GISCi
Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma

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

1995-2025

CONVEGNO NAZIONALE GISCi
Torino 2-3 Ottobre 2025

Documento sull'utilizzo dell'autoprelievo nello screening cervicale

Laura De Marco

Epidemiologia dei Tumori – CPO Piemonte
Centro Unificato Screening Cervico Vaginale
AOU Città della Salute e della Scienza - Torino

Gruppo di lavoro 1^ livello Autoprelievo: S. Bulletti, F. Carozzi, A. Chiereghin, L. De Marco, A. Del Mistro, S. Gori, D. Gustinucci, M. Martinelli, V. Nofrini, B. Passamonti, C. Sani

Il sottoscritto Laura De Marco
in qualità di relatore/moderatore/tutor al

Convegno Nazionale GISCi

Torino, 2-3 Ottobre 2025

ai sensi dell'art. 76, comma 4 dell'Accordo Stato Regioni del 2 febbraio 2017 e del paragrafo 4.5. del Manuale nazionale di accreditamento per l'erogazione di eventi ECM

dichiara che negli ultimi due anni ha avuto i seguenti rapporti con soggetti portatori di interessi commerciali in ambito sanitario:

Becton Dickinson

PERCHE' UN MANUALE SULL'AUTOPRELIEVO

Problema: bassa partecipazione allo screening

Soluzione: self-sampling per HPV
accessibile, semplice, efficace

<u>Una delle conclusioni del documento CBIG (ONS 2023):</u>

È prioritario che vengano sviluppate delle raccomandazioni adatte al contesto italiano, inserite nel Sistema Nazionale Linee Guida, su come possano essere sfruttate le potenzialità dell'autoprelievo

Il gruppo del primo livello del GISCi ha quindi ritenuto opportuno affrontare le tematiche tecniche relative all'utilizzo dell'auto-prelievo per individuare il percorso più corretto per gestire questa tipologia di prelievo.

- Fornire indicazioni operative per gestire il campione self-collected.
- Uniformare i criteri di validazione, tracciabilità e qualità.
- Definire quali percorsi di triage e clinici post-test seguire.

MANUALE PER L'UTILIZZO DELL'AUTO-PRELIEVO VAGINALE PER IL TEST HR-HPV NELLO SCREENING DEL CERVICOCARCINOMA

Integrazione tecnica e organizzativa ai programmi di screening italiani

DOCUMENTI DI RIFERIMENTO

- ✓ *ONS (2023): Indicazioni sull'uso dell'auto-prelievo*
- ✓ *Protocollo VALHUDES (Arbyn 2018): Validazione test su self-sampling*
- ✓ *GISCi (2024): Manuali operativi e indicatori di qualità*

Versione elaborata dal Gruppo Trasversale auto-prelievo

INDICE

INTRODUZIONE E OBIETTIVI DEL DOCUMENTO

FLUSSO OPERATIVO: DALLA FASE PRE-ANALITICA ALLA FASE POST-ANALITICA

Dispositivi di prelievo disponibili

Tempi e modalità di invio del campione in laboratorio

GESTIONE DEI CAMPIONI NEL FLUSSO OPERATIVO

Identificazione dei campioni e tracciabilità

L'organizzazione del laboratorio HPV

1. *Fase pre-analitica*
2. *Fase analitica*

Archiviazione e smaltimento dei campioni auto-prelevati dopo l'esecuzione del test HPV

IL TEST MOLECOLARE HPV DNA

FORMAZIONE DEL PERSONALE

PROCEDURE DI CONTROLLO DI QUALITA' PER I TEST MOLECOLARI

INDICAZIONI PER LA REFERTAZIONE DEL TEST HPV E DELLA LETTERA DI RISPOSTA ALLA DONNA

INDICATORI PRESTAZIONALI

1. *Indicatore adeguatezza del prelievo*
2. *Indicatori del processo pre-analitico, analitico e post-analitico*
3. *Verifica delle prestazioni del laboratorio mediante i cicli della VEQ e i controlli interni*
4. *Controllo periodico degli indicatori epidemiologici*

