COORDINATORI 2º LIVELLO: Karin Andersson, Federica Bevilacqua, Gabriele Carlinfante.

Autori: Karin Andersson, Luigi Baron, Federica Bevilacqua, Laura Botticelli, Gabriele Carlinfante, Rossella Luise, Luigia Macrì, Tiziano Maggino, Giovanni Negri, Daniele Tota, Yuri Musizzano, Rossella Ponte, Mario Preti, Galliano Tinacci, Ezio Venturino, Fabrizio Zanconati.

Approvato dal Comitato di Coordinamento GISCi in data 23/09/2026

IL REFERTO ISTOLOGICO NEI PROGRAMMI DI SCREENING del CERVICO-CARCINOMA

INTRODUZIONE

Il referto istologico del campione prelevato in corso di colposcopia rappresenta il "gold standard diagnostico" del secondo livello dello screening cervicale: su di esso si fondano il controllo di qualità dell'intero percorso e le successive decisioni di trattamento o di follow-up[1]. Come la citologia e la colposcopia, anche l'esame istologico non è tuttavia esente da limiti di riproducibilità e di soggettività interpretativa[2]. La diagnosi istologica consente inoltre di valutare la correlazione cito-istologica, momento indispensabile per il controllo di qualità della citologia e della colposcopia di screening.

L'accuratezza della diagnosi dipende dall'adeguatezza del campione, qualunque sia la modalità di prelievo (biopsia, curettage endocervicale, campione escissionale da LEEP o da conizzazione, trachelectomia, isterectomia), dall'appropriatezza delle procedure tecniche e dalla completezza delle informazioni cliniche che accompagnano il materiale[1]. Quando un'anomalia citologica rilevata dal Pap test non trova conferma nell'esame istologico è necessario ricercarne le cause. Queste possono risiedere in una valutazione non adeguata del Pap test o in un esame colposcopico non accurato o inadeguato: la letteratura documenta al riguardo la soggettività dell'esame colposcopico, anche fra operatori esperti, e la variabile abilità nel mirare correttamente la biopsia[3,4]. Oppure, la causa può inoltre essere intrinseca alla lesione, quando è troppo piccola per essere campionata, indovata in una cripta o non visualizzabile perché topograficamente alta nel canale cervicale.

Qualunque sia il motivo della discrepanza cito-istologica, e in particolare quando il referto istologico non è chiaro o non collima con il quadro colposcopico, è raccomandabile che il colposcopista si confronti con il patologo o porti il caso in discussione al Gruppo Multidisciplinare[5]; una stretta interlocuzione fra clinico, citologo e patologo resta in ogni caso auspicabile.

Le Linee Guida Congiunte EFC ed ESGO in tal senso raccomandano che l'esame colposcopico venga eseguito solo da colposcopisti esperti e adeguatamente formati e l'operato del colposcopista venga sottoposto a verifica continua tramite l'ausilio di audit[3,4]. Analoghe raccomandazioni sono state elaborate per i patologi coinvolti nella diagnostica dello screening cervicale, con un numero minimo di biopsie e conizzazioni che devono essere refertate ogni anno allo scopo di mantenere un expertise adeguata, da verificare attraverso audit periodici[6,7].

Il referto istologico deve documentare anzitutto l'adeguatezza del campione esaminato. Alla qualità del dato finale concorrono, oltre alle fasi preanalitica e analitica, le modalità di refertazione: queste devono rispondere a criteri di chiarezza, univocità, riproducibilità ed essenzialità e comprendere tutti i dati "core" previsti dalle principali Linee Guida nazionali e internazionali[8,9,10,11,12,13].

Il referto istologico in tal senso deve:

- trasmettere al ginecologo informazioni di rilevanza clinica
- utilizzare le classificazioni più aggiornate
- utilizzare una terminologia uniforme, riproducibile e condivisa
- integrare la valutazione morfologica con eventuali indagini ancillari (immunoistochimica, biologia molecolare etc.)
- valutare, ove possibile, eventuali fattori predittivi

Pur essendo ritenuta semplice e riproducibile, nella pratica quotidiana la diagnosi istologica è spesso espressa in forma narrativa, talora di difficile interpretazione o non conclusiva.

