

# Programma regionale di screening per il cervicocarcinoma (attività, risultati e prospettive)

*Torino 18 maggio 2009*

## Il controllo di qualità in istologia

**B. Ghiringhello, S. Privitera**

*S.C. Anatomia patologica*

*A.S.O. OIRM-S. Anna Torino*

# 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

**“The risk of false-positive histology according to the reason for colposcopy referral in cervical cancer screening: a blind revision of all histological lesions found in the NTCC trial”**

*(P. Dalla Palma et Al; Am. J. Clin. Pathol. 2008)*

La displasia di alto grado (CIN2+) è considerata endpoint clinico in molti programmi di screening

La diagnosi istologica è considerata il *gold standard* di qualunque altro test

Tuttavia neanche l'istologia è scevra da errori



# New Technologies for Cervical Cancer (NTCC)

**METODO**

**TRIAL MULTICENTRICO  
CONTROLLATO E RANDOMIZZATO**

**TEST HPV  
(solo HR)  
con o senza  
LBC**

**VS**

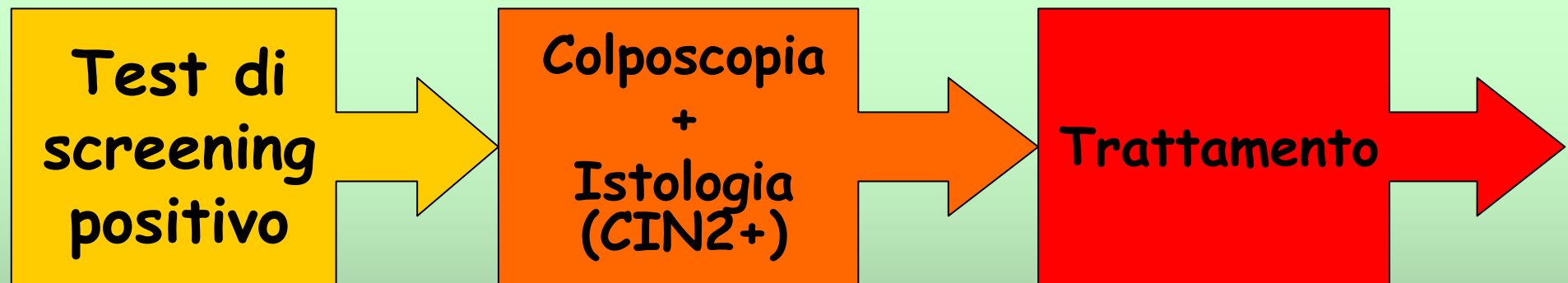
**Citologia  
convenzionale**



# New Technologies for Cervical Cancer (NTCC)

## METODO

Un test di screening con bassa specificità può essere limitato da un alto numero di falsi positivi



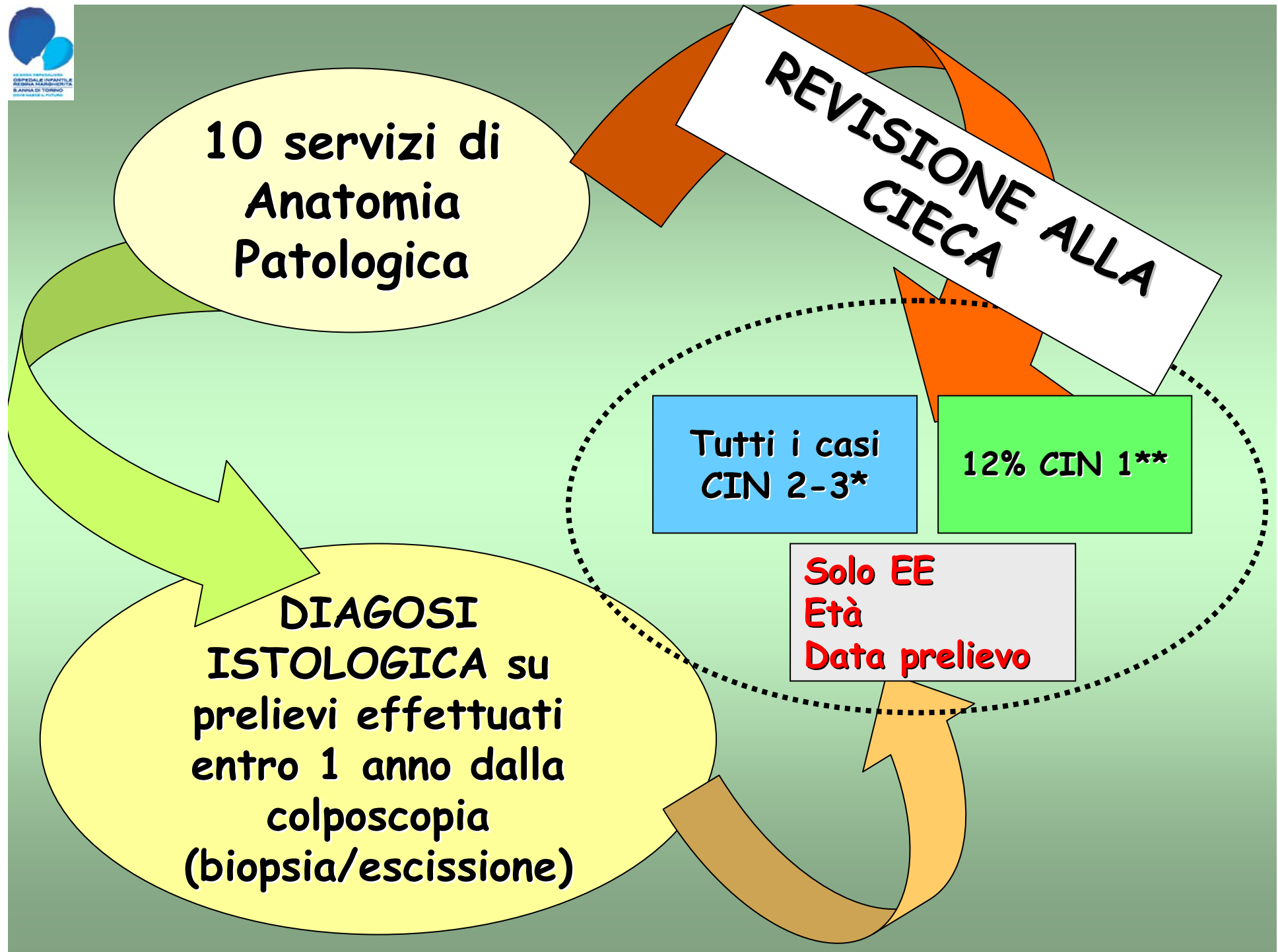
Un falso positivo istologico comporta un trattamento non necessario