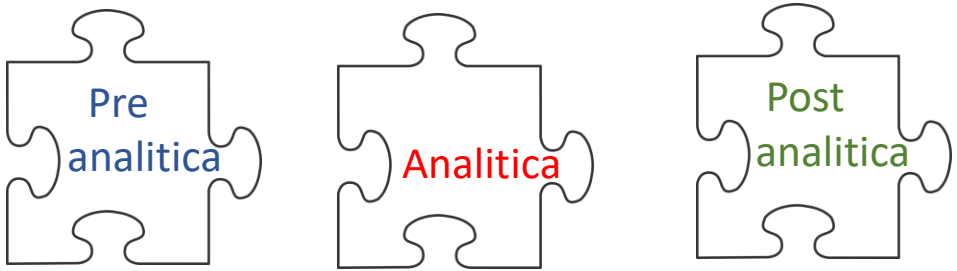
NUOVI SVILUPPI: TRIAGE DEI CAMPIONI RISULTATI POSITIVI E NUOVI ROUND

BIBLIOGRAFIA

TABELLE

GESTIONE DEI CAMPIONI NEL FLUSSO OPERATIVO

DALLA FASE PRE-ANALITICA ALLA FASE POST-ANALITICA



- ✓ Prelievo
- ✓ Conservazione
- ✓ Trasporto

- ✓ Accettazione in laboratorio
- ✓ Analisi molecolare

- ✓ Refertazione
- ✓ Comunicazione alla donna

Ottimizzazione del trasporto e conservazione del campione

Coinvolgimento del laboratorio fin dal prelievo

Necessità di dispositivi e strumentazioni validate

- ➢ Le condizioni pre-analitiche rappresentano un fattore cruciale per garantire l'accuratezza e l'affidabilità del test HPV, in particolare nei contesti di screening cervicale.
- ➢ Una gestione non ottimale di queste fasi può compromettere la qualità del campione, portando a risultati falsi negativi o falsi positivi, con implicazioni cliniche significative.

GESTIONE DEI CAMPIONI NEL FLUSSO OPERATIVO

DISPOSITIVI DI PRELIEVO E CONSERVAZIONE

TABELLE

Tabella 1. Esempi di dispositivi per autoprelievo di cellule vaginali.

Tipologia	Descrizione	Dispositivi
Brush	Spazzolini specificamente designati ad auto-prelievo	Evalyn brush (Rovers Medical devices) Herswab (Eve Medical) Viba-Brush (Rovers Medical devices)
Swab	Tamponi specificamente disegnati per un efficiente rilascio delle cellule (grazie all'orientamento delle fibre)	FLOQswabs (Copan Diagnostics)
	Tamponi in poliestere	Tampone sterile semplice (generico)
	Tamponi specificamente designati ad auto-prelievo	Cobas Uni Swab (Roche) Qvintip (Aprovix AB)
Lavage	Dispositivi contenenti soluzione salina sterile	Delphi Screener (Rovers Medical Devices)

PRE-ANALITICA:
- Risospensione campioni dry
- Automazione del processo
- Certificazione CE/IVD

ANALITICA:
- Uso di strumentazioni ibride o dedicate
- Compatibilità con workflow del test HPV

La scelta del dispositivo di prelievo condiziona la pre-analitica del laboratorio. Sicuramente la scelta di un dispositivo dry prevederà una risospensione del materiale biologico passaggio che dovrà essere automatizzato.

Tutto il percorso deve essere necessariamente certificato CE/IVD.

- Il volume di risospensione dipenderà dal dispositivo e dal sistema automatizzato utilizzato;
- Se la strumentazione di pre-analitica utilizzata per lo screening cervicale effettuata con prelievo tradizionale non è predisposta per la risospensione dei campioni dry in auto-prelievo può essere considerata una strumentazione accessoria adibita allo scopo, a condizione che tutto il flusso sia certificato e validato con la strumentazione pre-analitica e analitica di screening;
- Un'unica strumentazione automatizzata, in grado di preparare piastre di estrazione con diverse tipologie di campioni (sia in soluzione di conservazione/trasporto sia in provette risospese), può essere utilizzata a condizione che l'intero flusso operativo sia certificato e validato con la relativa strumentazione analitica di screening.

