

Correlazione tra biopsia mirata della portio ed esame istologico su pezzo operatorio nell'ambito della prevenzione del cervicocarcinoma

P. Garutti, C. Zavatta, C. Bedoni e A. Patella

Clinica Ostetrica e Ginecologica, Università degli Studi di Ferrara

La Colposcopia in Italia Anno XXIII – N. 1 pagg. 03-06

Introduzione

La prevenzione e la diagnosi precoce del carcinoma del collo dell'utero si basa essenzialmente sull'interpretazione di tre dati: "citologia, colposcopia ed esito istologico di una eventuale biopsia mirata su guida colposcopica". In tale iter, la biopsia riveste un ruolo chiave perché condiziona la scelta successiva del clinico che dovrà decidere se sottoporre la paziente ad intervento chirurgico o controllarla nel tempo. Tuttavia, è esperienza comune che l'esame biotico, per quanto eseguito correttamente, presenti il rischio di sottostimare o di sovrastimare la lesione, con ovvie ripercussioni sulla gestione dei casi clinici e sulla organizzazione dello screening.

In letteratura, quando l'esito istologico della biopsia viene confrontato con l'esito istologico del pezzo chirurgico più ampio, si osservano valori variabili di sottostima (5.8-47%) e di sovrastima (4.6-42.4%) della lesione, attribuibili probabilmente alla disomogeneità dei protocolli adottati nei diversi centri (1-3).

Questo dato assume particolare importanza quando si elaborano protocolli diagnostico-terapeutici, che devono necessariamente considerare l'entità di sovrastima e di sottostima, per garantire la massima accuratezza nella gestione dei casi e limitare le implicazioni cliniche di una correlazione non ottimale.

D'altra parte, è opportuno attuare programmi di controllo di qualità finalizzati ad individuare le possibili cause di discordanza e attuare le necessarie azioni di miglioramento.

Il nostro studio retrospettivo si propone di analizzare la correlazione tra esito della biopsia mirata ed esito

dell'esame istologico su pezzo chirurgico ottenuto con l'impiego di ansa in radiofrequenza, in un gruppo di pazienti con Pap test anormale, afferite ad un centro di approfondimento diagnostico-terapeutico.

Materiali e Metodi

È stata condotta un'analisi retrospettiva dei dati riferiti al periodo compreso tra il 1 Gennaio 2004 e il 30 Luglio 2009, riguardante le pazienti che hanno avuto accesso al centro di colposcopia della Clinica Ostetrica e Ginecologica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara. Tale centro, inserito nel percorso diagnostico-terapeutico dello screening del carcinoma del collo dell'utero della provincia di Ferrara, è, fra l'altro, deputato alla verifica periodica degli indicatori proposti dai programmi di accreditamento ministeriali e partecipa al programma di controllo di qualità della Regione Emilia-Romagna (4). Al centro afferiscono, pertanto, tutti i casi di Pap test anormale, per i quali viene applicato il "Protocollo diagnostico-terapeutico" condiviso e rivisto periodicamente dal gruppo di lavoro della Regione Emilia-Romagna (5).

Su un totale di 1114 donne con Pap test anormale che hanno eseguito una biopsia mirata su guida colposcopica, sono state incluse nello studio 531 pazienti che erano state sottoposte successivamente ad escissione mediante ansa in radiofrequenza. È stato incluso anche un gruppo di pazienti con esito negativo o CIN 1 alla biopsia, per le quali si è deciso di effettuare un intervento di escissione per un chiarimento diagnostico.

I dati sono stati ricavati dal database in Microsoft Office Access in cui è registrata l'attività dell'ambulatorio di colposcopia, che viene trasmessa, per la survey annuale, al centro screening della provincia di Ferrara e della Regione Emilia-Romagna.

Risultati

Le tabelle 1 e 2 mostrano la correlazione tra biopsia mirata su guida colposcopica (rispettivamente con esito negativo/CIN 1 e CIN 2/3/carcinoma) ed esito istologico da escissione mediante ansa in radiofrequenza, in 531 pazienti con Pap test anormale.

mentre non evidenziavano una lesione CIN 3, rilevata dall'escissione successiva, nel 15.2% (19/125) dei casi (Tabella 2).

Infine, le biopsie CIN 3 hanno trovato conferma sul pezzo chirurgico nel 46.5% (52/112) dei casi; 4 carcinomi focali, di cui 3 microinvasivi, sono stati rilevati soltanto dal pezzo chirurgico (Tabella 2).

