

**Webinar GISCI, 10 giugno 2021**  
**“Infezioni da HPV: persistenza e clearance”**

**CHAT : Domande poste in chat dai partecipanti e risposte dei relatori e Comitato di coordinamento GISCI**

	<b>Autore</b>	<b>Domanda</b>	<b>Relatore</b>	<b>Risposta</b>
1	Anna Gillio Tos (Torino)	Ti chiedo un commento: quali potrebbero essere parametri utili per distinguere la clearance dalla latenza e per capire la possibile evoluzione delle infezioni persistenti?	<b>Annarosa Del Mistro (Padova)</b>	Al momento non ci sono parametri definiti. Ci sono alcuni dati sulla carica virale, che risulta più bassa in infezioni di nuova rilevazione e in infezioni transienti rispetto a infezioni prevalenti e persistenti, ma per quanto riguarda l'evoluzione dell'infezione, l'andamento nel tempo della carica virale è più indicativo rispetto al singolo dosaggio. Vale inoltre la pena ricordare l'importanza dell'utilizzo di test per la ricerca di HPV ad alto rischio clinicamente validati.
2	Luigi Bertani (Modena)	La vaccinazione può ridurre il rischio di riattivazione di virus latente?	<b>Annarosa Del Mistro (Padova)</b>	Non mi sembra che ci siano finora evidenze in questo senso
3	Luigi Bertani (Modena)	In considerazione della possibilità di latenza è corretto un controllo a 5 anni dopo negativizzazione dell'HPV?	<b>Annarosa Del Mistro (Padova)</b>	I risultati degli studi disponibili al momento sono compatibili con un controllo a 5 anni dopo negativizzazione dell'HPV. Altri studi potranno meglio definire i protocolli.
4	Luigi Bertani (Modena)	Ci sono indicazioni di influenza sulla persistenza di HPV dell'uso di sigarette elettroniche?	<b>Annarosa Del Mistro (Padova)</b>	Non ci sono dati che supportino correlazioni
5	Michela Iacobellis (Bari)	Qual è il ruolo della genotipizzazione nel monitoraggio della persistenza di infezione/reinfezione?	<b>Annarosa Del Mistro (Padova)</b>	La persistenza è definita come infezione continuativa con lo stesso tipo di HPV. Poiché la positività al test HPV nel controllo a 12 mesi nei casi HPV+/citologia- è sostenuta nella grande maggioranza dei casi dallo stesso tipo, oggi la genotipizzazione non è stata inserita nei protocolli di screening, ma è uno dei biomarcatori in corso di valutazione.