Estratto dal MANUALE PER L'UTILIZZO DELL'AUTO-PRELIEVO VAGINALE PER IL TEST HR-HPV NELLO SCREENING DEL CERVICOCARCINOMA

GESTIONE DEI CAMPIONI NEL FLUSSO OPERATIVO

DISPOSITIVI

CONSERVAZIONE, TRASPORTO

- Importanza di **tempi e temperature**
- *Dry:* fino a 30 gg a T° ambiente
- *Wet:* variabile in base al mezzo
- 🔁 Ottimizzazione del percorso locale
- 📬 Invio tramite posta, farmacia, corriere o punto raccolta

GESTIONE IN LABORATORIO

- Identificazione univoca con **codice a barre**
- Tracciabilità totale
- Coinvolgimento attivo del laboratorio nella definizione del flusso
- 📋 Protocollo pre-analitico dedicato

GESTIONE DEI CAMPIONI NEL FLUSSO OPERATIVO

ARCHIVIAZIONE E SMALTIMENTO DEI CAMPIONI

NEGATIVI:
smaltiti dopo la refertazione

POSITIVI:
- ✓ non utilizzabili per triage citologico
- ✓ attesa di biomarcatori validati

Archiviazione e smaltimento dei campioni auto-prelevati dopo l'esecuzione del test HPV

I campioni auto-prelevati risultati negativi al test HPV vanno smaltiti secondo le normative di legge a partire dal giorno successivo alla refertazione.

I campioni risultati positivi al test HPV, poiché non adatti per il triage citologico e fino a quando non sarà identificato un biomarcatore molecolare di triage, possono essere smaltiti secondo le normative di legge a partire dal giorno successivo alla refertazione.

Estratto dal MANUALE PER L'UTILIZZO DELL'AUTO-PRELIEVO VAGINALE PER IL TEST HR-HPV NELLO SCREENING DEL CERVICOCARCINOMA

IL TEST MOLECOLARE HPV DNA

Criteri di Validazione del Test HPV DNA

Prelievo Clinico Tradizionale

Basato sui criteri di Meijer (2009)

Validazione rispetto a test di riferimento

Applicato su popolazione di screening

Autoprelievo

Protocollo VALHUDES (Arbyn et al., 2018)

Doppia validazione

- Test validato su prelievo clinico (criteri Meijer)
- Validazione su auto-prelievo (criteri VALHUDES)

Popolazione referral (diversa prevalenza patologica)

IL TEST MOLECOLARE HPV DNA

Criteri di Validazione del Test HPV DNA

Il Documento Gisci "test HPV validati per lo screening edizione N9 del 03.07.2024", riporta infatti che:

1. le linee guida di validazione di VALHUDES sono dunque da applicare a test che siano stati validati con le regole Meijer per il prelievo clinico, qualora si intenda applicare il test su auto-prelievo secondo le indicazioni definite dal documento italiano, cioè nelle non rispondenti.
2. L'uso dell'auto-prelievo su popolazioni differenti deve al momento essere considerato solo all'interno di sperimentazioni strettamente monitorate, la cui conduzione sia stata progettata e condivisa a livello locale con organi competenti ed eventualmente approvate dai Comitati Etici Locali. Per l'utilizzo dell'auto-prelievo in popolazioni diverse dalle non rispondenti, data la soglia di non inferiorità per la specificità relativa posta a 0.95, devono essere localmente valutati i benefici e gli svantaggi, nonchè la sostenibilità del programma.

Estratto dal MANUALE PER L'UTILIZZO DELL'AUTO-PRELIEVO VAGINALE PER IL TEST HR-HPV NELLO SCREENING DEL CERVICOCARCINOMA

Validazione
- ✓ Nuovo dispositivo di auto-prelievo
- ✓ Terreno/volume di risospensione
- ✓ Workflow pre-analitico

IL TEST MOLECOLARE HPV DNA

Nel caso in cui i kit attualmente in uso utilizzati per l'analisi del camp
validati anche per l'auto-prelievo, potrà essere presa in considerazione l'
gara (motivandolo) con la richiesta aggiuntiva di un kit validato per l'aut
tutta la strumentazione pre-analitica e analitica necessaria validata CE/IV
ricerca di HPV da campioni auto-prelevati. Tale sistema di affiancamento
per la ricerca di HPV da campioni auto-prelevati.

