anche da un insulto diretto del virus ai tessuti (miocardio in particolare), come dimostra il riscontro in sede autoptica di particelle virali all'interno dei cardiomiociti di alcuni soggetti <sup>[13]</sup>.

Un altro contributo all'aumento del rischio cardiovascolare è dato dai fattori che definiscono uno scorretto stile di vita, che secondo alcune recenti *review* sembrano essere più rappresentati tra i soggetti con HIV, in particolare la sedentarietà, il fumo e l'alimentazione non equilibrata (dieta ipercalorica, povera di fibre, ricca di zuccheri) <sup>[12]</sup>. Oltre ad un approccio trasversale che tenga conto di questi fattori, attualmente la miglior strategia per ridurre il rischio cardiovascolare nei soggetti con HIV rimane la tempestiva introduzione del paziente alla terapia antiretrovirale e il monitoraggio dell'aderenza alla stessa, in modo da minimizzare il danno direttamente associato al virus, significativamente più deleterio rispetto a quello derivato dalla terapia stessa, anche in quei soggetti che al baseline presentano livelli elevati di linfociti T CD4+ <sup>[14]</sup>.

### 1.3.2 Malattie endocrino-metaboliche

Tra le comorbidità di natura endocrino-metabolica più comunemente osservate nei soggetti con HIV rientrano alcune patologie fortemente prevalenti anche nella popolazione generale, come il diabete mellito e le dislipidemie. Nonostante le cause e i fattori di rischio per il diabete mellito siano le medesime che si ritrovano anche nella popolazione generale, i soggetti HIV sembrano avere un rischio leggermente maggiore, probabilmente causato dallo stress ossidativo, dall'infiammazione cronica e dal danno mitocondriale causato dalla terapia antiretrovirale <sup>[12]</sup>. I disturbi che riguardano il metabolismo dei lipidi e la loro distribuzione, in particolare la lipodistrofia, sono stati tra i primi disturbi ad essere descritti nei soggetti con HIV, la cui patogenesi sembra essere legata all'azione di alcuni farmaci appartenenti alle classi degli inibitori delle proteasi (PI) e agli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTIs), che alterano la funzione e la differenziazione degli adipociti, inducendo un accumulo lipidico a livello addominale e dorsocervicale, e una lipoatrofia a livello degli arti. Dal punto di vista molecolare, infatti, i PI sono in grado di inibire l'attivazione del recettore PPAR $\gamma$ , essenziale nella differenziazione degli adipociti, nella loro apoptosi e nella sensibilità all'insulina; gli NRTI invece, sembrano interferire con la sintesi del DNA mitocondriale, producendo un deficit nella fosforilazione ossidativa e favorendo l'apoptosi degli adipociti del tessuto adiposo sottocutaneo <sup>[15]</sup>.

Altre patologie endocrine osservate nei soggetti con HIV includono:

- Patologie tiroidee: i livelli di TBG sono mediamente più elevati nei pazienti con HIV e sembrano essere inversamente proporzionali ai livelli di linfociti T CD4. Le patologie tiroidee in forma subclinica sembrano essere più frequenti nei soggetti con HIV. Esse sono in parte causate da germi opportunistici, in parte dalla riattivazione immunitaria dopo alcuni mesi di terapia antiretrovirale.
- Ipogonadismo: nel 25% delle donne con HIV si osservano amenorrea o ipogonadismo secondario, in particolare tra coloro che presentano una bassa conta di linfociti T CD4. Inoltre, l'8% delle pazienti va incontro a menopausa precoce. Anche negli uomini con

HIV si osserva una prevalenza più elevata di ipogonadismo secondario, probabilmente causato da infezioni opportunistiche che interessano l'ipofisi o l'ipotalamo, o dai farmaci (come il ketoconazolo) utilizzati per trattarle.

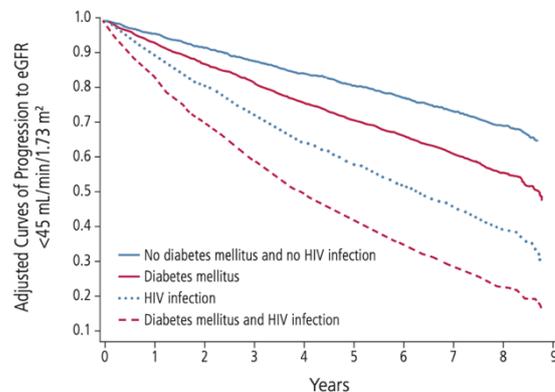
- Disfunzione surrenalica: le forme clinicamente manifeste di insufficienza surrenalica non sono comuni nei pazienti con HIV grazie agli attuali regimi di ART; tuttavia, le forme subcliniche sono frequentemente riscontrabili nelle fasi più avanzate dell'infezione, nelle quali la distruzione del tessuto surrenalico è spesso mediata da patogeni opportunistici come CMV. Attualmente, la causa più frequente di disfunzione surrenalica deriva dall'interazione tra alcuni antiretrovirali inibitori del CYP3A4 e i glucocorticoidi, che vengono metabolizzati dalla stessa pathway, provocando l'insorgenza di sindrome di Cushing iatrogena.
- Malattie del metabolismo osseo: l'elevata prevalenza di osteoporosi e fragilità ossea tra i pazienti con HIV è stata dimostrata in vari studi. L'infezione di per sé è un fattore di rischio per osteoporosi, in quanto l'attivazione immunitaria che ne deriva comporta un elevato rilascio di citochine infiammatorie con iperattivazione osteoclastica. Oltre a ciò, alcune proteine virali come Tag e Nef riducono la proliferazione delle cellule staminali mesenchimali che si differenziano in osteoblasti. Infine, anche il rapido incremento della conta di CD4 in seguito all'avvio della terapia ART si traduce in un aumento dei livelli di citochine e dei marker di riassorbimento osseo <sup>[16]</sup>.

### 1.3.3 Malattie renali

In generale, le patologie renali costituiscono una comorbidità significativa nelle persone con HIV, con percentuali di prevalenza sensibilmente più elevate rispetto alla popolazione generale. Le alterazioni della funzionalità renale risultano presenti in quasi il 30% della popolazione con HIV, nonostante si osservi una marcata eterogeneità di tipo etnico e geografico, con i soggetti di etnia africana che presentano un rischio 11 volte maggiore rispetto ai soggetti caucasici <sup>[17]</sup>. Altri fattori, come il *viral load* e la conta di

CD4+ al baseline, l'ipertensione e il diabete mellito tendono ad incidere sul rischio, mentre non sembrano dare un contributo significativo le coinfezioni da HCV, HBV e il genere del paziente [18]. Le malattie renali nei soggetti con HIV possono presentarsi in una gran varietà di modi, dal danno renale acuto (AKI), danno renale cronico (CKD), nefropatia HIV-associata (HIVAN), fino alle forme iatrogene. Mentre prima della diffusione della terapia antiretrovirale le cause più comuni di danno renale acuto erano le infezioni *AIDS-defining*, attualmente, dato l'invecchiamento della popolazione con HIV si nota che il primo posto è occupato dalle sepsi, che spesso tendono ad esacerbare un quadro cronico legato ai tradizionali fattori di rischio (diabete, ipertensione, epatopatie). Considerando nello specifico la malattia renale cronica, si è notato che l'infezione da HIV tende a produrre un effetto additivo sulla velocità di progressione della malattia (come è possibile vedere dal grafico nella Figura 2), nonostante sia spesso difficile distinguere il contributo delle singole comorbidità [19].

Figura 2 [19]



La nefropatia HIV-associata, caratterizzata da un aspetto istopatologico distinto tipico di una glomerulosclerosi segmentale, rappresenta un quadro attualmente raro, osservabile in soggetti *very late-presenters*, o in coloro che interrompono la terapia antiretrovirale [19].

Infine, le forme iatrogene ART-associate si presentano soprattutto in seguito all'effetto nefrotossico degli inibitori delle proteasi o di tenofovir disoproxil fumarato, sotto forma di tubulopatia prossimale, anche se casi isolati di nefropatia sono stati riportati per tutti gli antiretrovirali [17].

### 1.3.4 Tumori

I moderni regimi di ART hanno permesso una globale riduzione del rischio di patologie neoplastiche nei soggetti con HIV, ma, nonostante ciò, questi pazienti presentano tuttora un rischio 60-70% più alto di sviluppare un cancro rispetto alla popolazione generale [20]. Le patologie neoplastiche, infatti, e in particolare i tumori *non-AIDS defining* sono attualmente un problema di salute rilevante nelle persone infette da HIV; tanto che si è assistito ad un progressivo aumento della loro incidenza dalla fine degli anni Novanta, e ci si aspetta che questa continui ad aumentare nel prossimo futuro [21]. La persistenza di un elevato rischio oncologico in questa popolazione può essere spiegata in parte dallo stato di immunodepressione-infiammazione cronica, ma anche da altri fattori di rischio che mostrano un'elevata prevalenza, come il consumo di alcol, l'uso di stupefacenti per via iniettiva, il fumo, e la frequente presenza di coinfezioni con altri virus oncogeni come EBV, HPV, HCV, HBV, HHV-8.

I tumori *non-AIDS defining* rappresentano attualmente i due terzi dei tumori nei soggetti con HIV, e tra quelli più frequentemente osservati vi sono: il carcinoma squamocellulare del canale anale e della cervice uterina, il tumore della mammella, il linfoma di Hodgkin, l'adenocarcinoma polmonare e il carcinoma epatocellulare. Rispetto alla popolazione generale invece, non si osservano significative differenze nel rischio di sviluppare cancro del colon-retto.

Riassumendo quindi, la ART ha mostrato sicuramente un effetto protettivo nei confronti dei tumori *AIDS-defining*, il cui rischio di insorgenza è direttamente proporzionale al *viral load* e inversamente proporzionale alla conta di CD4+; al contrario, l'effetto protettivo nei confronti dei tumori *non AIDS-defining* è largamente dibattuto, e la relazione con la conta di CD4+ sembra essere significativa solo per i tumori virus-correlati [20].

## 2. I TUMORI HPV-CORRELATI NELLA POPOLAZIONE FEMMINILE

### 2.1 Definizione e generalità

I tumori HPV-correlati sono un gruppo di patologie causate dall'infezione del papillomavirus umano, un virus a DNA del quale sono stati sequenziati circa un centinaio di genotipi. Il potere oncogeno del virus è particolarmente spiccato per alcuni genotipi, definiti ad alto rischio (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58), i quali sono in grado di infettare le cellule dello strato basale dell'epitelio squamoso e di indurre la proliferazione e la trasformazione neoplastica.

Il meccanismo patogenetico comprende diverse fasi: comincia con l'adsorbimento del virus a livello dei cheratinociti basali, nei quali vengono espresse le proteine virali precoci E1 ed E2, che permettono la replicazione del genoma virale. Successivamente, i genotipi high risk, tramite l'espressione delle due proteine virali E6 ed E7 vanno ad inibire l'attività di due oncosoppressori cellulari, p53 ed Rb, stimolando la progressione del ciclo cellulare, inibendo l'apoptosi e favorendo l'accumulo di mutazioni e aberrazioni cromosomiche. Si verifica poi un'integrazione del genoma virale nel genoma della cellula ospite, con la perdita dei geni E1 ed E2 (che permettevano la trascrizione del genoma), mentre continuano ad essere prodotte E6 ed E7, stimolando la carcinogenesi. In quest'ultima fase, dunque, il virus arresta la propria replicazione e concentra la propria attività sulla proliferazione cellulare <sup>[22]</sup>.

I tumori HPV-correlati nella popolazione femminile si possono trovare in cinque distretti: il carcinoma della cervice uterina, della vagina, della vulva, del canale anale e dell'orofaringe. Nella maggior parte dei casi, queste neoplasie non si sviluppano come tali, ma si instaurano prima come una displasia (CIN, AIN, VIN, VAIN), che spesso tende a regredire spontaneamente, ma in presenza di altri fattori di rischio (fumo di sigaretta, immunodepressione) può progredire verso forme ad alto grado, carcinomi in situ, fino ai carcinomi invasivi. L'istotipo più frequentemente osservato è quello squamocellulare <sup>[23]</sup>.

## 2.2 Cancro della cervice uterina

Il cancro del collo dell'utero costituisce un rilevante problema di salute pubblica globale, con un forte impatto soprattutto nella popolazione femminile dei Paesi a medio e basso reddito. L'efficacia comprovata delle misure di prevenzione quali la vaccinazione contro i genotipi high risk e i programmi di *screening* rendono questa patologia largamente prevenibile. Tuttavia, date le forti disparità socioeconomiche e di efficienza dei sistemi sanitari, i progressi nella riduzione dell'incidenza e della mortalità della malattia si sono osservati principalmente nei Paesi ad alto reddito.

Attualmente, a livello globale si registrano circa 604.000 nuovi casi e 340.000 decessi all'anno. I tassi di incidenza e di mortalità risultano massimi in Africa orientale e meridionale (ESwatini e Zambia in particolare), mentre risultano minimi in Svizzera, Australia e Nuova Zelanda [24]. In Italia nel 2022 sono state registrate circa 2.500 nuove diagnosi, concentrate soprattutto nella fascia giovanile. La sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi è di circa il 68% [25].

Secondo le più recenti metanalisi, le donne con HIV che contraggono un'infezione da HPV presentano un rischio 4-6 volte maggiore di sviluppare il carcinoma della cervice uterina: si stima infatti che globalmente il 6% delle nuove diagnosi di cancro della cervice avvenga in donne coinfette con HIV, e questo dato raggiunge il 40% nei Paesi in cui è più elevata la prevalenza di quest'ultima infezione. L'immunodepressione derivata da HIV ha dimostrato non solo di aumentare il potere oncogeno degli HPV ad alto rischio, ma anche di aumentare le percentuali di recidiva locale dopo il trattamento delle lesioni precancerose [26]. Oltre a ridurre la *clearance* delle lesioni, l'immunosoppressione è anche associata all'aumento della secrezione di IL-10 a livello della cervice, che accelera la velocità di progressione del grado di displasia. L'effetto permissivo che HIV esercita sull'azione di HPV avviene grazie anche al ruolo delle proteine virali gp120 e tat, che interagendo con le citochine TNF $\alpha$  e IFN $\gamma$  prodotte dai linfociti infetti, vanno a stimolare la separazione delle *tight junctions* presenti sull'epitelio cervicale, favorendo quindi la penetrazione di HPV [27].

### 2.3 Cancro della vagina e della vulva

Il carcinoma primitivo della vagina è un tumore raro, costituisce soltanto l'1-2% delle neoplasie maligne delle vie genitali femminili e solo il 10% delle neoplasie maligne della vagina. È definito come un carcinoma originato dall'epitelio vaginale, senza che vi siano evidenze cliniche, istologiche o anamnestiche di cancro vulvare o cervicale. Le metastasi vaginali o la diffusione locale da strutture anatomiche adiacenti sono infatti più comuni rispetto ai tumori primitivi della vagina. La maggior parte dei carcinomi vaginali è causata dalla persistenza di HPV ad alto rischio; anche in questo caso la coinfezione con HIV ha verosimilmente un ruolo additivo sulla velocità di progressione delle lesioni, considerando che l'incidenza di queste neoplasie è più elevata nelle regioni ad alta prevalenza di HIV [28].

Un concetto simile vale anche per i carcinomi primitivi della vulva, ossia quei tumori che per definizione possono originare dalle grandi o piccole labbra, dal clitoride, o raramente dalle ghiandole di Bartolini. Queste neoplasie rappresentano solo il 4% delle neoplasie maligne delle vie genitali femminili e registrano una maggior prevalenza tra le donne in cui sono più rappresentati alcuni fattori di rischio, come l'infezione da HIV, il fumo di sigaretta, l'immunodepressione. Tuttavia, a differenza di altri tumori HPV-correlati, i carcinomi primitivi della vulva hanno registrato un significativo aumento dell'incidenza negli ultimi anni, fino al +38% nella fascia d'età under-60, mentre continuano a presentare un'incidenza stabile nelle over-60 [29].

## 2.4 Carcinoma dell'orofaringe

Il carcinoma squamoso dell'orofaringe, che da solo rappresenta circa il 95% di tutti i tumori orofaringei, è un tumore maligno che può originare dalle tonsille, dalla base della lingua, dal palato molle o dall'ugola. Storicamente, come per altri tumori del distretto testa-collo, i principali fattori di rischio erano rappresentati dal consumo di alcol e dal tabacco, ma recentemente si è osservato un forte aumento delle forme HPV-correlate, che attualmente rappresentano il 50-70% dei carcinomi squamosi dell'orofaringe nei Paesi ad alto reddito. Un'altra tendenza osservata negli ultimi anni è l'aumento dell'incidenza tra le donne di etnia caucasica (in particolare negli USA), anche se le nuove diagnosi di carcinoma orofaringeo riguardano prevalentemente il genere maschile <sup>[30]</sup>.

A differenza degli altri carcinomi HPV-correlati, il carcinoma dell'orofaringe non presenta lesioni precancerose facilmente identificabili tramite test citologici, il che ne rende più difficile la diagnosi precoce. Inoltre, benché sia possibile la ricerca di HPV tramite tamponi orofaringei, questi non vengono utilizzati nella pratica clinica né all'interno di programmi di *screening* <sup>[31]</sup>.

### 3. CANCRO DELL'ANO

#### 3.1 Definizione ed epidemiologia

Il cancro dell'ano è una neoplasia rara, che rappresenta il 2% dei tumori del tratto gastrointestinale e origina dal canale anale, quel tratto che si estende dalla giunzione anorettale, rivestita da epitelio cilindrico, fino al margine anale, in cui è presente un epitelio di tipo squamoso. L'80% dei carcinomi dell'ano è rappresentato da carcinomi squamocellulari, che originano in corrispondenza o in prossimità della giunzione squamo-colonnare.

Negli ultimi decenni si è assistito ad un incremento dell'incidenza di circa il 2,7% annuo in Europa Occidentale, Nord America e Australia, mentre risulta stabile in Asia. In Europa l'incidenza ha raggiunto i 0,7 – 1,7 nuovi casi ogni 100.000 persone all'anno, e come per il carcinoma orofaringeo, il maggior incremento di incidenza si registra nella popolazione femminile, in particolare nella fascia d'età tra i 50 e i 65 anni e in coloro che vivono con l'infezione da HIV. Il tasso di sopravvivenza a 5 anni varia dal 36% al 83% a seconda dello stadio. <sup>[32]</sup>

#### 3.2 Fattori di rischio

L'infezione da genotipi HPV ad alto rischio è riconosciuta come il principale fattore di rischio nell'80-85% dei carcinomi dell'ano, a cui si aggiungono altri fattori che facilitano la persistenza dell'infezione <sup>[32]</sup>:

- Un numero elevato di partner sessuali
- Il fumo
- L'età avanzata
- La copresenza di lesioni ginecologiche HPV-correlate
- L'immunodepressione, specialmente quella derivata dall'infezione da HIV. Il meccanismo è simile a quello trattato in precedenza con il carcinoma della cervice uterina, ma per il cancro dell'ano sussistono ulteriori evidenze che il nadir di CD4 raggiunto dal paziente e la conta cumulativa dei CD4 costituiscano dei fattori predittivi per la stima del rischio di carcinogenesi <sup>[33]</sup>. Inoltre, coerentemente con quanto visto per altri tumori *non-AIDS defining*, il rischio di sviluppare il cancro

dell'ano è direttamente proporzionale alla durata dell'infezione da HIV, indipendentemente dall'aderenza alla terapia antiretrovirale <sup>[32]</sup>.

### 3.3 Classificazione cito-istologica

Le infezioni persistenti possono innescare lo sviluppo di una displasia a carattere evolutivo, che prende il nome di neoplasia anale intraepiteliale (AIN), il cui grado istologico veniva in passato espresso tramite un sistema a tre gradi (AIN1, AIN2, AIN3). Più recentemente, è stato adottato un nuovo sistema, il quale adotta la nomenclatura LG-AIN per le lesioni di basso grado (AIN1) e riassume nella nomenclatura HG-AIN le lesioni di alto grado AIN2 e AIN3 <sup>[34]</sup>.

Per quanto riguarda le atipie osservate alla citologia invece, viene utilizzata la nomenclatura della classificazione di Bethesda, sovrapponibile a quella utilizzata per le displasie della cervice uterina:

- Cellule squamose atipiche (ASC), possono avere un significato indeterminato (ASC-US) oppure presentare modificazioni rilevanti che non permettono di escludere una neoplasia di alto grado (ASC-H)
- L-SIL, ossia lesione intraepiteliale squamosa di basso grado.
- H-SIL, lesione intraepiteliale squamosa di alto grado. Costituisce una lesione precancerosa.
- Carcinoma squamocellulare: in questo caso l'analisi citologica è suggestiva di una lesione francamente maligna, che richiede comunque approfondimenti previsti dal protocollo di *screening*.