6	Luigi Bertani (Modena)	Possiamo evitare di continuare a sostenere che la infezione da HPV è soltanto a trasmissione sessuale?	<b>Annarosa Del Mistro (Padova)</b>	Diciamo che nel 99% dei casi è sessuale!
7	Debora Canuti (Rimini)	Ci sono dati in letteratura che associano la persistenza dell'infezione da HPV all'età: puoi approfondire il risultato dei dati dagli screening regionali su questo aspetto?	<b>Laura De Marco (Torino)</b>	Il lavoro raccoglie i dati di tre Regioni che hanno iniziato ad utilizzare il test HPV come test primario nello screening tra gli anni 2013-2015, sono state rilevate alcune criticità rappresentate dalle diverse età di invito allo screening e dalla numerosità degli inviti. Considerando separatamente i centri partecipanti possiamo osservare che per la regione Piemonte non ci sono differenze di persistenza virale nelle tre fasce di età (30-34 aa, 35-45 aa, >46 aa) anche considerando i diversi test effettuati nel tempo. A Firenze e Reggio Emilia nel periodo preso in considerazione non erano state invitate le donne tra 30 e 34 anni, e considerando le due fasce di età 35-45aa e >46aa si osserva per Firenze una persistenza maggiore nella fascia di età più alta, differenza che si conferma anche stratificando per i numeri di test, mentre si osserva un andamento inverso per Reggio Emilia (66,7% vs 52% al secondo test). Ricordo che Reggio Emilia invitava le donne a partire dai 45 aa e dalla metà del 2015 e che per questo ha partecipato con una numerosità bassa che può spiegare questa inversione. I dati sono sicuramente interessanti, ma credo che ripetere questo studio più avanti con il coinvolgimento di più programmi di screening possa dare indicazioni più corrette e confrontabili con i dati di letteratura.
8	Daniela Iannucci (Roma)	Nell'intervallo di follow up per le donne HPV positive con Pap negativo vista la lentezza della clearance dell'infezione sarebbe opportuno allungare il richiamo ad intervalli più lunghi?	<b>Laura De Marco (Torino)</b>	La valutazione della possibilità di allungare i tempi del richiamo del test HPV è un argomento molto sentito soprattutto in relazione alla possibilità di riduzione della quota di donne inviate in colposcopia garantendo sempre l'efficacia della prevenzione. I dati presentati sono il risultato di un'analisi preliminare di poche realtà e sono sicuramente da approfondire. Quello che è stato osservato potrebbe andare verso questa direzione ma ci sono delle riflessioni ancora da fare, una di queste è l'impatto sulla donna: come reagirebbe di fronte ad un richiamo a due anni sapendo di essere positiva al virus HPV, potrebbe allontanarsi dai programmi di screening? Nei nostri dati abbiamo trovato degli adenocarcinomi al secondo test che, nel caso di un allungamento del richiamo, avrebbero avuto un ritardo diagnostico di un anno: quale sarebbe l'impatto clinico in queste donne? E' anche vero che abbiamo analizzato in questo studio i dati del primo round di screening, potrebbe essere plausibile che nel secondo round questi numeri possano essere inferiori: si potrebbe pensare ad un allungamento

				<p>solo dal secondo round di screening?</p> <p>Credo che prima di allungare il tempo di richiamo sia importante fare una revisione della letteratura, valutare l'eventuale inserimento di un altro biomarcatore, come era emerso nel webinar sui biomarcatori, e ripetere queste analisi coinvolgendo tutti i programmi di screening per avere una fotografia nazionale il più fedele possibile.</p>
9	Luigia Macrì (Torino)	I dati che presenti della Regione Umbria indicano una limitata adesione al follow up post colposcopia: quali potrebbero essere le cause?	<b>Simonetta Bulletti (Perugia)</b>	Una possibile causa potrebbe essere che nella regione Umbria, le donne in Follow up non sono invitate né con lettera di richiamo, né con telefonata di sollecito
10	Salvatore Acciano (FidenzaPR)	Quali sono le evidenze dell'utilizzo della genotipizzazione?	<b>Simonetta Bulletti (Perugia)</b>	Ho presentato solo i dati riferiti ai genotipi 16 e 18. Sarebbe interessante vedere sia persistenza che clearance dei genotipi non 16 e non 18.
11	Debora Canuti (Rimini)	Sulla base della vostra osservazione è possibile fare una valutazione dell'impatto sui test cito-HPV in follow up?	<b>Stefania Caroli (Reggio Emilia)</b>	Si è possibile in quanto il nostro modello permette di fare valutazioni sull'impatto di tutte le variabili osservate. Per quanto riguarda gli HPV in follow up dai nostri dati si osserva un aumento dei test dovuto al cambio del protocollo e all'aumento numerico delle coorti. Questa variabile ci permette di fare una stima della persistenza e quindi del carico di lavoro ad esso associato.
12	Luigia Macrì (Torino)	L'analisi del microbiota potrebbe avere un ruolo in particolare nella gestione delle giovani donne vaccinate?	<b>Cristina Sani (Firenze)</b>	In questa popolazione che inizierà lo screening con HPV a 30 anni e dove ci aspettiamo lesioni CIN2+ più facilmente regressive perchè non associate ai tipi 16 e 18 una strategia di sorveglianza attiva invece del trattamento potrebbe essere di particolare interesse, e l'utilizzo di indicatori di rischio aumentato potrebbe essere di aiuto.
13	Emanuela Anghinoni (Mantova)	Valutare l'assenza di Lactobac. Crispatus aiuta ad individuare un rischio aumentato?	<b>Cristina Sani (Firenze)</b>	Sì, numerosi studi dimostrano che la deplezione di Lactobacillus Crispatus è associata a progressione, insieme alla presenza di CST (Community State Types) tipo IV (flora mista con bassa presenza di lattobacilli)
14	Patrizia Terzano (Bologna)	Quale indagine microbiologica si deve utilizzare per identificare i vari tipi di CST (Community State Types) nell'ambiente vaginale?	<b>Cristina Sani (Firenze)</b>	Vengono utilizzate varie metodiche: in genere l'analisi di sequenza del 16S rRNA gene. Negli articoli citati nella presentazione sono riportati nel dettaglio

