

# Esame Istologico:

La biopsia mirata ed il cono cervicale

P. Dalla Palma, S. Privitera, e  
B. Ghiringhello

# L'Istologia

- la diagnosi istologica rappresenta attualmente il “gold standard” nel controllo di qualità colposcopico, citologico e molecolare e in base ad essa viene programmato il trattamento e/o il follow up.
- Anch'essa deve sottostare a rigidi controlli di qualità che coinvolgono le varie figure professionali coinvolte.
- Per quanto riguarda i criteri morfologici di diagnosi istologica si fa riferimento alla classificazione CIN (Cervical Intraepithelial Neoplasia).

# CIN

- **CIN1:** *Gli elementi neoplastici occupano il terzo inferiore dello spessore del rivestimento squamoso per lo più metaplastico e della zona di trasformazione. A tale livello possono trovarsi alcune rare figure cariocinetiche e poichè la lesione spesso mostra effetti citopatici riferibili ad infezione da HPV, tale lesione è considerata a tutti gli effetti equivalente ad un condiloma piano. Tali modificazioni, note come “coilocitosi”, sono rappresentate da aloni perinucleari, da multinucleazioni, da irregolarità della membrana nucleare da ipercromasia ( Vi è una nota di Bellomi che tende a distinguere il CIN 1 dal condiloma).*
- **CIN2:** *Gli elementi neoplastici e le eventuali mitosi interessano i due/terzi dello spessore dell'epitelio*
- **CIN3:** *Gli elementi neoplastici interessano l'intero spessore dell'epitelio (vecchio termine: carcinoma in situ). Gli elementi mostrano rapporto nucleo/citoplasma elevato, con citoplasma relativamente scarso e denso e nuclei marcatamente ipercromatici con cromatina azzollata e bordi nucleari irregolari con incisure. Frequenti le figure mitotiche a vario livello.*

# CIN2

- il CIN2 viene interpretato per lo più come una categoria intermedia, lasciando in tal modo ampia soggettività interpretativa al patologo. Si discute se la categoria CIN2 esista veramente o se non si tratti piuttosto, almeno in parte, di casi di CIN1 sovrastimati o al contrario di CIN3 sottostimati. Le linee guida Europee ribadiscono comunque l'esistenza di tre gradi.

# La “displasia” ghiandolare

- *Molto meno definita è la classificazione delle forme precancerose di origine ghiandolare, la CGIN (Cervical Glandular Intraepithelial Neoplasia).*
- *Maggior accordo vi è solo sulla forma di alto grado di CGIN che viene di fatto ritenuta equivalente ad un adenocarcinoma in situ.*

# Carcinoma microinfiltrante

- *Il termine microinfiltrante deve essere sempre accompagnato dalla misurazione laterale ed in profondità dell'intera lesione asportata. La diagnosi in stadi 1A1 (fino a 3.0 mm in profondità e 7.0 mm in ampiezza) e 1A2 (tra 3.0 mm e 5.0 mm in profondità e 7.0 mm in ampiezza) viene posta in base alla classificazione FIGO e TNM.*

# Biopsia diagnostica

- Le finalità della biopsia sono l'inquadramento diagnostico e la mappatura della lesione. La biopsia singola o multipla (definita biopsia mirata in relazione alla colposcopia che la "mira" su quadri anormali- G1, G2) è rappresentata da uno o più frammenti di tessuto delle dimensioni di pochi mm che vengono prelevati mediante pinze da biopsia e generalmente fissati in formalina al 4%. Vengono eseguite sezioni multiple a vari livelli.

# Biopsia escissionale

- La biopsia escissionale consente di asportare, in prelievo unico o in più frammenti, tutto il tessuto patologico visibile alla colposcopia, quindi oltre ad uno scopo diagnostico ha anche una valenza curativa ( valutazione margini!). Si tratta di frammenti di cervice comprendenti la parte esocervicale e quella endocervicale a forma di cono/cilindro con apice endocervicale. Il prelievo può essere effettuato con varie tecniche (lama fredda, laser, ansa (LLETZ)). Il materiale va seriato e numerato.

# Curettaggio endocervicale

- Il curettaggio endocervicale è utile nella diagnosi di lesioni squamose o ghiandolari non visibili colposcopicamente o non raggiungibili con la biopsia, nella diagnosi di lesioni ghiandolari primitive endocervicali, nonché nella valutazione di lesioni endometriali con estensioni al collo. Il prelievo in quanto superficiale non fornisce indicazioni esatte sull'eventuale invasione e talvolta non consente di graduare la lesione displastica per la frammentarietà e la difficoltà di corretto orientamento del materiale prelevato. In associazione con la biopsia permette di avere un quadro più ampio della localizzazione della lesione, tuttavia per la tipologia del prelievo il materiale talvolta può non essere diagnostico o esitare in un falso negativo.

# Il referto

- La tipologia di lesione non neoplastica/displastica,
- La presenza di lesione displastica, specificando se pavimentosa e/o ghiandolare,
- Il grado della lesione,
- La sede e l'estensione della lesione,
- L'interessamento delle cripte ghiandolari,
- La eventuale plurifocalità
- La presenza di neoplasia invasiva, specificando se pavimentosa e/o ghiandolare, e specificando il grado di differenziazione,
- Sottolineare il dubbio di invasione in presenza di lesioni ghiandolari,
- La profondità d'invasione,
- La presenza di embolizzazione vasculo-linfatica,
- L'attività mitotica
- La reazione stromale
- Lo stato dei margini di resezione fornendo la distanza degli stessi dalla lesione
- La stadiazione oncologica nei casi di neoplasia invasiva (TNM)

# Immunoistochimica e biologia molecolare

- la diagnosi istologica rimane essenzialmente di tipo morfologico e si avvale delle suddette tecniche nei casi dubbi, allo scopo di evitare diagnosi inconcludenti dal punto di vista clinico e ricordando, soprattutto per la ricerca virale, che la presenza di genoma virale non è sempre sinonimo di malattia!

# Controllo di qualità

- L'esame istologico deve essere sempre in grado di spiegare il quadro citologico e colposcopico, rappresentando il gold standard del processo diagnostico e pertanto una correlazione colpo-cito-istologica è auspicabile routinariamente. La presenza di discordanze, siano esse maggiori o minori in relazione alla ricaduta clinica, va esaminata e discussa. Partendo dalla corresponsabilità di diverse figure professionali nell'iter diagnostico i controlli debbono essere effettuati a livello di prelevatore, di citolettore, di patologo. ( E' in sostanza quanto suggerito anche da Bellomi che stressa la collaborazione tra le varie figure professionali coinvolte).
- Lo strumento più efficace è rappresentato dall'audit che può essere articolato in vari modi e a più livelli facendo in modo che tutte le figure coinvolte si incontrino e si confrontino, soprattutto quando citologia e istologia si situano in sedi diverse. Utile anche il riferimento a centri specialistici quando le discordanze permangono, nonché la revisione dei preparati precedenti.