GISCi

Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma

Come dovrebbe cambiare il referto HPV con l'introduzione della genotipizzazione

Annarosa Del Mistro

Laboratorio centralizzato screening cervicale HPV
Istituto Oncologico Veneto IOV-IRCCS, Padova

CONVEGNO NAZIONALE GISCi

Torino 2-3 Ottobre 2025

Il sottoscritto Annarosa Del Mistro
in qualità di relatore/moderatore/tutor

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 non ha avuto rapporti con soggetti portatori di interessi commerciali in ambito sanitario.

Obiettivi

- Rendere operative le raccomandazioni sull'uso dei biomarcatori pubblicate lo scorso anno
- Definire i contenuti del referto, sia per i campioni del primo che del secondo livello
- Condividere un modello che possa aiutare a rendere il referto uniforme fra i diversi programmi di screening e che comunichi efficacemente il risultato (al clinico e alla paziente)

Definizione di referto:

- documento medico formale (firmato da Dirigente medico o sanitario)
- che va dal laboratorio al clinico (e alla paziente)
- comunica risultati (e fornisce interpretazione utile al clinico)

L'obiettivo principale del referto è:

- fornire una risposta chiara, concisa, accurata e autorevole ad un quesito clinico

Quesito clinico nello screening cervicale:

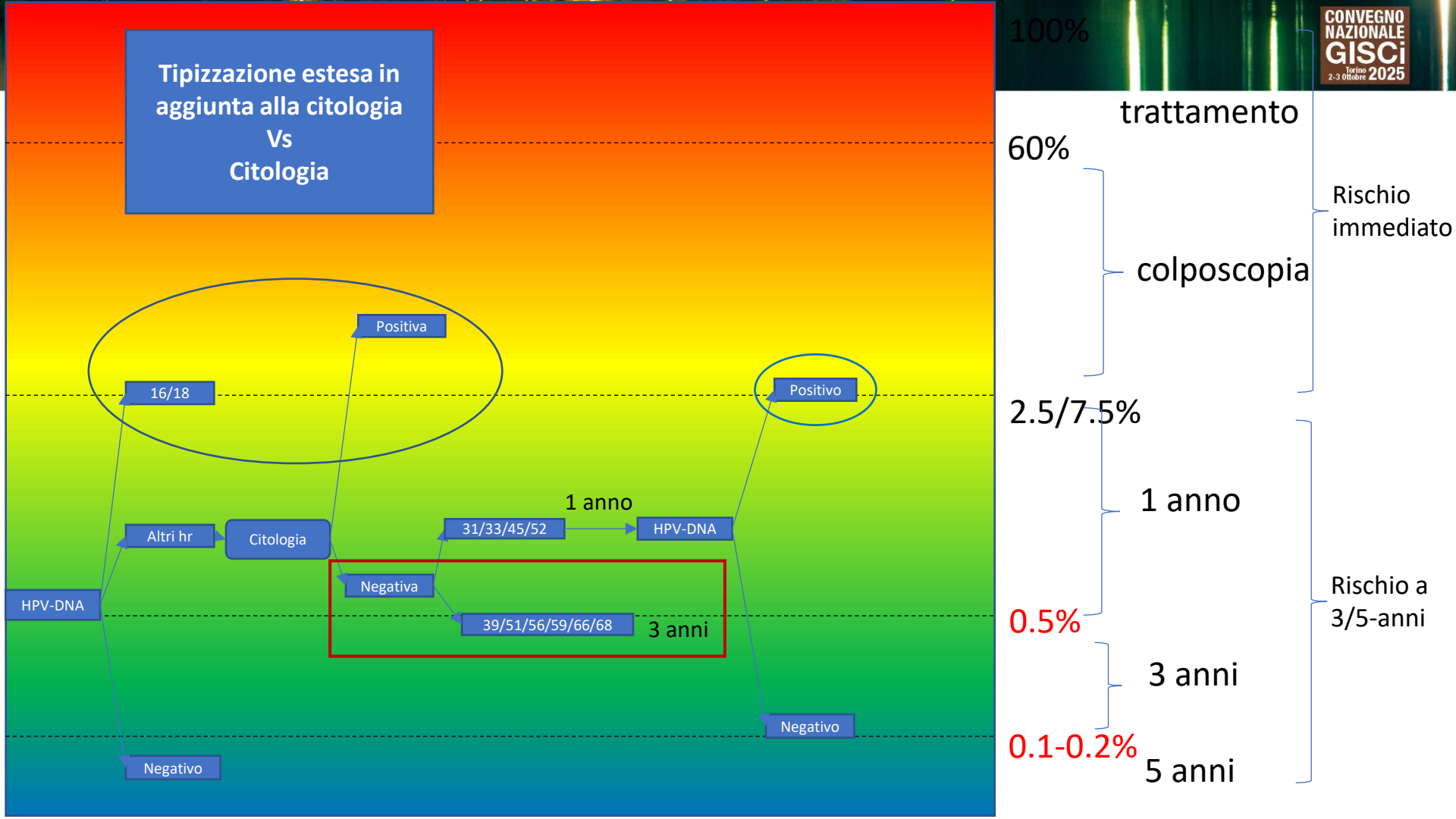
Qual è il *rischio* della donna di avere / sviluppare una lesione di alto grado?