OBIETTIVI DEL DOCUMENTO

Scopo del documento è raccomandare un approccio sinottico alla refertazione istopatologica rispetto al comune referto narrativo e favorire la transizione verso il referto strutturato. Il fine è di migliorare significativamente la completezza e la qualità dei dati[14,15] evitando l'omissione di informazioni essenziali alla corretta gestione delle pazienti.
Vengono fornite raccomandazioni per la refertazione istologica nei programmi di screening della cervice con riferimento a Standards e Linee Guida Nazionali ed Internazionali, applicabili alla diagnostica di curettage endocervicale, biopsie incisionali e campioni escissionali.
Lo spettro delle lesioni cervicali nell'ambito dello screening comprende sia lesioni intraepiteliali (squamose e ghiandolari) sia carcinomi invasivi: questi ultimi rappresentano nel panorama dello screening italiano una minoranza dei casi.

TIPOLOGIA DI PRELIEVI

In base alla modalità di prelievo si distinguono:

- **Curettage endocervicale**
- **Biopsia cervicale**
- **Elettroresezioni con "ansa" diatermica** (es. *Large loop excision of the transformation zone*-LLETZ o *Loop Electro Excision Procedure-LEEP*)
- **Cono cervicale con lama a freddo**
- **Cono cervicale con laser**
- **Trachelectomia**
- **Isterectomia semplice o radicale.**

ESAME MACROSCOPICO

Curettage endocervicale: rappresenta una modalità di campionamento per ottenere cellule dalla zona di trasformazione allorquando alla colposcopia non si identificano lesioni. Può essere effettuato indifferentemente mediante curette endocervicale o cytobrush[16], nel secondo caso il materiale oltre a poter essere fissato in formalina ed incluso in paraffina per esame istologico può essere alternativamente raccolto in una fiala citologica per l'allestimento di un Pap Test in strato sottile. Per i campioni istologici si raccomanda la descrizione macroscopica del materiale visibile, riportando il numero di eventuali frammenti riconoscibili con misurazione dei frammenti di dimensioni >2 mm.
La valutazione microscopica dell'adeguatezza dei campioni da curettage endocervicale è supportata da una letteratura estremamente scarna: è stato proposto di considerare inadeguati i campioni con meno di 1.000 cellule squamose, mentre una cellularità superiore a 10.000 cellule squamose consente una diagnosi accurata nelle lesioni di alto grado (HSIL)[17]. Più recentemente è stato dimostrato che la presenza di almeno dieci cellule della zona di trasformazione non rappresenta un criterio di adeguatezza in quanto non incrementa la probabilità di trovare un H-SIL ma soltanto un criterio di qualità del materiale[18].

Biopsie:
Dovrebbero essere inviate in formalina ed eventualmente già orientate su cartina in sede di colposcopia.
Occorre:

- Descrivere il numero di frammenti e misurarne il diametro massimo
- Sezionare i campioni di diametro >2 mm lungo l'asse maggiore, qualora orientati o orientabili.
- Allestire di routine almeno quattro sezioni istologiche per ogni blocchetto[19].

Convenzionalmente una qualsivoglia biopsia che mostri un'anomalia morfologica in istologia si considera "*adeguata*".
Le ragioni di inadeguatezza delle biopsie cervicali sono molto rare e per lo più dovute allo scarso orientamento del tessuto, alla perdita di epitelio superficiale, a schiacciamento tissutale da prelievo chirurgico, alle dimensioni molto piccole del materiale o infine all'assenza di epitelio ghiandolare a fronte di una pregressa diagnosi citologica di discariosi ghiandolare.

Biopsia conoide "convenzionale":

In base alle dimensioni, i campioni escissionali da ansa e da conizzazione possono essere classificati sec. International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) in[20,21]:

- **Tipo 1**: < 10 mm di lunghezza
- **Tipo 2**: da 10 a 15 mm di lunghezza
- **Tipo 3**: > 15 mm di lunghezza

Dovrebbe essere descritta come "lembo conoide di portio" precisandone le seguenti caratteristiche:

- evidenza macroscopica del canale cervicale (canale cervicale visibile / senza evidente canale cervicale)
- presenza o assenza di repere (posto di norma a ore 12)
- misurazione delle tre dimensioni in base alla presenza o meno di repere (preferibilmente a fresco)
- chinatura del margine di exeresi riconoscibile[22,23]
- campionamento con prelievi consecutivi paralleli alla lunghezza, procedendo da ore 9 ad ore 3 oppure con prelievi seriati radiali se il lembo conoide giunge aperto