Un'ulteriore divisione tra i carcinomi squamocellulari può essere effettuata tra quelli che originano distalmente rispetto alla linea dentata, che tendono ad essere cheratinizzati, da quelli che originano prossimalmente rispetto a questa linea, i quali sono frequentemente non cheratinizzanti <sup>[34]</sup>.

È inoltre prevista una nomenclatura per la classificazione delle lesioni originate dall'epitelio ghiandolare-cilindrico, ma come anticipato, gli adenocarcinomi costituiscono una minoranza sul totale dei tumori del canale anale e seguono peraltro uno schema di trattamento più simile ai tumori del retto <sup>[32]</sup>.

### 3.4 Presentazione clinica

I sintomi più frequentemente segnalati includono: dolore locale, prurito, sanguinamento e una sensazione di massa perianale, la quale talvolta risulta palpabile all'esplorazione digitale. Altri sintomi come febbre, astenia e calo ponderale sono indicativi di uno stadio avanzato.

La diagnosi differenziale avviene essenzialmente con la patologia emorroidaria, i condilomi, le ragadi [35].

### 3.5 Diagnosi

La diagnosi precoce è essenziale per un miglior *outcome*. La valutazione iniziale prevede un'anamnesi completa, un esame obiettivo - in particolare l'esplorazione rettale e una valutazione ginecologica nelle donne. In questa prima fase, l'obiettività è d'aiuto sia per identificare la lesione primaria, ma anche eventuali linfadenopatie perirettali o inguinali e per sospettare un'eventuale invasione sfinteriale, soprattutto qualora il paziente dovesse lamentare incontinenza fecale [36].

Dopo la valutazione iniziale, la diagnosi avviene grazie all'esame istologico della lesione, la cui biopsia viene ricavata durante l'esecuzione di un'anoscopia ad alta risoluzione o, più raramente, tramite proctosigmoidoscopia. Al fine di ricavare ulteriori informazioni riguardo la dimensione del tumore e il coinvolgimento sfinteriale, è utile l'esecuzione di una RM pelvica. La RM pelvica ad alta risoluzione pesata in T2 ha dimostrato una sensibilità tra il 90 e il 100% nell'identificazione del margine di invasione del cancro anale, l'interessamento di organi vicini, e la presenza di linfonodi neoplastici.

Una volta completato lo studio del tumore primario, è indicata l'esecuzione di una TC del torace, addome e pelvi, al fine di valutare la presenza di linfadenopatie in altri distretti ed eventuali metastasi a distanza. Generalmente, qualsiasi linfonodo clinicamente o radiograficamente anomalo dovrebbe essere sottoposto a biopsia per una valutazione istologica, dal momento che questo ricopre un ruolo importante nella stadiazione e nel successivo iter terapeutico [32, 36].

Le più moderne tecniche di imaging come la PT-TC e la PET-RM, qualora disponibili, permettono di raggiungere una sensibilità ancora più elevata sia durante la fase di studio del tumore primario che nella ricerca di metastasi. Recenti studi hanno dimostrato che la combinazione della metodica radiologica con la 18-FDG PET ha permesso una più accurata stadiazione del cancro dell'ano, con un *up-staging* nel 5-37% dei pazienti e un *down-staging* nel 8-27% dei pazienti, con una conseguente modifica del piano di trattamento nel 12-60% dei casi [32].

### 3.6 Stadiazione

La stadiazione dei carcinomi dell'ano segue il sistema della *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* e della *International Union against Cancer*. I parametri considerati sono:

- Le dimensioni del tumore primario, in particolare i tumori T1 hanno dimensioni <2 cm, T2 dimensioni tra i 2 e i 5 cm, T3 dimensioni >5 cm; mentre i T4 possono avere qualsiasi dimensione, ma presentano invasione degli organi circostanti.
- La presenza di metastasi nei linfonodi locoregionali: in particolare una positività dei linfonodi inguinali, mesorettali, iliaci interni viene indicata con N1a, mentre una positività dei linfonodi iliaci esterni viene indicata con N1b.
- La presenza di metastasi a distanza (M1)

In base al TNM, il cancro viene poi classificato in stadi da I a IV (Tabella I)

*Tabella I. Si noti che la nomenclatura Tis è stata sostituita da HG-AIN [32].*

Stage	Tumor	Node	Metastases
0	Tis	0	0
I	T1	0	0
IIA	T2	0	0
IIB	T3	0	0
IIIA	T1-2	1	0
IIIB	T4	0	0
IIIC	T3-4	1	0
IV	Any T	Any N	M1

### 3.7 Trattamento: lo stato dell'arte

Le opzioni di trattamento per il cancro anale sono molteplici, e variano in base allo stadio della malattia, alle condizioni generali e alla volontà del soggetto: oltre ad un buon controllo locoregionale, tra gli obiettivi principali vi è anche la preservazione della funzione sfinteriale e di una buona qualità di vita <sup>[37]</sup>.

I trattamenti delle lesioni preinvasive (stadio 0), ossia quelle che non hanno ancora invaso la membrana basale, includono:

- Trattamenti topici, come Imiquimod, acido tricoloracetico (TCA), 5-Fluorouracile. Questi hanno dimostrato di indurre la regressione del 70-90% delle lesioni high grade, purchè queste non siano estese o *bulky*.
- Terapia ablativa con laser
- Elettrocauterizzazione
- Escissione chirurgica, in passato era la più largamente utilizzata, ma può comportare lo sviluppo di stenosi o incontinenza nei pazienti con lesioni circonferenziali.

La combinazione del trattamento topico con un'altra tecnica più invasiva offre una migliore efficacia anche nel ridurre il rischio di recidiva delle lesioni, un problema che riguarda principalmente i pazienti con lesioni multifocali o con coinfezione da HIV <sup>[38]</sup>.

Per quanto riguarda i tumori allo stadio I, II e III, lo standard of care prevede:

- L'escissione chirurgica per i tumori di piccole dimensioni (< 2cm) formatesi sul margine anale, in assenza di invasione sfinteriale, metastasi locoregionali/linfonodali.
- Per i tumori che non soddisfano le condizioni precedenti, è indicata una combinazione tra chemioterapia e radioterapia, alle quali questa neoplasia tende a rispondere in modo soddisfacente. I regimi di chemioterapici più utilizzati comprendono il 5-FU, la mitomicina, la capecitabina, il cisplatino. Sfortunatamente, non sussistono ancora evidenze sufficienti che attestino l'equivalenza dell'*outcome* omettendo la chemioterapia nei pazienti con tumori ai primi stadi, o effettuando una de-escalation nella dose di radiazioni. Il momento

migliore per valutare se vi è stata una completa risposta al trattamento chemio-radiante è dopo 26 settimane, in quanto talvolta si osservano risposte ritardate.

La presenza di malattia residua o l'insorgenza di recidiva richiede una rescue therapy, che può essere sempre di tipo chemio-radiante, ma anche chirurgica (resezione addomino-peritoneale) o immunoterapia.

Il ruolo delle nuove strategie terapeutiche come la radioterapia ad intensità modulata, la terapia a fasci di protoni, la brachiterapia deve ancora essere determinato in maniera conclusiva <sup>[39]</sup>.

Il trattamento del cancro anale metastatico (VI stadio) prevede un approccio multidisciplinare. La chemioterapia sistemica con un analogo del platino, associato ad un taxano, è generalmente la prima linea per tutti questi pazienti; ad essa possono essere associati trattamenti locali aggiuntivi a seconda della presenza di sintomi. Le forme oligometastatiche possono beneficiare di trattamenti localizzati, anche chirurgici, come parte di un approccio multimodale <sup>[40]</sup>.

Dato il forte potenziale immunogenico dei carcinomi HPV-correlati, sono in corso di studio una serie di approcci terapeutici basati sull'immunoterapia (*checkpoint inhibitors*), sia in regime singolo che in combinazione con la chemioterapia. Un'altra area di forte interesse, ancora in fase sperimentale, è la terapia cellulare adottiva, in cui le oncoproteine E6 ed E7 potrebbero diventare il target di linfociti T prelevati dal paziente e geneticamente ingegnerizzati, con un potenziale ruolo terapeutico per diversi tumori HPV-correlati <sup>[41]</sup>.

#### 4. LINEE GUIDA SULLO SCREENING PER IL CANCRO DELL'ANO

La storia naturale del cancro dell'ano può essere efficacemente modificata da una precoce diagnosi delle neoplasie intraepiteliali ad alto grado, che costituiscono dei necessari precursori del carcinoma invasivo. La ricerca di queste lesioni precancerose risulta pertanto l'obiettivo primario dei protocolli di *screening*.

A differenza di altri tipi di tumori, i dati che riguardano lo *screening* per il carcinoma dell'ano provengono da soggetti che vivono con HIV <sup>[42]</sup>. La maggior parte di questi dati riguarda la popolazione maschile con HIV, in particolare gli MSM, nonostante, come visto in precedenza, la maggior incidenza di questa malattia si registri nelle donne <sup>[43]</sup>.

Ad oggi, non esiste un consenso internazionale riguardo i protocolli di *screening* per il cancro anale: l'eterogeneità del contesto sanitario europeo e americano comporta un'enorme variabilità e discrepanza nelle linee guida che regolano l'accesso allo *screening*, le procedure da adottare e i criteri per selezionare le popolazioni a rischio.

Ad esempio, secondo le linee guida 2023 della *European AIDS clinical society (EACS)* viene suggerito uno *screening*:

- Che preveda come popolazione target gli MSM e tutti i soggetti che presentano displasie genitali HPV-associate.
- Basato sull'esplorazione rettale digitale, l'esame citologico anale, e successivamente l'anoscopia ad alta risoluzione.
- Ripetuto ad intervalli regolari di 1-3 anni <sup>[44]</sup>.

Secondo la European Society for Medical Oncology (ESMO), invece, non sussistono evidenze sufficienti che sostengano il ruolo dell'esame citologico anale come test di triage; pertanto, nelle più recenti linee guida (2021) emanate da questa società viene raccomandata soltanto l'esplorazione rettale digitale. Questa società sostiene inoltre che, dato l'elevato costo e la ridotta disponibilità dell'anoscopia ad alta risoluzione, questa non sia adatta come metodologia di *screening*.

La ESMO raccomanda inoltre:

- La biopsia delle lesioni sospette riscontrate all'esplorazione rettale digitale.
- Lo *screening* per neoplasia intraepiteliale cervicale, neoplasia intraepiteliale vulvare e neoplasia intraepiteliale vaginale in tutte le pazienti con AIN.
- La ricerca dell'infezione da HIV in tutti i pazienti con AIN multifocale o ricorrente <sup>[37]</sup>.

Altre linee guida, come quelle emanate nel 2023 dall'americana International *Anal Neoplasia Society (IANS)* suggeriscono di adottare un approccio differente in base al livello di rischio dei soggetti. In particolare:

- I soggetti che presentano un'incidenza oltre 10 volte maggiore rispetto alla popolazione generale (ossia tutti i soggetti con HIV, gli MSM, le donne con storia di cancro vulvare o displasia vulvare *high grade*) dovrebbero essere sottoposti a *screening* per la ricerca di HSIL anale a partire dai 35-45 anni, a seconda della categoria di appartenenza. Si noti che secondo queste linee guida, la ricerca e il trattamento di lesioni displastiche anali prima dei 35 anni non sia appropriata considerando il rapporto danno/beneficio, pertanto non è raccomandata.
- I soggetti che presentano un'incidenza fino a 10 volte maggiore rispetto alla popolazione generale (ossia le donne con storia di cancro della cervice o lesioni cervicali *high grade*, i soggetti con condilomi perianali e coloro che sono sottoposti a terapia immunosoppressiva) possono essere sottoposti a *screening* per la ricerca di HSIL anale dopo i 45 anni d'età. Si noti che in questo caso lo *screening* non è strettamente raccomandato, ma dovrebbe essere proposto in base alle preferenze del paziente, alle esperienze e alle conoscenze del medico, secondo un approccio di decisione condivisa.

Come anticipato, la metodica gold standard per la diagnosi di neoplasia anale high grade è l'esame istologico da biopsia ottenuta in corso di anoscopia ad alta risoluzione (HRA). Per selezionare i pazienti da indirizzare all'anoscopia ad alta risoluzione, secondo le linee guida della IANS, il metodo di *screening* da utilizzare può essere indistintamente l'esame citologico anale, il test molecolare per la ricerca di genotipi oncogenici di HPV, oppure una combinazione di entrambi. Non sembrano infatti esserci dati a sufficienza che attestino la superiorità di una metodica rispetto all'altra. La società americana concorda peraltro sull'importanza di effettuare l'esplorazione ano-rettale digitale a tutte le visite di *screening*, subito dopo la raccolta del campione per la citologia e/o il tampone per il test molecolare <sup>[45]</sup>.

## 5. OBIETTIVI DELLO STUDIO

Gli scopi del presente studio sono essenzialmente due:

- Determinare il livello di adesione al programma di *screening* per il cancro anale nelle donne con infezione da HIV, che, come si è visto dalle premesse, risulta essere la popolazione in cui si registra la più elevata incidenza. Posta un'adeguata informazione delle pazienti sulla natura della patologia, ci si è dunque dati l'obiettivo di indagare quali fossero le principali barriere che limitano l'accettazione delle procedure di *screening*.
- Determinare, tra le donne che hanno aderito allo *screening*, la prevalenza di neoplasie anali HPV-correlate, in particolare del carcinoma dell'ano. Contestualmente ci si è proposti di valutare l'associazione tra tali neoplasie e un'eventuale storia anamnestica positiva per lesioni genitali HPV-correlate, come i condilomi, le displasie e i carcinomi della cervice, della vulva e della vagina. L'ipotesi alla base dello studio è che la prevalenza delle neoplasie anali nella popolazione con HIV sia così elevata se confrontata con la controparte femminile HIV-negativa, da giustificare l'estensione del programma di *screening* a tutte le donne con infezione da HIV, specialmente in coloro che già presentano una storia attuale o remota di neoplasie genitali.

Secondariamente, si è cercato di valutare un'eventuale associazione tra lo sviluppo di neoplasie anali e altri fattori che potrebbero avere un impatto sulla regressione delle lesioni precancerose, come la conta di linfociti T CD4+, le comorbidità delle pazienti e un'eventuale terapia immunosoppressiva concomitante.

## 6. MATERIALI E METODI

### 6.1 Popolazione oggetto di studio

In questo studio di tipo osservazionale prospettico monocentrico, iniziato a novembre 2023, è stata presa in esame la popolazione femminile con infezione da HIV seguita presso gli ambulatori della Unità Operativa Complessa delle Malattie Infettive e Tropicali dell'Azienda Ospedale-Università di Padova. Tale studio è stato condotto nell'ambito dell'implementazione di un nuovo percorso di cura integrato (infettivologi, chirurghi, proctologi) con sessioni ambulatoriali dedicate.

Per tutte le pazienti oggetto di studio, previo consenso, sono stati raccolti i seguenti dati:

- Dati anagrafici (nome, cognome, data di nascita, età al momento dello *screening*);
- Dati demografici (nazionalità, etnia, status di migrante, scolarità);
- Dati relativi all'infezione da HIV (anno di diagnosi, anno di inizio cART, terapia antiretrovirale in atto, nadir dei CD4+, pregressi eventi AIDS, ultima viremia);
- Dati anamnestici sulle patologie HPV-correlate (storia di condilomatosi, neoplasie intraepiteliali, carcinomi invasivi della vulva, della cervice, dell'ano);
- Esito del più recente pap-test cervicale e positività per eventuali genotipi HPV ad alto rischio al tampone vaginale;
- Status vaccinale per HPV;
- Numero e lista delle comorbidità;
- Abitudine al fumo;
- Terapia domiciliare / farmaci assunti (oltre alla terapia antiretrovirale).

## 6.2 Criteri di esclusione

Sono state escluse dallo studio le pazienti che presentavano una diagnosi pregressa di cancro dell'ano e le donne che non fornivano il loro consenso alla partecipazione allo studio.

## 6.3 Protocollo di screening

A tutte le pazienti coinvolte è stato chiesto il consenso per la partecipazione al programma di *screening* per il cancro dell'ano, che nella prima fase prevedeva l'esecuzione di due test:

- Pap test anale tramite *citobrush*
- Tampone anale molecolare per la ricerca di HPV-DNA

Successivamente, sono state indirizzate ad una visita proctologica presso l'Unità Operativa di Chirurgia Generale 3 dell'Azienda Ospedale-Università di Padova tutte le pazienti nelle quali i test di triage hanno rivelato:

- Una positività per qualsiasi genotipo di HPV, sia esso a basso rischio, alto rischio, non tipizzabile; oppure
- Una positività al pap-test anale per qualsiasi atipia citologica (basso grado, alto grado, significato incerto).

Non sono state sottoposte a visita proctologica invece quelle pazienti che sono risultate negative sia al pap test anale sia al tampone per la ricerca di HPV-DNA.

L'anoscopia ad alta risoluzione è stata eseguita come parte integrante della visita proctologica, permettendo di ricavare campioni biotici in quelle pazienti che mostravano lesioni macroscopicamente visibili.

## 6.4 Analisi statistica

I dati oggetto di studio sono stati raccolti in un database elettronico in formato Microsoft Excel®.

Le variabili quantitative continue sono state descritte come media, deviazione standard, mediana, *interquartile range* (IQR), mentre le variabili qualitative/categoriche sono state descritte riportando le frequenze assolute e relative.

Al fine di valutare le differenze riscontrate tra gruppi di pazienti sono stati utilizzati i seguenti test d'ipotesi:

- Test chi-quadrato e il test esatto di Fisher per le variabili categoriche
- Test di Wilcoxon della somma dei ranghi per le variabili qualitative continue.

È stato quindi calcolato il *p-value* ed è stata attribuita la significatività statistica per i valori  $p < 0,05$ . Ai valori di  $p$  compresi tra 0,05 e 0,1 è stata attribuita una significatività debole.

È stata successivamente condotta un'analisi multivariata di regressione logistica per valutare i fattori clinici e demografici associati al rifiuto dello screening e alla presenza di HPV ad alto rischio, di HSIL e di cancro dell'ano.

## 7. RISULTATI

### 7.1 Caratteristiche della coorte e *uptake* dello *screening*

La raccolta preliminare dei dati anagrafici, demografici e clinico-anamnestici è stata eseguita per tutte le pazienti della coorte oggetto di studio, in totale 331 donne. Il protocollo di *screening*, una volta proposto, è stato accettato da 181 pazienti su 331 (ossia il 54,7%).

Come riportato nella tabella II, le pazienti della coorte avevano un'età mediana di 53 anni (IQR 44-60). In base ai risultati dell'analisi bivariata, si è notato che non vi erano differenze significative di età tra il gruppo di donne che hanno accettato lo *screening* (indicate con WAS) e coloro che lo hanno rifiutato (WRS), entrambi con un'età mediana di 53 anni (IQR 44-60; IQR WRS 46-49,  $p=0,9599$ ).

Per quanto riguarda il livello di istruzione, il 54,3% delle pazienti presentava un titolo di studio pari al diploma o superiore, con differenze minime tra il gruppo WAS e WRS (WAS 52,5%; WRS 56%,  $p=0,2340$ ). Gli anni di istruzione raggiungevano un valore mediano di 13 anni (IQR 8-13), valore che è risultato identico sia nel gruppo WAS che WRS (IQR WAS 8-13, IQR WRS 8-13,  $p=0,3139$ ).

L'etnia caucasica era quella più rappresentata (69,8% sul totale delle pazienti), seguita da quella *black African* (25,4%) e berbera (2,9%). Per quanto riguarda l'etnia, si sono osservate lievi differenze, statisticamente non significative, all'analisi descrittiva bivariata, nel numero di donne di etnia *black african* presenti nei due gruppi (WAS 30,4%; WRS 19,3%;  $p=0,1052$ ). Le pazienti migranti costituivano il 42,3% della coorte. Si è osservata un'associazione, con tendenza alla significatività statistica, tra lo status di migrante e la propensione ad accettare lo *screening* (WAS 47%, WRS 36,7%;  $p=0,0591$ ).

Sul totale della coorte, circa un quarto delle pazienti (25,8%) riferiva di essere fumatrice attiva, il 12,3% di essere ex-fumatrice, il 62,1% di non aver mai fumato. In questo caso non si sono osservate associazioni statisticamente significative tra lo status di fumatrice e l'adesione allo *screening* ( $p=0,1660$ ).

