



SC Screening e Prevenzione Secondaria
SS Centro di Riferimento Regionale per la Prevenzione Oncologica
Osservatorio Nazionale Screening
Responsabile: Dr.ssa Paola Mantellini

Firenze, 31 luglio 2026

Prot. n. 2712

Documento di indirizzo per l'implementazione dell'uso di biomarcatori (citologia, doppia colorazione p16/ki67 e genotipizzazione) nello screening del carcinoma della cervice uterina nella fascia 25-64 anni

Il gruppo trasversale GISCi sui biomarcatori, in accordo con l'Osservatorio Nazionale Screening, ha elaborato la nota che segue per dare indicazioni ai Coordinamenti regionali di screening impegnati a definire le implementazioni derivanti dalle recenti raccomandazioni nazionali ed europee sullo screening cervicale, ed in particolare sull'uso della genotipizzazione HPV nel triage e l'introduzione del test HPV come test di screening primario anche nella fascia 25-29 anni. Per semplicità di lettura, in questo documento si utilizza il termine donne ma il programma di screening è rivolto a tutte le persone con cervice uterina che rientrano nei criteri di eleggibilità del programma di screening.

BACKGROUND

Le *Raccomandazioni per l'utilizzo di biomarcatori nello screening cervicale con test HPV*, pubblicate nel sito del SNLG (Sistema Nazionale Linee Guida) il 29/08/2024 (all'interno delle *Linee guida condivise sulla prevenzione del carcinoma della cervice uterina*) indicano la genotipizzazione estesa (identificazione dei tipi oncogeni di HPV) in aggiunta alla citologia o alla doppia colorazione p16/ki67 come uno strumento efficace per una migliore stratificazione del rischio delle donne positive a genotipi oncogeni di HPV (*hrHPV*)(1,2). In particolare, le donne positive per i genotipi HPV a più basso potenziale oncogeno (39, 51, 56, 59, 66 e 68) e con citologia negativa, che rappresentano circa il 40% delle donne HPV-positive, oppure con test p16/ki67 negativo, possono essere inviate a ripetere il test HPV a 3 anni. Questo permette di ridurre il numero di colposcopie non necessarie mantenendo la sicurezza clinica, e di contenere la sovradiagnosi.

La prima condizione necessaria per applicare questa strategia è che il test HPV impiegato nello screening sia in grado di fornire una genotipizzazione estesa; attualmente, in Italia, solo alcune Regioni utilizzano un test di screening con queste caratteristiche, mentre nelle altre è disponibile un test HPV con la sola genotipizzazione parziale. Pertanto, mantenendo come obiettivo l'applicazione nei programmi di screening italiani della genotipizzazione estesa, è possibile prevedere, in una fase transitoria, il ricorso alla genotipizzazione parziale. L'utilizzo della genotipizzazione parziale deve essere quindi considerata una soluzione temporanea, limitata al tempo necessario all'adeguamento tecnologico e organizzativo dei programmi necessario all'introduzione di protocolli che prevedano la genotipizzazione completa/estesa. Parallelamente, le nuove Linee Guida Europee sullo screening della cervice uterina, prodotte nell'ambito dell'iniziativa della Commissione Europea per il cancro della cervice uterina (EC-CvC) e pubblicate a febbraio 2026, introducono una importante novità raccomandando lo screening con HPV per



SC Screening e Prevenzione Secondaria

SS Centro di Riferimento Regionale per la Prevenzione Oncologica

Osservatorio Nazionale Screening

Responsabile: Dr.ssa Paola Mantellini

tutte le età, quindi anche nelle donne giovani (nella fascia 25-29) (3). La decisione è stata motivata dalle nuove evidenze emerse dal pilota condotto in Gran Bretagna. In Italia è attualmente in corso il processo di recepimento di queste nuove raccomandazioni dell'EC-CvC nell'ambito delle Linee Guida italiane per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina, inserite nel Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG). Il gruppo di lavoro che ha sviluppato la raccomandazione Europea ha rimarcato che l'estensione dello screening HPV alle donne più giovani richiede l'adozione di strategie di triage appropriate per le persone HPV-positive, al fine di mantenere un adeguato equilibrio tra benefici e potenziali effetti indesiderati, quali l'aumento delle colposcopie e dei trattamenti non necessari.

Nel presente documento, il Gruppo di Lavoro GISCI propone indicazioni operative per supportare l'implementazione della genotipizzazione estesa nei programmi di screening cervicale e l'estensione dello screening primario con test HPV alle donne di età compresa tra 25 e 29 anni. In particolare, vengono **fornite indicazioni** sui protocolli di triage raccomandati dalle Linee Guida italiane ritenuti più appropriati per la loro applicazione in questo nuovo contesto.

