

## La cultura di screening: corso di formazione per colposcopisti del secondo livello dello screening organizzato

### Domande poste dai partecipanti e risposte dei relatori. 17 marzo 2023

	Nome partecipante	Domanda	Relatore	Risposta
1	L. Bertani	La vaccinazione dopo intervento riduce la recidiva non la persistenza HPV?	P. Giorgi Rossi	Per quanto osservato dagli studi condotti sulla popolazione generale, sì, la vaccinazione non ha effetto sulla persistenza. Però le evidenze sulla persistenza nel momento specifico del trattamento non sono ancora conclusive. Inoltre la vaccinazione sembrerebbe prevenire la riattivazione di infezioni latenti. I meccanismi con cui la vaccinazione post trattamento riduce la ricorrenza di CIN2+ sono oggetto di studi in questo momento.
2	S. Bertolini	Se la vaccinazione avviene prima della Leep l'efficacia è la stessa? Per esempio un mese prima?	P. Giorgi Rossi	Gli studi inclusi nella revisione sistematica includono la vaccinazione effettuata prima del trattamento (diversi mesi o anni), sia studi fatti durante il trattamento (prima dose poco prima o in concomitanza e seconda e terza dose a seguire), sia studi in cui la vaccinazione è stata fatta dopo. Tutti mostrano una riduzione delle CIN2+. Uno studio Danese ha confrontato l'occorrenza di CIN2+ in donne vaccinate nei primi tre mesi dopo il trattamento e quelle vaccinate dopo, e ha visto una riduzione del rischio leggermente maggiore nelle donne vaccinate nei primi 3 mesi, anche se la differenza non era significativa. (Sand FL, Kjaer SK, Frederiksen K, Dehlendorff C. Risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse after conization in relation to HPV vaccination status. Int J Cancer. 2020 Aug 1;147(3):641-647. doi: 10.1002/ijc.32752. Epub 2019 Nov 7. PMID: 31648368.)
3	S. Bertolini	Quale può essere l'efficacia della vaccinazione in Pz con lesioni < CIN2?	P. Giorgi Rossi	L'efficacia verso nuove infezioni o riattivazioni di infezioni latenti è la stessa. L'efficacia verso la persistenza dell'infezione in corso è nulla. L'efficacia verso le lesioni che si verificherebbero nel follow up dell'infezione che stiamo monitorando sarebbe nulla in assenza di un trattamento. Visto che sono lesioni che non devono essere trattate, il beneficio della vaccinazione è molto ridotto rispetto alla vaccinazione post trattamento. Importante comunque non trattare donne con lesioni < CIN2 se non nei casi previsti dalle linee guida.
4	G. Bitonti	Nelle donne vaccinate con	F. Carozzi	Sì, non dipende dal vaccino ma dall'età (entro i 15 anni) a cui è stato fatto e dal numero di

		almeno 2 dosi è indicato l'inizio dello screening con HPV a 30 anni a prescindere dal tipo di vaccino eseguito? (quadrivalente, nonavalente?)		dosi (2).
5	G. Bitonti	La persistenza di LSIL per più di 2 anni (nelle donne in post menopausa dopo opportuna terapia con estrogeni locali) non è indicazione ad eseguire escissione come da raccomandazioni 2020 SICPCV?	P. Garutti	LSIL istologico in menopausa: dopo una diagnosi accurata e completa (studio del canale, vagina, biopsia mirata) a due anni di persistenza è possibile fare il punto della situazione con la paziente. In base ai criteri clinici e al tipo di paziente si può eseguire una escissione che ha per lo più uno scopo diagnostico, ma si può anche continuare con osservazione e follow-up, informando la paziente della necessità di aderire ai controlli successivi.
6	M. Brignole	Come gestire pazienti con una citologia positiva per ASC-US o SIL LG ripetuti ogni 6 mesi per anni ,alcune addirittura 3-4 anni, per alcune pazienti con colposcopie sempre negative ma non conclusive , altre con biopsie cervicali negative e la citologia sempre positiva e nella maggior parte dei casi si tratta di donne in menopausa.	P. Garutti	Dal punto di vista della colposcopia è indispensabile una diagnosi iniziale il più certa possibile (studio del canale, vagina, ecc.) in menopausa si può fare precedere una terapia locale con estrogeni anche solo nei 10 giorni prima dell'esame colposcopico per preparare l'epitelio ad una migliore visione in colposcopia. Nello screening organizzato il protocollo ministeriale propone HPV test come test primario in donne di questa età: HPV test negativo elimina una discreta quota di citologie ASC-US ; se HPV test positivo, ASC-US dovrebbe essere pressochè assente da parte dei citologi (vedi accordo GISCI 2019 su citologia di triage). Il follow-up comunque ogni sei mesi è inappropriato nella maggioranza dei casi. Utile un protocollo regionale condiviso tra gli operatori dello screening per ottimizzare i percorsi.
7	L. Cassibba	Chiedo se è possibile avere degli approfondimenti sull'utilizzo dei test mRNA.	A. Del Mistro	In commercio esistono alcuni test mRNA che ricercano solo un numero limitato di tipi ad alto rischio e uno che ricerca tutti i 14 tipi ad alto rischio. Gli studi effettuati con quest'ultimo test hanno mostrato che dà un risultato positivo in circa il 70% dei campioni che hanno dato un risultato positivo con test HPV DNA validati clinicamente, per cui non