Per i campioni auto-prelevati sarebbe auspicabile che il test utilizzato
laboratorio consentissero la registrazione del valore relativo al controllo in
di Ct), utile per valutazioni sull'adeguatezza dei campioni auto-prelevati.

Estratto dal MANUALE PER L'UTILIZZO DELL'AUTO-PRELIEVO VAGINALE PER IL TEST HR-HPV NELLO SCREENING DEL CERVICOCARCINOMA

Received 3 July 2025; Received in revised form 21 August 2025;
Accepted 4 September 2025

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Clinical Virology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jcv

Assessing sample adequacy and clinical performance of self-collected and clinician-collected HPV specimens using internal control Ct values

Marianna Martinelli [a,1], Sadaf Sakina Hassan [b,1], Emel Yilmaz [b], Camilla Lagheden [b], Sara Nordqvist Kleppe [b], Clementina Cocuzza [a], Laila Sara Arroyo Mühr [b,*]

[a] School of Medicine and Surgery, University of Milano-Bicocca, Milan 20126, Italy
[b] International HPV Reference Center, Center for Cervical Cancer Elimination, F56, Karolinska Institutet, Stockholm 14186, Sweden

ARTICLE INFO

Keywords:
Sample adequacy
Ct
HPV testing
Cervical screening

ABSTRACT

Background: Human papillomavirus (HPV) testing is the primary method for cervical cancer screening, but reliable detection depends on adequate sample cellularity. Cycle threshold (Ct) values for the assay's internal control (IC), such as β-globin, are commonly used as proxies for adequacy, yet standardized Ct cut-offs are lacking. We aimed to contribute evidence-based thresholds for sample adequacy using real-world data.
Methods: We analyzed 237,853 clinician-collected and self-collected samples tested with the BD Onclarity™ HPV Assay between 2022 and 2024. β-globin Ct values were assessed by HPV status to evaluate adequacy. Histologically confirmed CIN2+ outcomes were linked via the National Cervical Screening Registry to assess clinical performance.
Results: Among 110,482 clinician-taken samples, 73.63 % (81,350) were HPV negative; 74.32 % (60,457) of these had β-globin Ct ≤28, and only 1.28 % exceeded Ct 32.1. In 127,390 self-collected samples, 83.47 % (106,329) were HPV negative; 99.66 % (105,967) had Ct ≤28 and only 0.06 % exceeded Ct 32.1. HPV positivity declined gradually beyond Ct 26 and more markedly above Ct 28. CIN2+ cases (n = 5546) were rarely HPV negative (n = 73), and these showed low β-globin Ct values, indicating adequate cellularity. Self-collected samples had significantly lower Ct values than clinician-taken ones (median 21.5 vs. 26.5; $p < 2.2e-16$), likely due to lower resuspension volume.
Conclusions: Both clinician- and self-collected samples showed adequate cellularity, with potentially false negative HPV results from low cellular content appearing rare. Observed patterns suggest Ct <26 as optimal and Ct <28 as a minimum for program-level quality assurance with the BD Onclarity™ HPV Assay.

INDICAZIONI PER LA REFERTAZIONE DEL TEST HPV E DELLA LETTERA DI RISPOSTA ALLA DONNA

DEVE ESSERE CHIARA, SEMPLICE E COMPLETA

La lettera alla donna deve contenere:

- Esito test e tipo di test, esplicitando l'uso dell'autoprelievo
- **Assenza** di **triage citologico** in caso di test HPV positive
- Indicazione del percorso successivo
- Intervallo del prossimo screening (5 anni)
- Informazioni di contatto

Frase chiave:
"*Il test è per la prevenzione del tumore del collo dell'utero, non sostituisce il controllo ginecologico.*"