			<b>Comitato GISCI</b>	Va chiarito che tutto ciò che riguarda il microbiota appartiene solo allo stato di ricerca e le conoscenze sono ancora in progressione. Non esiste quindi la traslazione in clinica, ovvero al momento non sono disponibili test diagnostici nei laboratori delle strutture pubbliche per caratterizzare il microbiota della singola paziente, né tantomeno protocolli diagnostici e terapeutici.
15	Paola Garutti (Ferrara)	Quali sono i criteri per poter eseguire un follow up lungo delle CIN1 in sicurezza?	<b>Francesco Sopracordevole (Aviano)</b>	La colposcopia deve essere soddisfacente, la lesione completamente visibile, non ci devono essere quadri colposcopici G2, la citologia di accesso deve essere di basso grado, la paziente deve essere immunocompetente.
16	Paola Garutti (Ferrara)	Ci sono ad oggi indicazioni all'utilizzo di terapie antivirali?	<b>Francesco Sopracordevole (Aviano)</b>	Attualmente non ci sono evidenze scientifiche forti in letteratura a sostegno di trattamenti antivirali efficaci contro l'infezione da HPV.
17	Rossella Fante (Mantova)	La persistenza può generare over-treatment?	<b>Francesco Sopracordevole (Aviano)</b>	Sicuramente: clinici non adeguatamente preparati per affrontare anche psicologicamente la persistenza delle lesioni potrebbe inviare a inutile trattamento pazienti che si sarebbero negativizzate da sole
18	Rossella Fante (Mantova)	Ha senso l'indicazione al vaccino in caso di persistenza del virus?	<b>Francesco Sopracordevole (Aviano)</b>	Non c'è alcuna evidenza che il vaccino serva nelle <u>infezioni in atto</u> , non è un vaccino terapeutico, è solo profilattico. Serve per ciò che non si ha, non per ciò che si ha e soprattutto è in atto. Serve per diminuire le recidive dopo trattamento, in percentuali comunque non ottimali, ma assolutamente non serve a nulla ad oggi per le infezioni in atto
19	Beatrice Marcon (Castelfranco Veneto)	Può essere utile la vaccinazione in donna giovane HPV positiva da 4- 5 anni, con citologia cervicale negativa		
20	Daniela Iannucci (Roma)	Il lungo tempo di osservazione del cin1 HPVhr persistente vale anche nella donna in menopausa?	<b>Francesco Sopracordevole (Aviano)</b>	Sì, sempre che la giunzione squamosa cervicale sia completamente visibile e che la colposcopia non sia limitata dalla carenza estrogenica
21	Gaetano Cama (Bologna)	Per trattamento si intende la conizzazione? Alcuni ginecologi propongono la vaporizzazione	<b>Francesco Sopracordevole (Aviano)</b>	Il trattamento del CIN1 è escissionale se NON vedo la giunzione squamosa (GSC) e se la colposcopia ha quadri G2. Se la lesione è visibile completamente, con GSC visibile e quadro G1, dopo adeguata biopsia potrà essere anche distrutta

