

Webinar GISCI in collaborazione con SICPCV, SIGO, SICI. 9 aprile 2021
“Adenocarcinoma della cervice: quale prevenzione oggi?”

CHAT : Domande poste in chat dai partecipanti, risposte dei relatori

	Autore	Domanda	Relatore	Risposta
1	A Del Mistro Padova	La genotipizzazione per HPV18 può avere un ruolo nell'aumentare l'efficacia della prevenzione dell'adenocarcinoma?	P Giorgi Rossi	Credo che conoscere il tipo (18 o 45) in caso di HPV positivo e colposcopia negativa potrebbe orientare il colposcopista a una maggiore attenzione nella valutazione del canale come già farebbe in caso la citologia segnalasse delle anomalie in cellule ghiandolari. Potrebbe essere anche presa in considerazione una modifica degli intervalli, ma ciò andrebbe valutato attentamente con una serie di revisioni sistematiche mirate a quantificare il rischio.
2	L Bertani Modena	Quale differenza tra uso di test HPV primario da solo e co-testing nella prevenzione dell'adenocarcinoma?	P Giorgi Rossi	Lo screening cervicale funziona individuando le lesioni precancerose. Le lesioni precancerose dell'ADC sono molto difficili da trovare con la citologia, ma sono virtualmente tutte HPV positive. Dunque per la funzione primaria dello screening, cioè ridurre l'incidenza del cancro invasivo, il co-testing non può aggiungere molto allo screening con HPV stand alone.
3	A Bellomi Mantova	La classificazione TBS ha criteri morfologici mal definiti in confronto alla classificazione ECCIN elaborata dal Gruppo	A Pellegrini	I criteri morfologici per l'AIS descritti dal TBS sono relativi alle forme più comuni. Certo, le varianti meno comuni possono mostrare altri caratteri morfologici, ma non sono stati individuati criteri certi e riproducibili per i precursori delle

		olandese van Espert e van Ert. Perché uno solo grado di AIS mentre ci sono adenocarcinomi bene, moderatamente e poco differenziati?		varianti di ADC. La classificazione cui fai riferimento è stata superata dal TBS, che peraltro è il sistema di refertazione indicato dalle LG europee recepite dal PNP italiano. Inoltre l'interpretazione citologica di AIS correla bene con l'esito istologico, se vengono applicati i criteri ben definiti del TBS; non sono state ben definite, né citologicamente né istologicamente, entità ghiandolari endocervicali "di basso grado" e/o "displasia ghiandolare endocervicale".
4	A Bellomi Mantova	Pensi si debba reintrodurre la raccomandazione di ripetere il Pap test se non sono presenti cellule cilindriche?	A Pellegrini	No, dal momento che il Pap test è considerato adeguato dal TBS e che la presenza/assenza della componente endocervicale/ZT è solo un indicatore di qualità. Inoltre, al di fuori del protocollo dello screening organizzato, decide il ginecologo e non il citologo.
5	M Iacobellis	L'esito di HPV ci può orientare nel distinguere AGC NAS da AGC probabile neoplasia?	A Pellegrini	Il test HPV primario seleziona le donne a maggiore rischio, pertanto la distinzione tra AGC NAS e AGC probabile neoplasia è in qualche modo già orientata, nella citologia di triage, verso una maggiore specificità. Infatti lo stato HPV positivo aumenta il VPP delle AGC (vedi la tabella della mia diapositiva 15)
6	F Genovese Palermo	Per identificare gli adenocarcinomi HPV associati e non HPV associati si può ricorrere alla estrazione di DNA virale dal tessuto, amplificare tramite pcr e vedere la presenza o assenza di virus?	G Tinacci	Nella quasi totalità dei casi i caratteri morfologici appaiono sufficienti alla differenziazione delle lesioni HPV correlate o meno (stante anche la rarità ed i caratteri morfologici distintivi delle lesioni non HPV correlate). La determinazione immunohistochimica della proteina p16 quale indicatore della infezione da HPV HR aiuta (purché si individui come positiva solo la colorazione "strong block type"). Nei veramente pochi casi ancora incerti si può ricorrere a test molecolari quale la determinazione con metodiche di "Ibridazione in situ" per HR-HPV mRNA.
6	D Iannucci Perugia	Qual e' il follow- up delle donne giovani trattate con Leep con riscontro occasionale di AIS e per	F Sopracordevole	Diverse linee guida danno diverse indicazioni. Per AIS usual type si consigliano almeno due cotesting negativi a 6 e 12/18 mesi + colposcopia + curettage del canale cervicale, poi se tutto

