

***BIOPSIA MIRATA E CONO:
a colloquio con il patologo.***

Paolo Dalla Palma

TRENTO

5

Techniques and quality assurance guidelines for histopathology

Authors

Reinhard Horvat
Amanda Herbert
Joe Jordan
Johan Bulten
Helene G. Wiener

Histopathology provides the **final diagnosis** on the basis of which treatment is planned, and serves as the **gold standard** for quality control of cytology and colposcopy.

It is also the source of the diagnostic data stored at the cancer registry and **used for evaluation of screening programmes**.

Histology is required to **diagnose the degree of abnormality** in women with persistent low-grade abnormalities including HPV-lesions, as well as high-grade lesions.

The **accuracy** of the histopathological diagnosis of tissue specimens **depends on adequate samples**, obtained by colposcopically directed punch biopsies (with endocervical curettage if necessary) or excision of the transformation zone or conisation.

An accurate histological diagnosis further depends **on appropriate macroscopic description, technical processing, microscopic interpretation and quality management** correlating cytological and histological diagnosis

Table 1. Histological classifications of preinvasive intraepithelial lesions of the uterine cervix

Dysplasia classification	Cervical intraepithelial neoplasia (CIN and CGIN) classification	Bethesda classification (used for cytology)
Mild dysplasia	CIN 1	LGSIL
Moderate dysplasia	CIN 2	HGSIL
Severe dysplasia	CIN 3	HGSIL
Carcinoma in situ	CIN 3	HGSIL
Endocervical dysplasia	CGIN (low-grade, high-grade)	AGC
Adenocarcinoma in situ	CGIN (high-grade)	AIS

Biopsia diagnostica

- Ogni diagnosi citologica deve essere confermata almeno da una biopsia diagnostica.
- Particolarmente importante è che la colposcopia sia soddisfacente e in caso di biopsie multiple ogni singolo prelievo deve essere identificabile con certezza.
- Va sempre fatta una correlazione con il quadro citologico e se questa manca va presa in considerazione la possibilità che la lesione sia veramente minima e persa dalla biopsia oppure che la sua localizzazione sia endocervicale per cui è necessario indagare anche quella sede anatomica.

Curettaggio endocervicale ECC

Ha la finalità di valutare:

- Se la lesione squamosa si estende all'endocervice.
- l'eventuale primitività di una lesione ghiandolare endocervicale.
- Se un adenocarcinoma extra-cervicale (endometrio, ovarico, colonico, ecc.) ha interessato l'endocervice.

IL REFERTO PATOLOGICO

- **TIPO DI TESSUTO**
- **ASSENZA/PRESENZA E TIPO DI LESIONE**
- **GRADING:**
 - Per le squamose: CIN(1,2,3), ca invasivo
 - Per le ghiandolari:CGIN,adenok,adenosquamoso
- **PRESENZA DI LESIONI HPV ASSOCIATE**
- **DIMENSIONI DELLA LESIONE IN MM**
- **SE CA INVASIVO:**
 - Profondità invasione
 - Eventuale angio-invasività
 - Grado di differenziazione
- **P.S. Su biopsie molto piccole possibile CIN NOS**



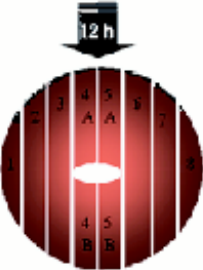

Biopsia escissionale

- ✓ **Il principale obiettivo di una biopsia escissionale è quello della completa rimozione delle lesioni displastiche già diagnosticate alla precedente biopsia diagnostica e/o alla citologia.**
- ✓ **Per tal motivo il referto deve includere una diagnosi chiara della lesione primitiva (qualora residui) e dei margini di escissione.**
- ✓ **Poiché la diagnosi di microinvasione ha una chiara implicazione sul trattamento, il tessuto asportato deve essere esaminato con sezioni multiple (meglio se seriate).**
- ✓ **Ulteriori indagini immunoistochimiche possono essere utili per validare la diagnosi di possibile microinvasione e/o di interessamento dei vasi ed inoltre possono aiutare nella distinzione tra lesioni squamose e ghiandolari. (Obermair et al., 1998; Birner et al., 2001)**