CONSIDERAZIONI PER L'IMPLEMENTAZIONE DEL PROTOCOLLO DI TRIAGE CON GENOTIPIZZAZIONE ESTESA/COMPLETA

Le Linee Guida italiane sui biomarcatori definiscono in modo dettagliato il percorso di gestione delle donne positive ai genotipi HPV ad alto e a rischio intermedio (1,2). Per le donne positive ai genotipi a minor potenziale oncogeno e con citologia negativa è invece previsto un controllo con test HPV a 36 mesi, senza che siano esplicitate le modalità di gestione delle diverse possibili combinazioni di risultati a tale controllo. Il presente documento fornisce indicazioni operative per la gestione di questo percorso, con l'obiettivo di favorire un'applicazione uniforme nei programmi di screening.

Si considerano 2 scenari:

Scenario 1 (Figura 1)

- *Se a 36 mesi il test HPV è diventato negativo:*
 - invio a nuovo round;
- *Se a 36 mesi il test HPV è ancora positivo:*
 - invio in colposcopia, indipendentemente dal ceppo HPV e dall'esito della citologia.



SC Screening e Prevenzione Secondaria
SS Centro di Riferimento Regionale per la Prevenzione Oncologica
Osservatorio Nazionale Screening
Responsabile: Dr.ssa Paola Mantellini

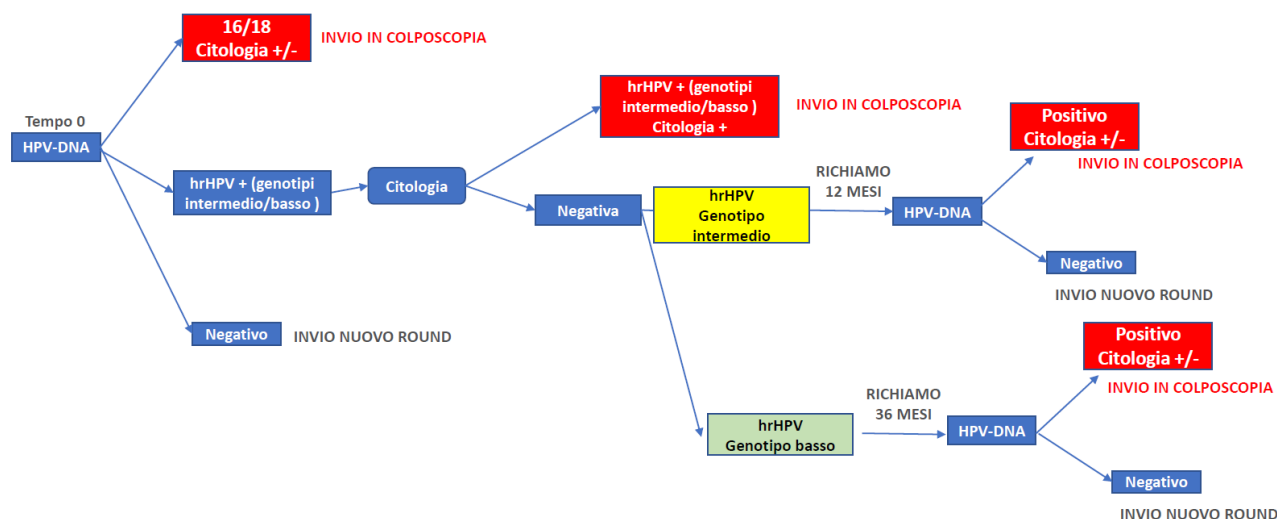


Figura 1: Scenario 1

Nota: secondo le raccomandazioni Italiane, la citologia può essere sostituita con la doppia colorazione p16/ki67 (raccomandazione a condizione per una delle due) (1,2).



SC Screening e Prevenzione Secondaria

SS Centro di Riferimento Regionale per la Prevenzione Oncologica

Osservatorio Nazionale Screening

Responsabile: Dr.ssa Paola Mantellini

Scenario 2 (Figura 2)

- Se a 36 mesi il test hrHPV è diventato negativo:
 - o invio a nuovo round;
- Se a 36 mesi il test hrHPV è ancora positivo:
 - o HPV-positivo per 16/18: invio in colposcopia, indipendentemente dal risultato della citologia;
 - o HPV-positivo per genotipi a potenziale oncogeno intermedio o basso con citologia positiva: invio in colposcopia;
 - o HPV-positivo per genotipi a potenziale oncogeno intermedio e basso con citologia negativa: invio alla ripetizione di un test HPV a 12 mesi (e poi invio in colposcopia se ancora positivo, indipendentemente dal risultato della citologia).