		quanto tempo?		negativo controlli a tempo indeterminato, o fino ad isterectomia
7	D Iannucci Perugia	Come gestire una paziente con HPV negativo e Pap negativo dopo 6 mesi dalla Leep e a 12 mesi AGC con successivo curettage del canale ed endometriale negativi?	F Sopracordevole	Controllare strettamente le AGC come se fosse il primo riscontro con controllo a breve (4-6 mesi) . L'HPV test negativo non è una garanzia in presenza di AGC, ci sono i casi non correlati all'HPV
8	M Merola	Il test HPV ha un ruolo nel follow-up di pazienti con Adenocervice HPV + trattate con chirurgia e radioterapia?	F Sopracordevole	Solo per la determinazione del rischio sulla mucosa vaginale residua; non da indicazioni per lesioni che siano al di là della parete vaginale (persistenza/recidiva di malattia pelvica o a distanza)

DISCUSSIONE : domande poste dai discussant GISCi e risposte dei relatori

	Moderatore	Domanda	Relatore	Risposta
1	Debora Canuti	Esistono studi italiani che confermino i risultati degli studi condotti nel Nord Europa?	Lauro Bucchi	Ci sono alcuni studi con qualche limite ma con risultati che sono almeno compatibili con quelli del nord Europa. E che confermano le limitate capacità del Pap test di prevenire l'adenocarcinoma. In Emilia-Romagna, con una partecipazione allo screening poco più alta del 50% della popolazione bersaglio, l'incidenza totale del cancro cervicale è diminuita del 40% dopo 10 anni ma l'effetto si deve esclusivamente al carcinoma squamoso. L'incidenza dell'adenocarcinoma è rimasta stabile. In Emilia-Romagna, tuttavia,

				<p>il programma di screening è stato accompagnato da un notevole aumento della sopravvivenza da adenocarcinoma nella popolazione bersaglio, nella stessa misura osservata per il carcinoma squamoso. Questo conferma che, se il pap test non previene l'adenocarcinoma, ne abbassa comunque lo stadio. Infine, uno studio caso-controllo toscano (primo autore Marco Zappa) ha mostrato delle riduzioni di rischio di adenocarcinoma non significative per le donne che hanno partecipato allo screening, perfino per quelle con Pap test recente.</p>
2	Anna Gillio Tos	Poiché i clinici temono di perdere i casi di patologia ghiandolare HPV negativi inviando le donne al solo screening HPV quinquennale, è giustificata la pratica di eseguire Pap test intermedi anche a frequenza annuali?	Paolo Giorgi Rossi	<p>Abbiamo visto che la superiorità dell'HPV rispetto al Pap nel prevenire il cervicocarcinoma è dovuta soprattutto alla sua capacità di trovare gli adenocarcinomi, verso i quali invece il Pap test ha sempre dimostrato una scarsa capacità preventiva.</p> <p>Ciononostante una parte degli adenocarcinomi sono HPV-negativi. La percentuale di cancri HPV negativi è leggermente più alta negli adenocarcinomi rispetto agli squamosi, però, vista la minore incidenza di adenocarcinomi, gli squamosi HPV negativi sono più di 5 volte gli adenocarcinomi HPV negativi.</p> <p>Gli adenocarcinomi HPV negativi. sono in gran parte cancri dell'endometrio, clear cell, sierosi o gastrici. Questi cancri non hanno dei chiari precursori pre-invasivi, li troviamo già tardi, rappresentano probabilmente una piccolissima proporzione dei cancri dell'endometrio.</p> <p>Se citologia AGC, vale la pena di cercarli, anche solo come degli incidentalomi, perché la probabilità che a una citologia con anomalie ghiandolari, soprattutto nelle donne sopra ai 50 anni, sia associato un cancro non HPV correlato non è trascurabile.</p> <p>Non ha senso invece fare il Pap test a <i>tutte</i> le donne per cercare adenocarcinomi non-HPV correlati, perché non abbiamo nessuna prova che stiamo facendo diagnosi precoce e perché ne potremmo trovare solo una piccolissima parte: non useremmo mai un test di</p>