				può essere utilizzato come test di triage per donne con test HPV DNA positivo. Questo test è invece utilizzabile come test primario di screening perchè soddisfa i criteri di sensibilità e specificità clinica applicati ai test HPV DNA, sia in studi trasversali che in studi longitudinali (Giorgi Rossi et al, Int J Cancer 2022;151:1047-1058; Arbyn et al, Lancet Oncol 2022;23:e437; Rapporto N.7 "Test HPV validati per lo screening cervicale" - sito GISCI)
8	F. Fanetti	Una donna vaccinata con bivalente o quadrivalente chiede di poter completare la vaccinazione con il nonavalente: esiste l'indicazione?	F. Carozzi	Secondo quanto riportato nella scheda tecnica del vaccino nonavalente non sono stati effettuati studi utilizzando regimi misti (di intercambiabilità) dei vaccini HPV. I soggetti precedentemente vaccinati con un regime a 3 dosi di vaccino HPV quadrivalente possono ricevere 3 dosi di Gardasil 9. E' necessario ripetere completamente il ciclo vaccinale, senza che ciò generi particolari rischi.
9	N. Falco	Esiste un limite di età per la somministrazione della vaccinazione?	F. Carozzi	No, Gardasil 9 è indicato per l'immunizzazione attiva di individui a partire da 9 anni di età . Gli studi hanno incluso donne fino ai 45 anni.
10	R. Marzullo	Con una colposcopia insoddisfacente con GSC non visualizzata cosa è consigliato fare?	P. Garutti	Nei casi di colposcopia negativa con GSC non visibile è necessario sempre lo studio del canale cervicale (citobrush oppure curettage, a volte entrambi cito e isto), con una particolare attenzione agli invii per citologia di alto grado.
11	R. Marzullo	Un pap test con referto ASC-US e atrofia marcata di una donna in menopausa va direttamente a colposcopia o ripete pap test dopo terapia locale per atrofia?	P. Garutti	Nello screening organizzato attuale, screening con HPV test, le donne di questa età sono chiamate a colposcopia se hanno HPV test positivo e citologia di triage ASC-US+. In questo tipo di screening molte citologie ASC-US non vengono più segnalate dai citologi dopo un accordo nazionale (vedi sito GISCI-documenti 2019) per eliminare le citologie che semplicemente segnalano segni virali (già indicati dal test HPV) e non atipie nucleari sospette. In un contesto di secondo livello invece dopo colposcopia che trova una atrofia importante è prudente rivalutare il caso dopo un ciclo breve di estrogeni locali pre-colposcopia.
12	G. Monolo	Nella relazione della dott.ssa Andersson della scorsa volta una diapositiva	K. Andersson - P. Garutti	No, dipende dalla esperienza dell'operatore e con le tecniche che ha a disposizione. In ogni caso il principio è quello dell'adattamento "il cosiddetto tailoring" della escissione alla lesione.