Per quanto riguarda gli aspetti clinico-anamnestici relativi all'infezione da HIV, al momento della raccolta dei dati, si è osservato che le pazienti avevano ricevuto la diagnosi in media 19,8 anni prima (con una deviazione standard di 11 anni) e avevano cominciato la cART in media da 17,7 anni (con una DS di 9,3 anni). Per entrambe queste variabili non si sono riscontrate differenze significative tra i due gruppi (anni vissuti con HIV: WAS 19,3; WRS 20,3;  $p=0,3624$ . Anni in cART WAS 17,6; WRS 17,8  $p=0,98752$ ).

Il 18,1% delle pazienti aveva una storia di eventi AIDS, senza differenze significative tra i due gruppi (WAS 17,7%; WRS 18,7%;  $p=0,8165$ ). Il valore mediano del nadir di linfociti T CD4+ è risultato di 267 cellule/mm<sup>3</sup> (WAS 240; WRS 278;  $p=0,3008$ ); mentre il valore mediano della conta attuale è risultato di 574 cellule/mm<sup>3</sup> (WAS 550; WRS 585,5  $p=0,4686$ ). La terapia antiretrovirale garantiva una viremia non rilevabile nel 95,2% delle pazienti (WAS 94,5; WRS 96;  $p=0,5196$ ).

Il regime cART più diffuso è risultato quello costituito da 2NRTI+INI (29,2%), seguito dalla combinazione 2NRTI+NNRTI (24,3%). Anche nel gruppo WAS i due regimi terapeutici più diffusi sono risultati il 2NRTI+INI (31,3%) e il 2NRTI+NNRTI (25,7%); nel gruppo WRS i più diffusi sono risultati il 2NRTI+INI e il INI+NRTI, rispettivamente assunti dal 26,7% e 24,7% delle pazienti. Le differenze non sono risultate statisticamente significative ( $p=0,1929$ ).

Per quanto riguarda le comorbidità, il 61,3% delle pazienti presentava due o più patologie croniche. La caratteristica della *multimorbidity* è risultata più diffusa nel gruppo WAS (66,9%) rispetto al gruppo WRS (54,7%), con significatività statistica  $p=0,0235$ . Complessivamente le comorbidità più diffuse sono state quelle dell'ipertensione arteriosa (*overall* 24,2%; WAS 23,8%, WRS 24,7%;  $p=0,8474$ ), e le dislipidemie (*overall* 22,4%, WAS 25,4; WRS 18,7%;  $p=0,1424$ ). La prevalenza dell'infezione da HCV presentava una differenza significativa tra i due gruppi di pazienti (*overall* 5,7%; WAS 2,8%; WRS 9,3%;  $p=0,0105$ ).

Il numero mediano di farmaci non antiretrovirali assunti è stato di 2 (IQR 1–4), senza alcuna differenza tra il gruppo WAS e WRS ( $p=0,2586$ ).

Il 22,4% delle pazienti presentava un'anamnesi positiva per patologie HPV-correlate (WAS 30%; WRS 12,8%;  $p=0,0002$ ). Complessivamente, il valore mediano di dosi di vaccino HPV ricevute dalle pazienti della coorte è risultato 0 (IQR 0–0); WAS (0 – 0); WRS (0 – 2);  $p=0,0002$ . Il ciclo vaccinale per HPV risultava completo per il 22,1% delle pazienti (WAS 30,4%, WRS 12%,  $p=0,0001$ ).

*Tabella II – Fattori demografici e clinici associati all'adesione allo screening: risultati dell'analisi descrittiva bivariata. Nella colonna p-value sono evidenziate in grassetto le associazioni statisticamente significative ( $p<0,05$ ).*

Caratteristica	Totale, n=331	WAS, n (%) 181 (54,7)	WRS, n (%) 150 (45,3)	<b>p-value</b>
<b>Età</b> , anni, mediana (IQR)	53,0 (44,0 – 60,0)	53 (44 – 60)	53 (46 – 59)	0,9599
<b>Titolo di studio</b> , n (%)				0,2340
Nessuno	7 (2,1)	3 (1,6)	4 (2,7)	
Licenza elementare	56 (17)	37 (20,4)	19 (12,7)	
Licenza media	89 (27)	46 (25,4)	43 (28,7)	
Diploma	158 (47,9)	86 (47,5)	72 (48)	
Laurea	21 (6,4)	9 (5)	12 (8)	
<b>Anni di istruzione</b> , mediana (IQR)	13,0 (8 – 13)	13 (8 - 13)	13 (8 - 13)	0,3139
<b>Etnia</b> , n (%)				0,1052
Asiatica	7 (2,1)	5 (2,8)	2 (1,3)	
Berbera	3 (2,9)	1 (0,6)	2 (1,3)	
Black African	84 (25,4)	55 (30,4)	29 (19,3)	
Caraibica	1 (0,3)	1 (0,6)	0 (0)	
Caucasica	231 (69,8)	117 (64,6)	114 (76)	
Latina	5 (1,5)	2 (1,1)	3 (2)	
<b>Status di migrante</b> , sì, n (%)	140 (42,3)	85 (47)	55 (36,7)	0,0591
<b>Status di fumatrice</b> , n (%)				0,1660
Attuale	85 (25,8)	39 (21,5)	46 (30,7)	
Mai	205 (62,1)	120 (66,3)	86 (57,3)	
Ex-fumatore	41 (12,3)	22 (12,2)	18 (12)	
<b>Anni vissuti con HIV</b> , mediana (IQR); media (std).	18,0 (11 – 28); 19,8 (11)	18 (11 – 28); 19,3 (11,2)	19 (12 – 28); 20,3 (10,7)	0,3624
<b>Nadir della conta di cellule T CD4+</b> , cell/mm <sup>3</sup> , mediana (IQR)	267 (150 – 417)	240 (131,5 – 418)	278 (160 – 416)	0,3008
<b>Storia di eventi AIDS</b> , sì, n (%)	60 (18,1)	32 (17,7)	28 (18,7)	0,8165
<b>HIV-RNA non rilevabile</b> , n (%)	315 (95,2)	171 (94,5)	144 (96)	0,5196

Caratteristica	Totale, n=331	WAS, n (%) 181 (54,7)	WRS, n (%) 150 (45,3)	p-value
<b>Conta attuale di cellule T CD4+</b> , cell/mm <sup>3</sup> , mediana (IQR)	574 (431 – 758)	550 (415 – 760)	585,5 (450,5 – 746,8)	0,4616
<b>Durata della terapia cART</b> , anni, mediana (IQR); media (std)	17 (10 – 25); 17,7 (9,3)	17 (10 – 25); 17,6 (9,5)	17 (10 – 25); 17,8 (9,2)	0,8752
<b>Tipologia di regime cART</b> , n (%)				0,1929
2NRTI+INI	96 (29,2)	56 (31,3)	40 (26,7)	
2NRTI+NNRTI	80 (24,3)	46 (25,7)	34 (22,7)	
2NRTI+PI	38 (11,6)	16 (8,9)	22 (14,7)	
INI+NRTI	63 (19,1)	26 (14,5)	37 (24,7)	
INI+NNRTI	13 (4)	9 (5)	4 (2,7)	
INI+PI	18 (5,5)	12 (6,7)	6 (4)	
Altro	23 (6,9)	16 (8,8)	7 (4,7)	
<b>Coinfezione HBV</b> , n (%)	40 (12,1)	27 (14,9)	13 (8,7)	0,0824
<b>Coinfezione HCV</b> , n (%)	19 (5,7)	5 (2,8)	14 (9,3)	<b>0,0105</b>
<b>Comorbidità</b> , n (%)				
Storia di tumore	12 (3,6)	6 (3,3)	6 (4)	0,7399
Insufficienza renale cronica	17 (5,1)	9 (5)	8 (5,3)	0,8823
Cirrosi epatica	14 (4,2)	5 (2,8)	9 (6)	0,1451
Diabete mellito	13 (3,9)	10 (5,5)	3 (2)	0,1003
Dislipidemia	74 (22,4)	46 (25,4)	28 (18,7)	0,1424
Ipertensione arteriosa	80 (24,2)	43 (23,8)	37 (24,7)	0,8474
Cardiopatía ischemica	4 (1,2)	3 (1,7)	1 (0,7)	0,6293
Obesità	35 (10,6)	22 (12,2)	13 (8,7)	0,3043
Osteoporosi	52 (15,7)	33 (18,2)	19 (12,7)	0,1660
Patologie neurologiche	28 (8,5)	18 (9,9)	10 (6,7)	0,2860
Patologie psichiatriche	41 (12,4)	23 (12,7)	18 (12)	0,8458
Altre	193 (58,3)	109 (60,2)	84 (56)	0,4381
<b>Multimorbidity</b> , sì, n (%)	203 (61,3)	121 (66,9)	82 (54,7)	<b>0,0235</b>
<b>Numero di farmaci non antiretrovirali</b> , mediana (IQR)	2 (1-4)	2 (1 – 4)	2 (1 – 4)	0,2586
<b>Terapia polifarmacologica</b> , sì, n (%)	58 (17,5)	32 (17,7)	26 (17,3)	0,9343
<b>Pregressa patologia HPV-correlata</b> , sì, n (%)	74 (22,4)	54 (30)	19 (12,8)	<b>0,0002</b>
<b>Dosi vaccino HPV ricevute</b> , mediana (IQR); media (sd)	0 (0 – 0); 0,6 (1,2)	0 (0 – 2); 0,8 (1,3)	0 (0 – 0); 0,3 (0,9)	<b>0,0002</b>
<b>Ciclo vaccinale HPV completo</b> , sì, n (%)	73 (22,1)	55 (30,4)	18 (12)	<b>0,0001</b>

In base ai risultati della regressione logistica univariata è stata riscontrata un'associazione statisticamente significativa tra alcune variabili e l'adesione allo screening. In particolare, le variabili associate ad una maggior adesione allo *screening* sono risultate: l'etnia *black african* (OR 1,85; CI 1,1-3,13;  $p=0,02$ ), il regime terapeutico con INI NRTI (OR 0,5; CI 0,26-0,95;  $p=0,036$ ); la presenza di pregressa patologia HPV-correlata (OR 2,93; CI 1,67-5,33;  $p<0,0001$ ), il completamento della vaccinazione per HPV (OR 3,2; CI 1,81-5,88;  $p<0,0001$ ), il numero di dosi (OR 1,45; CI 1,19-1,8;  $p<0,0001$ ); e la presenza di multimorbidity (OR 1,67; CI 1,07-2,62;  $p=0,024$ ). Al contrario la coinfezione con HCV era associata ad una minor adesione allo screening (OR 0,28; CI 0,09-0,74;  $p<0,016$ ).

Non è stata osservata un'associazione statisticamente significativa tra l'accettazione dello screening e l'età, il livello e gli anni di istruzione, gli anni vissuti con HIV, gli anni in cART, il nadir di CD4, i CD4 attuali, pregressi eventi AIDS, lo status di fumatrice, i livelli di HIV RNA, la presenza di viremia rilevabile, il numero di farmaci non antiretrovirali, la *polipharmacy*.

All'analisi multivariata, la significatività statistica si è confermata per l'etnia *black african*, per l'associazione terapeutica INI+NRTI, per la pregressa patologia HPV correlata, la coinfezione HCV e la *multimorbidity*.

*Tabella III – Fattori demografici e clinici associati all'adesione allo screening: risultati della regressione logistica univariata e multivariata.*  
 OR: >1 se variabile associata a aumentata accettazione screening, <1 diminuita accettazione

Variabile	Class	Univariata				Multivariata			
		OR	2,5% CI	97,5% CI	p value	OR	2,5% CI	97,5% CI	p value
<b>Età allo screening</b>		0,99	0,98	1,02	0,858	1,015	0,99	1,04	0,306
<b>Livello di istruzione (ref Diploma)</b>	Elementare	1,63	0,87	3,12	0,132	-	-	-	-
	Laurea	0,63	0,24	1,57	0,321	-	-	-	-
	Medie	0,9	0,53	1,51	0,678	-	-	-	-
	Nessuna	0,42	0,06	2,21	0,323	-	-	-	-

Variabile	Class	Univariata				Multivariata			
		OR	2,5% CI	97,5% CI	p value	OR	2,5% CI	97,5% CI	p value
<b>Anni di istruzione</b>	-	0,98	0,92	1,03	0,399	0,995	0,92	1,08	0,891
<b>Status di migrante</b>	Si	1,53	0,98	2,39	0,06	-	-	-	-
<b>Etnia (ref Caucasica)</b>	Asiatica	2,44	0,51	17,25	0,293	1,620	0,28	13,29	0,611
	Berbera	0,49	0,02	5,15	0,559	0,545	0,02	7,07	0,655
	Black african	1,85	1,11	3,13	<b>0,02</b>	2,125	1,02	4,50	<b>0,045</b>
	Caraibica	-	-	-	0,98	-	-	-	0,994
	Latina	0,65	0,08	3,99	0,64	0,749	0,06	5,90	0,792
<b>Anni vissuti con HIV</b>	-	0,99	0,97	1,01	0,431	-	-	-	-
<b>Anni in cART</b>	-	0,99	0,98	1,02	0,883	-	-	-	-
<b>ART Coding (ref 2 NRTI INI)</b>	2,NRTI,NNRTI	0,97	0,53	1,77	0,911	0,896	0,45	1,76	0,750
	2,NRTI,PI	0,52	0,24	1,11	0,092	0,571	0,23	1,36	0,210
	2,NRTI,PI,INI	-	-	-	0,992	-	-	-	0,995
	CCR5,2,NRTI	-	-	-	0,992	-	-	-	0,995
	CCR5,INI	-	-	-	0,992	-	-	-	0,995
	Complex	0,71	0,08	6,16	0,742	0,358	0,04	3,52	0,350
	INI,NNRTI	1,61	0,49	6,27	0,455	1,760	0,45	8,04	0,431
	INI,NNRTI,INJ	2,14	0,47	15,14	0,366	1,905	0,29	18,19	0,525
	INI,NNRTI,PI	-	-	-	0,991	-	-	-	0,994
	INI,NRTI	0,5	0,26	0,95	<b>0,036</b>	0,466	0,22	0,96	<b>0,039</b>
	INI,PI	1,43	0,51	4,4	0,51	1,257	0,40	4,20	0,697
	NRTI,NNRTI	0,71	0,03	18,42	0,814	0,366	0,01	13,32	0,556
	PI	-	-	-	0,992	-	-	-	0,994
	PI,mono	-	-	-	0,992	-	-	-	0,994
	PI,NRTI	-	-	-	0,991	-	-	-	0,994
<b>Nadir CD4 (cell/mmc)</b>		0,99	0,99	1	0,31	-	-	-	-
<b>Pregressi eventi AIDS</b>	Si	0,94	0,53	1,65	0,817	-	-	-	-
<b>Status di fumatrice</b>	Attuale	0,61	0,37	1,02	0,059	-	-	-	-
	Ex	0,88	0,45	1,76	0,721	-	-	-	-

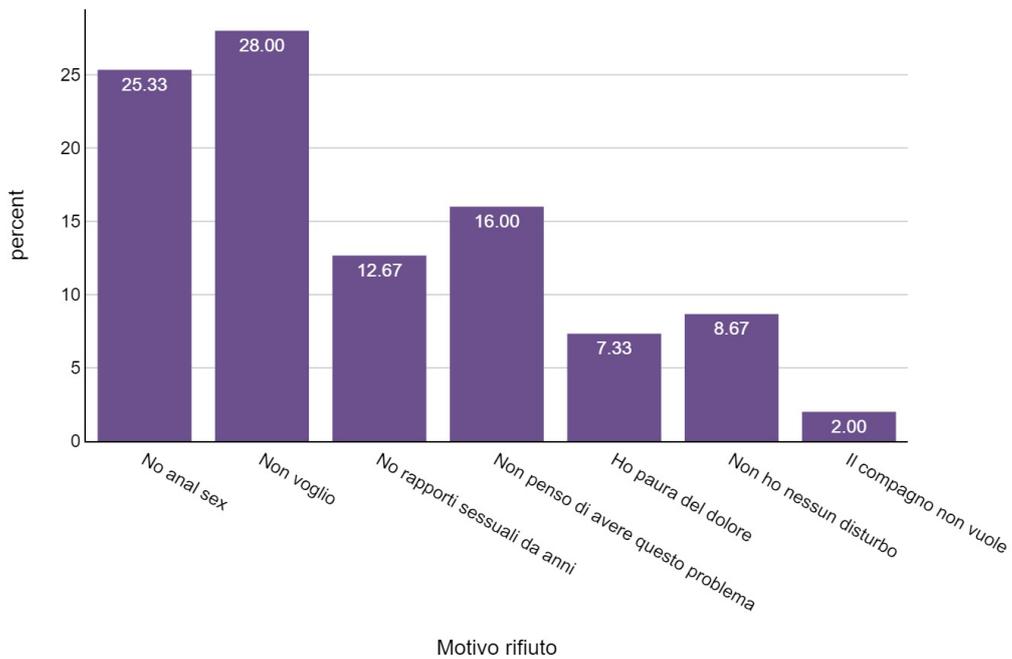
Variabile	Class	Univariata				Multivariata			
		OR	2,5% CI	97,5% CI	p value	OR	2,5% CI	97,5% CI	p value
<b>Pregressa patologia HPV correlata</b>		2,93	1,67	5,33	<b>&lt;0,0001</b>	2,929	1,55	5,75	<b>0,001</b>
<b>Vaccino HPV completato</b>	Si	3,2	1,81	5,88	<b>&lt;0,0001</b>	4,380	2,25	8,93	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Dosi</b>		1,45	1,19	1,8	<b>&lt;0,0001</b>	-	-	-	-
<b>HIV RNA</b>		1	-	-	0,662	-	-	-	-
<b>Viremia</b>	Rilevabile	1,4	0,51	4,21	0,521	-	-	-	-
<b>CD4 attuali</b>		0,99	0,99	1	0,53	-	-	-	-
<b>N comorbidità</b>		1,15	1,03	1,29	<b>0,018</b>	-	-	-	-
<b>Multimorbidità</b>	Si	1,67	1,07	2,62	<b>0,024</b>	2,028	1,17	3,56	<b>0,013</b>
<b>N farmaci non antiretrovirali</b>		1,05	0,96	1,15	0,299	-	-	-	-
<b>Polypharmacy</b>	Si	1,02	0,58	1,82	0,934	-	-	-	-
<b>HCV</b>	Si	0,28	0,09	0,74	<b>0,016</b>	0,180	0,05	0,59	<b>0,007</b>
<b>HBV</b>	Si	1,85	0,93	3,83	0,086	1,811	0,79	4,36	0,169
<b>Dislipidemia</b>	Si	1,48	0,88	2,54	0,144	-	-	-	-
<b>obesità</b>	Si	1,46	0,72	3,08	0,306	-	-	-	-
<b>tumore in atto</b>	Si	1,11	0,24	5,7	0,895	-	-	-	-
<b>Cirrosi epatica</b>	Si	0,45	0,13	1,32	0,155	-	-	-	-
<b>cardiopatia ischemica</b>	Si	2,51	0,32	51,06	0,427	-	-	-	-
<b>storia di tumore</b>	Si	0,82	0,25	2,68	0,74	-	-	-	-
<b>malattie psichiatriche</b>	Si	1,07	0,55	2,09	0,846	-	-	-	-
<b>pneumopatie</b>	Si	0,98	0,42	2,29	0,958	-	-	-	-
<b>diabete</b>	Si	2,87	0,86	12,96	0,115	-	-	-	-
<b>Osteoporosi</b>	Si	1,54	0,84	2,88	0,168	-	-	-	-
<b>patologie neurologiche</b>	Si	1,55	0,7	3,58	0,289	-	-	-	-
<b>insufficienza renale</b>	Si	0,93	0,35	2,53	0,882	-	-	-	-
<b>Iperensione</b>	Si	0,95	0,57	1,58	0,847	-	-	-	-
<b>Altre</b>	Si	1,19	0,77	1,85	0,438	-	-	-	-

## 7.2 Motivo del rifiuto

Le pazienti che hanno negato il consenso a partecipare allo *screening* sono state in totale 150. Nella figura 3 sono riportate le motivazioni addotte dalle pazienti, in particolare, in ordine di frequenza vi sono:

- Semplicemente “non voglio”, 42 pazienti (28%)
- “Non pratico rapporti anali”, 37 pazienti (25,3%)
- “Non penso di avere questo problema”, 24 pazienti (16%)
- “Non ho rapporti sessuali da anni”, 19 pazienti (12,7%)
- “Non ho nessun disturbo”, 14 pazienti (8,7%)
- “Ho paura del dolore”, 11 pazienti (7,3%)
- “Il compagno non vuole”, 3 pazienti (2%)

Figura 3



Al fine di ricercare un'eventuale associazione tra i fattori demografici-anamnestici e il motivo del rifiuto, è stata effettuata un'analisi bivariata, i cui risultati sono riportati nella tabella IV. Non si sono osservate differenze significative sulla motivazione addotta in relazione all'età delle pazienti, agli anni di istruzione, al livello di istruzione, all'etnia, allo status di migrante o di fumatrice.