I tipi di tessuto

- Le biopsie escissionali rappresentano delle porzioni a forma di cono di tessuto cervicale che comprendono sia la parte finale del canale endocervicale che una parte dell'esocervice.
- Sono compresi i coni a lama fredda, le conizzazioni laser (entrambi i pezzi sono a forma di cono) e la Large Loop Excision della zona di trasformazione (LLETZ) che in genere è a forma di disco.
- E' necessaria una descrizione macroscopica che deve comprendere le dimensioni del pezzo operatorio (lunghezza e diametro), ogni lesione visibile e ogni altro rilievo utile per l'orientamento (Horn et al., 1999).

Tecniche di riduzione

 <p>A circular diagram representing a tooth cross-section. A downward arrow labeled '12 h' points to the top. The circle is divided into 12 radial segments, numbered 1 through 12 clockwise starting from the top. A central white area represents the pulp chamber.</p>	<p>Radial cutting includes opening longitudinally and pinning. Sequential identification of each section allows accurate mapping of the lesion.</p>  <p>A smaller circular diagram showing the same 12 radial segments as above, but with a small black arrow pointing to the top of one segment, indicating the direction of cutting.</p>
 <p>A circular diagram representing a tooth cross-section. A downward arrow labeled '12 h' points to the top. The circle is divided into vertical strips. The anterior half (left) is numbered 1-5 from top to bottom. The posterior half (right) is numbered 1-5 from top to bottom. The central white area represents the pulp chamber.</p>	<p>Parallel antero-posterior cutting from left to right (or vice versa) should include ink application of one margin in minimum, application of multiple colour inks simplifies proper identification of various margins. If divided into an anterior and posterior fraction numbering of the posterior part should follow the same order as the anterior part.</p>
 <p>A circular diagram representing a tooth cross-section. A downward arrow labeled '12 h' points to the top. A vertical white line divides the circle into two equal halves. The central white area represents the pulp chamber.</p>	<p>Division into two equal halves along the axis of the cervical canal. Each half should be marked by colour inking of one margin as a minimum, and is then embedded in separate deep (1 cm) cups followed by complete step (0.1 mm) serial sectioning.</p>

Referto patologico

- **Grado della lesione neoplastica.**
- **Sede della lesione rispetto al tessuto prelevato.**
- **Descrizione eventuale multifocalità**
- **Estensione della lesione:**
 - **Se invasività misurare lunghezza e profondità per lo stadio.**
- **Eventuale angioinvasività**
- **Distanza lesione dai margini**
- **Descrizione altra patologia eventualmente presente.**

Immunostochimica

- Vi sono vari markers di proliferazione che possono aiutare nella diagnosi, nella localizzazione delle lesioni, nella valutazione del grado di displasia, nella valutazione del “**rischio**” di progressione ma ancora nessun marker ha “**valore prognostico**” nel senso che da solo induce un tipo di trattamento.

Table B9. Treatment performed for CIN/Invasive Cancer in the cervical cancer screening programme in the year _____

TREATMENT	HISTOLOGY						OVER-ALL
	Enter the most severe histology before treatment.						
	Invasive Cancer	Adeno Ca in situ (CGIN)	CIN3	CIN2	CIN1	No Biopsy (See and treat)	
Laser Vaporisation							
Cryotherapy							
Radical Diathermy							
Diathermocoagulation*							
Excision by radio-frequency device (loop, needle, including conisation)							
Cold knife conisation							
Laser conisation							
LLETZ+Laser							
Hysterectomy							
Other: For each treatment not included above, add a line, specifying the treatment.							
Type of treatment unknown†							
Not Treated – no treatment recommended‡							
Not treated – treatment recommended from <3 months‡							
Not Treated – treatment recommended from ≥3 months‡							
Treatment unknown§							
OVERALL							

Problematiche aperte

- **Meglio una classificazione in due (alto e basso) o in tre (CIN 1,2,3) delle lesioni precancerose?**
- Quanto riproducibile è la diagnosi istologica?
- Valutazione del margine endocervicale dei coni?
- Distinzione tra carcinoma infiltrante e microinfiltrante?