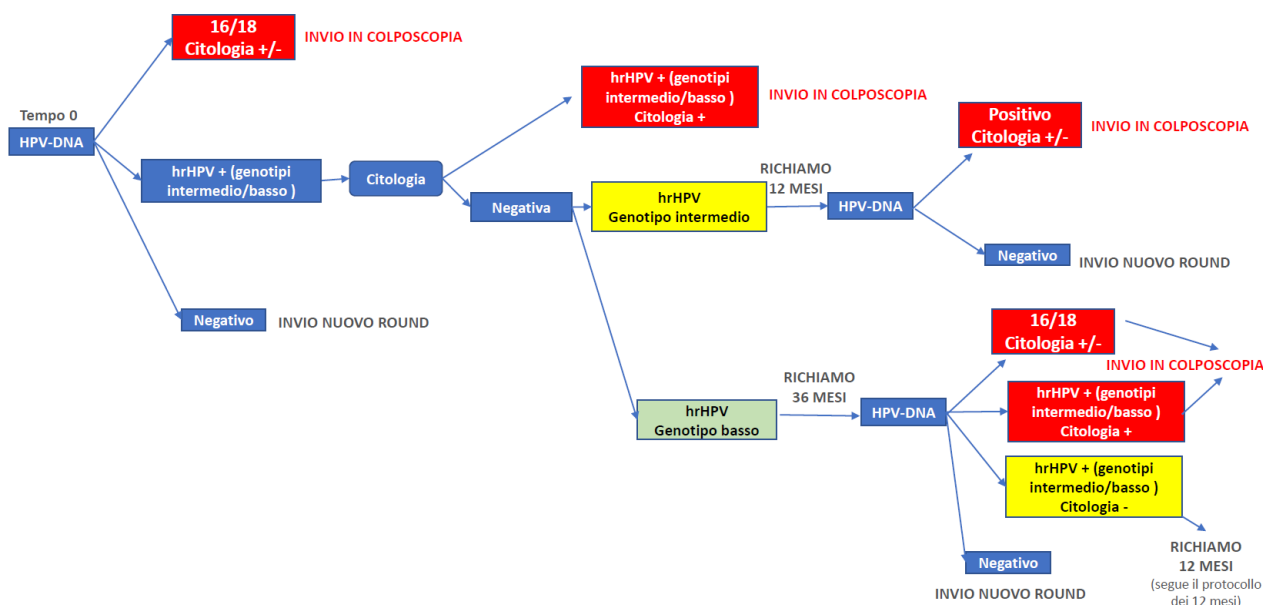


Figura 2: Scenario 2.

Nota: secondo le raccomandazioni Italiane, la citologia può essere sostituita con la doppia colorazione p16/ki67 (raccomandazione a condizione per una delle due)(1,2).

Nel corso dei lavori è stato valutato anche uno scenario più articolato (scenario 3), che prevedeva una gestione differenziata in base alla persistenza del medesimo genotipo o alla comparsa di una nuova infezione anche per le donne inizialmente positive per HPV16/18 o per genotipi a rischio intermedio. Tale approccio è stato ritenuto eccessivamente complesso sotto il profilo organizzativo, comunicativo e informatico, a fronte di una trascurabile riduzione di colposcopie. Pertanto, non è stato ulteriormente considerato.

Lo scenario 1 è quello considerato più accettabile e di più semplice implementazione. Comporta tuttavia una minore riduzione degli invii in colposcopia, dal momento che non si considera la citologia, che nella maggior parte dei casi positivi per genotipo a potenziale oncogeno basso rimane negativa.



SC Screening e Prevenzione Secondaria

SS Centro di Riferimento Regionale per la Prevenzione Oncologica

Osservatorio Nazionale Screening

Responsabile: Dr.ssa Paola Mantellini

Lo scenario 2, che considera il genotipo 16/18 e il risultato della citologia per HPV a potenziale oncogeno intermedio e basso, riduce gli invii in colposcopia, ma richiede un maggior investimento nella comunicazione e gestione informatica.

È stato stimato l'impatto sull'invio in colposcopia dei diversi scenari, e l'invio in colposcopia del protocollo attualmente in uso.

Applicando le percentuali di clearance e di persistenza osservate nello studio NTCC2 (4) e dai dati di attività corrente, si stima che lo scenario 1 determini una riduzione degli invii in colposcopia inferiore rispetto agli scenari 2 e 3. L'entità di questa riduzione è stata valutata non rilevante a fronte della complessità degli elementi che entrano in gioco.

In ogni caso confrontando gli invii in colposcopia dello scenario 1 con il protocollo attuale, assumendo una *clearance* a 36 mesi pari al 75% (range considerato 70-80%) si riducono gli invii in colposcopia di almeno 630 per 100.000 donne screenate (o di 504-756 sulla base del valore di *clearance* considerato). Questa riduzione si riferisce a donne con genotipo a basso potenziale oncogeno e citologia negativa, aumentando così l'appropriatezza dell'utilizzo dei servizi di secondo livello.