Al contrario, è stata osservata un'associazione statisticamente significativa ( $p=0,0366$ ) tra gli anni vissuti con HIV e il motivo del rifiuto: in particolare le pazienti che riferivano di non avere rapporti sessuali da anni convivevano con l'infezione da HIV da un valore mediano di 28 anni (IQR 22,5-31,5), mentre coloro che hanno rifiutato per non opporsi alla volontà del partner convivevano con l'infezione da HIV da un valore mediano di 12 anni (IQR 10-13).

Coerentemente con questa osservazione, è risultata significativa anche l'associazione tra la motivazione del rifiuto e il numero mediano di anni trascorsi in terapia cART; in particolare 25 anni (IQR 16,5-28) per le pazienti che riferivano di non avere rapporti sessuali da anni e 12 anni (IQR 10-12,5) per coloro che non desideravano opporsi alla volontà del partner. Si è osservata inoltre un'associazione significativa tra il motivo del rifiuto e il nadir di CD4 ( $p=0,0136$ ) e tra il motivo del rifiuto e la conta attuale di CD4 ( $p=0,0142$ ).

Altre associazioni statisticamente significative sono risultate quella tra il motivo del rifiuto e il numero di comorbidità: in particolare l'81,8% delle pazienti che ha rifiutato lo *screening* per paura del dolore presentava multimorbidità, con un valore mediano di comorbidità pari a 2 (IQR 2-3); tra le pazienti che hanno rifiutato sostenendo di non aver rapporti sessuali da anni, il 47,4% presentava multimorbidità, con un numero mediano di comorbidità pari a 1 (IQR 0,5-3,5), mentre tra coloro che hanno rifiutato per rispettare la volontà del partner nessuna paziente presentava multimorbidità, con un numero mediano di comorbidità pari a 0 (IQR 0-0,5). In linea con queste osservazioni, è risultata significativa anche la relazione tra il numero di farmaci non-cART assunti e il motivo del rifiuto ( $p=0,0331$ ). In particolare: le pazienti che riferivano di non avere rapporti da anni assumevano un numero mediano di 2 farmaci non-cART (IQR 1-5), mentre

coloro che avevano rifiutato per volontà del partner non assumevano altri farmaci oltre alle cART IQR (0-0).

Non è risultata statisticamente significativa invece l'associazione con il tipo di comorbidità o il tipo di regime cART.

*Tabella IV – Fattori demografici e clinici associati al motivo del rifiuto:  
risultati dell'analisi bivariata*

	Ho paura del dolore	Il compagno non vuole	No anal sex	No rapporti sessuali da anni	Non ho nessun disturbo	Non penso di avere questo prob.	Non voglio	Total	p-value
<b>Age allo screening, mediana (IQR)</b>	55 (45-58,5)	36 (32,5-36,5)	52 (47,5-59)	58 (54-61)	54 (49-58)	51,5 (44,8-60)	52,5 (40,2-59)	53 (46-59)	0,0705
<b>Anni di education, mediana (IQR)</b>	13 (8-13)	0 (0-4)	13 (8-13)	13 (8-13)	8 (8-13)	13 (8-13)	13 (8-13)	13 (8-13)	0,1241
<b>Livello di istruzione</b>									0,0980
Diploma, n (%)	7 (63,6)	0 (0)	20 (52,6)	11 (57,9)	5 (38,5)	9 (37,5)	20 (47,6)	72 (48)	
Elementare, n (%)	0 (0)	0 (0)	3 (7,9)	2 (10,5)	2 (15,4)	2 (8,3)	10 (23,8)	19 (12,7)	
Laurea, n (%)	0 (0)	0 (0)	3 (7,9)	1 (5,3)	0 (0)	5 (20,8)	3 (7,1)	12 (8)	
Medie, n (%)	4 (36,4)	1 (33,3)	10 (26,3)	5 (26,3)	6 (46,2)	8 (33,3)	9 (21,4)	43 (28,7)	
Nessuna, n (%)	0 (0)	2 (66,7)	2 (5,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (2,7)	
<b>Status migrante, sì, n (%)</b>	2 (18,2)	3 (100)	15 (39,5)	4 (21,1)	4 (30,8)	11 (45,8)	16 (38,1)	55 (36,7)	0,1485
<b>Etnia</b>									0,3138
Asiatica, n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (2,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2,4)	2 (1,3)	
Berbera, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4,2)	1 (2,4)	2 (1,3)	
Black african, n (%)	1 (9,1)	3 (100)	9 (23,7)	3 (15,8)	1 (7,7)	4 (16,7)	8 (19)	29 (19,3)	
Caraibica, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Caucasica, n (%)	10 (90,9)	0 (0)	28 (73,7)	16 (84,2)	11 (84,6)	18 (75)	31 (73,8)	114 (76)	
Latina, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7,7)	1 (4,2)	1 (2,4)	3 (2)	
<b>Status di fumatrice</b>									0,8416
No, n (%)	6 (54,5)	3 (100)	24 (63,2)	11 (57,9)	7 (53,8)	13 (54,2)	22 (52,4)	86 (57,3)	

	Ho paura del dolore	Il compagno non vuole	No anal sex	No rapporti sessuali da anni	Non ho nessun disturbo	Non penso di avere questo prob.	Non voglio	Total	p-value
Attuale, n (%)	2 (18,2)	0 (0)	10 (26,3)	7 (36,8)	4 (30,8)	7 (29,2)	16 (38,1)	46 (30,7)	
Ex, n (%)	3 (27,3)	0 (0)	4 (10,5)	1 (5,3)	2 (15,4)	4 (16,7)	4 (9,5)	18 (12)	
<b>Anni vissuti con HIV, mediana (IQR)</b>	20 (16,5-25)	12 (10-13)	19 (14-27)	28 (22,5-31,5)	22 (15-30)	19 (9,8-24,2)	14,5 (9-27,5)	19 (12-28)	<b>0,0366</b>
<b>Anni in cART, mediana (IQR)</b>	20 (16-25)	12 (10-12,5)	18 (11-23,8)	25 (16,5-28)	20 (13-26)	18 (9,8-23,2)	14 (8-19)	17 (10-25)	<b>0,0179</b>
<b>Nadir CD4, cell/mmc, mediana (IQR)</b>	470 (320-659,5)	507 (416-598)	263,5 (183,5-337,8)	307,5 (270,8-530)	236 (210-360)	267 (84-514,5)	214,5 (63,2-348,5)	278 (160-416)	<b>0,0136</b>
<b>Pregressi eventi AIDS, si, n (%)</b>	0 (0)	0 (0)	6 (15,8)	6 (31,6)	3 (23,1)	2 (8,3)	11 (26,2)	28 (18,7)	0,1895
<b>HIV RNA, mediana (IQR)</b>	0 (0-0)	0 (0-7447)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,3662
<b>Viremia NR, si, n (%)</b>	0 (0)	1 (33,3)	1 (2,6)	0 (0)	0 (0)	1 (4,2)	3 (7,1)	6 (4)	0,2998
<b>CD4 attuali, cell/mmc, mediana (IQR)</b>	710 (616-937,5)	655 (507-817)	569,5 (477-716)	721 (564-883,5)	584 (525-820)	537,5 (437,8-678,2)	487 (352,5-678)	585,5 (450,5-746,8)	<b>0,0142</b>
<b>N Comorbidità, mediana (IQR)</b>	2 (2-3)	0 (0-0,5)	2 (1-4)	1 (0,5-3,5)	3 (2-5)	1 (0-2)	1 (1-2,8)	2 (1-3)	<b>0,0253</b>
<b>Multimorbidità, si, n (%)</b>	9 (81,8)	0 (0)	25 (65,8)	9 (47,4)	10 (76,9)	10 (41,7)	19 (45,2)	82 (54,7)	<b>0,0204</b>
<b>N farmaci non antiretrovirali, mediana (IQR)</b>	2 (1-2,5)	0 (0-0)	2 (2-4,8)	2 (1-5)	2 (1-3)	2 (1-2)	2 (1-3)	2 (1-3,8)	<b>0,0331</b>
<b>Polypharmacy, si, n (%)</b>	1 (9,1)	0 (0)	10 (26,3)	5 (26,3)	3 (23,1)	1 (4,2)	6 (14,3)	26 (17,3)	0,2441
<b>Coinfezione con HCV, si, n (%)</b>	3 (27,3)	0 (0)	5 (13,2)	2 (10,5)	2 (15,4)	0 (0)	2 (4,8)	14 (9,3)	0,1138
<b>Coinfezione con HBV, si, n (%)</b>	1 (9,1)	0 (0)	3 (7,9)	2 (10,5)	3 (23,1)	1 (4,2)	3 (7,1)	13 (8,7)	0,6167
<b>Dislipidemia, si, n (%)</b>	1 (9,1)	0 (0)	8 (21,1)	1 (5,3)	3 (23,1)	7 (29,2)	8 (19)	28 (18,7)	0,5147
<b>Obesità, si, n (%)</b>	1 (9,1)	0 (0)	2 (5,3)	1 (5,3)	4 (30,8)	2 (8,3)	3 (7,1)	13 (8,7)	0,2510
<b>Tumore in atto, si, n (%)</b>	0 (0)	0 (0)	2 (5,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2,4)	3 (2)	0,8162
<b>Cirrosi epatica, si, n (%)</b>	0 (0)	0 (0)	4 (10,5)	1 (5,3)	2 (15,4)	0 (0)	2 (4,8)	9 (6)	0,4308
<b>Cardiopatia ischemica, si, n (%)</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2,4)	1 (0,7)	1,0000
<b>Storia di tumore, si, n (%)</b>	0 (0)	0 (0)	2 (5,3)	1 (5,3)	0 (0)	2 (8,3)	1 (2,4)	6 (4)	0,8444

	Ho paura del dolore	Il compagno non vuole	No anal sex	No rapporti sessuali da anni	Non ho nessun disturbo	Non penso di avere questo prob.	Non voglio	Total	p-value
<b>Malattie psichiatriche, sì, n (%)</b>	2 (18,2)	0 (0)	6 (15,8)	3 (15,8)	2 (15,4)	0 (0)	5 (11,9)	18 (12)	0,3750
<b>Pneumopatie, sì, n (%)</b>	0 (0)	0 (0)	4 (10,5)	3 (15,8)	0 (0)	0 (0)	4 (9,5)	11 (7,3)	0,3883
<b>Diabete mellito, sì, n (%)</b>	0 (0)	0 (0)	1 (2,6)	0 (0)	1 (7,7)	0 (0)	1 (2,4)	3 (2)	0,7626
<b>Osteoporosi, sì, n (%)</b>	2 (18,2)	0 (0)	6 (15,8)	5 (26,3)	0 (0)	4 (16,7)	2 (4,8)	19 (12,7)	0,1507
<b>Patologie neurologiche, sì, n (%)</b>	0 (0)	0 (0)	2 (5,3)	3 (15,8)	1 (7,7)	0 (0)	4 (9,5)	10 (6,7)	0,4350
<b>Insufficienza renale, sì, n (%)</b>	1 (9,1)	0 (0)	2 (5,3)	2 (10,5)	0 (0)	0 (0)	3 (7,1)	8 (5,3)	0,6223
<b>Ipertensione arteriosa, sì, n (%)</b>	7 (63,6)	0 (0)	7 (18,4)	3 (15,8)	5 (38,5)	5 (20,8)	10 (23,8)	37 (24,7)	0,0697
<b>Altre, sì, n (%)</b>	9 (81,8)	1 (33,3)	23 (60,5)	10 (52,6)	9 (69,2)	10 (41,7)	22 (52,4)	84 (56)	0,3053
<b>ART coding</b>									0,0964
2 NRTI INI, n (%)	2 (18,2)	2 (66,7)	8 (21,1)	5 (26,3)	4 (30,8)	11 (45,8)	8 (19)	40 (26,7)	
2 NRTI NNRTI, n (%)	4 (36,4)	1 (33,3)	10 (26,3)	1 (5,3)	0 (0)	7 (29,2)	11 (26,2)	34 (22,7)	
2 NRTI PI, n (%)	1 (9,1)	0 (0)	7 (18,4)	3 (15,8)	3 (23,1)	3 (12,5)	5 (11,9)	22 (14,7)	
2 NRTI PI INI, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
CCR5 2 NRTI, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
CCR5 INI, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Complex, n (%)	1 (9,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2,4)	2 (1,3)	
INI NNRTI, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5,3)	1 (7,7)	1 (4,2)	1 (2,4)	4 (2,7)	
INI NNRTI INJ, n (%)	1 (9,1)	0 (0)	1 (2,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1,3)	
INI NNRTI PI, n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (2,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,7)	
INI NRTI, n (%)	2 (18,2)	0 (0)	9 (23,7)	8 (42,1)	2 (15,4)	2 (8,3)	14 (33,3)	37 (24,7)	
INI PI, n (%)	0 (0)	0 (0)	2 (5,3)	0 (0)	2 (15,4)	0 (0)	2 (4,8)	6 (4)	
NRTI NNRTI, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,7)	
PI, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
PI mono, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
PI NRTI, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7,7)	0 (0)	0 (0)	1 (0,7)	

	Ho paura del dolore	Il compagno non vuole	No anal sex	No rapporti sessuali da anni	Non ho nessun disturbo	Non penso di avere questo prob.	Non voglio	Total	p-value
<b>Progressa patologia HPV correlata, sì, n (%)</b>	2 (18,2)	0 (0)	7 (18,4)	3 (15,8)	0 (0)	3 (12,5)	4 (9,5)	19 (12,8)	0,6893
<b>Vaccinazione HPV completata, sì, n (%)</b>	1 (9,1)	1 (33,3)	5 (13,2)	3 (15,8)	0 (0)	3 (12,5)	5 (11,9)	18 (12)	0,6839
<b>0 Dosi, sì, n (%)</b>	10 (90,9)	2 (66,7)	33 (86,8)	16 (84,2)	13 (100)	21 (87,5)	37 (88,1)	132 (88)	0,7385
<b>2 Dosi, sì, n (%)</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5,3)	0 (0)	0 (0)	1 (2,4)	2 (1,3)	
<b>3 Dosi, sì, n (%)</b>	1 (9,1)	1 (33,3)	5 (13,2)	2 (10,5)	0 (0)	3 (12,5)	4 (9,5)	16 (10,7)	

Nelle figure sottostanti viene riportata la rappresentazione grafica dei fattori demografici associati al motivo del rifiuto, rispettivamente:

- La fascia d'età < 50 anni vs >50 anni (figura 4), che ha raggiunto significatività statistica debole ( $p=0,0705$ )
- Il livello di istruzione (figura 5), con debole significatività statistica ( $p=0,0980$ )
- Lo status di migrante (figura 6), privo di significatività statistica ( $p=0,1485$ )
- L'etnia (figura 7), priva di significatività statistica ( $p=0,318$ )
- La presenza di *multimorbidity* (figura 8), con forte significatività statistica ( $p=0,0204$ )