- **Le recenti linee guida Europee per la qualità negli screening raccomandano il sistema TBS (alto e basso grado x Citologia) e CIN (1,2 e 3 x Istologia)**
- **Per le linee guida attuali la diagnosi di CIN2+ individua le donne che necessitano di un trattamento.**
- **Il CIN1 è espressione di un'infezione HPV; il CIN3 è una lesione precancerosa dovuta all'integrazione del HPV-DNA nelle cellule ospiti.**
- **I CIN2 sono una categoria meno chiara comprendendo sia casi che si avvicinano al CIN1 (se trattati = overtreatment) sia simili al CIN3 (se non trattati = undertreatment).**

Problematiche aperte

- Meglio una classificazione in due (alto e basso) o in tre (CIN 1,2,3) delle lesioni precancerose?
- **Quanto riproducibile è la diagnosi istologica?**
- Valutazione del margine endocervicale dei coni?
- Distinzione tra carcinoma infiltrante e microinfiltrante?

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

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%.

Table 4. Class specific Kappa values for CIN1, 2 and 3, by centre and overall.

	CIN1			CIN2			CIN3			N
	kappa	95% CI		kappa	95% CI		kappa	95% CI		
Bologna	0.40	0.28	0.53	0.33	0.20	0.46	0.51	0.37	0.64	221
Firenze	0.48	0.35	0.60	0.34	0.22	0.46	0.46	0.33	0.59	252
Imola	0.40	0.28	0.52	0.36	0.24	0.48	0.42	0.30	0.54	251
Padova	0.23	0.10	0.36	0.34	0.20	0.47	0.46	0.32	0.60	218
Ravenna	0.30	0.18	0.42	0.24	0.12	0.37	0.53	0.40	0.66	231
Trento	0.40	0.28	0.53	0.38	0.25	0.51	0.60	0.47	0.74	227
Torino	0.20	0.07	0.32	0.26	0.13	0.39	0.32	0.18	0.45	234
Verona	0.49	0.29	0.69	0.08	-0.11	0.27	0.35	0.17	0.53	93
Viterbo	0.40	0.27	0.52	0.37	0.24	0.49	0.46	0.32	0.59	234
Overall	0.363	0.300	0.425	0.311	0.249	0.374	0.536	0.474	0.598	987

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.

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/APT3PNC1QL2F4D2WL

Sommario

La citologia cervico-vaginale è un consolidato strumento di screening per le lesioni della cervice uterina, ma **la conferma diagnostica spetta all'istologia**. La diagnosi istologica è subordinata alla **qualità tecnica e alla adeguatezza del prelievo** e nella formulazione fa riferimento alla **classificazione WHO**. Sorvolando sulle caratteristiche morfologiche delle CIN un commento va fatto a proposito della **CIN 2** in quanto questa lesione può rappresentare una **zona grigia** dove far rientrare le lesioni di dubbia interpretazione con conseguente inadeguatezza del trattamento. In questo gruppo può essere di ausilio l'impiego delle c.d. **tecniche ancillari all'istologia** e cioè immunoistochimica, ricerca del genoma virale, ecc.

Con qualunque tecnica il materiale per l'esame istologico sia prelevato il trattamento deve seguire le Linee Guida esistenti e **la diagnosi deve contenere** le informazioni indispensabili per la definizione della lesione stessa e cioè **grado, eventuale invasione, sede, estensione, stato dei margini di resezione** e via dicendo, cercando di limitare veramente al minimo i giudizi di inadeguatezza. A completamento del percorso diagnostico è utile mettere in atto un **controllo di qualità** di tutte le fasi tecniche nonché della diagnosi mediante incontri periodici interdisciplinari documentati.