Nella stima si è considerata un'adesione al 100% alle ripetizioni dei test. Nella pratica questa assunzione non è realistica. Occorre infatti tenere conto che ogni passaggio successivo determina una riduzione dell'adesione. Questa considerazione è un ulteriore elemento a supporto della scelta dello scenario 1, dal momento che si conclude in tempi più brevi rispetto agli altri scenari e richiede un numero inferiore di richiami, limitando così le perdite al follow-up.

Il test HPV a 36 mesi è da considerarsi come un *early rescreen* e non l'avvio di un nuovo round di screening.

Per quanto riguarda la gestione della fase di transizione dalla genotipizzazione parziale alla genotipizzazione estesa, si propone di mantenere per ciascuna donna il percorso definito sulla base del test HPV iniziale, evitando modifiche del protocollo durante il *follow-up*. La fattibilità operativa di tale approccio dovrà essere verificata in relazione alle funzionalità degli applicativi gestionali utilizzati dai programmi di screening.

INDICAZIONI PER I PROGRAMMI NON DOTATI DI GENOTIPIZZAZIONE ESTESA/COMPLETA

Nei programmi dove si dispone della **genotipizzazione parziale** (HPV 16/18 verso altri HPV), il protocollo previsto dalle Linee Guida Italiane sui Biomarcatori (1,2) al tempo 0 prevede (Figura 3):

- HPV negativo: invio a nuovo round;
- HPV 16/18 positivo: invio in colposcopia;
- HPV positivo per altri genotipi: utilizzo del triage citologico, ovvero l'invio in colposcopia per le donne citologia positiva o doppia colorazione con p16/ki67 positiva, mentre l'invio ad HPV a 12 mesi per le donne citologia negative.

Alla ripetizione a 12 mesi, il protocollo prevede:

- HPV negativo: invio a nuovo round;
- HPV positivo: invio in colposcopia, indipendentemente dal ceppo HPV e dall'esito della citologia;



SC Screening e Prevenzione Secondaria

SS Centro di Riferimento Regionale per la Prevenzione Oncologica

Osservatorio Nazionale Screening

Responsabile: Dr.ssa Paola Mantellini

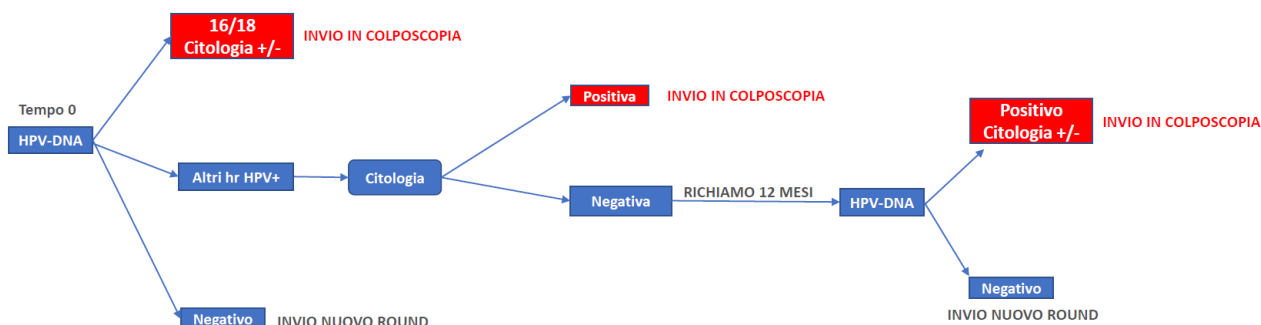


Figura 3: Scenario con genotipizzazione parziale.

CONSIDERAZIONI PER IL TRIAGE NEL PASSAGGIO AL TEST HPV NELLE DONNE DI 25-29 ANNI

Il razionale

Nelle donne giovani, la prevalenza di HPV è più alta e le lesioni regressive sono frequenti. Inoltre, le conseguenze del trattamento delle lesioni sugli esiti riproduttivi nelle donne giovani sono più rilevanti, in quanto il periodo di vita riproduttiva interessato è più lungo. Dunque, i triage da applicare devono essere efficaci nel ridurre il sovratrattamento.

Le opzioni presenti nelle attuali linee guida italiane

- **In presenza di genotipizzazione estesa**

Se il programma ha la possibilità di ottenere l'informazione sulla genotipizzazione estesa, le raccomandazioni italiane (1,2) suggeriscono di inviare in colposcopia direttamente le donne con citologia positiva o HPV16/18, a un anno le donne con citologia negativa e infezione da genotipi HPV a potenziale oncogeno intermedio e a tre anni donne con citologia negativa e infezione da genotipi a basso potenziale oncogeno. Qualora si adotti la doppia colorazione p16/ki67 al posto della citologia, le raccomandazioni prevedono l'invio immediato in colposcopia per le donne con p16/ki67 positivo, indipendentemente dal genotipo; per le donne con test p16/ki67 negativo è invece previsto un richiamo a 1 anno in presenza di infezione da genotipi a potenziale oncogeno intermedio e a 3 anni in presenza di infezione da genotipi a basso potenziale oncogeno.