Esempi:

- *"lembo conoide di portio privo di repere, della **lunghezza** di N mm, con **diametri** di N mm e N mm (materiale incluso in toto con prelievi consecutivi, paralleli alla lunghezza, previa chinatura del margine di exeresi visibile)''*
- *"lembo conoide di portio con punto di repere in filo, della **lunghezza** di mm X, con **diametro antero-posteriore** di mm X e **diametro trasverso** di mm X (materiale incluso in toto con prelievi consecutivi, paralleli alla lunghezza, da ore 9 ad ore 3, previa chinatura del margine di exeresi visibile)"*

Lembo mucoso irregolare e non orientabile (es. escissione parziale con ansa diatermica)

I lembi mucosi irregolari e non orientabili, singoli o multipli, dovrebbero essere descritti come tali:

- precisando per ciascuno di essi le tre dimensioni;
- marcando con inchiostro di china il margine di exeresi qualora riconoscibile;
- effettuando sezioni consecutive parallele all'asse minore.

Esempi:

- *"lembo mucoso non orientabile'' di N x N x N mm (materiale incluso in toto con prelievi consecutivi, paralleli all'asse minore, previa chinatura del margine di exeresi visibile)"*
- *"N lembi non orientabili: A di N x N x N mm; B di N x N x N mm; C di N x N x N mm; etc. (materiale incluso in toto con prelievi consecutivi, paralleli all'asse minore, previa chinatura del margine di exeresi visibile/ materiale incluso in toto)".*

Ogni sezione del cono, indipendentemente se pervenuto integro o frammentato, andrebbe inclusa separatamente in un blocchetto e per ogni blocchetto andrebbero allestite almeno quattro sezioni.

(WHO) Classification of Tumours, Female Genital Tumours, 5th edition, 2020

LESIONE SQUAMOSA INTRAEPITELIALE di Basso Grado (LSIL / CIN1)
LESIONE SQUAMOSA INTRAEPITELIALE di Alto Grado (HSIL / CIN 2)
LESIONE SQUAMOSA INTRAEPITELIALE di Alto Grado (HSIL / CIN 3)
CARCINOMA SQUAMOSO HPV-associated
CARCINOMA SQUAMOSO HPV Independent
CARCINOMA SQUAMOSO NOS
ADENOCARCINOMA IN SITU NOS
ADENOCARCINOMA IN SITU HPV-associated
ADENOCARCINOMA IN SITU HPV-independent

ADENOCARCINOMA NOS
ADENOCARCINOMA HPV-associated
ADENOCARCINOMA HPV-independent, gastric type
ADENOCARCINOMA HPV-independent, clear cell type
ADENOCARCINOMA HPV-independent, mesonephric type
CARCINOMA ENDOMETROIDE
CARCINOSARCOMA NOS
CARCINOMA ADENOSQUAMOSO
CARCINOMA MUCOEPIDERMOIDE
CARCINOMA ADENOIDE BASALE
CARCINOMA INDIFFERENZIATO NOS
TUMORE NEUROENDOCRINO NOS
CARCINOMA NEUROENDOCRINO a PICCOLE CELLULE
CARCINOMA NEUROENDOCRINO a GRANDI CELLULE
CARCINOMA MISTO CON CARCINOMA NEUROENDOCRINO

La classificazione WHO 2020 Female Genital Tumours recependo le raccomandazioni del Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions[24] ha introdotto la classificazione binaria delle Lesioni Intraepiteliali Squamose (LSIL/HSIL) sebbene sia ancora raccomandato l'utilizzo della categoria diagnostica di Neoplasia Intraepiteliale Cervicale (CIN) nei suoi tre gradi di espressione posta tra parentesi (es. LSIL/CIN1, HSIL/CIN2, HSIL/CIN3). In particolare, l'entità definita CIN2 si presta a soggettività interpretative potendo in essa confluire casi di CIN1 sovra-diagnosticati e casi di CIN3 sotto-diagnosticati, rendendo il referto non sempre riproducibile[2,12]. La diagnosi microscopica deve riportare il grado più alto della lesione intraepiteliale squamosa e ghiandolare e/o della loro controparte invasiva. Per eludere misinterpretazioni diagnostiche vanno bandite diagnosi generiche del tipo HSIL (CIN 2/3) o LSIL(CIN1) / HSIL(CIN2).