- il risultato analitico determina un percorso diagnostico / terapeutico basato su questo rischio (*uguale rischio = uguale gestione*)

Quesiti e raccomandazioni

1. In donne con test HPV positivo persistente al controllo a 12 mesi, dovrebbe essere utilizzato un triage citologico vs. invio diretto in colposcopia?	2. In donne HPV positive, dovrebbe essere utilizzata la doppia colorazione p16/ki67 vs la Citologia Pap come test di triage?	3. In donne HPV positive, dovrebbe essere utilizzata la genotipizzazione parziale (HPV16/18) in aggiunta alla Citologia Pap vs la sola Citologia Pap come test di triage?	4. In donne HPV positive, dovrebbe essere utilizzata la genotipizzazione estesa in aggiunta alla Citologia Pap vs la sola Citologia Pap come test di triage?	5. In donne HPV positive, dovrebbe essere utilizzata la genotipizzazione estesa in aggiunta alla doppia colorazione p16/ki67 vs la sola Citologia Pap come test di triage?
Conditional for either the intervention or the comparison	Conditional for either the intervention or the comparison	Conditional for either the intervention or the comparison	Conditional for the intervention	Conditional for the intervention

Biomarcatori nello screening cervicale con test HPV
→ LG pubblicata 29/08/2024


Tipizzazione estesa in aggiunta alla citologia
Vs
Citologia
HPV-DNA
16/18
Altri hr
Citologia
Positiva
Negativa
Negativo
31/33/45/52
39/51/56/59/66/68
1 anno
3 anni
HPV-DNA
Positivo
Negativo
100%
trattamento
60%
colposcopia
Rischio immediato
2.5/7.5%
1 anno
0.5%
3 anni
0.1-0.2%
5 anni
Rischio a 3/5-anni
CONVEGNO NAZIONALE GISCi
Torino 2-3 Ottobre 2025

Raccomandazioni per la gestione delle donne in follow-up post trattamento per CIN2 e CIN3
→ LG pubblicata 14/10/2021

Quesito 7

Nella donna con test HPV positivo e citologia negativa a 6 mesi dal trattamento per CIN2-3, è utile inserire il test di genotipizzazione dell'HPV per confrontarlo con il tipo virale presente nella lesione trattata ed inviare in colposcopia solo i casi positivi per lo stesso tipo di HPV riscontrato nella lesione trattata?