Questi due algoritmi sono quelli che generano il minore invio in colposcopia e che minimizzano le possibilità di sovratrattamento. Sono consigliati in tutte le età di screening, ma ancora di più nelle fasce di età più giovani.

Qualora il programma disponga di genotipizzazione estesa/completa, per la fascia di età 25–29 anni non sono previste modifiche ai protocolli di gestione basati sulla genotipizzazione estesa e si applicano pertanto quelli descritti nel paragrafo precedente per le donne di tutte le età (Figura 1).



SC Screening e Prevenzione Secondaria

SS Centro di Riferimento Regionale per la Prevenzione Oncologica

Osservatorio Nazionale Screening

Responsabile: Dr.ssa Paola Mantellini

- **In presenza di genotipizzazione parziale**

Se il programma dispone solo di genotipizzazione parziale, è possibile applicare le due opzioni previste dalle linee guida italiane (1,2):

1. non considerare l'informazione della genotipizzazione parziale e inviare in colposcopia le donne solo sulla base della positività alla citologia (o alla doppia colorazione p16/ki67), inviando a controllo a 1 anno le donne negative.
2. Considerare l'informazione della genotipizzazione parziale, prevedendo l'invio in colposcopia delle donne con citologia positiva o con infezione da HPV16/18 e il richiamo a un anno delle donne con citologia negativa e infezione da altri genotipi di HPV.

- **In assenza di genotipizzazione**

Nei programmi dove non si dispone dell'informazione sul genotipo, le linee guida italiane (1,2) prevedono l'invio in colposcopia diretto per le donne con citologia (o doppia colorazione con p16/ki67) positiva e l'invio ad 1 anno per le donne negative.

Gestione delle donne di 25-29 anni HPV-positive a 1 anno

Al momento della ripetizione del test HPV a 1 anno, le linee guida italiane prevedono due opzioni (1,2):

1. invio in colposcopia per tutte le donne ancora HPV positive (le HPV negative sono inviate a nuovo round di screening).
2. Triage citologico con invio in colposcopia solo per le donne che sono positive all'HPV e alla citologia e invio a nuovo controllo a 1 anno per le donne negative alla citologia (le HPV negative sono inviate a nuovo round di screening). Al secondo controllo a un anno le donne ancora HPV positive sono inviate in colposcopia, mentre quelle HPV negative a nuovo round.

La seconda opzione riduce l'invio totale in colposcopia e il conseguente potenziale sovratrattamento. Le donne con citologia negativa in questa opzione sono inviate in colposcopia solo dopo 24 mesi di positività all'HPV. Questa attesa è stata considerata sicura dal gruppo di lavoro delle linee guida italiane. Tuttavia, qualora questa strategia fosse applicata in un contesto in cui il programma decidesse di non utilizzare il dato della genotipizzazione parziale, le donne con infezione da HPV16/18 e citologia negativa non verrebbero inviate a colposcopia, nonostante il loro rischio di lesione di alto grado superi la soglia per l'invio appropriato in colposcopia.

Dunque, l'applicazione del triage citologico nelle donne inviate a ripetere il test HPV a 1 anno, prevista come opzione dalle linee guida italiane, ha come condizione preferenziale, se disponibile l'informazione, l'uso della genotipizzazione parziale al fine di garantire l'invio immediato in colposcopia delle donne con infezione da HPV 16/18 al tempo zero, dopo il test HPV primario.





SC Screening e Prevenzione Secondaria

SS Centro di Riferimento Regionale per la Prevenzione Oncologica

Osservatorio Nazionale Screening

Responsabile: Dr.ssa Paola Mantellini

In assenza di genotipizzazione, il passaggio al test HPV come test primario e il doppio triage citologico nelle donne che continuano ad essere positive al test HPV aumentano la sensibilità dell'intero processo rispetto al Pap test primario.

Nel passaggio allo screening con HPV primario nella fascia giovanile 25-29, è importante monitorare la performance della citologia di triage per contenere l'invio in colposcopia e ridurre il sovratrattamento. La positività al triage media nelle donne di età >30 anni è del 30,5%. Nelle donne più giovani la positività al triage citologico è più alta: nello studio *Consensus* la positività al triage citologico nelle 25enni non vaccinate era il 33% (338/1021) (5). Percentuali superiori non garantiscono un triage efficace e dovrebbero indurre ad attivare azioni correttive, quali il re-training dei citologi o l'innalzamento della soglia di invio in colposcopia.

Ulteriori considerazioni

Il rationale di queste indicazioni per l'implementazione delle raccomandazioni EC-CvC per la fascia 25-29 anni (3) è valido sia nei contesti in cui si invitano solo donne non vaccinate, sia in contesti dove non sia ancora stato posticipato l'inizio per le donne vaccinate, sebbene il posticipo dello screening nelle donne vaccinate rappresenti il più efficace metodo per ridurre il sovratrattamento e costituisca dunque intervento prioritario nello screening delle donne giovani.