Sia le neoplasie squamose che ghiandolari sono state inoltre suddivise in HPV associate ed HPV indipendenti. Stante le importanti differenze in termini di outcome tra i due gruppi, tale distinzione pertanto va sempre enunciata nella diagnostica cervicale e la colorazione immunoistochimica con p16 diventa assolutamente necessaria[12] (vedi paragrafo immunoistochimica).
Perché la diagnosi istologica sia corretta e clinicamente rilevante è necessario che il patologo applichi strettamente i criteri morfologici diagnostici già universalmente acquisiti (quali l'atipia a morfologia basaloide, la perdita di maturazione, l'attività mitotica e la coilocitosi) interpretandoli alla luce dell'adeguatezza del materiale, del quadro clinico/colposcopico complessivo e del risultato delle eventuali indagini immunoistochimiche di supporto[12].

LA REFERTAZIONE DELL'ESAME ISTOLOGICO

Si raccomanda l'abbandono del referto narrativo in favore del referto sinottico, avvalendosi di una checklist ad uso interno al laboratorio che discenda dalle Linee Guida Nazionali e Internazionali validate, che comprenda tutti i dati "core" distinti rispetto ai dati "non core".

Dati "core"

Sono gli elementi essenziali per la gestione clinica, la stadiazione e la prognosi della neoplasia e dovrebbero essere caratterizzati da un livello di evidenza III-2 o superiore (sec. la classificazione dei livelli di evidenza del National Health and Medical Research Council)[25,26]. In rari casi, anche qualora il livello di evidenza III-2 non sia raggiunto, un dato può essere considerato "core" qualora vi sia consenso unanime del gruppo di esperti.
Nella pratica routinaria sono considerati "core":

- dal punto di vista macroscopico sia il tipo di materiale inviato che le dimensioni dello stesso,
- microscopicamente sono dati "core" la sede tumorale, le dimensioni, il tipo istologico, l'invasione linfovascolare, l'estensione tumorale, il coinvolgimento dei margini (sia in caso di neoplasia invasiva che di

lesione precancerosa), il numero dei linfonodi positivi in rapporto al numero dei linfonodi esaminati, lo stadio FIGO o TNM (UICC/AJCC 9th Edition).

La sintesi di tutti i dati "core" rappresenta lo standard di refertazione minimo per una specifica neoplasia.

Dati "non-core"

Sono i dati che, secondo parere unanime, dovrebbero essere inclusi nel referto ma non sono supportati da prove di livello di evidenza III-2: tali elementi, benché potenzialmente importanti e raccomandati nella pratica clinica, non sono ancora validati né utilizzati regolarmente per la gestione delle pazienti.

Sono considerati dati "non core"

- dal punto di vista macroscopico l'apparenza macroscopica del tumore,
- microscopicamente il grado istologico del tumore, il Pattern Silva per gli adenocarcinomi HPV-associati, la distanza del tumore dai margini, le dimensioni massime dei depositi tumorali e la presenza di eventuali lesioni precancerose non di alto grado.

REFERTAZIONE DELLO STATO DEI MARGINI SU CAMPIONE ISTOLOGICO DA CONIZZAZIONE

Lo stato dei margini deve essere obbligatoriamente riportato nel referto istologico, sia in caso di lesione intraepiteliale che di neoplasia invasiva, preferibilmente precisando la distanza minima dal margine di resezione più vicino espressa in mm. In tal senso può essere d'aiuto inchiostrare con colori differenti i vari margini al momento del campionamento macroscopico. Non esistono, al momento, sufficienti dati in letteratura che indichino la distanza minima di sicurezza in caso di carcinoma invasivo su campioni istologici da isterectomia, trachelectomia o conizzazione[27,28].

Il grado della lesione (LSIL/HSIL/AIS/Carcinoma squamoso, Adenocarcinoma) eventualmente presente sul margine deve essere specificato indicando se l'estensione sia focale o diffusa e ove possibile quali margini siano interessati (esocervicale, endocervicale e radiale/profondo). Quando non è possibile stabilire con certezza la tipologia di margine perché morfologicamente irriconoscibile (es. perdita di epitelio superficiale) è opportuno segnalare genericamente "margine/i imprecisabile/i" (unspecified) coinvolto/i o libero/i dalla neoplasia o di neoplasia che giunge a mm da un margine imprecisabile[21]

L'impossibilità di valutare correttamente lo stato dei margini va esplicitata sul referto con la dicitura di "margini non valutabili" spiegandone i motivi (artefatti da elettrobisturi o da processazione, frammentazione del materiale, scarso orientamento tissutale).