UNIFORMITA' NAZIONALE RACCOMANDATA

INDICATORI PRESTAZIONALI

ADEGUATEZZA CAMPIONE:
tempo ricezione, integrità, cellularità

PRE-ANALITICA:
etichetta, volume, trasporto

ANALITICA:
controlli interni, VEQ

POST-ANALITICA:
esiti, gestione degli errori, tempi di refertazione

Tasso accettabile di test inadeguati: <5%

Estratto dal MANUALE PER L'UTILIZZO DELL'AUTO-PRELIEVO VAGINALE PER IL TEST HR-HPV NELLO SCREENING DEL CERVICOCARCINOMA

4. Controllo periodico degli indicatori epidemiologici

Gli indicatori del percorso di screening con test HPV sono descritti in un apposito documento GISCi: "Il manuale degli indicatori per il monitoraggio dei programmi di screening con test HPV primario", a cui si rimanda.

Di seguito si riportano i principali indicatori da monitorare in laboratorio:

- tempi di ricevimento e di processazione dei campioni
- frequenza dei campioni HPV positivi su campione auto-prelevato al test primario per verificare variazioni di positività nel tempo. Il dato deve essere valutato almeno per classi di età decennali; si raccomanda l'attivazione di verifiche qualora l'indicatore assuma valori al di fuori dei range di accettabilità per il test primario al baseline
- frequenza di test HPV inadeguati, campioni smarriti, non integri o vuoti: accettabile < 5%
- tempi di refertazione

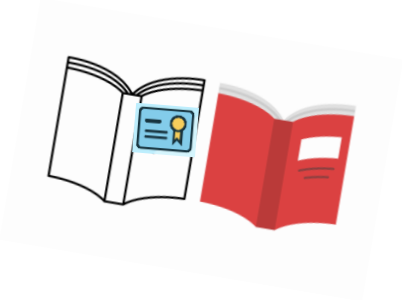
Si raccomanda di condividere i valori relativi agli indicatori con il gruppo responsabile coinvolto nell'assicurazione qualità del programma di screening nella sua globalità: personale medico, biologo, tecnico, infermieristico, ostetrico ed ausiliario coinvolto nell'intero percorso.

NUOVI SVILUPPI: TRIAGE DEI CAMPIONI RISULTATI POSITIVI E NUOVI ROUND

Dai campioni auto-prelevati non è possibile eseguire un triage citologico e ogni programma deve definire il percorso che la donna deve fare per accedere al secondo livello.

Attualmente sono in fase di studio biomarcatori, come la genotipizzazione estesa o la metilazione, da utilizzare come triage su questa tipologia di campioni.

Può essere considerata la possibilità di creare un bioarchivio da utilizzare per eventuali studi sul triage molecolare e per l'attività di monitoraggio dell'attività di screening. Ciascun programma valuterà le



Lo screening con auto-prelievo è attivo in Europa in programmi come quelli Olandese, Svedese e Danese, dove le donne con esito negativo sono invitate a partecipare a un nuovo round di screening dopo 5 anni. Recentemente, negli Stati Uniti, sono state pubblicate le raccomandazioni per il test HPV su campioni auto-prelevati (Wentzensen N, et al. 2025), suggerendo un richiamo a un nuovo round di screening a 3 anni per le donne che hanno ottenuto un esito negativo.

In Italia, l'esito di un HPV test negativo invita la donna a 5 anni per il nuovo round di screening (Report HTA - supplemento 1 n°3/4 Maggio-Agosto 2012), si mantiene lo stesso periodismo anche nel caso di un test HPV negativo in auto-prelievo.

Estratto dal MANUALE PER L'UTILIZZO DELL'AUTO-PRELIEVO VAGINALE PER IL TEST HR-HPV NELLO SCREENING DEL CERVICOCARCINOMA

GRAZIE PER L' ATTENZIONE!!!

Gruppo di lavoro 1^ livello
Autoprelievo:
S. Bulletti,
F. Carozzi,
A. Chiereghin,
L. De Marco,
A. Del Mistro,
S. Gori,
D. Gustinucci,
M. Martinelli
V. Nofrini,
B. Passamonti,
C. Sani