

*L'accuratezza della diagnosi
istologica. I risultati del
gruppo dei patologi dello
studio NTCC*

P. Dalla Palma

Gruppo patologi NTCC

- Torino: Ghiringhello B.
- Verona- Padova: Gilioli E. , Lestani M., Onnis GL.
- Trento: Aldovini D., Emilia Romagna: Aldi M., Casadei GP., Collina G., Galanti G.
- Firenze: Buccoliero A.M., Taddei GL.,
- Viterbo: Gomes V.

- Segreteria/coordinatori: Giubilato P., Giorgi Rossi P., Ronco G., Dalla Palma P.

Massima

Lo scopo principale dello screening cervicale è quello di identificare le donne con lesione intraepiteliale di alto grado (CIN2+) che necessitano di un trattamento, mentre per quelle con diagnosi istologica meno grave (CIN1-), che spesso hanno una regressione spontanea della malattia, è sufficiente il controllo citologico o, come si usa fare per lo più in Italia, quello colposcopico.

Metodologia Usata

- Il responsabile del Centro di Provenienza per ogni esame istologico (biopsia, currettage, cono, pezzo operatorio) sceglie il preparato più rappresentativo in E.E.
- Ciascun caso viene rivisto da due altri Patologi a rotazione degli altri centri e per ogni caso viene scelta la diagnosi peggiore.

La classificazione

- Ogni caso viene classificato in 5 categorie (nel caso di più biopsie viene scelta la diagnosi peggiore): 1. negativo o infiammatorio; 2. CIN1; 3. CIN2; 4. CIN3; 5. Ca invasivo (squamoso o adenocarcinoma).
- Dopo la prima revisione i casi vengono suddivisi in 5 categorie: 1. **Perfetta concordanza**; 2. **Discordanza minore** con diagnosi al massimo CIN1-; 3. **Discordanza minore** con diagnosi tutte CIN2 o CIN3; 4. **Discordanza maggiore** con almeno una diagnosi di CIN1- e almeno una di CIN2+; 5. Almeno una diagnosi di **carcinoma invasivo**.
 - Per le categorie 2 e 3 viene scelta la diagnosi di maggioranza (2 vs 1)
 - Per le categorie 4 e 5 viene fatta una seconda revisione al microscopio multitestata. La diagnosi viene raggiunta per consenso unanime dopo discussione o a maggioranza.
- I risultati finali vengono usati per le finalità dello studio NTCC e viene data contemporaneamente comunicazione al Patologo originario del caso che però non ha “obbligo” di emendare la diagnosi.

La casistica

- Allo studio sono interessate circa 95.000 donne divise in due fasi (45.000+50.000) con protocolli diversi cui partecipavano 10 A.P. diverse.
- Le diagnosi istologiche sono fatte nel Centro d'origine conoscendo il risultato citologico (spesso del test HPV) e della colposcopia mentre durante la revisione è nota solamente l'età della paziente.

K =	Neg/CIN1	vs	CIN2+
	kappa overall	IC	
A	0,67	(0,57-0,77)	
B	0,67	(0,58-0,77)	
C	0,69	(0,59-0,78)	
D	0,63	(0,54-0,73)	
E	0,51	(0,42-0,61)	
F	0,73	(0,64-0,82)	
G	0,66	(0,57-0,75)	
H	0,63	(0,49-0,77)	
I	0,76	(0,67-0,84)	
Tutti	0,69	(0,64-0,73)	

Chi quadro eterogeneità 33,12 36df p>0,60

K= >CIN3 vs <CIN3

	kappa overall	IC
A	0,55	(0,41-0,69)
B	0,51	(0,38-0,64)
C	0,55	(0,41-0,69)
D	0,53	(0,40-0,66)
E	0,53	(0,41-0,66)
F	0,67	(0,55-0,79)
G	0,55	(0,41-0,69)
H	0,47	(0,31-0,64)
I	0,61	(0,48-0,73)
Tutti	0,57	(0,51-0,63)

Chi quadro eterogeneità 28,94 36df p>0,79

Test di McNemar

	B	C	D	E	F	G	H	I
A	0,74	1,00	0,37	0,16	0,18	0,65	1,00	0,10
B		1,00	0,74	0,76	0,53	0,32	0,0455	0,32
C			0,37	1,00	0,65	0,37	0,08	0,20
D				0,41	0,32	0,74	1,00	0,10
E					0,01	0,48	0,65	1,00
F						0,76	0,56	0,65
G							0,56	0,0578
H								0,0833
I								