		della cervice senza alcun F.U. (interesse economico?)		
22	Daniela Iannucci (Roma)	Con epitelio bianco sottile che si addentra nel canale cervicale con giunzione squamosa (GSC) eso endo cervicale HPVhr e cin 1 e' giustificato a 44 anni fare una LEEP?	<b>Francesco Sopracordevole (Aviano)</b>	Se non si è sicuri di vedere la GSC e la CIN1/LSIL è persistente, si.
23	Luigi Bertani (Modena)	Quali rischi reali nel futuro delle donne sottoposte a conizzazione nei tempi attuali?	<b>Francesco Sopracordevole (Aviano)</b>	Pochi, se la conizzazione è fatta con "criterio"
24	Patrizia Veneziani (Bologna)	Non sarebbe utile far fare un periodo di formazione obbligatorio nello screening a tutti i ginecologi? A volte capita che i ginecologi stessi non siano in linea con le evidenze scientifiche degli screening organizzati.	<b>Sopracordevole (Aviano)</b>  <b>Comitato GISCI</b>	La formazione è sempre consigliata, e la conoscenza, la condivisione e l'applicazione delle raccomandazioni basate sulle evidenze scientifiche rimangono presupposti indispensabili per un esito efficace dei programmi di screening.  Il GISCI sta preparando "un piano di formazione nazionale del colposcopista dello screening" allo scopo di promuovere <i>la cultura del percorso di screening</i> in cui è inserita la colposcopia. Il progetto si avvale della collaborazione della SICPCV per integrare al meglio le competenze. Il coinvolgimento di un sistema di sorveglianza degli screening coordinato dall'ONS con ricaduta territoriale regionale è indispensabile per la realizzazione organizzativa e il raggiungimento dell'obiettivo. Verrà presentato durante il congresso nazionale di ottobre 2021.
25	Daniela Iannucci (Roma)	Dobbiamo lavorare sulla cultura dei medici di base che spesso sconfessano quanto detto dallo specialista nel counseling su HPV		
26	Galliano Tinacci (Pescia PT)	Esistono dati preliminari sull'associazione tra biomarcatori e outcome clinici?	<b>Helena Frayle (Padova)</b>	Guardando i dati dei biomarcatori dei 5 casi di progressione a CIN3 e 23 casi di CIN 2 persistente andati in terapia vediamo che l'espressione di p16/Ki67 e la tipizzazione sembrano correlare con l'esito clinico, mentre per le analisi di metilazione sia per i geni cellulari che virali abbiamo ancora pochi dati per riuscire a vedere una possibile correlazione.

27	Gessica Martello (Verona)	Nella tua esperienza, qual è una delle cose più sorprendenti che possono pensare le donne HPV persistenti?	<b>Anna Iossa (Firenze)</b>	Alcune donne sono convinte che l'unica soluzione per liberarsi dall'infezione HPV sia l'isterectomia radicale
28	Maria Anna De Nuzzo (Lugo)	Quale indicazione per la comunicazione a donne che vanno in privato e viene proposto per il partner una marea di esami?	<b>Anna Iossa (Firenze)</b>	Nella sezione utenti delle "100 domande su HPV" c'è un paragrafo dedicato a questa domanda a cui si può fare riferimento: "3.4 Il mio compagno deve fare qualche controllo? No, non esiste allo stato attuale una indicazione a fare il test HPV nell'uomo, sia perchè il prelievo è complicato sia perchè non è utile. Il controllo del compagno non aggiunge informazioni utili nè per lei nè per lui, perchè un test HPV negativo non significa che l'infezione non ci sia stata, l'infezione potrebbe essere avvenuta in passato ed essere regredita. Trovare un test HPV positivo nel maschio non fornisce indicazioni utili per la salute del maschio. Infatti, le patologie genitali indotte da virus HPV nell'uomo sono molto rare e non ci sono test di screening nè protocolli di controllo da seguire. Pertanto, non sembra utile far sottoporre il compagno al test HPV.