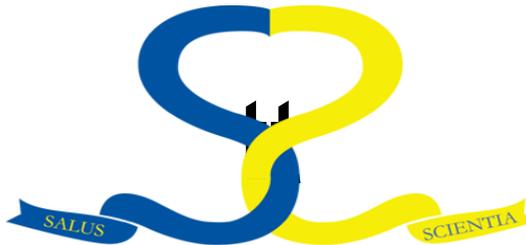


**CPO PIEMONTE**



 AZIENDA OSPEDALIERO - UNIVERSITARIA  
Città della Salute e della Scienza di Torino



**Presidio Sant'Anna**

**WORKSHOP 2019 SCREENING PER IL CERVICOCARCINOMA  
PREVENZIONE SERENA**

**ESPERIENZE REGIONALI E INTERREGIONALI**

**OUTCOMES OSTETRICI POST TRATTAMENTO CIN  
ESPERIENZA TORINO NOVARA**

**Giovanni MAINA**

*Centro di Colposcopia e Laserchirurgia*

*PO S'Anna – Città della Salute e della Scienza di Torino*

**IV SC Ostetricia e Ginecologia: direttore Dr. S. Danese**

**Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia; direttore Dr. D. Farina**

***Gruppo sulle complicanze dei trattamenti  
mini invasivi per cin/vain***

- **L'obiettivo di questo gruppo è valutare, secondo gli indicatori internazionali, le complicanze immediate e tardive dei trattamenti in base al volume ed estensione del tessuto asportato, il relativo follow-up e gli esiti della gravidanza insorta post-trattamento con gli outcomes fetali.**

**Giovanni Maina Gianluigi Taddei Annarosa Del Mistro**

# Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial Or early invasive cervical lesions:systematic review and meta-analysis

Lancet 367 February 11 489-498 2006-M KyrgiouW.Prendiville,E.Paraskevadis

27 studies accepted for inclusion

treatment	event	r.r	
CERVICAL CONIZATION	preterm delivery(>37)	2.592	CI 1.80-3.72
	lowbirthweight(>2500)	2,53	1.19-5.36
	cesarean section	3.17	1.07-9.40
LLETZ	preterm delivery	1.70	1.24-2.35
	Lowbirthweight	1.82	1.09-3.06
	Prem.rupt.memb.	2.69	1.62-4.46
LASERCONIZATION	preterm delivery	1.71	0.93-3.14

Not significantly increased risks for obs. outcomes after laser ablation

# **Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis.**

*M.Arbyn et alias BMJ 2008*

Risultati ottenuti da 1 studio prospettico di coorte e 19 studi retrospettivi(3 studi con biopsie escissionali senza specificazione)

La conizzazione a lama fredda (9 studi esaminati) è associata ad una alta mortalità perinatale (RR 2.87; IC 1.42-5.82), a severo parto pre-termine (RR 2.78 IC 1.72 -4.51) e a basso peso neonatale (< 2000 gr.) (RR 2.86 IC 1.36-5.97)

La Laser conizzazione (4 studi esaminati) è associata ad un aumento di basso peso neonatale < 2000 gr.e < 1500gr. Ricontrato solo in uno studio

**La large loop excision della zona di trasformazione (8 studi esaminati) (massima profondità 1 cm), non sono associati ad un aumento significativo di adverse pregnancy outcomes.**

**Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis.  
*M.Arbyn et alia BMJ 2008***

**I trattamenti ablativi (crioterapia e laser) (6 studi esaminati) non sono associati ad un aumento significativo di adverse pregnancy outcomes.**

**L'ablazione con diatermia radicale (1 studio esaminato) è associata ad una aumentata frequenza di mortalità perinatale ad un grave parto pre-termine ed a un basso peso neonatale compreso tra 1500 e 2000 gr.**

**Obstetric outcomes in patients who have undergone  
excisional treatment for high-grade cervical squamous  
intra-epithelial neoplasia**

*Giovanni Maina, Raffaella Ribaldone, Saverio Danese,  
Valentina Lombardo, Cristina Cavagnetto,  
Claudio Plazzotta, Daniela Surico*