		sottolineava che la LEEP è utilizzata nelle lesioni più piccole e con GSC visibile. E' una indicazione assoluta?		
13	G. Monolo	Nello screening donne in post menopausa con HPV HR positivo e citologia LSIL/ASCUS con canale non sondabile per stenosi serrata è indicato fare subito un cono diagnostico?	P. Garutti	La stenosi serrata deve essere possibilmente risolta, previa estrogeni locali prima e dopo: a volte basta una pinza, o una piccola incisione dell'o.u.e, o uso di dilatatori di Hegar; a volte è necessario un intervento di ricanalizzazione in anestesia locale; a volte nessuno dei tentativi raggiunge lo scopo e allora si decide con la paziente e in base al rischio clinico.
14	G. Monolo	Nel caso di donna inviata per HPV HR positivo e citologia LSIL/ASC-US e GSC non visibile (con curettage negativo) si rinvia a 12 mesi anche se la colposcopia non può essere considerata adeguata?	P. Garutti	La colposcopia non è considerata adeguata solo se non si riesce a vedere la cervice o a fare l'esame; diverso è se non si vede la GSC, dato che implica sempre lo studio del canale. Il compito della colposcopia è riconoscere una lesione significativa; se gli accertamenti effettuati correttamente (compreso un corretto sondaggio del canale) escludono una lesione, è ragionevole inviare la paziente ad un anno con citologie di invio di basso grado. Meglio se esiste un protocollo di secondo livello di screening organizzato condiviso e di riferimento per la tua regione e per il tuo programma di screening
15	G. Monolo	Il manuale di II livello dello screening è disponibile solo per i soci GISCI o è anche acquistabile ?	P. Garutti	I volumi disponibili sono stati inviati gratuitamente in tutta Italia a coordinatori regionali, a coordinatori locali e a molti che singolarmente ne hanno fatto richiesta. Ora si può scaricare il formato digitale nel sito GISCI.
16	G. Monolo	Ha ancora senso fare la vaccinazione in una donna, che attualmente ha più di 50 anni, che è stata operata per un tumore microinvasivo anni fa?	P. Giorgi Rossi	La vaccinazione post trattamento dovrebbe essere effettuata il più presto possibile. Ci sono studi che mostrano una minor efficacia se fatta dopo tre mesi (Sand FL, Kjaer SK, Frederiksen K, Dehlendorff C. Risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse after conization in relation to HPV vaccination status. Int J Cancer. 2020 Aug 1;147(3):641-647. doi: 10.1002/ijc.32752. Epub 2019 Nov 7. PMID: 31648368.). Dunque questa non potrebbe essere considerata una vaccinazione post trattamento. Inoltre i benefici della vaccinazione diminuiscono dopo che la donna è uscita dall'età riproduttiva.
17	R. Pignalosa	E' giusto continuare a fare Pap test e colposcopie in	P. Giorgi Rossi	Sì, ha senso mantenere in un follow up con HPV e Pap test, ed eventualmente colposcopia (se HPV e pap positivo e ogni 2 anni se HPV positivo e Pap negativo). Il follow up continua

		donne dopo i 65 anni se HPV positive? E fino a quando?		fino a quando il test HPV non si negativizza. Se interrompere prima possa essere un'opzione è difficile dirlo. Non ci sono indicazioni a interrompere il follow- up conseguente a un'infezione individuata prima dei 65 anni. Le donne perse al follow- up dopo che sono uscite dall'età di screening con un test non-negativo sono uno dei gruppi con maggior incidenza di cancri invasivi nella popolazione.
18	S. Palin	Una donna di 40 anni che ha fatto due dosi di Gardasil al tempo zero e dopo 2 mesi, ma non ha eseguito la terza, può considerarsi protetta? Deve ripetere tutto il ciclo di vaccinazione?	F. Carozzi	Nella scheda tecnica di Gardasil è riportato che a partire dai 14 anni il vaccino deve essere somministrato con 3 dosi (a 0, 1-2 e 4-6 mesi). Le tre dosi devono essere somministrate entro un periodo di 1 anno. L'ultimo position Paper del WHO (dicembre 2022) riporta che le evidenze attuali supportano l'utilizzo di una schedula a due dosi non solo nel gruppo target primario a partire dai 9 anni di età ma anche per tutti i gruppi di età più avanzata per i quali i vaccini HPV sono autorizzati. L'intervallo minimo tra la prima e la seconda dose è di 6 mesi. Ugualmente nel WHO PP 2022 si riporta che una ulteriore dose a 12 mesi potrebbe essere utile per aumentare la risposta, ma che un programma di vaccinazione, potrebbe valutare anche intervalli più lunghi fino a 3- 5 anni. Queste nuove indicazioni sono comunque ancora off-label e non recepite dall'Italia.
19	L. Rubinaccio	Cosa pensa riguardo alla vaccinazione nelle adulte HPV pos? E'utile vaccinare una ultra50enne HPV pos?	F. Carozzi	La Vaccinazione in età adulta su base individuale è un'opzione da considerare dopo opportuno counselling e che il ginecologo può orientare anche in base alla storia della paziente. Se la donna è HPV positiva, il vaccino non avrà alcun effetto sulla clearance dell'HPV presente essendo un vaccino profilattico. Se l'infezione è attribuibile ad un tipo di HPV contenuto nel vaccino, la vaccinazione comunque proteggerà da nuove infezioni provocate dagli altri tipi di HPV presenti nel vaccino utilizzato. Inoltre la vaccinazione sembrerebbe prevenire la riattivazione di eventuali infezioni latenti. E' importante che la donna sia opportunamente informata su questi aspetti in modo da conoscere il grado di protezione che il vaccino le fornirà.
20	B. Steri	Vorrei sapere se l'ambulatorio di colposcopia può essere allestito sul territorio, intendo ambulatorio ove eseguire esclusivamente II livello e che poi invia per trattamento in reparto ospedaliero per III livello?	M. R. Primieri	L'ambulatorio del II livello può essere allestito sul territorio. Per il trattamento, è necessario l'ambulatorio chirurgico situato presso strutture di ricovero, come indicato nei LEA del 2017.