E' importante sottolineare che margini negativi in una conizzazione non sono necessariamente indicativi di radicalità soprattutto in caso di lesioni ghiandolari, così come i margini positivi non implicano necessariamente un residuo di lesione soprattutto in caso di lesioni squamose trattate con elettrochirurgia.

DIMENSIONE DELLA LESIONE E COINVOLGIMENTO DELLE CRIPTE GHIANDOLARI NELLA CIN3: EVIDENZE RECENTI

L'estensivo coinvolgimento delle ghiandole endocervicali con necrosi luminale e un pattern espansile in corso di H-SIL può correlarsi ad una maggiore probabilità di associazione o di progressione a malattia invasiva[29,30]. Recentemente un ampio studio italiano multicentrico[31] condotto su 3744 pazienti sottoposte a conizzazione cervicale per CIN3, ha fornito evidenze sul valore prognostico dell'estensione lineare della lesione e del grado di coinvolgimento delle cripte ghiandolari. In particolare, la combinazione di dimensione lineare superiore a 6 mm e coinvolgimento ghiandolare massivo si è associata a un rischio di microinvasione stromale circa 23 volte superiore rispetto alle lesioni più piccole con coinvolgimento non massivo.

Questi dati indicano che l'estensione lineare della lesione (in mm) e il grado di coinvolgimento delle cripte ghiandolari (assente, parziale o massivo), pur non essendo ancora annoverabili tra i dati "core" nei protocolli di refertazione delle lesioni intraepiteliali, possiedono un rilevante valore predittivo per il rischio di invasione stromale che ne raccomanda la valutazione, poiché potrebbero orientare le decisioni relative al follow-up e all'eventuale approfondimento diagnostico.

IMMUNOISTOCHIMICA

L'utilizzo della p16 può essere d'ausilio diagnostico per supportare una diagnosi di HSIL (CIN 2/3). In particolare, la p16 è un buon marker surrogato di infezione da HPV ad alto rischio che permette un'affidabile distinzione tra lesioni HPV-correlate e modificazioni reattive o lesioni HPV-indipendenti[32]. La p16 non è indicata quando la diagnosi morfologica è

univoca, come nel CIN 3. È invece utile nei quadri morfologicamente compatibili con CIN 2, sia per confermare la natura di alto grado della lesione, sia nella diagnosi differenziale con le condizioni che ne mimano l'aspetto, quali l'atrofia, l'epitelio squamoso reattivo e la metaplasia squamosa immatura[24].

L'immunocolorazione per p16 non trova applicazione nella distinzione tra LSIL e HSIL poiché la diagnosi resta fondata su criteri essenzialmente morfologici.

È raccomandato che nel referto il risultato dell'immunoistochimica per la p16 venga espresso in base al tipo di positività:

a) La positività vera, da considerare iperespressione *(overexpression)* della p16, corrisponde ad una colorazione nucleo-citoplasmatica intensa e diffusa *("strong block-type staining")*;
b) Sono da considerarsi negative per la p16 l'espressione soltanto citoplasmatica, la positività di singole cellule e il cosiddetto pattern "a mosaico".

La positività "block-type" per la p16 può essere d'aiuto nella valutazione dei margini di resezione soprattutto quando fenomeni di artefatti da cauterizzazione simulano un quadro morfologico di CIN2/CIN3 o di AIS.

Occorre comunque sottolineare che anche altre neoplasie ginecologiche quali il carcinoma sieroso dell'endometrio e annessiale possono mostrare una intensa e diffusa positività alla p16. Nella diagnosi differenziale dell'adenocarcinoma in situ (AIS) è importante escludere ghiandole endometriali e la metaplasia tubarica che possono mostrare una positività alla p16 seppur meno diffusa[33].

Il ruolo diagnostico della p16 nelle HSIL è consolidato, mentre il suo valore prognostico nel predire la progressione delle LSIL ad HSIL non è dimostrato[34]. Altri biomarcatori, quali CK7, ProExC[35,36] e CK17[37], isolatamente o in combinazione, sono oggetto di studio, ma le evidenze disponibili non consentono al momento di formularne una raccomandazione d'uso[34].