L'utilizzo della genotipizzazione, con una stratificazione dei genotipi in almeno tre gruppi come consigliato dalle linee guida italiane, costituisce il protocollo di riferimento raccomandato, anche se a condizione, anche per l'implementazione del test HPV come test di screening primario nella fascia 25-29 (1,2). L'impiego dei protocolli alternativi previsti dalle linee guida (genotipizzazione parziale o sola citologia di triage) deve essere considerato una soluzione temporanea e transitoria, **limitata al periodo necessario per l'acquisizione e la piena implementazione della metodica di genotipizzazione completa/estesa**.

Pur nel rispetto dei vincoli logistici e di approvvigionamento dei programmi regionali, è auspicabile che l'implementazione delle raccomandazioni avvenga con criteri il più possibile omogenei, al fine di garantire equità nell'offerta di screening e confrontabilità degli indicatori di performance.



SC Screening e Prevenzione Secondaria

SS Centro di Riferimento Regionale per la Prevenzione Oncologica

Osservatorio Nazionale Screening

Responsabile: Dr.ssa Paola Mantellini

ASPETTI COMUNICATIVI NELL'IMPLEMENTAZIONE DELL'USO DI BIOMARCATORI NELLO SCREENING DELLA CERVICE UTERINA

L'introduzione dei biomarcatori, e in particolare della genotipizzazione HPV, nello screening del carcinoma della cervice uterina rende necessario rivedere le modalità di comunicazione rivolte sia alle donne sia ai professionisti sanitari, all'interno e all'esterno del percorso organizzato di screening.

Il messaggio centrale per la donna è la **personalizzazione del percorso di screening** sulla base del genotipo HPV riscontrato nel suo esame. La comunicazione si differenzierà solo in parte tra programmi con genotipizzazione estesa e con genotipizzazione parziale, ma seguirà in entrambi i casi lo stesso principio: illustrare i vantaggi di uno screening personalizzato, basato sui biomarcatori, che calibra il percorso in funzione del rischio di progressione dell'infezione verso una lesione cervicale di alto grado.

Particolare attenzione dovrà essere posta nel non generare confusione sul fatto che il test ricerca esclusivamente i genotipi ad alto rischio oncogeno (*hrHPV*) e che, all'interno di questo gruppo, è prevista un'ulteriore stratificazione in livelli di rischio alto, intermedio e basso.

La comunicazione dovrà superare la tradizionale dicotomia "positivo/negativo", orientandosi verso una rappresentazione più accurata del rischio individuale, con una terminologia condivisa che descriva le diverse classi di rischio con termini più informativi. Sarà inoltre necessario integrare le informazioni fornite alla donna, soprattutto nei casi di persistente positività per genotipi a basso rischio, che si limitano alla ripetizione del test HPV e della citologia senza approfondimenti ginecologici immediati: una comunicazione efficace riduce il rischio che, di fronte a percorsi meno invasivi, la donna percepisca un minor livello di tutela e cerchi alternative al di fuori dello screening organizzato. Andranno infine valutate con cura le modalità di restituzione del genotipo specifico, per evitare interpretazioni improprie che generino ansia o falsa rassicurazione.

L'esigenza di semplificazione dei messaggi, già adottata nel passaggio al test HPV primario, dovrà conciliarsi con la maggiore complessità dei percorsi e con la crescente attitudine delle donne a cercare informazioni sul web, non sempre sostenuta da un'adeguata *health literacy*. Per un'utenza attenta ai dettagli dell'offerta sanitaria, chiarezza e semplicità dovranno coniugarsi con completezza e trasparenza, rendendo evidente l'elevato livello qualitativo delle decisioni assunte nello screening.

La fase di transizione dovrà essere gestita in modo coordinato ai diversi livelli — nazionale, regionale e locale — così da garantire coerenza e uniformità dei messaggi. Sulla base delle indicazioni del Gruppo Comunicazione GISCi, che revisionerà materiali informativi e messaggi chiave, i programmi dovranno aggiornare lettere di invito e di esito, referti, materiali informativi e strumenti digitali, rendendoli coerenti con i nuovi protocolli, e prevedere specifiche azioni formative rivolte ai professionisti che gestiscono le donne al di fuori del percorso organizzato (ginecologi, medici di medicina generale, ostetriche e altri operatori).