Raccomandazione 7

Nelle donne trattate per CIN2-3, che al controllo a 6 mesi presentano un test HPV positivo e una citologia negativa, il gruppo suggerisce che si possano utilizzare sia il test senza tipizzazione che il test di genotipizzazione HPV eseguito per confermare il tipo virale presente nella lesione trattata.
[Conditional for either the intervention or the comparison]

Contenuti del referto

- Identificazione laboratorio con eventuali certificazioni di qualità
- Titolo del referto
- Anagrafica paziente
- Data prelievo e metodo di raccolta del campione
- Identificativo univoco della richiesta
- **Descrizione del test eseguito con informazioni essenziali sulla metodologia utilizzata**
- **Descrizione dei controlli di qualità esterni (VEQ) a cui il laboratorio partecipa**
- **Esito del test**
- **Interpretazione dei risultati / commenti utili per il clinico**
- Firma del professionista e data referto

Metodica utilizzata:

Multiplex Real-time PCR per l'amplificazione del DNA del virus HPV (regioni geniche E6/E7 o L1) mediante kit di amplificazione ……. La metodica rileva e discrimina un gruppo di HPV "ad alto rischio" (tipi: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68). Il kit è certificato CE-IVD, e validato in automazione su strumentazione preanalitica ……. Interpretazione dei risultati mediante il Software …….

Il test contiene un controllo interno endogeno che monitora e valida l'intero processo.

Sensibilità analitica: … copie/reazione per il DNA plasmidico e … cellule/mL per le cellule SiHa (HPV16) e HeLa (HPV18).

Nota sui controlli esterni di qualità:

Il laboratorio partecipa regolarmente a programmi annuali di Controllo Esterno di Qualità (VEQ) organizzati da ……., con esiti conformi agli standard di qualità previsti.

VEQ con genotipizzazione

→ Identificazione precisa dei singoli genotipi, soprattutto quelli a rischio oncogeno più alto

VEQ dedicata / compatibile con l'uso del test HPV nello screening

→ Sensibilità e specificità clinica

→ Valutazione di test con diverso grado di genotipizzazione (parziale, estesa, completa)

→ Complessità degli esercizi

Ricerca di DNA HPV (tipi ad alto rischio) su prelievo cervico-vaginale eseguito da operatore.

RISULTATI:

Campione positivo

Positivo HPV tipo ….
Positivo HPV tipo …. *(eventuali righe aggiuntive in caso di coinfezione)*

N.B.: il risultato del test è riferito esclusivamente ai tipi sotto indicati. Secondo le indicazioni delle linee guida Italiane ed Europee, la ricerca di HPV DNA è stata eseguita con un test validato per lo screening (….) che individua esclusivamente i 14 tipi di HPV importanti (HPV-HR) per la prevenzione del cervico-carcinoma (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68). Questi tipi di HPV hanno un rischio di determinare lesioni di alto grado molto diverso fra loro, e possono essere suddivisi in tre gruppi: HPV16 e 18 (rischio alto); HPV 31, 33, 35, 45, 52, 58 (rischio intermedio); HPV 39, 51, 56, 59, 66, 68 (rischio basso).

Il dettaglio del genotipo può rappresentare un elemento di supporto per la valutazione clinica dello specialista ginecologo.

Terminologia: *…tipo ad alto rischio ma con rischio basso…..*

→ IARC: oncogenic type at low risk of progression

Tabella 1: Descrittiva esito HPV da inserire nei **referti di laboratorio** e nella **lettera di risposta** che viene inviata alla donna

Codice informatico	Esito test HPV associato	Descrittiva referti laboratorio	Descrittiva lettera di screening
1	**Negativo**	Negativo, cioè non è stata evidenziata la presenza di tipi ad alto rischio di Papilloma Virus	**Negativo, cioè non è stata evidenziata la presenza di tipi ad alto rischio di Papilloma Virus**
2	**Positivo**	Positivo, cioè è stata evidenziata la presenza di uno o più tipi ad alto rischio di Papilloma Virus	**Positivo, cioè è stata evidenziata la presenza di uno o più tipi ad alto rischio di Papilloma Virus**
3	**Non eseguibile**	Non eseguibile	**Non eseguibile** **Il campione può risultare non eseguibile per vari motivi: materiale insufficiente, provetta vuota, provetta non idonea, campione non conservato correttamente, prelievo non eseguito correttamente**
4	**Inadeguato tecnico**	Non valutabile	**Non valutabile^** **^Il campione può risultare non valutabile quando il materiale è insufficiente o non idoneo.**
5	**Non valutabile**	Non valutabile	**Non valutabile^^** **^^Il campione può risultare non valutabile quando il materiale è insufficiente o non idoneo.**

da: Raccomandazioni sul test HR-HPV come test di screening primario 2^ Edizione – 15 giugno 2017