Tabella 1. - Correlazione tra esame istologico negativo o CIN 1 da biopsia mirata ed esame istologico da pezzo chirurgico, ottenuto tramite impiego di ansa in radiofrequenza. Sono evidenziati in grassetto gli esiti concordanti.

BIOPSIA MIRATA	ANSA					TOTALE
	Negativo n (%)	CIN 1 n (%)	CIN 2 n (%)	CIN 3 n (%)	Ca n (%)	
Negativo	3 (16.7)	11 (61.1)	4 (22.2)	0	0	18
CIN 1	32 (11.7)	197 (71.9)	29 (10.6)	16 (5.8)	0	274
			(16.4)			
TOTALE	35	208	33	16	0	292

Tabella 2. - Correlazione tra esame istologico CIN 2, CIN 3 e carcinoma da biopsia mirata ed esame istologico da pezzo chirurgico, ottenuto tramite impiego di ansa in radiofrequenza. Sono evidenziati in grassetto gli esiti concordanti.

BIOPSIA MIRATA	ANSA					TOTALE
	Negativo n (%)	CIN 1 n (%)	CIN 2 n (%)	CIN 3 n (%)	Ca n (%)	
CIN 2	9 (7.2)	36 (28.8)	61 (48.8)	19 (15.2)	0	125
CIN 3	3 (2.7)	30 (26.8)	23 (20.5)	52 (46.5)	4* (3.5)	112
Ca	0	0	0	0	2** (100)	2
TOTALE	12	66	84	71	6	239

*3 microinvasivi.

** 1 microinvasivo

La concordanza complessiva tra istologia su prelievo bioptico ed istologia del pezzo chirurgico è stata del 67.2% (357/531); la biopsia mostrava una lesione di grado superiore rispetto all'esito istologico dell'escissione nel 20.7% (110/531) dei casi, mentre evidenziava una lesione di grado inferiore nel 12.1% (64/531) dei casi.

L'esito negativo o CIN 1 alla biopsia ha trovato conferma sul pezzo chirurgico rispettivamente nel 16.7% (3/18) e nel 71.9% (197/274) dei casi; vi è stata alla biopsia una sottostima della lesione rispettivamente nel 22.2% (4/18) e nel 16.4% (45/274) dei casi (Tabella 1).

Le biopsie CIN 2 sono state confermate dall'esito istologico su pezzo chirurgico nel 48.8% (61/125) dei casi,

La biopsia ha riscontrato un carcinoma in 2 casi, entrambi confermati dall'esame istologico su pezzo chirurgico (Tabella 2).

Discussione e conclusioni

Dal nostro studio emerge che la concordanza tra diagnosi istologica su biopsia mirata e diagnosi istologica su pezzo chirurgico (ottenuto attraverso escissione con ansa) risulta elevata (67.2%); di converso appare contenuta la discordanza, con una sovrastima del 20.7% ed una sottostima del 12.1%. I nostri dati non si discostano da quelli riportati in letteratura (1-3).

Questi risultati sono probabilmente l'effetto dell'applicazione di un protocollo diagnostico-terapeutico basato sull'esperienza degli operatori dello screening e sulle evidenze scientifiche, che ha lo scopo di garantire uno standard adeguato di assistenza (5). Inoltre, può aver contribuito ai risultati anche il monitoraggio periodico dell'attività, previsto dal programma di accreditamento e di controllo di qualità. Questo permette di individuare le eventuali cause di discordanza che in buona parte rientrano tra quelle modificabili (Tabella 3)(2, 6).

anormale negativi all'approfondimento diagnostico, un rischio del 2-22% di sviluppare CIN di alto grado negli anni successivi e per le biopsie CIN 1 un rischio del 2-55% di trovare lesioni di alto grado sottostanti, range entro il quale si colloca il valore osservato nella nostra casistica (3,15,16,17).

Riguardo alla correlazione tra le biopsie con esito di CIN di alto grado (CIN 2-3) ed il reperto istologico da escissione, esiste un alto livello di concordanza, ma è segnalata una sovrastima pari al 9-28% ed una sottostima di carcinomi pari al 0.9-10% (18).

Tabella 3. - Comuni cause di discordanza tra il referto del Pap test, la colposcopia e l'esito istologico nella diagnosi della patologia cervicale (P. Garutti).