K= CIN2 vs Diverso da CIN2

	kappa overall	IC
A	0,19	(0,08-0,30)
B	0,33	(0,21-0,46)
C	0,39	(0,26-0,52)
D	0,33	(0,20-0,47)
E	0,10	(-0,01-0,21)
F	0,25	(0,14-0,36)
G	0,21	(0,09-0,33)
I	0,36	(0,23-0,49)
H	-0,15	(-0,25-0,04)
Tutti	0,20	(0,14-0,25)
Tutti meno H	0,32	(0,26-0,39)

Chi quadro eterogeneità 90,36 36df p<0,001



ELSEVIER

Available online at www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT®

Gynecologic Oncology 99 (2005) S38 – S52

Gynecologic
Oncology

www.elsevier.com/locate/ygyno

Original Research Report

Kappa statistics to measure interrater and intrarater agreement for 1790 cervical biopsy specimens among twelve pathologists: Qualitative histopathologic analysis and methodologic issues

Anais Malpica^a, Jasenka P. Maticic^b, Dirk Van Niekirk^b,
Christopher P. Crum^c, Gregg A. Staerke^a, Jose-Miguel Yamal^d,
Martial H. Guillaud^e, Dennis D. Cox^f, Edward Neely Atkinson^d,
Karen Adler-Storthz^g, Neal M. Poulin^e, Calum A. MacAulay^e, Michele Follen^{h,i,*}

Table 1
Kappa measurements and study designs interrater and intrarater kappa statistics from previous investigators^a

Author	Year	Number of pathologists	Number of slides	Categories	Number of categories	Interrater kappas, unweighted	CI	Interrater kappas weighted	CI	Intrarater kappas unweighted	CI	Intrarater kappas weighted	CI
Siegler [5]	1956	25	20	Dysplasia, metaplasia, CIS	10								
Holmquist et al. [6] ^b	1967	7	118	Invasion	5	0.13–0.63		0.29–0.75					
Cocker et al. [7] ^b	1968	3	28	Dysplasia	6	0.17–0.22		0.26–0.3		0.62		0.82	
Ringsted et al. [8] ^b	1978	13	1001	Dysplasia	5	0.65		0.81		0.67		0.82	
Bellina et al. [9] ^b	1982	4	26	CIN	4	0.17–0.64		0.24–0.71		0.57		0.66	
Robertson et al. [11]	1989	12	100	CIN	7	0.27				0.44			
Ismail et al. [10]	1989	8	100	CIN	4	0.34							
de Vet et al. [12]	1989	8	100	CIN	7	0.36		0.78					
de Vet et al. [12]	1990	4	106	CIN	5	0.28	0.21–0.36	0.56	0.46–0.66				
Genest et al. [15]	1993	4	75	CIN	3	0.32–0.64							
				Bethesda	2	0.43–0.63							
de Vet et al. [13]	1992	4	93	CIN	5	0.27	0.19–0.35	0.55	0.44–0.66				
de Vet et al. [14]	1995	4	88	CIN	5	0.41	0.33–0.49	0.71	0.64–0.79				
Creagh et al. [16]	1995	5	122	CIN	6	0.23		0.5					
McCluggage et al. [17]	1996	6	125	CIN	5					0.05–0.34		0.20–0.54	
				Bethesda	3					0.15–0.58		0.21–0.51	
Stoler and Schiffman [18]	2001	11+	2237	Bethesda	4	0.46	0.43–0.49						

^a If any reviewer or reader knows of other work in the cervix, please send to the corresponding author.

^b Literature search and review of references. These kappa statistics were calculated by our group because the authors presented data sufficient for these analyses.

Problematiche aperte

Cos'è il CIN2?