Figura 4

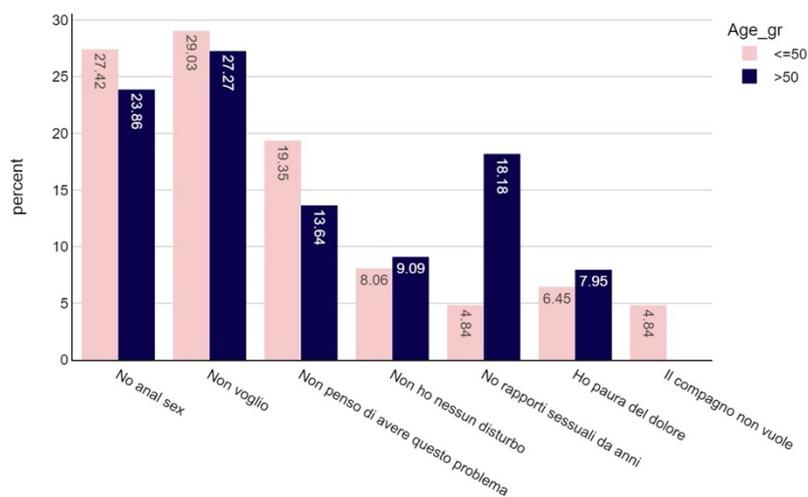


Figura 5

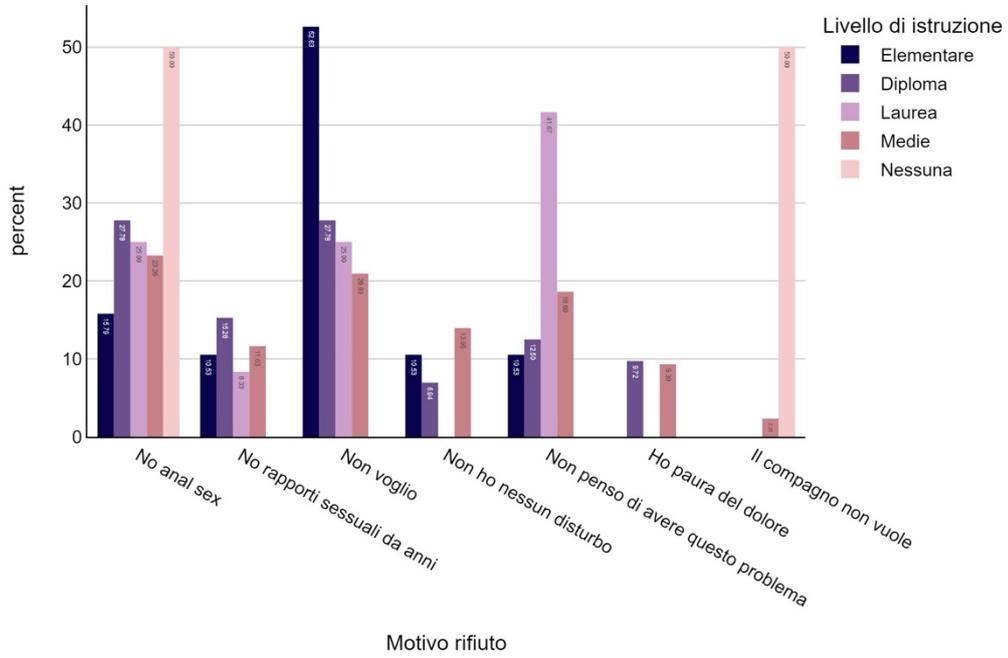


Figura 6

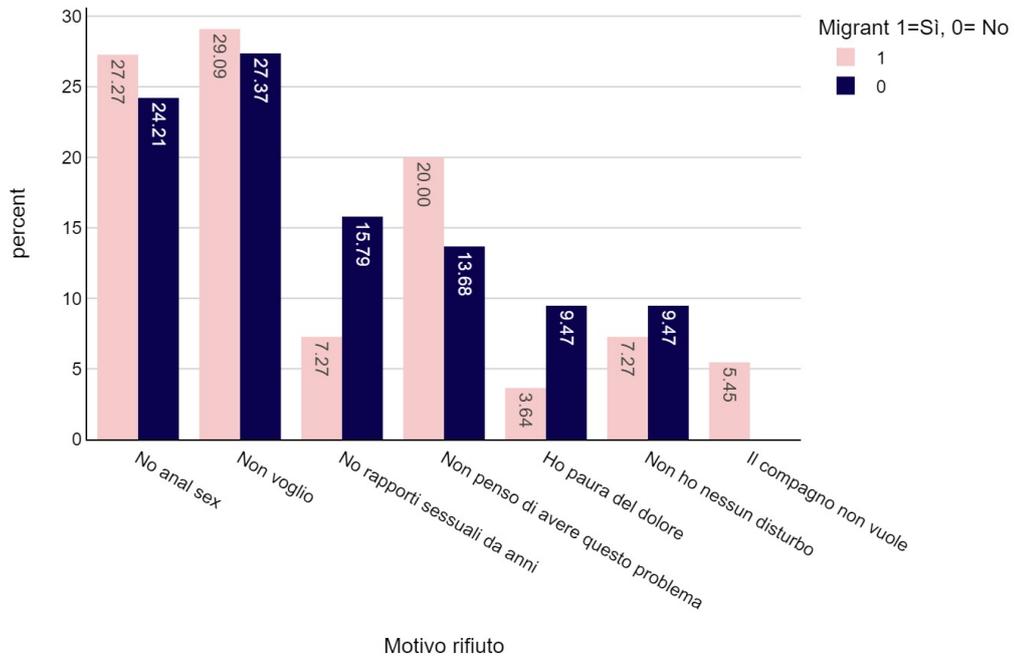


Figura 7

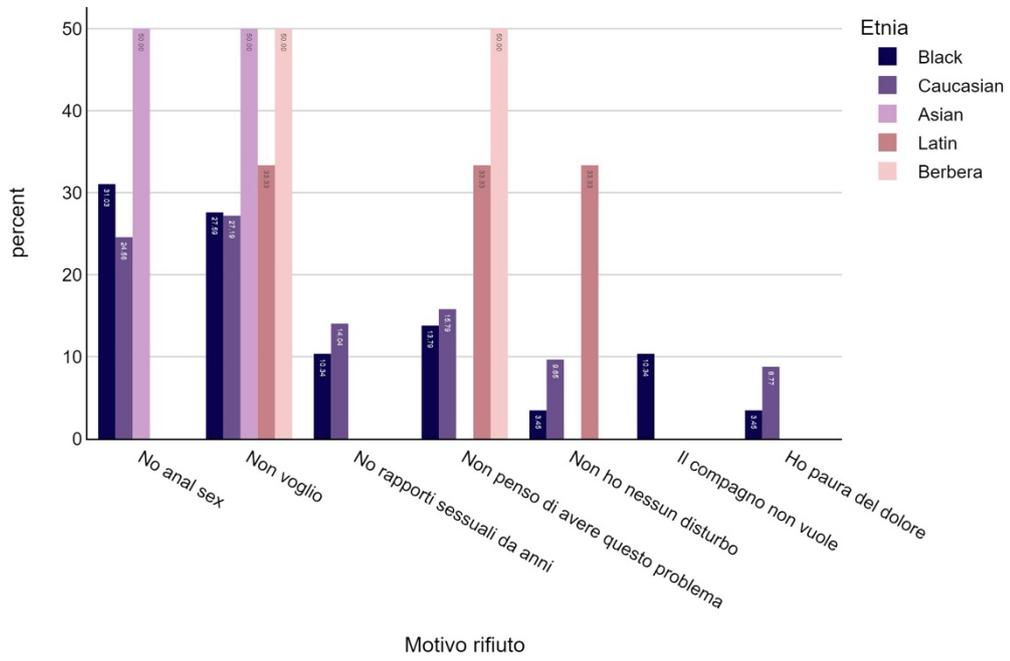
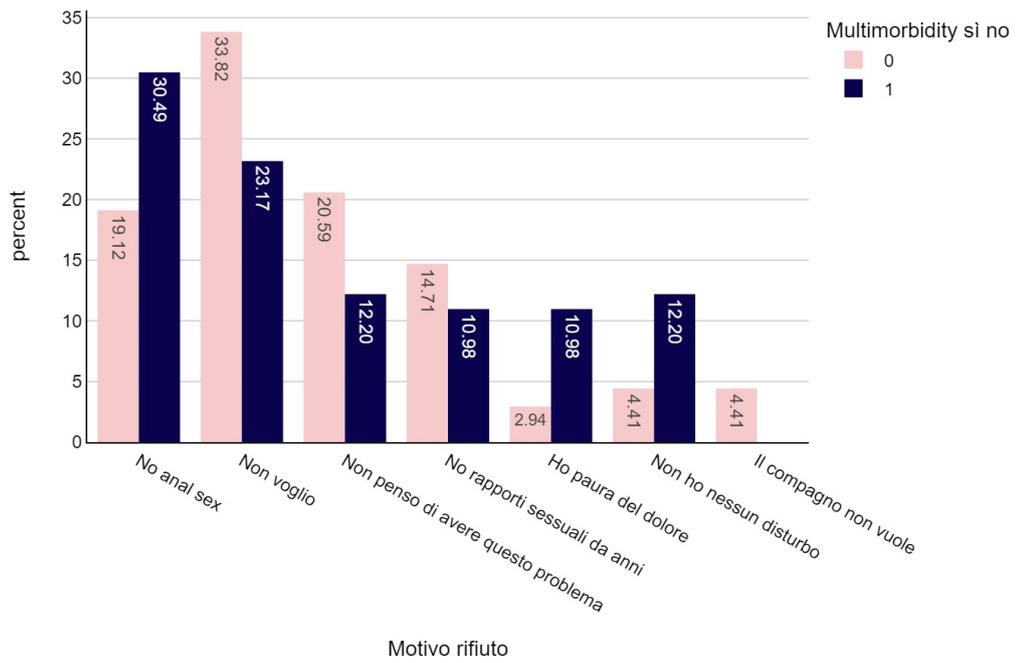


Figura 8



### 7.3 Outcome dello screening

#### 7.3.1 Positività per genotipi HPV *high risk*

Nella tabella V sono riassunti i risultati relativi al tampone anale molecolare, con il quale è stata ricercata la prevalenza di genotipi HPV *high risk* nelle donne che hanno aderito allo *screening*, e l'eventuale associazione con le altre variabili analizzate nella coorte.

In totale, 94 donne sono risultate portatrici di un genotipo HPV ad alto rischio su un totale di 181 pazienti testate (51,9%).

Confrontando il gruppo di donne portatrici (P) con il gruppo di donne non portatrici (NP), non sono state osservate differenze significative per quanto riguarda l'età, il livello di istruzione, l'etnia, lo status di migrante o di fumatrice, gli anni vissuti HIV, gli anni in terapia cART, la viremia, la *multimorbidity* e la *polipharmacy*.

Al contrario, si è vista una forte associazione tra l'infezione da genotipi HPV *high risk* e la conta attuale di CD4 (mediana gruppo P = 479 cell/mmc [IQR 349,2 - 718,2], mediana gruppo NP = 604 cell/mmc [IQR 462 - 809],  $p=0,0011$ ). Anche il nadir di CD4 è risultato significativamente diverso nei due gruppi (mediana gruppo P = 213 cell/mmc [IQR 101,2 - 353], mediana gruppo NP = 280 cell/mmc [IQR 180 - 432,2],  $p = 0,012$ ). Altre differenze significative tra i due gruppi si sono osservate in merito al tipo di regime cART assunto dalle pazienti ( $p = 0,0005$ ), in particolare il regime INI+NRTI risultava maggiormente assunto dal gruppo di donne non portatrici ( $n=59$ ), rispetto al gruppo di donne portatrici ( $n=4$ ), confermato alla regressione logistica univariata e multivariata. Si è visto inoltre che tra le donne portatrici era più comune una storia di patologie HPV-correlate (P = 32,3%, NP = 18,2%,  $p = 0,0058$ ), dato confermato alla regressione logistica univariata (OR = 2,14,  $p = 0,006$ , CI 1,23 - 3,69) e multivariata (OR = 1,87,  $p = 0,0463$ , CI 1,01 - 3,46). Per quanto riguarda le comorbidità, le pazienti portatrici avevano una maggior prevalenza di malattie psichiatriche (prevalenza gruppo P = 18,1%, prevalenza gruppo NP = 10,1%,  $p = 0,0475$ ; OR univariata = 1,96,  $p=0,05$ ) e di malattie neurologiche (prevalenza gruppo P = 14,9%, prevalenza gruppo NP = 5,9%,  $p=0,0081$ ; OR univariata = 2,79,

p=0,01). La copertura vaccinale è risultata maggiore nel gruppo di donne portatrici (24,5%) rispetto al gruppo di non portatrici (15,2%) (p=0,046). Infine, tutti i casi di cancro dell'ano sono stati riscontrati nel gruppo di donne portatrici di genotipi HPV high risk (p=0,0001, OR univariata > 10000).

*Tabella V – prevalenza dei genotipi HPV high risk: risultati dell'analisi descrittiva, bivariata, della regressione logistica univariata e multivariata.*

	HPV high risk = NO (N = 237)	HPV high risk = Sì (N = 94)	Totale (N = 331)	p-value	OR*	95% CI	p-value	adjOR	95% CI	p-value
<b>Screening accettato</b>										
No, n (%)	150 (63,3)	0 (0)	150 (45,3)	<0,0001	Rif					
Sì, n (%)	87 (36,7)	94 (100)	181 (54,7)		>10000	-	0,982			
<b>Età allo screening</b>										
Min / Max	23 / 81	23 / 74	23 / 81	0,4433	1,01	(0,98; 1,03)	0,523	1,01	(0,98; 1,04)	0,530
Mediana [IQR]	53 [44;60]	54,5 [45;60,8]	53 [44;60]							
Media (std)	51,7 (10,7)	52,5 (10,4)	51,9 (10,6)							
<b>Livello di istruzione</b>										
Diploma, n (%)	111 (47)	47 (50)	158 (47,9)	0,8901	Rif					
Elementare, n (%)	40 (16,9)	16 (17)	56 (17)		0,94	(0,47; 1,83)	0,868			
Laurea, n (%)	17 (7,2)	4 (4,3)	21 (6,4)		0,56	(0,15; 1,6)	0,313			
Medie, n (%)	63 (26,7)	26 (27,7)	89 (27)		0,97	(0,55; 1,72)	0,93			
Nessuna, n (%)	6 (2,1)	1 (1,1)	7 (1,8)		0,47	(0,02; 3,03)	0,499			
<b>Anni di istruzione</b>										
Min / Max	0 / 17	0 / 17	0 / 17	0,8363	1	(0,94; 1,06)	0,892			
Mediana [IQR]	13 [8;13]	13 [8;13]	13 [8;13]							
Media (std)	10,4 (3,9)	10,3 (3,6)	10,3 (3,8)							
<b>Migrante</b>										
No, n (%)	139 (58,6)	52 (55,3)	191 (57,7)	0,5802	Rif					
Sì, n (%)	98 (41,4)	42 (44,7)	140 (42,3)		1,15	(0,71; 1,85)	0,58			
<b>Etnia</b>										
Asiatica, n (%)	167 (70,5)	64 (68,1)	231 (69,8)	0,2171	3,48	(0,75; 18,07)	0,109			
Berbera, n (%)	3 (1,3)	4 (4,3)	7 (2,1)		0	-	0,986			
Black african, n (%)	3 (1,3)	0 (0)	3 (0,9)		0,98	(0,55; 1,71)	0,955			
Caraibica, n (%)	61 (25,7)	23 (24,5)	84 (25,4)		>10000	-	0,991			
Caucasica, n (%)	0 (0)	1 (1,1)	1 (0,3)		Rif					
Latina, n (%)	3 (1,3)	2 (2,1)	5 (1,5)		1,74	(0,23; 10,73)	0,549			

	HPV high risk = NO (N = 237)	HPV high risk = Sì (N = 94)	Totale (N = 331)	p-value	OR*	95% CI	p-value	adjOR	95% CI	p-value
<b>Anni vissuti con HIV</b>										
Min / Max	0 / 45	1 / 62	0 / 62	0,5261	0,99	(0,97; 1,02)	0,649			
Mediana [IQR]	19 [12;27]	17 [9,2;28]	18 [11;28]							
Media (std)	19,9 (10,6)	19,3 (11,9)	19,8 (11)							
<b>Anni in cART</b>										
Min / Max	0 / 37	1 / 38	0 / 38	0,9487	1	(0,97; 1,03)	0,979			
Mediana [IQR]	17 [10;25]	16 [10;27]	17 [10;25]							
Media (std)	17,7 (9,1)	17,7 (9,9)	17,7 (9,3)							
<b>ART coding corretto</b>										
2NRTI+INI, n (%)	60 (25,5)	36 (38,3)	96 (29,2)	<b>0,0005</b>	Rif			Rif		
2NRTI+NNRTI, n (%)	58 (24,7)	22 (23,4)	80 (24,3)		0,63	(0,33; 1,19)	0,161	0,86	(0,41; 1,78)	0,6802
2NRTI+PI, n (%)	29 (12,3)	9 (9,6)	38 (11,6)		0,52	(0,21; 1,18)	0,13	0,56	(0,2; 1,41)	0,2328
INI+NNRTI, n (%)	6 (2,6)	7 (7,4)	13 (4)		1,94	(0,6; 6,48)	0,264	2,29	(0,61; 8,83)	0,2161
INI+NRTI, n (%)	59 (25,1)	4 (4,3)	63 (19,1)		0,11	(0,03; 0,3)	<b>&lt; 0,001</b>	0,12	(0,03; 0,35)	<b>0,0003</b>
INI+PI, n (%)	11 (4,7)	7 (7,4)	18 (5,5)		1,06	(0,36; 2,94)	0,911	0,94	(0,29; 2,85)	0,916
Altro, n (%)	14 (5,1)	9 (9,6)	23 (6,4)		1,25	(0,47; 3,25)	0,648	1,18	(0,38; 3,53)	0,7748
<b>Nadir CD4 (cell/mmc)</b>										
	4									
Min / Max	0 / 1120	0 / 810	0 / 1120	<b>0,0120</b>	1	(1; 1)	<b>0,011</b>	1	(1; 1)	0,0789
Mediana [IQR]	280 [180;432,2]	213 [101,2;353]	267 [150;417]							
Media (std)	321,3 (227)	250,9 (190)	301,5 (219,2)							
<b>Pregressi eventi AIDS</b>										
No, n (%)	197 (83,1)	74 (78,7)	271 (81,9)	0,3489	Rif					
Sì, n (%)	40 (16,9)	20 (21,3)	60 (18,1)		1,33	(0,72; 2,4)	0,35			
<b>Fumatrice</b>										
No, n (%)	147 (62,3)	58 (61,7)	205 (62,1)	0,9746	Rif					
Sì, n (%)	61 (25,8)	24 (25,5)	85 (25,8)		1	(0,56; 1,74)	0,992			
Ex, n (%)	28 (11,9)	12 (12,8)	40 (12,1)		1,09	(0,5; 2,24)	0,827			
<b>Pregressa patologia HPV correlata</b>										
No, n (%)	193 (81,8)	63 (67,7)	256 (77,8)	<b>0,0058</b>	Rif			Rif		
Sì, n (%)	43 (18,2)	30 (32,3)	73 (22,2)		2,14	(1,23; 3,69)	<b>0,006</b>	1,87	(1,01; 3,46)	<b>0,0463</b>
<b>HIV RNA</b>										
Min / Max	0 / 1,0e+07	0 / 2,3e+05	0 / 1,0e+07	0,6883	1	(1; 1)	0,689			
Mediana [IQR]	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]							

	HPV high risk = NO (N = 237)	HPV high risk = Sì (N = 94)	Totale (N = 331)	p-value	OR*	95% CI	p-value	adjOR	95% CI	p-value
Media (std)	4,3e+04 (6,5e+05)	2679,3 (2,3e+04)	3,1e+04 (5,5e+05)							
<b>Viremia</b>										
NR, n (%)	227 (95,8)	88 (93,6)	315 (95,2)	0,4040	Rif					
Rilevabile, n (%)	10 (4,2)	6 (6,4)	16 (4,8)		1,55	(0,51; 4,3)	0,411			
<b>CD4 attuali, cell/mmc</b>										
Min / Max	49 / 1876	63 / 1492	49 / 1876	<b>0,0011</b>	1	(1; 1)	<b>0,008</b>	1	(1; 1)	0,1104
Mediana [IQR]	604 [462;809]	479 [349,2;718,2]	574 [431;758]							
Media (std)	633,6 (258,1)	545,7 (292,5)	608,7 (270,8)							
<b>N comorbidità</b>										
Min / Max	0 / 13	0 / 10	0 / 13	0,0789	1,12	(0,99; 1,25)	0,06			
Mediana [IQR]	2 [1;3]	2 [1;4]	2 [1;3,5]							
Media (std)	2,3 (2)	2,7 (2,2)	2,4 (2)							
<b>Multimorbidity</b>										
No, n (%)	97 (40,9)	31 (33)	128 (38,7)	0,1805	Rif					
Sì, n (%)	140 (59,1)	63 (67)	203 (61,3)		1,41	(0,86; 2,35)	0,181			
<b>N farmaci non antiretrovirali</b>										
Min / Max	0 / 12	0 / 14	0 / 14	0,1122	1,11	(1,01; 1,21)	<b>0,03</b>	1,03	(0,91; 1,16)	0,6199
Mediana [IQR]	2 [1;4]	2 [1;4]	2 [1;4]							
Media (std)	2,6 (2,3)	3,3 (3)	2,8 (2,5)							
<b>Polypharmacy</b> , sì, n (%)	39 (16,5)	19 (20,2)	58 (17,5)	0,4175	1,29	(0,69; 2,34)	0,418			
<b>Comorbidità</b>										
HCV, sì, n (%)	15 (6,3)	4 (4,3)	19 (5,7)	0,4645	0,66	(0,18; 1,87)	0,467			
HBV, sì, n (%)	24 (10,1)	16 (17)	40 (12,1)	0,0827	1,82	(0,9; 3,58)	0,086			
Dislipidemia, sì, n (%)	53 (22,4)	21 (22,3)	74 (22,4)	0,9965	1	(0,55; 1,75)	0,996			
Obesità, sì, n (%)	24 (10,1)	11 (11,7)	35 (10,6)	0,6742	1,18	(0,53; 2,46)	0,674			
Tumore in atto, sì, n (%)	6 (2,5)	1 (1,1)	7 (2,1)	0,6778	0,41	(0,02; 2,47)	0,417			
Cirrosi epatica, sì, n (%)	9 (3,8)	5 (5,3)	14 (4,2)	0,5506	1,42	(0,43; 4,24)	0,537			
Cardiopatia ischemica, sì (%)	3 (1,3)	1 (1,1)	4 (1,2)	1,0000	0,84	(0,04; 6,64)	0,88			
Storia di tumore, sì (%)	10 (4,2)	2 (2,1)	12 (3,6)	0,5204	0,49	(0,07; 1,92)	0,368			
Malattie psichiatriche, sì (%)	24 (10,1)	17 (18,1)	41 (12,4)	<b>0,0475</b>	1,96	(0,99; 3,83)	<b>0,05</b>	2,19	(0,98; 4,85)	0,0522
Pneumopatie, sì (%)	15 (6,3)	9 (9,6)	24 (7,3)	0,3046	1,57	(0,64; 3,66)	0,308			
Diabete, sì, n (%)	7 (3)	6 (6,4)	13 (3,9)	0,2056	2,24	(0,7; 6,92)	0,157			

	HPV high risk = NO (N = 237)	HPV high risk = Sì (N = 94)	Totale (N = 331)	p-value	OR*	95% CI	p-value	adjOR	95% CI	p-value
Osteoporosi, sì, n (%)	37 (15,6)	15 (16)	52 (15,7)	0,9379	1,03	(0,52; 1,94)	0,938			
Mal. neurologiche, sì n (%)	14 (5,9)	14 (14,9)	28 (8,5)	<b>0,0081</b>	2,79	(1,26; 6,15)	<b>0,01</b>	1,93	(0,7; 5,37)	0,2028
IRC, sì, n (%)	10 (4,2)	7 (7,4)	17 (5,1)	0,2699	1,83	(0,65; 4,91)	0,236			
Iperpressione, sì, n (%)	61 (25,7)	19 (20,2)	80 (24,2)	0,2896	0,73	(0,4; 1,29)	0,291			
Altre, sì, n (%)	131 (55,3)	62 (66)	193 (58,3)	0,0755	1,57	(0,96; 2,6)	0,077			
<b>Vaccinazione HPV</b>										
No, n (%)	193 (81,4)	65 (69,1)	258 (77,9)	<b>0,0460</b>	Rif			Rif		
Incompleta, n (%)	8 (3,4)	6 (6,4)	14 (4,2)		2,23	(0,71; 6,64)	0,152	4,83	(1,3; 17,87)	<b>0,0166</b>
Completa, n (%)	36 (15,2)	23 (24,5)	59 (17,8)		1,9	(1,04; 3,42)	<b>0,035</b>	2,25	(1,09; 4,65)	<b>0,0283</b>
<b>K_anale</b> , sì, n (%)	0 (0)	8 (8,5)	8 (2,4)	<b>&lt;0,0001</b>	>10000	-	0,983			

### 7.3.2 Risultati dei pap-test anali

Nella tabella VI sono mostrati i risultati degli esami citologici relativi ai pap-test anali. Sul totale delle 181 donne testate sono stati rinvenuti 8 casi di lesioni intraepiteliali squamose di alto grado (HSIL). Anche in questo caso è stata ricercata l'eventuale associazione con le variabili analizzate nella coorte.