**European Journal of Obstetrics & Gynecology and  
Reproductive Biology**

**Volume 236, May 2019**

# **OUTCOMES OSTETRICI IN PAZIENTI SOTTOPOSTE A TRATTAMENTI ESCISSIONALI PER NEOPLASIA INTRAEPITELIALE SQUAMOSA CERVICALE DI ALTO GRADO**

**METODI: STUDIO RETROSPETTIVO OSSERVAZIONALE DI RAFFRONTO DELL'OUTCOME OSTETRICO DI 2316 DONNE DI ETA' 25/45 ANNI SOTTOPOSTE A TRATTAMENTI ESCISSIONALI, CON UN FOLLOW-UP MINIMO DI DUE ANNI, E 57937 DONNE DI ETA' 25/45 ANNI CHE HANNO PARTORITO DAL 2005 AL 2014 PRESSO L'OSPEDALE S.ANNA DI TORINO E L'OSPEDALE MAGGIORE DELLA CARITA' DI NOVARA, CON ANNAMNESI NEGATIVA PER TRATTAMENTI CERVICALI PER CIN (BANCA DATI SDO) L'OUTCOME OSTETRICO E' STATO VALUTATO FINO AD APRILE 2016**

**MODELLO DI ANALISI UNIVARIATA E MULTIVARIATA**

# **OUTCOMES OSTETRICI IN PAZIENTI SOTTOPOSTE A TRATTAMENTI ESCISSIONALI PER NEOPLASIA INTRAEPITELIALE SQUAMOSA CERVICALE DI ALTO GRADO**

**OBIETTIVI: VALUTARE L'OUTCOME OSTETRICO IN DONNE SOTTOPOSTE A TRATTAMENTI CERVICALI ESCISSIONALI PER NEOPLASIA INTRAEPITELIALE SQUAMOSA CERVICALE (CIN2+) E LA RELAZIONE TRA PARTO PRE-TERMINE, PROM, PPROM, MODALITA'DEL PARTO E TECNICA CHIRURGICA.**

**Kyrgiou M et alia *Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis Lancet 2006***

**Arbyn M. et alia *Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis BMJ. 2008***

**Kyrgiou M. et alia *Fertility and early pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis BMJ 2014***

**Kyrgiou M et alia *Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta analysis BMJ 2016***

**Weinmann S. et alia *Pregnancy outcomes after treatment for cervical cancer precursor lesion: an observational study Plos one 2017***

**IL MECCANISMO DELL'AUMENTATO RISCHIO DI PARTO-PRETERMINE NON E' ANCORA CHIARO. PROBABILMENTE OLTRE ALLA PERDITA DI TESSUTO CERVICALE E QUINDI UN SUPPORTO MECCANICO, ANCHE LE MODIFICAZIONI DEL SISTEMA IMMUNITARIO E DELL'AMBIENTE VAGINALE DELLA GRAVIDANZA HANNO UN RUOLO IMPORTANTE.**

**Andrews WW, et al. Infection and preterm birth. Am J Perinatol 2000**

**Sadler L et al. Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and risk of preterm delivery JAMA 2004**

**Nakai A et al. Increased level of granulocyte elastase in cervical secretions. An independent predictive factor for preterm delivery. Gynecol Obstet Invest 2005**

# **CRITERI DI INCLUSIONE**

- **ANNAMNESI FAMILIARE E OSTETRICA ; ETA', PARITA', FUMO;  
PATOLOGIE CON COMITANTI E USO DI FARMACI PREGRESSI  
TRATTAMENTI CERVICALI  
GRAVIDANZA CON MODALITA' DEL PARTO, EPOCA  
GESTAZIONALE PROM COMPLICANZE OSTETRICHE.**
- **PAP TEST DESCRITTO SECONDO CLASSIFICAZIONE BESTHESDA**
- **COLPOSCOPIA DESCRITTA SECONDO CLASSIFICAZIONE DI  
BARCELONA 2002 E RIVISTA SECONDO CLASSIFICAZIONE DI  
RIO 2011**
- **BIOPSIA SINGOLA O MULTIPLA E O CURETTAGE ENDOCERVICALE  
SOTTO GUIDA COLPOSCOPICA CON DIAGNOSI ISTOLOGICA  
RIVISTA SECONDO LA TERMINOLOGIA LAST 2012**