21	M. Strati	Se arriva in ambulatorio una donna con impegnativa del medico curante x colposcopia come ci si deve comportare?	P. Garutti	La colposcopia in ambito di screening organizzato non ha bisogno di ricetta medica e possibilmente dovrebbe essere prevista in una agenda con lista dedicata in cui il primo livello screening prenota i casi. Se la paziente prenota con impegnativa evidentemente sta seguendo un percorso non screening, che ogni azienda regola in modo proprio.
22	I. Turrini	In colposcopie ad esito negativo al II livello si dovrebbe fare biopsie random?	P. Garutti	In Europa la biopsia random non ha avuto spazio poichè si prevede che il colposcopista sia formato e sappia distinguere il quadro normale dall'anormale e dove fare la biopsia mirata su guida colposcopica. La biopsia random è stata proposta alcuni anni fa da alcuni autori in USA, per andare incontro alla colposcopia poco esperta; attualmente in USA si consigliano biopsie mirate e multiple ma su anomalia colposcopica evidenziata, per migliorare la sensibilità dell'esame.
23	E. M. Varisco	Nelle pz HPV positive e LSIL al pap o alla biopsia, che desiderano fare il vaccino a pagamento, ha senso farlo?	F. Carozzi	La vaccinazione in età adulta è un'opzione da considerare dopo opportuno counselling. Il ginecologo o il medico curante possono orientare anche in base alla storia della paziente. Se la donna ha una lesione citologica ed è HPV positiva, il vaccino non avrà alcun effetto sulla regressione della lesione o sulla clearance dell'HPV presente perché è un vaccino profilattico. Se l'infezione è attribuibile ad un tipo di HPV contenuto nel vaccino, la vaccinazione comunque proteggerà da nuove infezioni provocate dagli altri tipi di HPV presenti nel vaccino utilizzato. E' importante che la donna sia opportunamente informata su questi aspetti in modo da conoscere il grado di protezione che il vaccino le fornirà.
24	L. Di Paolantonio	Come gestire pazienti conizzate, con HPV test neg, colposcopia con GSC non visibile, curettage del cc neg e Pap basso grado dopo 12/18 mesi?	P. Garutti	L'esperienza del colposcopista e il tipo di paziente rientrano tra i criteri da seguire nelle decisioni, oltre che comunicare con i citologi e patologi sui casi. Ricordo che esistono le LLGG nazionali del sistema SNLG-ISS (sul sito GISCi facili da scaricare) sul follow-up post trattamento CIN2-3, che devono essere seguite, secondo la normativa di legge Italiana e in cui trovi le indicazioni anche per questi casi.
25	L. Piaggese	Nella vaccinazione post-trattamento o peritrattamento esiste un limite di età? Voi lo consigliate fino a che età?	P. Giorgi Rossi	Nella raccomandazione non è stato posto un limite di età, però è stato esplicitato che i benefici della vaccinazione diminuiscono dopo che la donna esce dall'età riproduttiva, in quanto il grosso degli esiti desiderabili di salute consiste nell'evitare una seconda conizzazione, intervento che ha importanti conseguenze sugli esiti neonatali (aumento di parti pretermine, aborti e natimortalità)