Le pazienti con HSIL avevano un'età mediana significativamente più alta (62,5 anni; IQR [60-63,8]) rispetto alle pazienti senza HSIL (53 anni; IQR [54-60],  $p=0,0033$ ). L'età si è infatti dimostrata un fattore di rischio per la presenza di lesioni precancerose (OR = 1,12;  $p=0,008$ ; CI 1,04-1,23; adjOR = 1,18;  $p = 0,027$ ). Non è stata osservata alcuna associazione con il livello di istruzione, l'etnia, lo status di migrante o di fumatrice, gli anni in cART, i pregressi eventi AIDS, la viremia e la *multimorbidity*.

Un'altra associazione si è osservata tra gli anni vissuti con HIV e la presenza di HSIL (valore mediano di 18 anni per le donne senza HSIL, IQR [11-28]; 30,5 anni per le donne con HSIL, IQR [24,8 – 34,8],  $p=0,0463$ ). Anche la conta attuale di CD4 è risultata più bassa nelle donne con HSIL (425 cell/mmc, IQR [200,8 - 509,8]) rispetto alle donne senza HSIL (577 cell/mmc, IQR [435-760]),  $p=0,0436$ ). Un'associazione simile si è vista con

il nadir di CD4 (mediana nadir donne con HSIL = 75 cell/mmc, IQR [24,5 – 137,8]; senza HSIL = 270 cell/mmc, IQR [159 – 424,8],  $p=0,024$ ).

Le pazienti con HSIL avevano più frequentemente una storia di patologie HPV-correlate rispetto alle pazienti senza HSIL (62,5% contro 21,2%,  $p = 0,0152$ ); avevano inoltre un numero mediano di comorbidità più alto ( $n=4$ , IQR [2-6]; contro  $n=2$  [1-3];  $p = 0,028$ ) e presentavano più frequentemente *polipharmacy* (50% contro 16,7%;  $p = 0,0344$ ).

Alcune comorbidità si sono dimostrate essere più frequenti nelle donne con HSIL rispetto alle donne senza HSIL, in particolare le patologie psichiatriche (37,5% contro 11,8%; OR 4,5;  $p=0,045$ ), le patologie neurologiche (37,5% contro 7,7%;  $p=0,0228$ ), la coinfezione con HBV (37,5% contro 11,5%; OR=4,64;  $p=0,041$ ). Non è stata tuttavia osservata un'associazione significativa tra il completamento della vaccinazione e la presenza di lesioni HSIL ( $p=0,75$ ).

*Tabella VI – prevalenza delle lesioni HSIL: risultati dell'analisi descrittiva, bivariata, della regressione logistica univariata e multivariata.*

	HSIL = NO (N = 323)	HSIL = Sì (N = 8)	Totale (N = 331)	p-value	OR*	95% CI	p-value	adjOR	95% CI	p-value
<b>Screening accettato</b>										
No, n (%)	150 (46,4)	0 (0)	150 (45,3)	<b>0,0090</b>	ref					
Sì, n (%)	173 (53,6)	8 (100)	181 (54,7)		> 10000	-	0,99			
<b>Età allo screening</b>										
Min / Max	23 / 81	51 / 73	23 / 81	<b>0,0033</b>	1,12	(1,04; 1,23)	<b>0,008</b>	1,18	(1,03; 1,4)	<b>0,02757</b>
Mediana [IQR]	53 [44;60]	62,5 [60;63,8]	53 [44;60]							
Media (std)	51,7 (10,6)	62 (6,4)	51,9 (10,6)							
<b>Livello di istruzione</b>										
Diploma, n (%)	152 (47,2)	6 (75)	158 (47,9)	0,1296	ref					
Elementare, n (%)	56 (17,4)	0 (0)	56 (17)		0	-	0,994			
Laurea, n (%)	21 (6,5)	0 (0)	21 (6,4)		0	-	0,996			
Medie, n (%)	88 (27,3)	1 (12,5)	89 (27)		0,29	(0,02; 1,72)	0,253			
Nessuna, n (%)	5 (1,6)	1 (12,5)	6 (1,8)		5,07	(0,24; 38,87)	0,166			
<b>Anni di istruzione</b>										
Min / Max	0 / 17	0 / 13	0 / 17	0,5061	1,03	(0,86; 1,26)	0,754			

	HSIL = NO (N = 323)	HSIL = Sì (N = 8)	Totale (N = 331)	p-value	OR*	95% CI	p-value	adjOR	95% CI	p-value
Mediana [IQR]	13 [8;13]	13 [11,8;13]	13 [8;13]							
Media (std)	10,3 (3,8)	10,8 (4,7)	10,3 (3,8)							
<b>Migrante</b>										
No, n (%)	184 (57)	7 (87,5)	191 (57,7)	0,1450						
Sì, n (%)	139 (43)	1 (12,5)	140 (42,3)		0,19	(0,01; 1,08)	0,121			
<b>Etnia</b>										
Asiatica, n (%)	7 (2,2)	0 (0)	7 (2,1)	0,7900	0	-	0,995			
Berbera, n (%)	3 (0,9)	0 (0)	3 (0,9)		0	-	0,997			
Black african, n (%)	83 (25,7)	1 (12,5)	84 (25,4)		0,39	(0,02; 2,21)	0,376			
Caraibica, n (%)	1 (0,3)	0 (0)	1 (0,3)		0	-	0,998			
Caucasica, n (%)	224 (69,3)	7 (87,5)	231 (69,8)		ref					
Latina, n (%)	5 (1,5)	0 (0)	5 (1,5)		0	-	0,996			
<b>Anni vissuti con HIV</b>										
Min / Max	0 / 62	3 / 38	0 / 62	<b>0,0463</b>	1,06	(1; 1,13)	0,057			
Mediana [IQR]	18 [11;28]	30,5 [24,8;34,8]	18 [11;28]							
Media (std)	19,6 (10,9)	27,2 (11,7)	19,8 (11)							
<b>Anni in cART</b>										
Min / Max	0 / 38	3 / 34	0 / 38	0,0792	1,07	(0,99; 1,17)	0,079			
Mediana [IQR]	16 [10;25]	29 [16,5;32]	17 [10;25]							
Media (std)	17,6 (9,2)	23,6 (11,3)	17,7 (9,3)							
<b>ART coding corretto</b>										
2NRTI+INI, n (%)	93 (29)	3 (37,5)	96 (29,2)	<b>0,0203</b>	ref					
2NRTI+NNRTI, n (%)	79 (24,6)	1 (12,5)	80 (24,3)		0,39	(0,02; 3,13)	0,422			
2NRTI+PI, n (%)	38 (11,8)	0 (0)	38 (11,6)		0	-	0,995			
INI+NNRTI, n (%)	11 (3,4)	2 (25)	13 (4)		5,64	(0,69; 37,8)	0,074			
INI+NRTI, n (%)	63 (19,6)	0 (0)	63 (19,1)		0	-	0,994			
INI+PI, n (%)	18 (5,6)	0 (0)	18 (5,5)		0	-	0,997			
Altro, n (%)	21 (5,9)	2 (25)	23 (6,4)		3,26	(0,41; 21,01)	0,212			
<b>Nadir CD4 (cell/mmc)</b>										
Min / Max	0 / 1120	13 / 310	0 / 1120	<b>0,0024</b>	0,99	(0,98; 1)	<b>0,012</b>	0,99	(0,98; 1)	<b>0,03757</b>
Mediana [IQR]	270 [159;424,8]	75 [24,5;137,8]	267 [150;417]							
Media (std)	306,6 (219,1)	101 (102,2)	301,5 (219,2)							
<b>Progressi eventi AIDS</b>										
No, n (%)	264 (81,7)	7 (87,5)	271 (81,9)	1,0000	ref					

	HSIL = NO (N = 323)	HSIL = Sì (N = 8)	Totale (N = 331)	p-value	OR*	95% CI	p-value	adjOR	95% CI	p-value
Sì, n (%)	59 (18,3)	1 (12,5)	60 (18,1)		0,64	(0,03; 3,69)	0,678			
<b>Fumatrice</b>										
No, n (%)	202 (62,7)	3 (37,5)	205 (62,1)	0,2119	ref					
Sì, n (%)	82 (25,5)	3 (37,5)	85 (25,8)		2,46	(0,45; 13,55)	0,276			
Ex, n (%)	38 (11,8)	2 (25)	40 (12,1)		3,54	(0,46; 22,08)	0,174			
<b>Progressa patologia HPV correlata</b>										
No, n (%)	253 (78,8)	3 (37,5)	256 (77,8)	<b>0,0152</b>	ref			ref		
Sì, n (%)	68 (21,2)	5 (62,5)	73 (22,2)		6,2	(1,48; 30,84)	<b>0,014</b>	10,31	(1,46; 124,99)	<b>0,03241</b>
<b>HIV RNA</b>										
Min / Max	0 / 1,0e+07	0 / 349	0 / 1,0e+07	0,5159	1	-	0,812			
Mediana [IQR]	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]							
Media (std)	3,2e+04 (5,6e+05)	43,6 (123,4)	3,1e+04 (5,5e+05)							
<b>Viremia</b>										
NR, n (%)	308 (95,4)	7 (87,5)	315 (95,2)	0,3302	ref					
Rilevabile, n (%)	15 (4,6)	1 (12,5)	16 (4,8)		2,93	(0,15; 18,06)	0,328			
<b>CD4 attuali, cell/mmc</b>										
Min / Max	49 / 1876	195 / 929	49 / 1876	<b>0,0436</b>	1	(0,99; 1)	0,059			
Mediana [IQR]	577 [435;760]	425 [200,8;509,8]	574 [431;758]							
Media (std)	613,1 (270,2)	431,2 (250,4)	608,7 (270,8)							
<b>N comorbidità</b>										
Min / Max	0 / 13	1 / 8	0 / 13	<b>0,0280</b>	1,34	(1,03; 1,73)	<b>0,021</b>	0,84	(0,45; 1,46)	0,5652
Mediana [IQR]	2 [1;3]	4 [2;6]	2 [1;3,5]							
Media (std)	2,4 (2)	4,1 (2,4)	2,4 (2)							
<b>Multimorbidity</b>										
No, n (%)	127 (39,3)	1 (12,5)	128 (38,7)	0,1582	ref					
Sì, n (%)	196 (60,7)	7 (87,5)	203 (61,3)		4,54	(0,79; 85,3)	0,16			
<b>N farmaci non antiretrovirali</b>										
Min / Max	0 / 14	1 / 10	0 / 14	0,0534	1,25	(1,01; 1,51)	<b>0,023</b>			
Mediana [IQR]	2 [1;4]	4 [2;7,5]	2 [1;4]							
Media (std)	2,7 (2,4)	4,9 (3,4)	2,8 (2,5)							
<b>Polypharmacy, sì, n (%)</b>	54 (16,7)	4 (50)	58 (17,5)	<b>0,0344</b>	4,98	(1,15; 21,66)	<b>0,026</b>			
<b>Comorbidità</b>										

	HSIL = NO (N = 323)	HSIL = Sì (N = 8)	Totale (N = 331)	p-value	OR*	95% CI	p-value	adjOR	95% CI	p-value
HCV, sì, n (%)	18 (5,6)	1 (12,5)	19 (5,7)	0,3801	2,42	(0,13; 14,68)	0,42			
HBV, sì, n (%)	37 (11,5)	3 (37,5)	40 (12,1)	0,0596	4,64	(0,92; 19,7)	<b>0,041</b>			
Dislipidemia, sì, n (%)	72 (22,3)	2 (25)	74 (22,4)	1,0000	1,16	(0,17; 5,17)	0,856			
Obesità, sì, n (%)	33 (10,2)	2 (25)	35 (10,6)	0,2029	2,93	(0,42; 13,32)	0,199			
Tumore in atto, sì, n (%)	6 (1,9)	1 (12,5)	7 (2,1)	0,1587	7,55	(0,37; 53,35)	0,078			
Cirrosi epatica, sì, n (%)	13 (4)	1 (12,5)	14 (4,2)	0,2950	3,41	(0,18; 21,26)	0,268			
Cardiopatia ischemica, sì (%)	4 (1,2)	0 (0)	4 (1,2)	1,0000	0	-	0,994			
Storia di tumore, sì (%)	12 (3,7)	0 (0)	12 (3,6)	1,0000	0	-	0,994			
Malattie psichiatriche, sì (%)	38 (11,8)	3 (37,5)	41 (12,4)	0,0635	4,5	(0,89; 19,09)	<b>0,045</b>	6,76	(0,79; 65,51)	0,07739
Pneumopatie, sì (%)	22 (6,8)	2 (25)	24 (7,3)	0,1079	4,56	(0,64; 21,18)	0,073			
Diabete, sì, n (%)	12 (3,7)	1 (12,5)	13 (3,9)	0,2768	3,7	(0,19; 23,31)	0,238			
Osteoporosi, sì, n (%)	50 (15,5)	2 (25)	52 (15,7)	0,6165	1,82	(0,26; 8,16)	0,471			
Mal. neurologiche, sì n (%)	25 (7,7)	3 (37,5)	28 (8,5)	<b>0,0228</b>	7,15	(1,4; 30,92)	<b>0,01</b>	5,28	(0,45; 62,22)	0,16986
IRC, sì, n (%)	17 (5,3)	0 (0)	17 (5,1)	1,0000	0	-	0,992			
Ipertensione, sì, n (%)	79 (24,5)	1 (12,5)	80 (24,2)	0,6851	0,44	(0,02; 2,53)	0,447			
Altre, sì, n (%)	188 (58,2)	5 (62,5)	193 (58,3)	1,0000	1,2	(0,29; 5,91)	0,808			
<b>Vaccinazione HPV</b>										
No, n (%)	252 (78)	6 (75)	258 (77,9)	0,7500	ref			ref		
Incompleta, n (%)	14 (4,3)	0 (0)	14 (4,2)		0	-	0,993	0 #N/D		0,99456
Completa, n (%)	57 (17,6)	2 (25)	59 (17,8)		1,47	(0,21; 6,59)	0,64	1,13	(0,09; 10,41)	0,91996
HPV high risk, sì, n (%)	86 (26,6)	8 (100)	94 (28,4)	<b>&lt;0,0001</b>	>1000	-	0,992			
K_anale, sì, n (%)	1 (0,3)	7 (87,5)	8 (2,4)	<b>&lt;0,0001</b>	2254	(201,88; 86491,71)	<b>&lt; 0,001</b>			

Di seguito, nella figura 9, sono riportati per esteso i risultati dei tamponi molecolari e dei pap-test anali. Nelle tabelle VII e VIII sono elencate le prevalenze di ciascun genotipo HPV nelle pazienti che hanno aderito allo *screening*.

Figura 9

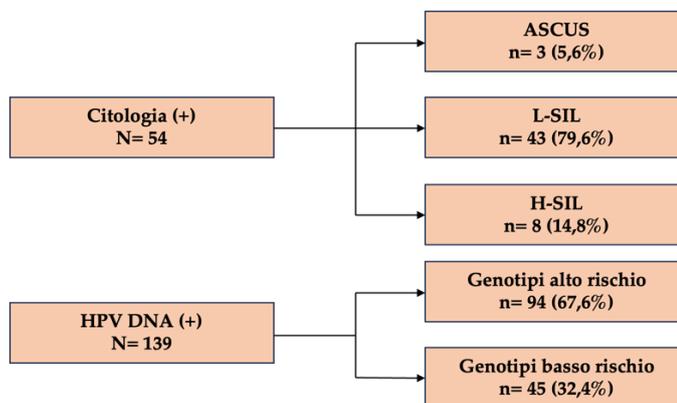


Tabella VII

Genotipi alto rischio n= 94	
Genotipo alto rischio	Pazienti positive, n (%)
16	14 (14,9)
18	12 (12,8)
31	16 (17)
33	14 (14,9)
35	7 (7,4)
39	10 (10,6)
45	9 (9,6)
51	13 (13,8)
52	18 (19,1)
56	15 (16)
58	5 (5,3)
59	7 (7,4)
68	7 (7,4)
73	16 (17)
82	4 (4,3)

Tabella VIII

Genotipi a basso rischio n= 45	
Low risk genotype	Pazienti positive, n (%)
6	16 (35,6)
7	1 (2,2)
11	4 (8,9)
40	2 (4,4)
42	8 (17,7)
43	1 (2,2)
44	3 (6,7)
46	1 (2,2)
53	10 (22,2)
54	14 (31,1)
61	17 (37,8)
62	27 (60)
66	16 (35,6)
67	7 (15,6)
69	2 (4,4)
70	10 (22,2)
72	2 (4,4)
81	14 (31,1)
83	4 (8,9)
84	5 (11,1)
87	15 (33,3)
89	5 (11,1)
90	7 (15,6)
Non tipizzabile, rischio basso	8 (17,7)

### 7.3.3 Positività per età e stato vaccinale

Nelle tabelle IX e X sono mostrate le positività rispettivamente al pap-test e al tampone molecolare per fascia d'età e stato vaccinale delle pazienti. Si può notare in particolare che tra le 54 pazienti con un pap-test anale positivo, ben 47 (ossia l'87%) avevano almeno 40 anni. Allo stesso modo, tra le 139 pazienti che hanno avuto un tampone molecolare positivo, ben 118 (ossia l'85%) avevano almeno 40 anni.

Per quanto riguarda invece lo status vaccinale, si noti che tra le 138 donne *screenate* e con vaccinazione incompleta, il 29,7% ha avuto un pap-test positivo; tra le 43 donne *screenate* e con vaccinazione completa, il 30,2% ha avuto un pap-test positivo. Questa osservazione, per quanto paradossale, è coerente con quanto osservato alla regressione logistica della tabella VI, che non ha dimostrato associazione significativa tra lo status vaccinale e la presenza di HSIL nella nostra coorte di pazienti.

Allo stesso modo, tra le 138 donne *screenate* e con vaccinazione incompleta, il 76,1% era portatrice di un qualche genotipo di HPV; tra le 43 *screenate* con vaccinazione completa, il 79,1% ne era portatrice.

Tabella IX

	pap test anale	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	>=70	Totale
Donne screenate	-	4	17	31	39	32	4	127
	+	1	6	10	20	16	1	54
	%	20,0	26,1	24,4	33,9	33,3	20,0	29,8
	Totale	5	23	41	59	48	5	181
Donne screenate e con vaccinazione completa	-	1	4	8	10	7	0	30
	+	1	2	4	3	3	0	13
	%	50	33,3	33,3	23,1	30,0	-	30,2
	Totale	2	6	12	13	10	0	43
Donne screenate e non vaccinate / con vaccinazione incompleta	-	3	13	23	29	25	4	97
	+	0	4	6	17	13	1	41
	%	0,0	23,5	20,7	37,0	34,2	20,0	29,7
	Totale	3	17	29	46	38	5	138

Tabella X

	HPV anale	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	>=70	Totale
Donne screenate	-	1	6	9	17	9		42
	+	4	17	32	42	39	5	139
	%	80,0	73,9	78,0	71,2	81,3	100,0	76,8
	Totale	5	23	41	59	48	5	181
Donne screenate e con vaccinazione completa	-	0	0	2	5	2	0	9
	+	2	6	10	8	8	0	34
	%	100,0	100,0	83,3	61,5	80,0	-	79,1
	Totale	2	6	12	13	10	0	43
Donne screenate e non vaccinate / con vaccinazione incompleta	-	1	6	7	12	7	0	33
	+	2	11	22	34	31	5	105
	%	66,7	64,7	75,9	73,9	81,6	-	76,1
	Totale	3	17	29	46	38	5	138

### 7.3.4 Sensibilità e specificità del pap-test

Sulla base dei dati del pap-test anale e del tampone molecolare (Tabella XI) è stata calcolata la sensibilità e specificità del pap-test, usando come *ground truth* il tampone per HPV-DNA. Esse sono risultate rispettivamente pari al 40% e 90%, mentre il valore predittivo positivo (VPP) pari al 60%.

Tabella XI

Pap test anale	HPV anale			Totale complessivo
	-	+	(vuoto)	
-	37	90		127
+	5	49		54
(vuoto)	1		149	150
<b>Totale complessivo</b>	<b>43</b>	<b>139</b>	<b>149</b>	<b>331</b>

### 7.3.5 Prevalenza del cancro dell'ano

Le donne che hanno dimostrato di essere portatrici di un genotipo HPV *high risk* al tampone molecolare oppure di presentare una qualsiasi positività al pap-test anale sono state in totale 143 su 181. Tutte queste pazienti sono quindi state invitate a proseguire lo *screening* con le indagini di secondo livello previste dal nostro protocollo, ossia l'anoscopia ad alta risoluzione e l'eventuale biopsia delle lesioni. Nella tabella XII sono disponibili i risultati di un'analisi preliminare, basata sugli esiti di 94 pazienti, mentre sono ancora in corso le visite proctologiche e i referti delle biopsie delle restanti 49.