- **Vanno trattati tutti come i CIN3? O si potrebbe configurare un sovratrattamento?**
- **E' importante sapere se questi casi sono HPV+ e quanti guariranno spontaneamente ?**
- **Vi è un ruolo per il triage con il MIB-1 o la P16?**
- **E' importante in questi casi conoscere l'età?**

Original Article

CIN2 Is a Much Less Reproducible and Less Valid Diagnosis
than CIN3: Results from a Histological Review of
Population-Based Cervical Samples

Joseph D. Carreon, M.S., Mark E. Sherman, M.D., Diego Guillén, M.D., Diane Solomon, M.D., Rolando Herrero, M.D., Jose Jerónimo, M.D., Sholom Wacholder, Ph.D., Ana Cecilia Rodríguez, M.D., Jorge Morales, M.D., Martha Hutchinson, Ph.D., Robert D. Burk, M.D., and Mark Schiffman, M.D., M.P.H.

Neoplasia cervicale intraepiteliale

- **CIN1 è la manifestazione di una recente infezione da HPV che è necessaria ma non sufficiente per provocare il cancro. La maggior parte regredisce in 1-2 anni.**
- **CIN3 è il precursore più avanzato di carcinoma anche se non sempre tale progressione avviene in breve tempo ed è inevitabile.**
- **CIN2 è più ambiguo, meno riproducibile e rappresenta uno stato intermedio tra un'infezione da HPV e il vero precursore del carcinoma (CIN3). Forse non esiste come entità ed è un'imprecisione della diagnosi istologica legata magari a una inadeguatezza della colposcopia.**
- **Il CIN3 è associato con HPV in percentuale più elevata del CIN2 (94% vs 72%) ed è maggiormente correlato con una citologia HSIL.**

The Relationship of Community Biopsy-Diagnosed Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2 to the Quality Control Pathology-Reviewed Diagnoses

An ALTS Report

*Philip E. Castle, PhD, MPH,¹ Mark H. Stoler, MD,² Diane Solomon, MD,³
and Mark Schiffman, MD, MPH,¹ for the ALTS Group**

Key Words: Cervical intraepithelial neoplasia; CIN; Human papillomavirus; HPV; Loop electrosurgical excision procedure; Biopsy; Cytology; Colposcopy

Am J Clin Pathol 2007;127:805-815 **805**

DOI: 10.1309/PT3PNC1QL2F4D2WL

CIN2

- **Il modello infezione HPV (persistenza, progressione a CIN3 e ca invasivo) riflette più la realtà che quello puro morfologico da normale->atipia->CIN1->2->3->carcinoma invasivo perché manca l'evidenza che il CIN2 sia una vera entità biologica.**
- **Bisogna tenere presente che molte donne con diagnosi istologica di CIN2 hanno un'infezione destinata a guarire spontaneamente almeno il 40% nello studio ALTS (donne molto giovani!).**
- **Esistono però CIN3 (classificati erroneamente come CIN2) che se non trattati andrebbero persi (vale però anche il contrario come da nostro lavoro). Perciò trattare i CIN2 specialmente delle più giovani mirando a preservare la fertilità (uso vaccino terapeutico?).**

The Risk of False-Positive Histology According to the Reason for Colposcopy Referral in Cervical Cancer Screening

Table 1

Original Pretreatment Histologic Diagnosis by Reviewed Diagnosis Based on Pretreatment and Posttreatment Specimens

Original Pretreatment Histologic Diagnosis	Reviewed Histologic Diagnosis						Total
	Inadequate	Normal	CIN 1	CIN 2	CIN 3	Squamous Carcinoma	
Unavailable	0	1	5	3	3	0	12
CIN NOS	1	7	7	5	0	0	20
CIN 1	0	44	651	48	4	0	747
CIN 2	0	6	42	107	44	1	200
CIN 3	0	0	4	32	112	1	149
Total	1	58	709	195	163	2	1,128

CIN, cervical intraepithelial neoplasia; NOS, not otherwise specified.

The Risk of False-Positive Histology According to the Reason for Colposcopy Referral in Cervical Cancer Screening

- I casi con diagnosi bioptica (pretrattamento) di CIN2+ che sono stati down-gradati dai revisori rappresentano la PROBABILITA' di un SOVRATRATTAMENTO.
- Si può inoltre considerare la sensibilità e la specificità della diagnosi originaria pretattamento vs quella della revisione.
- La sensibilità per diagnosi istologica di CIN2+ è 82,5% e la specificità è 97,9%.