Negli Stati Uniti il PD-L1 è già impiegato come biomarcatore per l'immunoterapia anti PD-1 del carcinoma della cervice, come per altre sedi neoplastiche[38,39]. La determinazione è immunoistochimica ed è espressa come CPS (Combined Positive Score), che considera sia la positività di membrana delle cellule tumorali sia quella citoplasmatica dei linfociti e dei macrofagi associati al tumore.

CONTROLLO DI QUALITA'

Risultano disponibili pochi documenti sui Requisiti di Qualità Specifici in istopatologia e definiti solo alcuni Indicatori Standard di Qualità che contemplano:

- un numero "minimo" di almeno 150 campioni annui[40] (tra biopsie, curettage endocervicali e conizzazioni) da refertare per ciascun patologo indipendentemente dalla casistica complessiva del centro
- la valutazione periodica della casistica, dei carichi di lavoro e dei tempi di refertazione
- il monitoraggio dei tempi di refertazione, della casistica complessiva e delle categorie diagnostiche per ciascun patologo

Il mantenimento dei requisiti di qualità deve essere garantito attraverso la partecipazione a Controlli di Qualità Interni (CQI) (mediante il ricorso ad audit clinici annuali volti a verificare il rispetto degli Standard di Qualità richiesti, la partecipazione ai Gruppi Multidisciplinari e la correlazione cito-istologica periodica), Valutazioni di Qualità Esterni (VEQ) e Formazione Continua del Personale dedicato[5,41].

MONITORAGGIO INDICATORI di QUALITA'

Di seguito vengono proposti alcuni indicatori di qualità, in parte già utilizzati nel I Livello, utili al monitoraggio delle varie fasi che definiscono il percorso dello screening di II Livello.

<u>Indicatori di qualità (fase preanalitica)</u>

1- numero di biopsie cervicali e curettage endocervicale con diagnosi istologica di inadeguatezza/insufficiente rappresentatività in rapporto al numero totale di biopsie cervicali-curettage
2- numero di campioni escissionali (da conizzazione) con margine/i positivi in rapporto al numero totale di conizzazioni

<u>Indicatori di prevalenza e concordanza (fase analitica)</u>

3- numero di diagnosi istologiche positive su biopsie cervicali / curettage endocervicali in rapporto al numero totale di biopsie cervicali / curettage endocervicali

4- numero di diagnosi HSIL, carcinoma squamoso o adenocarcinoma in situ o invasivo sui campioni escissionali (ansa o conizzazione) in rapporto al numero totale di conizzazioni

Indicatori di concordanza cito-istologica ed isto-istologica[41]

5- percentuale di diagnosi ASCUS+ su Pap test confermate su successivo campione istologico (biopsia o curettage endocervicale)

6- percentuale di diagnosi di HSIL, carcinoma squamoso e adenocarcinoma in situ o invasivo su Pap test confermate su successivo campione istologico (biopsia o curettage endocervicale)

7- percentuale di diagnosi di HSIL, carcinoma squamoso e adenocarcinoma in situ o invasivo su biopsia o curettage endocervicale confermate all'esame del successivo campione escissionale (ansa o conizzazione).

Il presupposto per la validazione di tali indicatori dovrebbe idealmente essere l'omogeneità del campionamento (in particolare per le conizzazioni) e dell'allestimento del materiale (es. numero e livelli delle sezioni, impiego dell'immunoistochimica, orientamento o meno delle biopsie inviate in esame). È inoltre fondamentale, in particolare per i confronti isto-istologici ma anche per i confronti cito-istologici, valutare la rappresentatività dei campioni istologici in termini di tipologia di epitelio (endocervicale e squamoso) ed in particolare il campionamento della zona di trasformazione.

Nella valutazione della concordanza si considerano discordanti valori > ad 1 grado CIN tra la diagnosi citologica e la diagnosi istologica di riferimento[40] mentre una differenza di un grado può essere ritenuta accettabile. Molto più comuni sono le discordanze nell'ambito delle lesioni ghiandolari[42] giacché è noto che la citologia è afflitta da una bassa sensibilità ed un'alta percentuale di falsi negativi[43], tuttavia, il riscontro di una neoplasia ghiandolare endocervicale in citologia è predittiva di una neoplasia cervicale anche quando la colposcopia è normale[44].

Per gli scopi della presente trattazione non si è ritenuto di includere indicatori relativi alle lesioni di grado non definibile.