Cause modificabili (legate all'operatore)	Cause non modificabili
<ul style="list-style-type: none"> • Riproducibilità • Inesperienza • Modalità del prelievo citologico e biotipico • Campionamento del pezzo istologico • Non applicazione dei protocolli e classificazioni standardizzate • Assenza di Programmi di Controllo di Qualità 	<ul style="list-style-type: none"> • Riproducibilità • Limiti legati alla lesione <ul style="list-style-type: none"> - Localizzazione critica - Tipo istologico - Diametro - Caratteristiche colposcopiche atipiche - Potenziale di regressione e di progressione

Le azioni di miglioramento che ne potrebbero conseguire mirano a ridurre l'entità dei risultati discordanti e le implicazioni cliniche che ne derivano. Infatti, da un lato, la sovrastima espone al rischio di overtreatment, con conseguenze sia sul percorso dello screening (affollamento degli ambulatori di colposcopia, allungamento delle liste d'attesa) sia sulla paziente (ansia, perdita di ore di lavoro, rischi legati al trattamento chirurgico) (7-13).

Dall'altro, la sottostima della biopsia ha come effetto principale il rischio di non trattare adeguatamente le lesioni più gravi, erroneamente etichettate di basso grado (14).

Nella nostra casistica si è verificata una sottostima da parte della biopsia con esito negativo o CIN 1 che non ha individuato lesioni di alto grado in una percentuale alta di casi (rispettivamente: 22.2% e 16.4%)(Tabella 1), ma relativa ad una casistica necessariamente limitata. Infatti, di norma i protocolli non raccomandano di sottoporre le pazienti con biopsia negativa o CIN 1 ad ulteriori accertamenti perché le prime sono in genere affidate al follow-up e per le altre è descritta un'alta probabilità di regressione spontanea della lesione. Soltanto l'esperienza ed il giudizio del clinico possono indurre, in alcuni casi, a personalizzare l'iter diagnostico e procedere con ulteriori accertamenti. Altre esperienze riportano, per i casi di Pap test

I nostri dati confermano la difficoltà della biopsia nell'identificare i carcinomi microinvasivi, come riportato in letteratura (0-37% dei casi) (19). Solo il trattamento escissionale, in caso di lesioni di alto grado, garantisce la correttezza della diagnosi definitiva, a differenza della terapia distruttiva.

Altre casistiche riportano una migliore capacità della biopsia nell'individuare i carcinomi francamente infiltranti (nel 75-100% dei casi); i casi da noi osservati sono insufficienti per trarre considerazioni (19).

In questo studio la biopsia mirata individua lesioni CIN 2-3 che nel 32.9% dei casi risultano negative o CIN 1 sul pezzo chirurgico. Questo valore di sovrastima, maggiore di quello riportato in letteratura (9-28%), deve imporre una più attenta analisi e la revisione sistematica dei campioni istologici per verificare la riproducibilità.

Non dobbiamo però sottovalutare il fatto che una eventuale sovrastima potrebbe derivare dalle lesioni di piccole dimensioni, che una volta asportate completamente con la biopsia, non possono essere più riscontrate nel pezzo chirurgico; e questa evenienza è tanto più frequente dal momento che un programma di screening permette di scoprire lesioni in fase sempre più precoce grazie all'adesione crescente da parte delle donne e all'utilizzo di test ausiliari che ne aumentano la sensibilità (quali la ricerca del virus

HPV)(20-23).

In definitiva, un iter ben condotto, che rispetti rigorosamente i protocolli e le raccomandazioni internazionali, porta a buoni livelli di assistenza.

Le discordanze riscontrate tra l'esito istologico da biopsia mirata e da escissione più ampia, da un lato

indicano la necessità da parte del clinico di integrare le informazioni per stabilire l'iter diagnostico-terapeutico appropriato, dall'altro sottolineano l'importanza di un monitoraggio continuo per ridurre le implicazioni cliniche di eventuali criticità.