# **CRITERI DI INCLUSIONE**

## **TRATTAMENTI ESCISSINALI SECONDO CLASSIFICAZIONE RIO 2011**

- . ESCISSIONE TIPO 1 (ZONA DI TRASFORMAZIONE COMPLETAMENTE ESOCERVICALE E COMPLETAMENTE VISIBILE)**
- ESCISSIONE TIPO 2 (ZONA DI TRASFORMAZIONE CON COMPONENTE ENDOCERVICALE MA COMPLETAMENTE VISIBILE)**
- ESCISSIONE TIPO 3 (ZONA DI TRASFORMAZIONE CON COMPONENTE ENDOCERVICALE NON COMPLETAMENTE VISIBILE)**

**LE TECNICHE UTILIZZATE SONO:**

- ESCISSIONE A RF**
- LASERCONIZZAZIONE**

## **CRITERI DI INCLUSIONE**

**ESAME ISTOLOGICO DEL CAMPIONE ESCISSO CON DESCRIZIONE DI BASE, ALTEZZA STATO DEI MARGINI (ESOCERVICALE/ENDOCERVICALE E PROFONDO)**

- **PROFONDITA' DI TRATTAMENTO RAGGIUNTO.**

- **EVENTUALI COMPLICANZE**

- **FOLLOW-UP SECONDO PROTOCOLLO (I° CONTROLLO CLINICO COLPOSCOPICO AD 1 MESE, COLPOSCOPIA E CITOLOGIA OGNI 6 MESI PER 2 ANNI, SUCCESSIVAMENTE SOLO CITOLOGIA O COLPOSCOPIA E CITOLOGIA AD 1 ANNO PER GLI ANNI SUCCESSIVI)  
INTERVALLO DI TEMPO TRA TRATTAMENTO E PARTO**

## **CRITERI D'ESCLUSIONE**

- **PAZIENTI CON DIAGNOSI ISTOLOGICA DI CIN 1 E DISPLASIE GHIANDOLARI**
- **NESSUNA GRAVIDANZA DOPO TRATTAMENTO ESCISSIONALE**
- **SCARSA COMPLIANCE O PERDITA AL FOLLOW-UP**
- **GRAVIDANZA MULTIPLE, PREGRESSO PARTO PRETERMINE, GRAVIDANZA PATOLOGICA (RITARDO DI CRESCITA INTRAUTERINA, PRECLAMPSIA, PLACENTA PREVIA, DIABETE GESTAZIONALE) E PATOLOGIE FETALI.**

**Table 1**

Main Characteristics of the 320 Treated Women and of the 57,937 Untreated Women.

Characteristic	Treated Women	Untreated Women	p
Years Between Treatment and Delivery, mean $\pm$ SD, y	3.35 $\pm$ 2.18		
Age at Treatment, mean $\pm$ SD, y	31.65 $\pm$ 4.49		
Age at Delivery, mean $\pm$ SD, y	35.00 $\pm$ 4.48	33.78 $\pm$ 4.30	
Cone Depth, mean $\pm$ SD, mm	14.48 $\pm$ 6.61		
Smoker, n. (%)			
Yes	73 (22.81)		
No	247 (77.19)		
Nulliparous, n. (%)	216 (67.50)		
Multiparous, n. (%)	104 (32.50)		
Technique <sup>†</sup> , n. (%)			
RF 1	132 (41.25)		
RF 2/3	148 (46.25)		
Laser conization	40 (12.50)		
Term Delivery, n. (%)	214 (66.88)	54,118 (93.40)	
Preterm Delivery, n. (%)	106 (33.13)	3819 (6.60)	<0.0001
Very Low (<28 weeks), n. (%)	1 (0.94)	200 (0.35)	
Low (28 – <32 weeks), n. (%)	2 (1.89)	315 (0.54)	
Moderate (32 – <34 weeks), n. (%)	9 (8.49)	375 (0.65)	
Late (34 – <37 weeks), n. (%)	94 (88.68)	2929 (5.05)	
PROM, n. (%)			
Yes	128 (40)	13,452 (23.22)	<0.0001
No	192 (60)	44,485 (76.78)	
pPROM, n. (%)			
Yes	42 (13.13)	1572 (2.71)	<0.0001
No	278 (86.88)	56,365 (97.29)	
Type of Delivery, n. (%)			
Eutocic	209 (65.31)	36,562 (63.11)	0.415
Dystocic	60 (18.75)	2595 (4.48)	<0.0001
Caesarean Section	51 (15.94)	18,780 (32.41)	<0.0001

<sup>†</sup> RF 1: radio frequency excision of the transformation zone; RF2/3: large loop excision of the transformation zone.