				screening che ha una sensibilità minore dell'1%, ovvero fare il Pap per cercare i cancri dell'endometrio sarebbe come fare uno screening con un test che ha una sensibilità di meno dell'1%.
3	Luigia Macrì	Ritieni che la modifica della classificazione delle atipie ghiandolari, presente nel documento GISCI, andrebbe riconsiderata?	Antonella Pellegrini	Secondo me sì, andrebbe almeno ripristinata la suddivisione in AGC (endocervicali, endometriali, NAS) e AIS, che aumenterebbe la specificità. Sebbene la precedente scelta fosse giustificata dal management comune a entrambe le categorie, in realtà è come se mettessimo insieme ASC-H e HSIL, con perdita appunto di specificità. Per l'ulteriore suddivisione delle AGC in NAS o favor neoplasia, ritengo che complicherebbe la raccolta dei dati, oltre alla nostra vita: inoltre l'età media delle donne con AIS è sottoposta a screening con test HPV primario, pertanto ci troviamo già di fronte a una popolazione selezionata a maggiore rischio e il VPP delle AGC è in tal modo molto aumentato (vedi mia diapositiva 15). D'altra parte è quello che ci si aspetta dalla citologia di triage.
4	Paola Garutti	Esiste una relazione tra contraccezione ormonale e adenocarcinoma?	Galliano Tinacci	La letteratura suggerisce un certo grado di correlazione tra contraccezione ormonale e carcinoma della cervice uterina, in particolare Adenocarcinoma. Ancora comunque il problema deve essere meglio definito a causa della bassa qualità ed eterogeneità degli studi. Ad esempio non viene quasi mai definito quale tipo di anticoncezionale usato. Se di particolare interesse si possono consultare Oral contraceptives use and risk of cervical cancer—A systematic review & meta-analysis. Smita Asthana, Vishal Busa, Satyanarayana Labani. European Journal of Obstetrics & Gynecology and

				<p>Reproductive Biology 247 (2020) 163–175</p> <p>Estro-progestin Contraceptives and Risk of Cervical Cancer: A Debated Issue. Angiolo Gadducci , Stefania Cosio, Franca Fruzzetti Anticancer Res. 2020 Nov;40(11):5995-6002</p>
5	Elena Burroni	Come si deve comportare il colposcopista di fronte alla citologia AGC ?	Mario Preti	<p>Fondamentale avere tutte le informazioni cliniche ed esami precedenti (Citologici/HPV test/ev. precedenti istologici)</p> <p>Eeguire prelievo endocervicale (Curettagge) per esame istologico</p> <p>Attenzione alle possibili concomitanze di lesioni squamose di alto grado con le lesioni ghiandolari.</p> <p>I quadri colposcopici delle lesioni ghiandolari atipiche sono di difficile interpretazione e richiedono colposcopisti esperti</p> <p>Le lesioni ghiandolari non HPV correlate richiedono ancora più attenzione per la loro difficoltà diagnostica</p>
6	Galliano Tinacci	Quali tecniche devono essere usate per la escissione in caso di sospetto di patologia ghiandolare benigna e maligna?	Francesco Sopracordevole	<p>Qualsiasi tecnica con cui l'operatore sia confidente, l'importante è escindere in un unico pezzo e dare al patologo un campione con buona clearance in modo da poter definire i margini se sono liberi o meno. E va sempre poi fatto un prelievo endocervicale post escissione.</p>
7	Gessica Martello	Perchè nel trend di riduzione dell'incidenza dei tumori cervicali osservato in real life nelle giovani popolazioni (15-20 aa) vaccinate (negli USA), l'effetto è	Rosa De Vincenzo	<p>Potrebbero essere plausibili differenti motivi:</p> <p>1) Un rapido effetto di diminuzione si manifesta nelle forme tumorali più aggressive, a rapida crescita, che sono proprio quelle HPV 16-18 correlate, che sono tipiche</p>

		maggiormente marcato nelle forme squamose, rispetto alle forme ghiandolari ?		<p>dell'età giovanile e delle forme squamose.</p> <ol style="list-style-type: none">2) Picco di incidenza dell' AIS in età più avanzata (35-39 aa) rispetto alle CIN 2+ e quindi probabilmente dovremmo aspettare più tempo post vaccinazione per vedere l'impatto sulle forme ghiandolari.3) Esistono forme di adenocarcinoma non HPV correlate, forse in percentuale più alta rispetto alla controparte squamosa (es. di tipo gastrico, sieroso, cell. chiare, endometrioidi...) e su queste l'impatto della vaccinazione è meno valido4) Fattore di confondimento per l'impatto sui tumori cervicali, ad esempio il contemporaneo inizio e implementazione dei programmi vaccinali con l'inizio dello screening con il nuovo HPV test, con rapida diminuzione delle forme pretumorali squamose e relativo trend di aumento percentuale in proporzione delle forme adeno ?
--	--	--	--	--