Codice informatico	Esito test HPV associato	Descrittiva referti laboratorio	Descrittiva lettera di screening
1	**Negativo**	Negativo, cioè non è stata evidenziata la presenza di tipi ad alto rischio di Papilloma Virus	**Negativo, cioè non è stata evidenziata la presenza di tipi ad alto rischio di Papilloma Virus**
2	**Positivo**	Positivo, cioè è stata evidenziata la presenza di uno o più tipi ad alto rischio di Papilloma Virus	**Positivo, senza indicazione del genotipo** **Positivo con genotipizzazione (estesa o parziale), cioè è stata evidenziata la presenza del seguente genotipo (o dei seguenti genotipi, in caso di infezione multipla)**
3	**Non eseguibile**	Non eseguibile	**Non eseguibile** **Il campione può risultare non eseguibile per vari motivi: materiale insufficiente, provetta vuota, provetta non idonea, campione non conservato correttamente, prelievo non eseguito correttamente**
4	**Inadeguato tecnico**	Non valutabile	**Non valutabile^** **^Il campione può risultare non valutabile quando il materiale è insufficiente o non idoneo.**
5	**Non valutabile**	Non valutabile	**Non valutabile^^** **^^Il campione può risultare non valutabile quando il materiale è insufficiente o non idoneo.**

Distribuzione del referto del test HPV

I referti emessi dal laboratorio contenenti i risultati del test HPV (con eventualmente il dato della genotipizzazione) hanno una distribuzione differenziata fra primo e secondo livello

Primo livello:

- vengono inviati per via informatica alle segreterie dei programmi di screening
- il risultato viene riportato nella lettera di risposta alla donna come POSITIVO o NEGATIVO

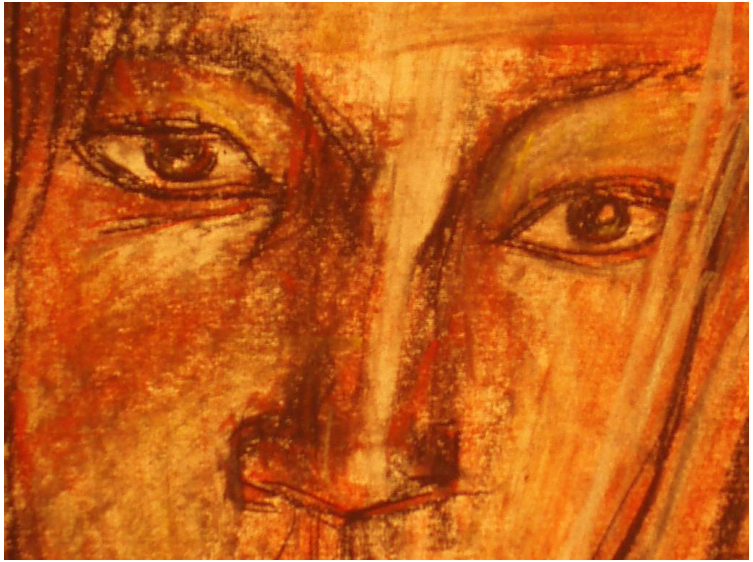
Secondo livello:

- vengono inviati in forma cartacea o per via informatica alle segreterie dei programmi di screening
- il ginecologo può riportare il risultato nel referto colposcopico o consegnare alla donna il referto emesso dal laboratorio

I cambiamenti di protocollo comportano delle fatiche, ma

- la consapevolezza che l'obiettivo è di miglioramento
- la formazione del personale e la buona comunicazione
- il lavoro di squadra e la condivisione delle modalità operative
- le esperienze precedenti

rendono fattibili e accettabili le modifiche; permettono un'uniformità nella refertazione; riducono il rischio di diseguaglianze fra i programmi



Grazie per l'attenzione