

# Citologia endometriale: un'alternativa all'isteroscopia?

B. Ghiringhello, F. Pariso, E. Piccoli\*, S. Privitera

SC Anatomia Patologica Sant'Anna. AO O.I.R.M.-S.ANNA - Torino

\* Dipartimento di Discipline Ginecologiche e Ostetriche, Università degli Studi, Torino

La Colposcopia in Italia Anno XX – N. 1 pagg. 27-29

La citologia è da sempre poco apprezzata e di difficile interpretazione per un uso diagnostico in patologia endometriale.

Ha riacquisito una discreta importanza nel discriminare le alterazioni iperplastiche e neoplastiche dell'endometrio in questi ultimi anni con l'introduzione di nuove tecnologie in campo citologico, quali la tecnica dello strato sottile.

L'uso sempre più frequente di sostanze ormonali per terapia sostitutiva e l'uso in corso di patologia tumorale mammaria hanno riportato all'attenzione dei clinici una metodica poco fastidiosa per la paziente e per i patologi una diagnostica molto affidabile, per garantire un buon controllo della mucosa endometriale<sup>1</sup>.

La larga diffusione della citologia endometriale è stata ostacolata dalle notevoli difficoltà di lettura legate alla costante presenza di sangue e alla sovrapposizione del materiale cellulare comune nei preparati citologici endometriale. La citologia in fase liquida per le sue capacità di ridurre in maniera drammatica tutti questi fattori oscuranti la lettura dei preparati citologici rappresenta una notevole opportunità per la citologia endometriale<sup>2</sup>.

La possibilità di scoprire la causa del sanguinamento uterino nella menopausa avanzata con l'uso dello spazzolamento endometriale era stato messo a confronto con il Pap test e il raschiamento frazionato. Su una serie di 62 donne in postmenopausa avanzata, 29 avevano una neoplasia maligna; con il Pap test l'accuratezza diagnostica era stata del 52%, con lo spazzolamento endometriale del 56%, mentre il curettage frazionato aveva mostrato un'accuratezza dell'84%; gli autori concludevano che l'esame citologico del materiale ottenuto con lo spazzolamento endometriale, come la citologia vaginale, non era idoneo, per lo scopo della loro ricerca, per scoprire le cause del sanguinamento anormale in menopausa avanzata; una maggior accuratezza diagnostica potrebbe essere ottenuta con l'esame istologico (inclusioni) del mate-

riale citologico ottenuto con lo spazzolato endometriale associandolo alla valutazione ultrasonografica dello spessore endometriale<sup>3</sup>.

L'utilizzo delle nuove tecnologie citologiche, in studi clinici controllati, fanno intravedere un posto per la citologia endometriale da collocare tra l'indagine ecografica trans-vaginale e/o sonografica e l'isteroscopia diagnostica, intervento pur sempre minimamente invasivo. Questo anche in relazione al sempre più stressato rapporto costo/beneficio di ogni atto medico-diagnostico, che è l'input degli ultimi anni per far fronte ai sempre più scarsi fondi.

Sono in corso studi clinici controllati per valutare l'accuratezza diagnostica della citologia endometriale in strato sottile nell'adenocarcinoma dell'endometrio, che attualmente è la neoplasia ginecologica più frequente<sup>4</sup>, si pone al quarto posto fra i tumori che colpiscono la donna nei paesi occidentali ed è la seconda neoplasia ginecologica dopo il carcinoma della mammella.

Fra i fattori di rischio risulta determinante l'istotipo tumorale (adenocarcinoma tipo I vs adenocarcinoma tipo II)<sup>5</sup>; il tipo I è la forma più comune, estrogeno-dipendente, generalmente peri - post-menopausale e dal decorso relativamente indolente, mentre il tipo II non è estrogeno dipendente, è più tipico della postmenopausa avanzata, è p53 positivo, mostra una prognosi più sfavorevole ed insorge di solito su un endometrio atrofico<sup>6,8</sup>; per il tipo I, il più frequente, sono stati caratterizzati morfologicamente i precursori per un eventuale utilizzo in ambito di screening, che però ha sempre suscitato uno scarso interesse<sup>9,11</sup>; la neoplasia endometriale intraepiteliale (EIN) viene al momento ritenuto in concreto precursore dell'adenocarcinoma endometriale<sup>12</sup>.

Anche l'ecografia transvaginale ha una buona sensibilità e un minimo discomfort; valutando però essenzialmente lo spessore dell'endometrio, precocemente può diagnosticare l'adenocarcinoma di tipo I piuttosto che non quello di tipo II<sup>13</sup>; inoltre il controllo delle pazienti in terapia con Tamoxifene può dare delle sovrastime, causate dallo spessore della rima endometriale indotta dall'edema.

Dai primi dati già pubblicati<sup>14</sup> 162 donne consecutivamente isterectomizzate erano sottoposte prime dell'intervento chirurgico a prelievo citologico (tutte) e a biopsia endometriale (nelle 107 donne in post-menopausa, asintomatiche). La concordanza citoistologica è stata del 98%. All'esame citologico in strato sottile sono state diagnosticate tutte le neoplasie endometriali e le iperplasie complesse con atipia (10 casi) e 15 delle 18 iperplasie semplici senza atipia citologica. Inoltre nel gruppo di donne in post-menopausa asintomatica il prelievo citologico endometriale forniva materiale diagnostico in una percentuale significativamente più alta rispetto alla biopsia endometriale (82% vs 24%).