Dunque, tra le 94 pazienti che hanno completato tutte le indagini previste, sono stati riscontrati 8 casi di carcinoma squamoso dell'ano e 4 casi di lesioni precancerose. Le associazioni significative si sono osservate tra la presenza del cancro e le seguenti variabili:

- L'età (mediana 62 anni, IQR [56 – 63,8] nelle pazienti con cancro; 53 anni, IQR [44 - 60] nelle pazienti senza cancro,  $p=0,0122$ ),
- Gli anni vissuti con HIV, che raggiungevano un valore mediano di 32 anni (IQR [28,5 – 34,8]) nelle pazienti con cancro, contro una mediana di 18 anni (IQR [11 – 27,5]) delle pazienti senza cancro ( $p=0,0029$ ).
- Gli anni in cART (mediana 29 anni, IQR [16,5 - 32] per le pazienti con cancro; mediana 16 anni IQR [10 - 25] per le pazienti senza cancro;  $p=0,0449$ )
- Il nadir di CD4 (mediana 68,5 cell/mmc, IQR [24,5 - 122,8] nelle pazienti con cancro; mediana 270 cell/mmc, IQR [159 - 424,8] nelle pazienti senza cancro;  $p=0,0019$ )
- La conta attuale di CD4 (mediana 424,5 cell/mmc, IQR [200,8 - 509,8] nelle pazienti con cancro; mediana 577 cell/mmc [435 - 760],  $p=0,0428$ )
- Una storia anamnestica positiva per patologie HPV-correlate (62,5% nelle pazienti con cancro, 21,2% nelle pazienti senza cancro,  $p=0,0152$ )

Tutte le pazienti (100%) che hanno ricevuto la diagnosi di carcinoma squamoso sono risultate portatrici di un genotipo HPV *high risk*, mentre nel



	K anale = NO (N = 323)	K anale = Sì (N = 8)	Totale (N = 331)	p-value	OR*	95% CI	p-value	adjOR	95% CI	p-value
No, n (%)	184 (57)	7 (87,5)	191 (57,7)	0,1450	ref					
Sì, n (%)	139 (43)	1 (12,5)	140 (42,3)		0,19	(0,01; 1,08)	0,121			
<b>Etnia</b>										
Asiatica, n (%)	7 (2,2)	0 (0)	7 (2,1)	0,7900	0	-	0,995			
Berbera, n (%)	3 (0,9)	0 (0)	3 (0,9)		0	-	0,997			
Black african, n (%)	83 (25,7)	1 (12,5)	84 (25,4)		0,39	(0,02; 2,21)	0,376			
Caraibica, n (%)	1 (0,3)	0 (0)	1 (0,3)		0	-	0,998			
Caucasica, n (%)	224 (69,3)	7 (87,5)	231 (69,8)		ref					
Latina, n (%)	5 (1,5)	0 (0)	5 (1,5)		0	-	0,996			
<b>Anni vissuti con HIV</b>										
Min / Max	0 / 62	18 / 38	0 / 62	<b>0,0029</b>	1,09	(1,03; 1,17)	<b>0,007</b>	1,09	(0,97; 1,21)	0,09076
Mediana [IQR]	18 [11;27,5]	32 [28,5;34,8]	18 [11;28]							
Media (std)	19,5 (10,9)	30,9 (6,4)	19,8 (11)							
<b>Anni in cART</b>										
Min / Max	0 / 38	10 / 34	0 / 38	<b>0,0449</b>	1,09	(1,01; 1,19)	<b>0,047</b>	0,95	(0,84; 1,09)	0,40114
Mediana [IQR]	16 [10;25]	29 [16,5;32]	17 [10;25]							
Media (std)	17,5 (9,3)	24,5 (9,7)	17,7 (9,3)							
<b>ART coding corretto</b>										
2NRTI+INI, n (%)	93 (29)	3 (37,5)	96 (29,2)	0,1444	ref					
2NRTI+NNRTI, n (%)	78 (24,3)	2 (25)	80 (24,3)		0,79	(0,1; 4,91)	0,804			
2NRTI+PI, n (%)	38 (11,8)	0 (0)	38 (11,6)		0	-	0,995			
INI+NNRTI, n (%)	12 (3,7)	1 (12,5)	13 (4)		2,58	(0,12; 22,11)	0,427			
INI+NRTI, n (%)	63 (19,6)	0 (0)	63 (19,1)		0	-	0,994			
INI+PI, n (%)	18 (5,6)	0 (0)	18 (5,5)		0	-	0,997			
Altro, n (%)	19 (5,9)	2 (25)	21 (6,4)		3,26	(0,41; 21,01)	0,212			
<b>Nadir CD4 (cell/mmc)</b>										
Min / Max	0 / 1120	13 / 310	0 / 1120	<b>0,0019</b>	0,99	(0,98; 1)	<b>0,01</b>	0,99	(0,98; 1)	<b>0,01274</b>
Mediana [IQR]	270 [159;424,8]	68,5 [24,5;122,8]	267 [150;417]							
Media (std)	306,8 (219)	94,6 (99,7)	301,5 (219,2)							
<b>Progressi eventi AIDS</b>										
No, n (%)	264 (81,7)	7 (87,5)	271 (81,9)	1,0000	ref					
Sì, n (%)	59 (18,3)	1 (12,5)	60 (18,1)		0,64	(0,03; 3,69)	0,678			
<b>Fumatrice</b>										

	K anale = NO (N = 323)	K anale = Sì (N = 8)	Totale (N = 331)	p-value	OR*	95% CI	p-value	adjOR	95% CI	p-value
No, n (%)	202 (62,7)	3 (37,5)	205 (62,1)	0,2119	ref					
Sì, n (%)	82 (25,5)	3 (37,5)	85 (25,8)		2,46	(0,45; 13,55)	0,276			
Ex, n (%)	38 (11,8)	2 (25)	40 (12,1)		3,54	(0,46; 22,08)	0,174			
<b>Progressa patologia HPV correlata</b>										
No, n (%)	253 (78,8)	3 (37,5)	256 (77,8)	<b>0,0152</b>	ref			ref		
Sì, n (%)	68 (21,2)	5 (62,5)	73 (22,2)		6,2	(1,48; 30,84)	<b>0,014</b>	4,5	(0,86; 29,05)	0,08235
<b>HIV RNA</b>										
Min / Max	0 / 1,0e+07	0 / 349	0 / 1,0e+07	0,5159	1	-	0,812			
Mediana [IQR]	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]							
Media (std)	3,2e+04 (5,6e+05)	43,6 (123,4)	3,1e+04 (5,5e+05)							
<b>Viremia</b>										
NR, n (%)	308 (95,4)	7 (87,5)	315 (95,2)	0,3302	ref					
Rilevabile, n (%)	15 (4,6)	1 (12,5)	16 (4,8)		2,93	(0,15; 18,06)	0,328			
<b>CD4 attuali, cell/mmc</b>										
Min / Max	49 / 1876	195 / 929	49 / 1876	<b>0,0428</b>	1	(0,99; 1)	0,059			
Mediana [IQR]	577 [435;760]	424,5 [200,8;509,8]	574 [431;758]							
Media (std)	613,1 (270,2)	431,1 (250,4)	608,7 (270,8)							
<b>N comorbidità</b>										
Min / Max	0 / 13	1 / 8	0 / 13	0,1735	1,23	(0,91; 1,59)	0,127			
Mediana [IQR]	2 [1;3]	3 [1,8;4,5]	2 [1;3,5]							
Media (std)	2,4 (2)	3,5 (2,5)	2,4 (2)							
<b>Multimorbidity</b>										
No, n (%)	126 (39)	2 (25)	128 (38,7)	0,7156	ref					
Sì, n (%)	197 (61)	6 (75)	203 (61,3)		1,92	(0,43; 13,24)	0,429			
<b>N farmaci non antiretrovirali</b>										
Min / Max	0 / 14	1 / 9	0 / 14	0,1941	1,15	(0,89; 1,4)	0,215			
Mediana [IQR]	2 [1;4]	2,5 [2;5,5]	2 [1;4]							
Media (std)	2,7 (2,5)	3,9 (2,9)	2,8 (2,5)							
<b>Polypharmacy, sì, n (%)</b>	55 (17)	3 (37,5)	58 (17,5)	0,1490	2,92	(0,59; 12,27)	0,15			
<b>Comorbidità</b>										
HCV, sì, n (%)	18 (5,6)	1 (12,5)	19 (5,7)	0,3801	2,42	(0,13; 14,68)	0,42			

	K anale = NO (N = 323)	K anale = Sì (N = 8)	Totale (N = 331)	p-value	OR*	95% CI	p-value	adjOR	95% CI	p-value
HBV, sì, n (%)	38 (11,8)	2 (25)	40 (12,1)	0,2499	2,5	(0,36; 11,3)	0,272			
Dislipidemia, sì, n (%)	71 (22)	3 (37,5)	74 (22,4)	0,3843	2,13	(0,43; 8,89)	0,309			
Obesità, sì, n (%)	34 (10,5)	1 (12,5)	35 (10,6)	0,5951	1,21	(0,06; 7,12)	0,858			
Tumore in atto, sì, n (%)	6 (1,9)	1 (12,5)	7 (2,1)	0,1587	7,55	(0,37; 53,35)	0,078			
Cirrosi epatica, sì, n (%)	13 (4)	1 (12,5)	14 (4,2)	0,2950	3,41	(0,18; 21,26)	0,268			
Cardiopatia ischemica, sì (%)	4 (1,2)	0 (0)	4 (1,2)	1,0000	0	-	0,994			
Storia di tumore, sì (%)	12 (3,7)	0 (0)	12 (3,6)	1,0000	0	-	0,994			
Malattie psichiatriche, sì (%)	39 (12,1)	2 (25)	41 (12,4)	0,2595	2,43	(0,35; 10,97)	0,288			
Pneumopatie, sì (%)	23 (7,1)	1 (12,5)	24 (7,3)	0,4560	1,86	(0,1; 11,12)	0,568			
Diabete, sì, n (%)	12 (3,7)	1 (12,5)	13 (3,9)	0,2768	3,7	(0,19; 23,31)	0,238			
Osteoporosi, sì, n (%)	50 (15,5)	2 (25)	52 (15,7)	0,6165	1,82	(0,26; 8,16)	0,471			
Mal. neurologiche, sì n (%)	26 (8)	2 (25)	28 (8,5)	0,1406	3,81	(0,54; 17,51)	0,112			
IRC, sì, n (%)	17 (5,3)	0 (0)	17 (5,1)	1,0000	0	-	0,992			
Iperensione, sì, n (%)	80 (24,8)	0 (0)	80 (24,2)	0,2064	0	-	0,993			
Altre, sì, n (%)	188 (58,2)	5 (62,5)	193 (58,3)	1,0000	1,2	(0,29; 5,91)	0,808			
<b>Vaccinazione HPV</b>										
No, n (%)	253 (78,3)	5 (62,5)	258 (77,9)	0,3183	ref			ref		
Incompleta, n (%)	14 (4,3)	0 (0)	14 (4,2)		0	-	0,993	0	-	0,99451
Completa, n (%)	56 (17,3)	3 (37,5)	59 (17,8)		2,71	(0,54; 11,38)	0,181	4,13	(0,61; 27,03)	0,12894
HPV high risk, sì, n (%)	86 (26,6)	8 (100)	94 (28,4)	<0,0001	> 10000	-	0,992			
Lesione HSIL, sì, n (%)	1 (0,3)	7 (87,5)	8 (2,4)	<0,0001	2254	(201,88; 86491,71)	< 0,001			

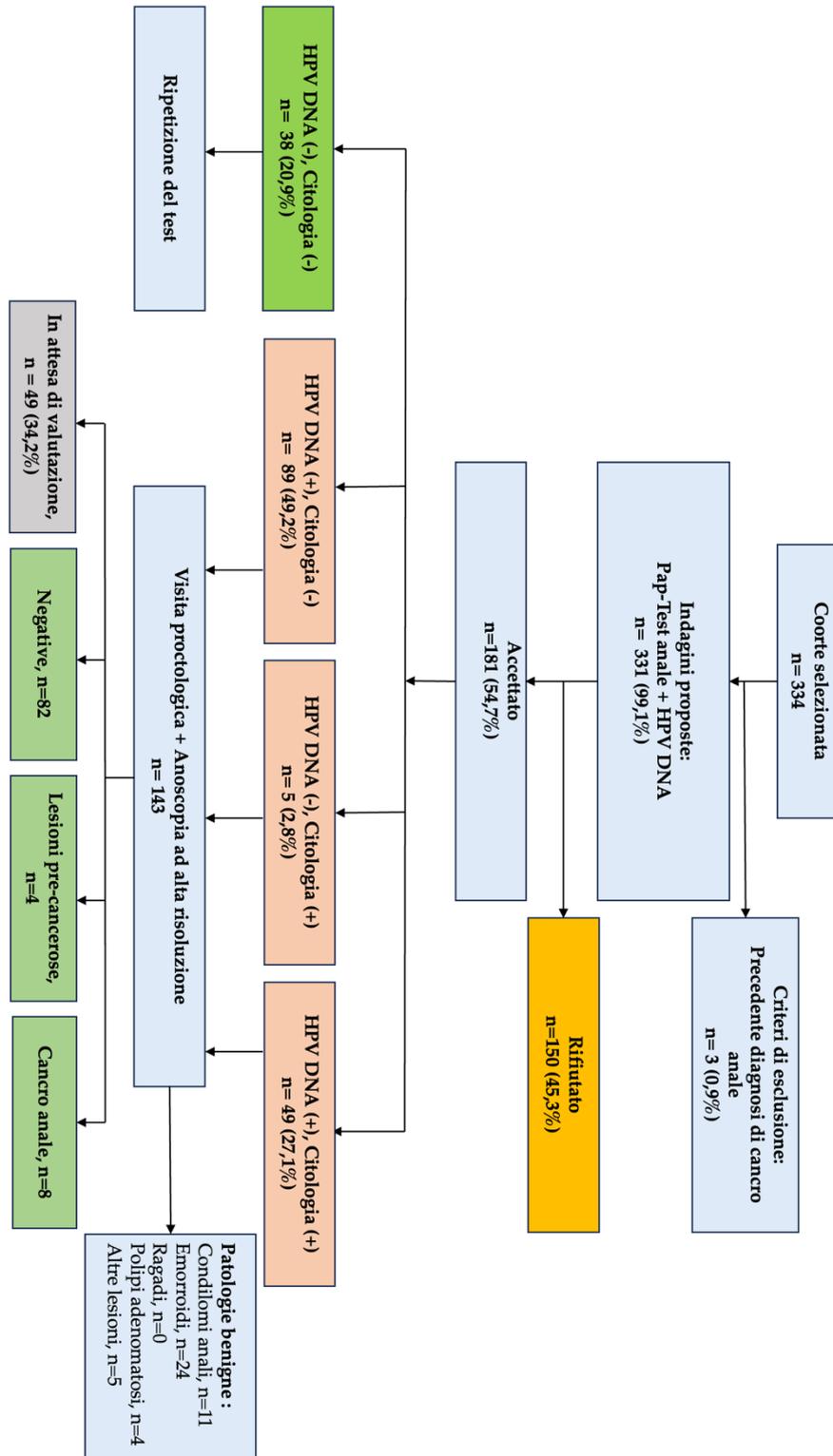
#### 7.4.5 Prevalenza di altre patologie benigne

Sulla base degli esiti delle 94 anoscopie eseguite, è stata raccolta anche la prevalenza di altre patologie ano-rettali benigne, in particolare:

- Patologia emorroidaria: 24 pazienti (25,5%)
- Lesioni condilomatose anali: 11 pazienti (11,7%)
- Polipi adenomatosi: 4 pazienti (4,3%)
- Altre patologie (es. prolasso rettale): 5 pazienti (5,3%)

Di seguito, nello schema presente nella figura 10, sono riassunti gli esiti di tutti i test di primo livello (tampone molecolare e pap-test) e l'analisi preliminare degli esiti delle anoscopie.

Figura 10



## 8. DISCUSSIONE

Il nostro studio ha rivelato come le pazienti incluse nella coorte presentino delle caratteristiche cliniche e anamnestiche in linea con le osservazioni presenti in letteratura sulle comorbidità delle donne con HIV (in particolare quelle età-correlate) seppur con alcune differenze. Nello specifico, considerando uno dei maggiori studi <sup>[9]</sup> sulle comorbidità nelle persone con HIV, alcune patologie come l'ipertensione arteriosa presentano una prevalenza simile a quella descritta nella nostra coorte (19,1% vs 15,7%), tuttavia, in quest'ultima abbiamo osservato valori di prevalenza nettamente inferiori per altre comorbidità come le dislipidemie (41% vs 22,4%), il diabete mellito (6% vs 3,9%), l'insufficienza renale (9,4% vs 5,1%) e le patologie psichiatriche (37% vs 12,4%). Al contrario è stata riscontrata una maggior prevalenza di osteoporosi nella nostra coorte rispetto a quella dello studio inglese <sup>[9]</sup> (15,7% vs 10%). A questo proposito, è utile notare come i due studi differiscano, oltre che per l'area geografica in cui sono stati condotti, anche per la presenza di pazienti di genere maschile nella coorte inglese. Tuttavia, anche confrontando i risultati del nostro studio con quelli di una *review* sistematica <sup>[10]</sup> che ha preso in esame varie coorti nelle quali il genere femminile era quello maggiormente rappresentato, si può osservare una concordanza in merito alle comorbidità più diffuse, con lievi differenze di prevalenza, in parte imputabili alla diversa età mediana, area geografica e composizione etnica delle singole coorti.

Per quanto riguarda l'abitudine al fumo, la percentuale di fumatrici attive all'interno delle coorti incluse nella precedente *review* <sup>[10]</sup> è estremamente variabile (16% - 59%), in linea con il dato del 25,8% osservato nel nostro studio.

Un dato preoccupante è quello che riguarda la copertura vaccinale per HPV, che risulta completa solo per il 22,1% delle donne della nostra coorte. Paradossalmente, si è osservata una copertura vaccinale più elevata tra le pazienti che hanno accettato lo screening rispetto a coloro che lo hanno rifiutato, probabilmente espressione di un maggior interesse/attenzione verso le strategie di prevenzione.

Lo *screening* per il cancro dell'ano da noi proposto ha raggiunto un livello di adesione pari al 54,7% sul totale delle pazienti. Ad oggi, i dati disponibili in letteratura sull'*uptake* di simili programmi di *screening* sono assai limitati, specialmente qualora si cercasse di confrontare il nostro dato con quello di altre coorti composte da donne con infezione da HIV. In uno studio multicentrico americano <sup>[46]</sup>, che prevedeva un protocollo di screening basato unicamente sull'esecuzione di pap-test anale, è stato raggiunto un livello di *uptake* dell'85%. È utile notare tuttavia, come questo studio abbia reclutato una coorte composta unicamente da MSM, il 24% dei quali aveva già una storia anamnestica di lesioni condilomatose ano-genitali e che il 23% aveva già familiarità con l'esecuzione di pap-test anali in passato. Considerando invece un secondo studio americano <sup>[47]</sup> condotto nell'isola di Puerto Rico, che ha coinvolto una coorte di 212 uomini e donne con infezione da HIV, che prevedeva uno screening basato sull'esecuzione di pap-test anale ed HRA, si è osservato un *uptake* pari al 51,5% e 19,3% per i rispettivi test. Anche in questo caso, tuttavia, è importante precisare alcune differenze rispetto al nostro studio: l'*uptake* è stato qui definito come "l'essersi sottoposto ai rispettivi test in un momento qualsiasi della vita" – non è stato pertanto strutturato un protocollo di screening da proporre alle persone in maniera sistematica. Inoltre, alla coorte selezionata era stato offerto un incentivo monetario ai fini della partecipazione allo studio, cosa che non è prevista, né consentita dalla legge italiana.

Un ulteriore confronto può essere effettuato con uno studio texano <sup>[48]</sup> che ha proposto uno screening basato unicamente sull'esecuzione di pap-test anale ad una coorte di 99 donne con infezione da HIV. L'adesione in questo caso è stata descritta al 40%, con la differenza che la procedura del test prevedeva il *self-sampling* da parte delle pazienti.

Infine, è possibile confrontare l'adesione al nostro *screening* con altri *screening* per patologie HPV-correlate attualmente proposti nella regione Veneto, benchè questi siano rivolti alla popolazione generale. Considerando ad esempio il programma di prevenzione del carcinoma della cervice uterina, durante l'anno 2022 in Veneto è stato registrato un tasso di adesione ai test di primo livello pari al 57% sul totale delle donne invitate <sup>[49]</sup>.