Bibliografia:

1. Burroni E, Garutti P, Gillio Tos A, Tinacci G (a cura di). Manuale del secondo livello nello screening del carcinoma cervicale. II edizione. GISCi – SICPCV, 2020: 45-51 (cap. 6: Tinacci G, Carlinfante G, Zannoni GF. Esame istologico: la biopsia ed il cono cervicale).
2. Singh C, Manivel JC, Truskinovsky AM, et al. Variability of pathologists' utilization p16 and Ki-67 immunostaining in the diagnosis of cervical biopsies in routine pathology practice and its impact on the frequencies on cervical intraepithelial neoplasia diagnoses and cyto-histologic correlations. Arch Pathol Lab Med 2014; 138: 76-87.
3. Redman CWE, Kesic V, Verdoodt F, et al. European Federation for Colposcopy and Pathology of the Lower Genital Tract (EFC) and the European Society of Gynecologic Oncology (ESGO). European consensus statement on essential colposcopy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2021 Jan; 256: 57-62.
4. McGee AE, Alibegashvili T, Elfgren K, et al. European Federation for Colposcopy and Pathology of the Lower Genital Tract (EFC) and the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO). European consensus statement on expert colposcopy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2023 Nov; 290: 27-37.
5. Bonoldi E, Russo A, Sapino A. Il referto di anatomia patologica: atto fondamentale nella diagnosi oncologica. Osservatorio sulla condizione assistenziale dei malati oncologici 2022.
6. Bulten J, Horvat R, Jordan J, et al. European guidelines for quality assurance in cervical histopathology. Acta Oncologica 2011; 50(5): 611-620.
7. Standards for Quality Assurance in Cervical Screening: Quality assurance in laboratories providing HPV testing, cytology and histopathology services. UK National Cervical Screening Programme. March 2020.
5. Bonoldi E, Russo A, Sapino A. Il referto di anatomia patologica: atto fondamentale nella diagnosi oncologica. Osservatorio sulla condizione assistenziale dei malati oncologici 2022.
8. Ganesan R, Singh N, Williams AT. Dataset for histological reporting of cervical neoplasia, The Royal College of Pathologists, London, 2021.
9. Park KJ, Selinger CI, Alvarado-Cabrero I, et al. Dataset for the reporting of carcinoma of the cervix: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). Int J Gynecol Pathol 2022; 6(1).