**Table 2**

Univariable and Multivariable Analysis of Risk of Preterm Delivery.

	Preterm/Total (%)	OR (95% CI)	P
<b>Univariable Analysis</b>			
Age			
<40 years <sup>*</sup>	47/147 (32)		
≥40 years	59/173 (34.1)	1.10 (0.69-1.76)	0.7
Cone Depth			
<14 mm <sup>*</sup>	39/146 (26.7)		
>14 mm	67/174 (38.5)	1.72 (1.07-2.8)	0.026
Smoke			
No <sup>*</sup>	67/247 (27.1)		
Yes	39/73 (53.4)	3.08 (1.80-5.30)	<0.0001
Parity			
Nulliparous <sup>*</sup>	74/216 (34.2)		
Multiparous	32/104 (30.8)	0.85 (0.52-1.40)	0.535
Technique <sup>†</sup>			
RF 1 <sup>*</sup>	27/132 (20.4)		
RF 2/3	67/148 (45.3)	3.22 (1.89-5.48)	<0.0001
Laser conization	12/40 (30)	1.67 (0.75-3.70)	0.209
<b>Multivariable Analysis</b>			
Smoke		2.82 (1.61-4.9)	<0.0001
RF 2/3		2.96 (1.72-5.10)	<0.0001

# CONCLUSIONI 1

- **LO STUDIO CONFERMA CHE LA PROFONDITA' DEL TRATTAMENTO E' UN FATTORE DI RISCHIO STATISTICAMENTE SIGNIFICATIVO DEL PARTO PRETERMINE SOLO ALL ANALISI UNIVARIATA**
- **IL RISCHIO E' AUMENTATO PER LE ESCISSIONI SUPERIORI A 14MM IN PROFONDITA**
- **L'ANALISI MULTI VARIATA RIPORTA IL FUMO E LE TECNICHE DI TRATTAMENTO RADICALE(LARGE LOOP EXCISION TIPO 2 3 DELLA ZONA DI TRASFORMAZIONE) COME I SOLI FATTORI PREDITTIVI DI PARTO PRETERMINE**

## CONCLUSIONI 2

- **IL TRATTAMENTO ESCISSIONALE AUMENTA SIGNIFICATIVAMENTE LA PROM (40% VS 23,22 % P< 0,0001) E LA PPROM (13,13% VS 2,71% P< 0,0001)**
- **IL PARTO CON TAGLIO CESAREO E' MENO FREQUENTE NELLE DONNE TRATTATE (15,4% VS 32,41 P 0,0001)**
- **I PARTI DISTOCICI SONO AUMENTATI STATISTICAMENTE NELLE DONNE TRATTATE (18,75% VS 4,48 P 0,0001)**

## CONCLUSIONI 3

- **SI RENDE NECESSARIO DEFINIRE UN “CUT-OFF” ESPRESSO IN CENTIMETRI DI TESSUTO DA ESCINDERE CHE POTREMO DEFINIRE “SAFETY CUT-OFF” IN MODO DA OTTIMIZZARE I TRATTAMENTI SPECIE NELLE DONNE IN ETA’ RIPRODUTTIVA**
- **AL FINE DI RIDURRE IL RISCHIO DI PARTO PRETERMINE E GARANTIRE UN MIGLIORE OUTCOME OSTETRICO, SAREBBE QUINDI OPPORTUNO UNA PERSONALIZZAZIONE DEL TRATTAMENTO. SONO NECESSARI STUDI MULTICENTRICI CHE PERMETTANO DI ESTRAPOLARE UN « RISK SCORE» IN GRADO DI FORNIRE ALLA DONNA UNA STIMA PERSONALIZZATA DEL RISCHIO DI PARTO PRETERMINE ED AL CLINICO DI FARE UN COUNSELING PIU ACCURATO, INFORMANDO LA PAZIENTE DELLE POTENZIALI SEQUELE DELL ESCISSIONE CERVICALE SULL OUTCOME OSTETRICO**

***GRAZIE PER L'ATTENZIONE***