Stando ai risultati del nostro studio, si sono registrati dei livelli di adesione più elevati tra le pazienti di etnia *black african*, nelle pazienti con pregressa patologia HPV-correlata, nelle pazienti con *multimorbidity* e nelle pazienti che assumono la combinazione terapeutica contenente NRTI+INI. Queste osservazioni concordano parzialmente con quanto ricavabile dalla letteratura: entrambi gli studi americani <sup>[46, 47]</sup> hanno rivelato come i pazienti già colpiti da lesioni condilomatose ano-genitali risultino maggiormente interessati a sottoporsi allo screening per il cancro anale. Tale aspetto potrebbe essere spiegato in parte da una maggior consapevolezza e percezione del rischio da parte del paziente, in parte da una maggior persuasività da parte del clinico al momento della raccolta del consenso e dell'illustrazione del test.

Entrambi gli studi <sup>[46, 47]</sup> hanno trovato una correlazione significativa tra l'età dei pazienti, il livello di istruzione e l'*uptake* allo *screening*, aspetti invece non emersi dal nostro studio. La distribuzione delle etnie dei pazienti all'interno della coorte non rientrava tra le variabili analizzate né per lo studio condotto a Puerto Rico <sup>[47]</sup>, né per lo studio monocentrico texano <sup>[48]</sup>, mentre nello studio multicentrico <sup>[46]</sup> è stata riscontrata una correlazione inversa tra l'adesione allo screening e l'etnia *non-Hispanic black*. In nessuno degli studi sopracitati è stata ricercata un'eventuale correlazione con le comorbidità dei pazienti o con il regime terapeutico assunto.

Relativamente alla terapia, si può effettuare la traslazione del concetto di aderenza ad essa, ad un livello di aderenza generale alle cure. Infatti, la combinazione NRTI+INI (più precisamente dolutegravir e lamivudina), è una terapia duplice che viene di fatto prescritta a pazienti, in strategia di semplificazione, con elevato livello di aderenza.

Dal nostro studio è emerso che le principali motivazioni che hanno indotto le pazienti a rifiutare lo *screening* includevano la mancanza di interesse/consapevolezza verso la patologia e l'astinenza dall'attività sessuale. Soltanto poche pazienti hanno rifiutato per la paura del dolore. Come ipotizzato nelle premesse dello studio, una piccola parte di pazienti ha rifiutato per motivazioni puramente socio-culturali, in particolare per

rispettare la volontà del partner (donne di religione islamica). In linea con quanto da noi riscontrato, le principali motivazioni del rifiuto registrate nello studio multicentrico USA <sup>[46]</sup>, sono state la scarsa percezione del rischio di malattia, l'astinenza dai rapporti sessuali e la paura per il dolore. Nessuno degli studi citati ha tuttavia ricercato l'eventuale presenza di barriere di natura socio-culturale.

Un altro aspetto innovativo emerso dal nostro studio riguarda la correlazione tra la *multimorbidity*, la *polipharmacy* e il rifiuto dello screening per paura del dolore. Il numero di comorbidità e di farmaci non-cART assunti è risultato strettamente correlato anche alla riduzione dell'attività sessuale delle pazienti.

Per quanto riguarda l'*outcome* dello studio, abbiamo dimostrato che, tra le 181 pazienti che hanno aderito allo *screening*, il 51,9% era portatrice a livello anale di un genotipo HPV *high risk* e il 4,4% presentava lesioni intraepiteliali di alto grado (HSIL). Le principali variabili con le quali è stata trovata un'associazione significativa sono state: l'età, la conta attuale di CD4+, il nadir di CD4+, la storia pregressa di patologie HPV-correlate e alcune comorbidità, in particolare le patologie psichiatriche e neurologiche. Confrontando i nostri risultati con uno studio americano <sup>[50]</sup> condotto su 381 donne con HIV e paragonabile per caratteristiche della coorte e metodi utilizzati, possiamo notare che la prevalenza dei genotipi HPV *high risk* a livello anale era pari al 61% per la coorte USA, e che la prevalenza di HSIL era pari al 9%. Anche questo studio ha confermato una forte associazione con la conta attuale di CD4 e il nadir di CD4, mentre non ha trovato associazione significativa con l'età, l'etnia, il fumo, gli anni vissuti con HIV e lo status vaccinale; tuttavia, non ha preso in considerazione le altre variabili analizzate nel nostro studio.

I casi di carcinoma squamoso dell'ano da noi diagnosticati, pari a 8 (ossia l'8,5% delle pazienti esaminate al momento dell'analisi preliminare) contrastano con i 0 casi riportati dallo studio USA, nel quale però 5 pazienti su 167 (3%) presentavano un'istologia positiva per lesioni di alto grado (AIN3).

Dal nostro studio sono emersi infine tre aspetti interessanti:

- Nelle donne con HIV, al fine di prevenire lo sviluppo di lesioni anali di alto grado e di cancro dell'ano, sembra essere molto più significativo il contributo dato dal mantenimento della normale conta di CD4+ rispetto alla protezione data dalla sola vaccinazione per HPV. Il ruolo di quest'ultima rimane indiscutibile, in particolare nel controllo dell'infezione da genotipi *high risk*; tuttavia, la regressione delle lesioni e la loro eventuale evoluzione verso il cancro sembra dipendere in larga misura anche dal ruolo dei linfociti T.
- Benché la storia di patologie genitali HPV-correlate sia correlata al rischio di patologie anali da HPV, un numero non trascurabile di pazienti con HIV sviluppa queste ultime in maniera isolata, rafforzando l'idea che la regione perineale possa agire da reservoir di papillomavirus.
- Oltre l'80% dei casi di HSIL e di cancro dell'ano sono stati osservati in pazienti con un'età superiore ai 40 anni.

### **8.1 Limiti dello studio**

Come anticipato, delle 143 pazienti che da protocollo devono completare lo *screening* con la visita proctologica e l'anoscopia, in 94 (66%) hanno effettuato tutte le indagini previste in tempo per l'analisi preliminare dei dati. Il presente studio, ancora in corso, proseguirà dunque fino al completamento di tutte le indagini previste dal protocollo, e permetterà, dopo aver ripetuto l'analisi statistica, di ricavare dei risultati definitivi, eliminando il bias derivato dall'incompletezza della fase 2.

## 9. CONCLUSIONI

In conclusione, quello da noi proposto costituisce uno dei primi studi prospettici per la prevenzione del cancro dell'ano rivolti alle donne con infezione da HIV, la popolazione a rischio più elevato. Il livello di *uptake* raggiunto dal nostro *screening* risulta in linea con programmi simili presenti in letteratura rivolti alle persone con HIV, ma inferiore rispetto ad altri programmi rivolti alla popolazione generale. Come ipotizzato, infatti, persistono ancora molte barriere, di natura psicologica, educativa e socio-culturale, che limitano la partecipazione delle pazienti.

Si prospetta dunque la necessità di un'azione di informazione-educazione delle pazienti, che comprenda sia l'illustrazione dello screening, sia l'esortazione al completamento del ciclo vaccinale.

Considerati gli esiti del nostro studio e le ultime evidenze derivate dalla letteratura e dai dati epidemiologici, un programma di *screening* per il cancro dell'ano indirizzato alla popolazione femminile con HIV costituisce una pratica giustificata dalla prevalenza relativamente elevata di questa malattia, da una mortalità non trascurabile e dall'efficacia e dai benefici di un trattamento precoce, a prescindere da un'eventuale anamnesi positiva per patologie HPV-correlate.

Infine, nell'ottica di migliorare ulteriormente la *cost-effectiveness* di tale programma, riteniamo utile la suddivisione delle metodiche da utilizzare in test di primo livello, facilmente accessibili e accettabili, e indagini di secondo livello (come quelle da noi proposte); inoltre, vista la significativa correlazione tra l'età delle pazienti e la prevalenza del cancro, riteniamo accettabile che, qualora tale programma sia effettivamente implementato, esso venga proposto prioritariamente a pazienti di età superiore ai 40 anni.

## 10. FONTI E BIBLIOGRAFIA

[1] European Center for Disease Prevention and Control. Report epidemiologico annuale, HIV/AIDS surveillance in Europe 2023 (2022 data). pp. xi. Disponibile a: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/hivaids-surveillance-europe-2023-2022-data>

[2] Istituto Superiore di Sanità. Notiziario dell'ISS (volume 36, n.11, novembre 2023) – Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2022. pp. 4-5. Disponibile a: <https://www.iss.it/documents/20126/0/Volume+36,+n.+11,+2023.pdf/6143f81c-de75-0a6a-81fa-3e9595d72409?t=1700219095000>

[3] Yi TJ, Shannon B, Prodger J, McKinnon L, Kaul R. Genital immunology and HIV susceptibility in young women. *Am J Reprod Immunol.* 2013; pp. 1-3.

[4] Abdool Karim SS, Baxter C, Passmore JS, McKinnon LR, Williams BL. The genital tract and rectal microbiomes: their role in HIV susceptibility and prevention in women. *J Int AIDS Soc.* 2019. pp. 2-4

[5] Mtshali A, Ngcapu S, Mindel A, Garrett N, Liebenberg L. HIV susceptibility in women: The roles of genital inflammation, sexually transmitted infections and the genital microbiome. *J Reprod Immunol.* 2021. pp.1-3.

[6] Moran JA, Turner SR, Marsden MD. Contribution of Sex Differences to HIV Immunology, Pathogenesis, and Cure Approaches. *Front Immunol.* 2022. Pp. 1-5

[7] Dragovic B, Rymer J, Nwokolo N. Menopause care in women living with HIV in the UK - A review. *J Virus Erad.* 2022. pp. 1.

[8] Falcinelli SD, Shook-Sa BE, Dewey MG, Sridhar S, Read J, Kirchherr J, James KS, Allard B, Ghofrani S, Stuelke E, Baker C, Roan NR, Eron JJ, Kuruc JD, Ramirez C, Gay C, Mollan KR, Margolis DM, Adimora AA, Archin NM. Impact of Biological Sex on Immune Activation and Frequency of the Latent HIV Reservoir During Suppressive Antiretroviral Therapy. *J Infect Dis.* 2020; pp. 1-3.

[9] Morales DR, Moreno-Martos D, Matin N, McGettigan P. Health conditions in adults with HIV compared with the general population: A population-based cross-sectional analysis. *EClinicalMedicine.* 2022; pp.1.

- [10] Raffe S, Sabin C, Gilleece Y; Women Against Viruses in Europe (WAVE), European AIDS Clinical Society. Comorbidities in women living with HIV: A systematic review. *HIV Med.* 2022. pp.1
- [11] Yu X, Westra JR, Giordano TP, Berenson AB, Baillargeon JG, Kuo YF. Assessing comorbidities and survival in HIV-infected and uninfected matched Medicare enrollees. *AIDS.* 2021; pp. 1-11.
- [12] Webel AR, Schexnayder J, Cioe PA, Zuñiga JA. A Review of Chronic Comorbidities in Adults Living With HIV: State of the Science. *J Assoc Nurses AIDS Care.* 2021 ; pp. 2-20
- [13] Jameson L, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J. Harrison principi di medicina interna 20<sup>a</sup> ed, vol 2. In: virus specifici coinvolti nelle miocarditi; pag. 1980.
- [14] Longenecker CT, Triant VA. Initiation of antiretroviral therapy at high CD4 cell counts: does it reduce the risk of cardiovascular disease? *Curr Opin HIV AIDS.* 2014; p.1-8.
- [15] Sprinz E, Lazzaretti RK, Kuhmmer R, Ribeiro JP. Dyslipidemia in HIV-infected individuals. *Braz J Infect Dis.* 2010; pp. 2-3
- [16] Zaid D, Greenman Y. Human Immunodeficiency Virus Infection and the Endocrine System. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2019; pp.2-6
- [17] Scarpino M, Pinzone MR, Di Rosa M, Madeddu G, Focà E, Martellotta F, Schioppa O, Ceccarelli G, Celesia BM, d'Ettorre G, Vullo V, Berretta S, Cacopardo B, Nunnari G. Kidney disease in HIV-infected patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013; pp.1.
- [18] Krikpo UE, Kengne AP, Bello AK, Effa EE, Noubiap JJ, Salako BL, et al. (2018) Chronic kidney disease in the global adult HIV-infected population: A systematic review and meta-analysis; pp.11
- [19] Wyatt CM. Kidney Disease and HIV Infection. *Top Antivir Med.* 2017 Feb/Mar; pp. 1-3.
- [20] Shmakova A, Germini D, Vassetzky Y. HIV-1, HAART and cancer: A complex relationship. *Int J Cancer.* 2020; pp.2-10

- [21] Sigel K, Dubrow R, Silverberg M, Crothers K, Braithwaite S, Justice A. Cancer *screening* in patients infected with HIV. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2011; pp. 1-3
- [22] Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Microbiologia clinica*, ottava edizione, 2018. Pp 433-435.
- [23] Szymonowicz KA, Chen J. Biological and clinical aspects of HPV-related cancers. *Cancer Biol Med.* 2020; p.6
- [24] Singh D, Vignat J, Lorenzoni V, Eslahi M, Ginsburg O, Lauby-Secretan B, Arbyn M, Basu P, Bray F, Vaccarella S. Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: a baseline analysis of the WHO Global Cervical Cancer Elimination Initiative. *Lancet Glob Health.* 2023. Pp.2
- [25] Ministero della Salute, Report “I numeri del Cancro in Italia 2023”; pp. 167. Disponibile a: [https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2023/12/2023\\_AIOM\\_NDC-web.pdf](https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2023/12/2023_AIOM_NDC-web.pdf)
- [26] Stelzle D, Tanaka LF, Lee KK, Ibrahim Khalil A, Baussano I, Shah ASV, McAllister DA, Gottlieb SL, Klug SJ, Winkler AS, Bray F, Baggaley R, Clifford GM, Broutet N, Dalal S. Estimates of the global burden of cervical cancer associated with HIV. *Lancet Glob Health.* 2021. Pp. 1-9
- [27] Myers KO, Ahmed NU. The Role of HIV in the Progression through the Stages of the Human Papillomavirus to Cervical Cancer Pathway. *AIDS Rev.* 2018. Pp. 7-9
- [28] Adams TS, Rogers LJ, Cuello MA. Cancer of the vagina: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021, pp.1
- [29] Olawaiye AB, Cuello MA, Rogers LJ. Cancer of the vulva: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021 pp.1
- [30] Lechner M, Liu J, Masterson L, Fenton TR. HPV-associated oropharyngeal cancer: epidemiology, molecular biology and clinical management. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022. Pp. 1-2
- [31] Wilkin TJ. Human papillomavirus-related malignancies in HIV infection: anal and oropharyngeal cancers. *Top Antivir Med.* 2018. Pp. 2.
- [32] Gondal TA, Chaudhary N, Bajwa H, Rauf A, Le D, Ahmed S. Anal Cancer: The Past, Present and Future. *Curr Oncol.* 2023. Pp. 1-5

[33] Hernández-Ramírez RU, Qin L, Lin H, Leyden W, Neugebauer RS, Althoff KN, Hessel NA, Achenbach CJ, Brooks JT, Gill MJ, Grover S, Horberg MA, Li J, Mathews WC, Mayor AM, Patel P, Rabkin CS, Rachlis A, Justice AC, Moore RD, Engels EA, Silverberg MJ, Dubrow R; North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design of the International Epidemiologic Databases to Evaluate AIDS. Association of Immunosuppression and Human Immunodeficiency Virus (HIV) Viremia With Anal Cancer Risk in Persons Living With HIV in the United States and Canada. *Clin Infect Dis*. 2020. Pp. 4.

[34] Khandwala P, Singhal S, Desai D, Parsi M, Potdar R. HIV-Associated Anal Cancer. *Cureus*. 2021. Pp1-2.

[35] Jameson L, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J. Harrison principi di medicina interna 20<sup>a</sup> ed, vol 1. In: cancro dell'ano; pag. 647.

[36] Ciombor KK, Ernst RD, Brown G. Diagnosis and Diagnostic Imaging of Anal Canal Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2017. P 2-4.

[37] Rao S, Guren MG, Khan K, Brown G, Renehan AG, Steigen SE, Deutsch E, Martinelli E, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Anal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021. Pp. 3-5

[38] Siddharthan RV, Lanciault C, Tsikitis VL. Anal intraepithelial neoplasia: diagnosis, *screening*, and treatment. *Ann Gastroenterol*. 2019. Pp. 5

[39] PDQ Adult Treatment Editorial Board. Anal Cancer Treatment (PDQ®): Health Professional Version. 2024 Jan 19. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US)

[40] Siegel R, Werner RN, Koswig S, Gaskins M, Rödel C, Aigner F; German Anal Cancer Guideline Group. Clinical Practice Guideline: Anal Cancer—Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Dtsch Arztebl Int*. 2021. Pp. 6

[41] Dhawan N, Afzal MZ, Amin M. Immunotherapy in Anal Cancer. *Curr Oncol*. 2023. Pp. 2-6

[42] Masiá M, Gutiérrez-Ortiz de la Tabla A, Gutiérrez F. Cancer *screening* in people living with HIV. *Cancer Med*. 2023. Pp. 8.

[43] Higashi RT, Rodriguez SA, Betts AC, Tiro JA, Luque AE, Rivera R, Barnes A. Anal cancer *screening* among women with HIV: provider experiences and system-level challenges. *AIDS Care*. 2022. Pp. 2

[44] EACS European Aids Clinical Society, Guidelines - version 12.0, October 2023. Disponibile a: <https://www.eacsociety.org/media/guidelines-12.0.pdf>. Pp. 66.

[45] Stier EA, Clarke MA, Deshmukh AA, Nicolas W, Yuxin L, I. Mary P, Cavallari EN, Fink V, Luis F. Barroso, Gary M. Clifford, Tamzin Cuming, Stephen EG, Hillman RJ, Cunha RC, La Rosa L, Palefsky JM, Plotzker R, Roberts JM, Jay N. International Anal Neoplasia Society's consensus guidelines for anal cancer *screening*. *Int J Cancer*. 2024; pp 1-9.

[46] D'Souza G, Rajan SD, Bhatia R, Cranston RD, Plankey MW, Silvestre A, Ostrow DG, Wiley D, Shah N, Brewer NT. Uptake and predictors of anal cancer screening in men who have sex with men. *Am J Public Health*. 2013; pp. 1-3

[47] Cruz G, Ramos-Cartagena JM, Torres-Russe JL, Colón-López V, Ortiz-Ortiz KJ, Pericchi L, Deshmukh AA, Ortiz AP. Barriers and facilitators to anal cancer screening among people living with HIV in Puerto Rico. *BMC Public Health*. 2023. Pp 1-10

[48] Rodriguez SA, Higashi RT, Betts AC, Ortiz C, Tiro JA, Luque AE, Barnes A. Anal Cancer and Anal Cancer Screening Knowledge, Attitudes, and Perceived Risk Among Women Living With HIV. *J Low Genit Tract Dis*. 2021. Pp.1-11

[49] Regione del Veneto – Azienda Zero, I programmi di screening oncologici del Veneto (Bollettino 2022). Pp. 2-5 Disponibile a: <https://elezioni.regione.veneto.it/documents/10793/12149890/I+programmi+di+screening+oncologici+del+Veneto.+Bollettino+2022.pdf/af309462-4451-4b3c-9135-ab5d903d8835>

[50] Liu Y, Weiss K, Zamudio AR, Hayes MP, Saleh M, Gaisa MM, Sigel K. Primary Anal Cancer Screening Results From 381 Women With Human Immunodeficiency Virus. *J Infect Dis*. 2023. Pp. 2-6

## **RINGRAZIAMENTI**

Desidero esprimere la mia gratitudine a tutti coloro che hanno permesso la realizzazione di questo studio.

In primo luogo, vorrei ringraziare la Dott.ssa Maria Mazzitelli, per la sua preziosa supervisione e guida durante il lavoro. La sua disponibilità, la sua pazienza, la sua attenzione ai dettagli e la sua passione per la ricerca sono stati un contributo inestimabile.

Un sentito ringraziamento va alla Prof.ssa Annamaria Cattelan, per la sua accoglienza e per avermi permesso di svolgere il progetto presso la sua Unità Operativa.

Ringrazio inoltre il personale infermieristico e tecnico-amministrativo per il loro supporto nella ricerca dei dati nelle cartelle cliniche e per la loro gentilezza.

Infine, desidero ringraziare la mia famiglia e i miei amici per il loro costante sostegno e incoraggiamento. La loro fiducia mi ha permesso di affrontare le sfide di questo percorso con serenità e determinazione.