10. Crothers BA, Krishnamurti UG, Birdsong GG, et al. Protocol for the Examination of Excision Specimens From Patients With Primary Carcinoma of the Uterine Cervix, College of American Pathologists, Washington March 2023. Version: 4.4.2.0.
11. Krishnamurti UG, Crothers BA, Birdsong GG, et al. Protocol for the Examination of Resection Specimens From Patients With Carcinoma of the Uterine Cervix, College of American Pathologists, Washington April 2023. Version: 5.1.1.0.
12. WHO Classification of Tumours – Female Genital Tumours, 5th Edition, Volume 4, 2020.
13. Linee Guida IARC (International Agency for Research on Cancer). Cervix Cancer Screening. IARC Handbooks of Cancer Prevention, Vol 18, IARC Press, Lyon, 2020.
14. The Royal College of Pathologist of Australia (RCPA). Implementation of Structured Pathology Reporting of Cancer. August 2022.
15. Ireland-Jenkin K, Newman M. Cervical cancer structured reporting protocol, Royal College of Pathologists Australasia, Surry Hills, 2013.
16. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines Committee. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. J Low Genit Tract Dis. 2020; 24(2): 102-131.
17. Alqabbani R, Chan J, Goldberg A. Adequacy in Endocervical Curettage. Am J Clin Pathol 2022; 158: 378-382.
18. Alqabbani R, Chan J, Goldberg A. Presence of 10 transformation zone cells in endocervical curettage should not be required for adequacy. Am J Clin Pathol 2024; 161: 369-373.
19. Ganesan R, Arif S, Arora R, Evans M, et al. Tissue pathways for gynecological pathology, The Royal College of Pathologists, London, 2023.
20. International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). Carcinoma of the Cervix, Structured Reporting Protocol (2nd Edition, 2024).
21. International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). Carcinoma of the Cervix. Histopathology Reporting Guide. 5th Edition.
22. Kyrgiou M, Athanasiou A, Arbyn M, et al. Terminology for cone dimension after local conservative treatment for cervical intraepithelial neoplasia and early invasive cervical cancer: 2022 consensus recommendations from ESGO, EFC, IFCPC, and ESP. Lancet Oncol 2022; 23: 385-392.
23. Salvo G, Odetto D, Saez Perrotta MC, et al. Measurement of tumor size in early cervical cancer: an ever-evolving paradigm. Int J Gynecol Cancer 2020; 30: 1215-1223.
24. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. Arch Pathol Lab Med 2012; 136: 1266-1297.
25. Merlin T, Weston A, Tooher R. Extending an evidence hierarchy to include topics other than treatment: revising the Australian 'levels of evidence'. *BMC Med Res Methodol* 2009; 9:34.
26. The Royal College of Pathologist of Australia (RCPA). Structured Reporting Protocol for excisions and colposcopic biopsies performed for the diagnosis and treatment of pre-invasive cervical neoplasia. 1st Edition 2017.
27. McCan GA, Taege SK, Boutsicaris CE et al. The impact of close surgical margins after radical hysterectomy for early stage cervical cancer. Gynecol Oncol 2013; 128: 44-48.
28. Viswanathan AN, Lee H, Hanson G. Influence of margin status and radiation on recurrence after radical hysterectomy in stage IB cervical cancer. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2006; 65 (5): 1501-1507.
29. Al-Nafussi AI, Hughes DE. Histological features of CIN3 and their value in predicting invasive microinvasive squamous carcinoma. J Clin Pathol 1994; 47:799-804.
30. Tidbury P, Singer A, Jenkins D. CIN 3: the role of lesion size in invasion. Br J Obstet Gynaecol 1992; 99 (7): 583-586.
31. Preti M, Biggeri A, Ronco G, Kyrgiou M, Rizzolo R, Armaroli P, et al. Human Papillomavirus Testing and Size of CIN3: Implications for the Risk of Microinvasive Cervical Carcinoma. Cancers 2026, 18, 396.
32. Kalof AN, Cooper K. p16INK4a immunoexpression: surrogate marker of high-risk HPV and high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Adv Anat Pathol* 2006; 13(4):190-194.
33. Riethdorf L, RiethdorfS, Lee KR et al. Human papillomavirus, expression of p16, and early endocervical glandular neoplasia. Human Pathol 2002; 33(9): 899-904.

34. Mills AM. Biomarkers in Cervical Squamous Neoplasia. Diagnostic, Prognostic, and Predictive. Arch Pathol Lab Med 2026; 150: e46-e55.
35. Mills AM, Paquette C, Terzic T, et al. CK7 immunohistochemistry as a predictor of CIN progression. A retrospective study of patients from the Quadrivalent HPV Vaccine Trials. Am J Surg Pathol 2017; 41: 143-152.
36. Ding L, Song L, Zhao W, et al. Predictive value of p16, Ki-67 and ProExC immune-qualitative features in LSIL progression into HSIL. Experimental and Therapeutic Medicine 2020; 19: 2457-2466.
37. Mockler D, Escobar-Hojos LF, Akalin A, et al. Keratin 17 is a prognostic biomarker in endocervical glandular neoplasia. Am J Clin Pathol 2017; 148: 264-273.
38. Colombo N, Dubot C, Lorusso D, et al. Pembrolizumab for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer. N Engl J Med 2021; 385: 1856-1867.
39. United States Food & Drug Administration. FDA approves pembrolizumab for advanced cervical cancer with disease progression during or after chemotherapy. FDA 2018. https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pembrolizumab-advanced-cervical-cancer-disease-progression-during-or-after-chemotherapy (accessed 6 October 2020).
40. Cervical Screening Programme: histopathology reporting handbook. GOV.UK (www.gov.uk) September 2024.
41. Crothers BA, Jones BA, Cahill LA, et al. Quality improvement opportunities in gynecologic cytologic-histologic correlations. Arch Pathol Lab Med 2013; 137: 199-213.
42. Banet N, Talia KL. Cytology and histology of endocervical glandular lesions: a review with emphasis on recent developments. Pathology 2025; 57:817-830.
43. Mitchell HS, Giles GG. Cancer diagnosis after a report of negative cervical cytology. MJA 1996; 164:270-273.
44. Ullal A, Roberts M, Bulmer JN et al. The role of cervical cytology and colposcopy in detecting cervical glandular neoplasia. Cytopathology 2009; 20: 359-366.