Bibliografia

- Joste N, Wolz M, Pai R. Non correlating Pap test and cervical biopsies: histological predictors of subsequent correlation. *Diagn Cytopathol*, 2005; 32: 310-314.
- Dalla Palma P, Giorgi Rossi P, Collina G, Buccoliero AM, Ghiringhello B, Lestani M, Onnis G, Aldovini D, Golano G, Casadei GP, Aldi M, Gomes V, Giubilato P, Ronco G, and the NTCC Pathology Group. The risk of false-positive histology according to the reason for colposcopy referral in cervical cancer screening. A blind revision of all histologic lesions found in the NTCC trial. *Am J Clin Pathol*, 2008; 129: 75-80.
- Massad L, Halperin C, Bitterman P. Correlation between colposcopically directed biopsy and cervical loop excision. *Gynecol Oncol*, 1997; 64: 180-81.
- Volante R, Giubilato P, Ronco G. Qualità della colposcopia e del trattamento: i dati della survey nazionale sul programma organizzato di screening cervicale. Osservatorio Nazionale Screening, Milano 2007.
- Protocollo diagnostico terapeutico dello screening per la prevenzione del tumore del collo dell'utero della Regione Emilia-Romagna: 3ª Edizione 2008. www.saluter/screeningfemminili.it
- Fadare O, Rodriguez R. Squamous dysplasia of the uterine cervix: tissue sampling-related diagnostic considerations in 600 consecutive biopsies. *Int J Gynecol Pathol*, 2007; 26: 469-474.
- Matthews K, Rocconi R, Case A, Estes J, Straughn J, Huh W. Diagnostic loop electrosurgical excisional procedure for discrepancy: do preoperative factors predict presence of significant cervical intraepithelial neoplasia? *J Low Genit Tract Dis*, 2007; 11: 69-72.
- Berghella V, Pereira L, Garipey A, Simonazzi G. Prior cone biopsy: prediction of preterm birth by cervical ultrasound. *Am J Obstet Gynecol*, 2004; 191: 1393-1397.
- Samson S, Bentley J, Fahey T, McKay D, Gill G. The effect of loop electrosurgical excision procedure on future pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*, 2005; 105: 325-352.
- Paraskevaidis E, Koliopoulos G, Lolis E, Papanikou E, Malamou-Mitsi V, Agnantis N. Delivery outcomes following loop electrosurgical excision procedure for microinvasive (FIGO stage IA1) cervical cancer. *Gynecol Oncol*, 2002; 86: 10-13.
- Welton K, Shafi M. Colposcopy and program management guidelines. *Current Obstet Gynaecol*, 2005; 15: 139-141.
- Wright T, Massad S, Dunton C, Spitzer M, Wilkinson E, Solomon D, for the 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology-sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol*, 2007; 47: 346-355.
- SICPCV. Linee guida per la gestione della paziente con Pap-test anormale. La colposcopia in Italia. Anno XIX - N. 1 - dicembre 2006.
- Petry K, Bohmer G, Iftner T, Davies P, Brummer O, Kulhnl H. Factor associated with an increased risk of prevalent and incident grade III cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer among women with Papanicolaou tests classified as grades I or II cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol*, 2002; 186: 28-34.
- Smith M, Keech S, Perryman K, Soutter P. A long-term study of women with normal colposcopy after referral with low-grade cytological abnormalities. *BJOG*, 2006; 143: 1321-1326.
- Pretorius R, Peterson P, Azizi F, Burchette R. Subsequent risk and presentation of cervical intraepithelial neoplasia (CIN)3 or cancer after a colposcopic diagnosis of CIN 1 or less. *Am J Obstet Gynecol*, 2006; 95: 1260-1265.
- Wright T, Cox T, Massad S, Carlson J, Twiggs L, Wilkinson E for the 2001 ASCCP-sponsored Consensus Workshop. 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol*, 2003; 189: 295-304.
- Carreon J, Sherman M, Guillen D, Solomon D, Herrero R, Jeronimo J, Wacholder S, Rodriguez A, Morales J, Hutchinson M, Burk R, Schiffman M. CIN 2 is much less reproducible and less valid diagnosis than CIN3: results from a histological review of population-based cervical samples. *Int J Gynecol Pathol*, 2007; 26: 441-446.
- Baldauf J, Dreyfus M, Ritter J, Philippe E. An analysis of the factor involved in the diagnostic accuracy of colposcopically directed biopsy. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1997; 76: 468-73.
- Massad L, Jeronimo J, Schiffman M, for the National Institutes of Health/American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (NIH/ASCCP) Research Group. Interobserver agreement in the assessment of components of colposcopic grading. *Obstet Gynecol*, 2008; 111: 1279-1284.
- McCrdie M, Sharples K, Paul C. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with intraepithelial neoplasia: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*, 2008; 9: 425-434.
- Schiffman M, Rodriguez A. Heterogeneity in CIN3 diagnosis. *Lancet Oncol*, 2008; 9: 404-405.
- Jeronimo J, Schiffman M. Colposcopy at a crossroads. *Am J Obstet Gynecol*, 2006; 195: 349-353.