SC Screening e Prevenzione Secondaria

SS Centro di Riferimento Regionale per la Prevenzione Oncologica

Osservatorio Nazionale Screening

Responsabile: Dr.ssa Paola Mantellini

La comunicazione dovrà essere modulata in funzione dell'età della donna e del diverso significato clinico dell'infezione da HPV nelle varie fasce di età. Nella coorte di esordio dello screening (25–29 anni), caratterizzata da un'elevata prevalenza di infezioni transitorie destinate nella maggior parte dei casi alla clearance spontanea, è importante evitare che la positività al test HPV venga percepita come indicativa di una condizione patologica o di un rischio oncologico imminente. La comunicazione dovrà quindi presentare la positività come un evento frequente, generalmente transitorio, che richiede un percorso di sorveglianza proporzionato al rischio. Nelle donne di età superiore, nelle quali la persistenza dell'infezione assume un maggiore significato prognostico, il messaggio dovrà invece valorizzare l'elevato valore predittivo negativo del test HPV, spiegando che l'allungamento degli intervalli di screening rappresenta una scelta basata sulle evidenze scientifiche e non una riduzione del livello di tutela. Su questo terreno la formazione dei professionisti — inclusi i medici di medicina generale e gli specialisti privati — non può limitarsi all'aggiornamento dei protocolli clinici, ma deve investire la comunicazione del rischio, la decisione condivisa e il colloquio motivazionale, prevenendo quelle discrasie tra i materiali dei programmi organizzati e il consulto sul territorio che disorientano l'utenza e ne compromettono l'adesione.

Va inoltre presidiato l'impatto trasversale delle disegualianze di salute, poiché i percorsi personalizzati e una terminologia ancorata al rischio probabilistico possono ampliare il divario di equità a carico delle fasce con minore alfabetizzazione sanitaria. Per mitigare questo effetto, i modelli di prossimità — e in particolare la *peer education* affidata a figure interne alle stesse reti comunitarie dei target più vulnerabili — consentono di tradurre i messaggi istituzionali in codici linguistici e culturali condivisi, scardinando diffidenze strutturali e promuovendo un accesso realmente equo allo screening.

Particolare cura dovrà essere infine dedicata alle lettere di esito e ai referti destinati alla donna, che dovranno contenere tutti gli elementi utili a consentire anche ai professionisti extra-screening di cogliere il razionale e il valore aggiunto dei percorsi personalizzati, fondati sulla stima del rischio di progressione verso lesioni preneoplastiche.

CONCLUSIONI

Il presente documento nasce in un contesto di raccomandazioni a condizione, in cui l'intervento da preferire può variare a seconda del contesto, in questo caso soprattutto il contesto organizzativo. Il documento tiene dunque conto del diverso livello di partenza dei programmi di screening in Italia, dei differenti esiti delle gare per l'acquisto dei test di screening, del differente grado di maturità tecnologica e valuta la fattibilità delle diverse opzioni di triage. Rimane però che le linee guida Italiane (1,2) hanno individuato come opzioni da preferirsi, laddove tecnicamente possibile, quelle che combinano la genotipizzazione con una stratificazione in tre gruppi e un test su vetrino citologico, sia esso la citologia o la doppia colorazione p16/ki67.



SC Screening e Prevenzione Secondaria

SS Centro di Riferimento Regionale per la Prevenzione Oncologica

Osservatorio Nazionale Screening

Responsabile: Dr.ssa Paola Mantellini

GLOSSARIO

hrHPV: tipi/genotipi oncogeni di HPV. Sono i 12 tipi identificati come sicuramente cancerogeni (gruppo 1) dalla IARC: HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59.

Test senza genotipizzazione: test che rilevano la presenza di hrHPV senza identificarne il genotipo.

Test con genotipizzazione parziale: test che identificano HPV16 e HPV18 (o HPV18/45, secondo il test) e gli altri hrHPV come gruppo.

Test con genotipizzazione estesa: test che identificano singolarmente HPV 16 e 18, e separano gli altri genotipi almeno in 2 o più gruppi, consentendo di stratificare i genotipi per il loro rischio, permettendo di distinguere (a meno di piccole variazioni) 31, 33, 45, 52, 58 e 35, che hanno un rischio intermedio, da 39, 51, 56, 59, 66, 68, questi ultimi 2 non inclusi nei 12 classificati dalla IARC come sicuramente oncogeni, ma inclusi in molti test disponibili commercialmente e validati. (6)

Test con genotipizzazione completa: test che identificano singolarmente tutti i genotipi hrHPV, dei 12 o 14 genotipi.

Approccio basato sul rischio: strategia di gestione che definisce la gestione delle donne sulla base di gruppi di rischio simile. L'azione raccomandata per una donna viene definita sulla base del suo rischio di sviluppare un cancro della cervice o di avere una lesione cervicale di alto grado.

Classificazione dei genotipi per il loro potenziale oncogeno:

- Tipi hrHPV ad alto rischio oncogeno: HPV16 e HPV18;
- Tipi hrHPV ad intermedio rischio oncogeno: HPV31, 33, 35, 45, 52 e 58;
- Tipi hrHPV a rischio oncogeno relativamente più basso: HPV39, 51, 56, 59, 66 e 68.