La notevole diminuzione della componente ematica e la minima sovrapposizione cellulare caratteristici dello strato sottile possono contribuire a ridurre il numero dei casi inadeguati e a migliorare la sensibilità soprattutto per le lesioni iperplastiche<sup>14</sup>; buona è infatti la sensibilità dello striscio endometriale per l'adenocarcinoma (tra l'86 e il 100%), non altrettanto si può dire per l'iperplasia (arriva al massimo al 31%)<sup>10,15</sup>.

La concordanza cito-istologica del 98%, incoraggiante considerando anche il fatto delle difficoltà che l'approccio con una nuova metodica provoca, risulta, anche se di poco, superiore al 97% di sensibilità diagnostica dell'isteroscopia paragonata con il dato istologico dell'isterectomia di pazienti in terapia con tamoxifene così come della popolazione generale<sup>16</sup>. Si aprono nuovi scenari diagnostici che hanno ancora bisogno di ulteriori conferme per essere validati come alternativi per una corretta gestione di una patologia sempre più emergente e da controllare anche con un dato morfologico ad un costo minimo

e con un ottimo rapporto costo/beneficio.

Sono in corso studi multicentrici prospettici per valutare l'accuratezza diagnostica della citologia endometriale in strato sottile nell'adenocarcinoma endometriale (i promotori sono: Dipartimento di Ginecologia, Perinatologia e Riproduzione Umana e Dipartimento di Patologia Umana ed Oncologia, entrambi dell'Università degli Studi di Firenze, cui si sono allegati altri centri anche fuori della Toscana). La ricerca si basa sulla citologia liquida e utilizza il ThinPrep Processor che permette di allestire un vetrino chiaro, privo di sangue e muco, senza ammassi, sovrapposizioni e artefatti tipici dello striscio tradizionale. È stato elaborato un protocollo operativo che identifica nell'isteroscopia con biopsia endometriale il "gold standard" con cui confrontare la citologia endometriale. La popolazione oggetto dello studio saranno le donne programmate per l'isteroscopia, cioè sintomatiche o asintomatiche, in terapia con Tamoxifene, con polipo cervicale, con ispessimento della rima endometriale all'ecografia transvaginale. Sono già stati analizzati i primi dati che confermano i risultati della prima ricerca.

Sapendo che non tutti gli adenocarcinomi insorgono su di un endometrio iperplastico, cioè di alto spessore, gli ultimi dati che vedono nell'EIN, lesione estremamente piccola, un reale precursore dell'adenocarcinoma endometriale e le nuove opportunità dateci dalla citologia in strato sottile, che ci fa vedere con più entusiasmo nella citologia endometriale un potenziale diagnostico, rende operativa l'ipotesi di un suo utilizzo in pazienti con endometrio ecograficamente sottile che non verrebbero, essendo per lo più asintomatiche, sottoposte a nessun altro esame diagnostico<sup>14</sup>.

## Bibliografia

1. Taddei GL et al.: La patologia non neoplastica dell'endometrio. 3° Congresso Nazionale SIAPEC-IAP. Firenze 26-30 settembre 2004. Letture tematiche. *Pathologica* 96: 190-1, 2004. SIAPEC
2. Buccoliero AM et al.: Citologia endometriale in fase liquida: una nuova opportunità diagnostica? 3° Congresso Nazionale SIAPEC-IAP. Firenze 26-30 settembre 2004. Comunicazioni libere. *Pathologica* 96: 300, 2004. SIAPEC
3. Milojkovic M et al.: Assessment of reliability endometrial brush cytology in detection etiology of late postmenopausal bleedings. *Arch Gynecol Obstet* 269: 259-62, 2004
4. Kelsey JL et al.: Breast and gynecologic cancer epidemiology. Florida: Boca Raton, CRC press 71-92, 1983.
5. McCluggage WG et al.: Uterine serous carcinoma and endometrial intraepithelial carcinoma arising in endometrial polyps: report of 5 cases, including 2 associated with tamoxifen therapy. *Human Pathol* 34: 939-43, 2003.
6. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 15: 10-7, 1983.
7. Koul A et al.: Distinct sets of gene alterations in endometrial carcinoma implicate alternate modes of tumorigenesis. *Cancer* 94: 2369-79, 2002.
8. Kurman RJ et al.: The Behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untrated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 56: 403-12, 1985.
9. Mitchell H et al.: Accuracy and survival benefit of cytological prediction of endometrial carcinoma on routine cervical smears. *Int J Gynecol Pathol* 12: 34-40, 1993.
10. Paley PJ. Screening for the major malignancies affecting women: current guidelines. *Am J Obstet Gynecol* 184: 1021-30, 2001.
11. Geddes M. La salute degli Italiani. La Nuova Scientifica, Roma. 1991.
12. Mutter GL and the The Endometrial Collaborative Group. Endometrial Intraepithelial Neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? *Gynecol Oncol* 76: 287-90, 2000.
13. Tabor A et al.: Endometrial thickness as a test for endometrial cancer in women with postmenopausal vaginal bleeding. *Obstet Gynecol* 99: 663-8, 2002.
14. Buccoliero AM et. La citologia su strato sottile nella diagnostica endometriale. *Pathologica* 95: 179-184, 2003.
15. LaPolla JP et al.: Experience with the EndoPap device for the cytologic detection of uterine cancer and its precursors : a comparison of the EndoPap with fractional curettage or Hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 163: 1055-50, 1990.
16. Ceci O et al.: Comparison of hysteroscopic and hysterectomy findings to as the diagnostic accuracy of office hysteroscopy in tamoxifen-trated patients with brast cancer. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 10: 392-5, 2003.