The Risk of False-Positive Histology According to the Reason for Colposcopy Referral in Cervical Cancer Screening

Casi up-gradati:

– Da CIN1 a CIN2+ ->8,1% con PPV ->92%

Casi down-gradati

Da CIN2+ a CIN1- ->14,9% con PPV ->85%

Table 2

Dichotomized Diagnosis, Positive Predictive Value, and Sensitivity*

Original Pretreatment Histologic Diagnosis	Reviewed Histologic Diagnosis		Total
	CIN 1 or Better	CIN 2 or Worse	
CIN 1 or better	710	57	767
CIN 2 or worse	52	297	349
Total	762	354	1,116

CIN, cervical intraepithelial neoplasia.

* Positive predictive value, 85.1%; sensitivity, 83.9%.

The Risk of False-Positive Histology According to the Reason for Colposcopy Referral in Cervical Cancer Screening

- **Conoscendo i risultati delle citologia e del test HPV precedenti alla colposcopia è inoltre possibile valutare l'associazione tra il valore predittivo positivo delle singole categorie diagnostiche e la probabilità di risultati istologici falsamente positivi.**
- **La probabilità di un sovratrattamento è del 27% per le donne con diagnosi di ASCUS e del 8% per quelle con diagnosi di LSIL+.**
- **Considerando anche il test HPV tale probabilità è del 10% per le donne HPV+ e Citologia + (ASCUS+) e del 16% per quelle con solo HPV+ e Citologia-.**
- **Infine la maggior probabilità (67%) di una diagnosi istologica falsamente positiva di CIN2+ si ha nei casi con precedente citologia ASCUS+ se il test HPV è contemporaneamente negativo.**

The Risk of False-Positive Histology According to the Reason for Colposcopy Referral in Cervical Cancer Screening

- **E' più conveniente in termini di PPV per CIN2+ inviare alla colposcopia le donne con ASCUS solo quando queste siano anche HPV+ (TRIAGE!!).**
- **Anche se la sensibilità e la specificità statistica dei diversi gruppi non sono influenzate dalla conoscenza della ragione per cui era stata fatta la colposcopia (cito+, HPV+ o entrambi i test+) nel singolo caso di fronte ad una diagnosi incerta la scelta finale del patologo "originario" tiene conto di tali dati a Lui noti: vi sono stati infatti più casi down-gradati che up-gradati.**
- **Le cause maggiori di sovra-valutazione sono la metaplasia squamosa immatura e l'atrofia (in tali casi la p16 e la ripetizione dopo trattamento estrogenico potrebbero risultare utili).**

K	Neg/CIN1	vs	CIN2+
	kappa overall	IC	
Bologna	0,67	(0,57-0,77)	
Firenze	0,67	(0,58-0,77)	
Imola	0,69	(0,59-0,78)	
Padova	0,63	(0,54-0,73)	
Ravenna	0,51	(0,42-0,61)	
Trento	0,73	(0,64-0,82)	
Torino	0,66	(0,57-0,75)	
Verona	0,63	(0,49-0,77)	
Viterbo	0,76	(0,67-0,84)	
Tutti	0,69	(0,64-0,73)	

Chi quadro eterogeneità 33,12 36df p<0,001

	kappa overall	IC
Bologna	0,55	(0,41-0,69)
Firenze	0,51	(0,38-0,64)
Imola	0,55	(0,41-0,69)
Padova	0,53	(0,40-0,66)
Ravenna	0,53	(0,41-0,66)
Trento	0,67	(0,55-0,79)
Torino	0,55	(0,41-0,69)
Verona	0,47	(0,31-0,64)
Viterbo	0,61	(0,48-0,73)
Tutti	0,57	(0,51-0,63)

Chi quadro eterogeneità 28,94 36df p<0,001

K=CIN2vsdiv CIN2+

	kappa overall	IC
Bologna	0,19	(0,08-0,30)
Firenze	0,33	(0,21-0,46)
Imola	0,39	(0,26-0,52)
Padova	0,33	(0,20-0,47)
Ravenna	0,10	(-0,01-0,21)
Trento	0,25	(0,14-0,36)
Torino	0,21	(0,09-0,33)
Verona	-0,15	(-0,25-0,04)
Tutti	0,20	(0,14-0,25)
Tutti meno Verona	0,32	(0,26-0,39)

Chi quadro eterogeneità 90,36 36df p>0,001