NB: la classificazione di alcuni genotipi può cambiare leggermente, ma la stratificazione del rischio è robusta a variazioni di posizione di un singolo genotipo, a patto di non spostare il 16 o il 18.

Citologia positiva: si intende un risultato pari o superiore ad **ASC-US (ASC-US+, i.e. ASC-US, L-SIL, AGC, ASC-H, H-SIL, cancro)**, secondo il Sistema Bethesda, come definito dai diversi documenti GISCi e come adottato dalle Linee guida italiane.

Triage: insieme delle procedure utilizzate per stratificare il rischio delle donne hrHPV positive e identificare quelle da inviare in colposcopia rispetto a quelle candidabili a un controllo successivo.

Biomarcatore: caratteristica biologica misurabile utilizzata per migliorare la stratificazione del rischio e orientare la gestione clinica. Nello screening cervicale i biomarcatori raccomandati comprendono la citologia, genotipizzazione hrHPV e la doppia colorazione p16/ki67.



SC Screening e Prevenzione Secondaria

SS Centro di Riferimento Regionale per la Prevenzione Oncologica

Osservatorio Nazionale Screening

Responsabile: Dr.ssa Paola Mantellini

Doppia colorazione p16/ki67: test immunocitohimico che identifica la co-espressione delle proteine p16 e ki67 nella stessa cellula, indicativa di trasformazione cellulare associata a infezione persistente da HPV ad alto rischio. È utilizzato come test di triage delle donne hrHPV positive.

Sovradiagnosi: identificazione, mediante screening, di infezioni o lesioni che non avrebbero causato malattia clinicamente rilevante durante la vita della donna. La sovradiagnosi può essere definita solo a livello di popolazione e non individualmente, infatti non è possibile conoscere il destino clinico delle infezioni e delle lesioni individuate. Questa definizione si adatta solo allo screening della cervice uterina. In altri screening, la sovradiagnosi è definita come la diagnosi di un cancro che non sarebbe stato diagnosticato e non avrebbe causato conseguenze sulla salute dell'individuo in assenza dell'esame di screening.

Sovratrattamento: esecuzione di procedure diagnostiche o terapeutiche non necessarie, conseguenti all'identificazione di lesioni destinate a regressione spontanea o comunque prive di rilevanza clinica.



SC Screening e Prevenzione Secondaria

SS Centro di Riferimento Regionale per la Prevenzione Oncologica

Osservatorio Nazionale Screening

Responsabile: Dr.ssa Paola Mantellini

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

- 1) Sistema Nazionale Linee guida – ISS. Linee guida condivise per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina. GISCI-Gruppo Italiano Screening Cervicocarcinoma, AIO, AOGOI, SIAPEC-IAP, SICI, SICPCV, SIGO, SItI, SIV-ISV. (2024) Available at: <https://www.iss.it/-/snlg-prevenzione-carcinoma-cervice-uterina>
- 2) Gori S, Venturelli F, Carozzi F, Giorgi-rossi P, Del Mistro A. Italian guidelines for cervical cancer screening. Multisocietal Recommendations on the use of biomarkers in HPV screening with risk-based approach and GRADE methodology. Br J Cancer 2025;133:1076-1084, doi: 10.1038/s41416-025-03161-8.
- 3) European guidelines on cervical cancer screening and diagnosis 2025. <https://cancer-screening-and-care.irc.ec.europa.eu/en/ec-cvc/european-cervical-cancer-guidelines>
- 4) Benevolo M, Ronco G, Mancuso P, Carozzi F, De Marco L, Allia E, et al. Comparison of HPV-positive triage strategies combining extended genotyping with cytology or p16/ki67 dual staining in the Italian NTCC2 study. EBioMedicine 2024;104:105149. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2024.105149>
- 5) Armaroli P, Zappa M, Giorgi Rossi P, Carozzi FM, Rizzolo R, Visioli C, et al. Population-based first estimates of the effect of HPV vaccination in three Italian areas covered by organized cervical screening. Int J Cancer 2026 May 5; doi: 10.1002/ijc.70536.
- 6) Test HPV validati per lo screening del carcinoma della cervice uterina – Rapporto N. 10, 1 luglio 2026. <https://www.gisci.it/index.php/tutti-documenti/documenti-gisci/345-test-hpv-validati-per-lo-screening-del-carcinoma-della-cervice-uterina-rapporto-n-10>

COMPOSIZIONE DEL GRUPPO DI LAVORO

Andersson Karin, Anedda Francesca Maria, Armaroli Paola, Buriani Carolina, Campari Cinzia, Canuti Debora, Carozzi Francesca, Chiereghin Angela, De Marco Laura, Del Mistro Annarosa, Frayle Helena, Giorgi Rossi Paolo, Gori Silvia, Narne Elena, Venturelli Francesco