# New Technologies for Cervical Cancer (NTCC)

## METODO

- NTCC applicato al programma di screening
- 9 programmi di screening organizzato in 6 regioni italiane
- Reclutate 95.000 donne
- Endpoint: CIN 2+ istologico
- Revisione in cieco dei casi con diagnosi istologica di CIN 1 e CIN 2+





# CENTRI NTCC

- Unità di Patologia, Ospedale di Trento (P. Dalla Palma, D. Aldovini)
- Unità di Patologia, OIRM- S. Anna, Torino (B. Ghiringhello, S. Privitera)
- Unità di Patologia Università di Firenze (G.L. Taddei, A.M. Buccoliero)
- Sezione di Anatomia Patologica "M. Malpighi", Ospedale Bellaria, Università Bologna (G. Collina)
- Unità di Patologia, Ospedale Maggiore, Bologna (G.P. Casadei)
- Unità di Patologia, Presidio Ospedaliero di Faenza, AUSL Ravenna (M. Aldi)
- Unità di Patologia, Presidio Ospedaliero, AUSL Imola (G. Galanti)
- UOC di Anatomia e Istologia Patologica, Ospedale Belcolle, Viterbo (V. Gomez, G. Verrico)
- Unità di Patologia, Università Verona (M. Lestani)
- Unità di Patologia, Università Padova (E. Insacco)

# 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.

# Metodologia Usata

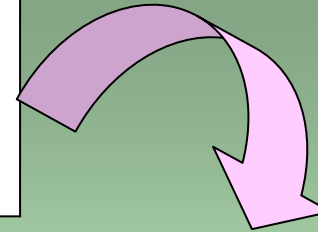
- Il responsabile del Centro di Provenienza per ogni esame istologico ( biopsia, currettaggio, cono, pezzo operatorio) sceglie il preparato più rappresentativo in E.E.
- Ciascun caso viene rivisto da due altri Patologi a rotazione degli altri centri e per ogni caso viene scelta la diagnosi peggiore.

**1176 casi**

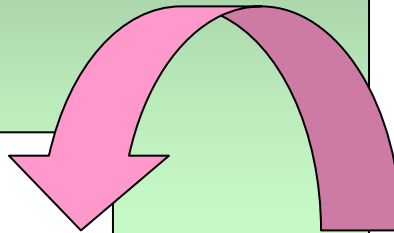
**812 CIN 1**

**364 CIN 2+**

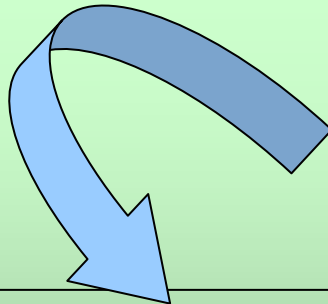
**10 patologi  
(1 per centro)**



**REVISIONE  
ALLA CIECA**



**2 patologi (a caso)  
escludendo il patologo  
del centro che ha  
espresso la prima  
diagnosi**



**DIAGNOSI UNICA  
(lesione più grave)**

**Categorie diagnostiche**

- NEGATIVO/FLOGOSI**
- CIN 1 (inclusi condiloma e HPV)**
- CIN 2**
- CIN 3**
- CARCINOMA (squamoso/ADK)**

**CIN 2-3**  
12% CIN 1

**DIAGNOSI DEI  
REVISORI**

confronto

**DIAGNOSI  
ORIGINALE**

- 1- ACCORDO TOTALE (3 diagnosi uguali)
- 2- DIAGNOSI DIVERSE, ma tutte CIN1-
- 3- DIAGNOSI DIVERSE, ma tutte CIN 2+
- 4- UNA DIAGNOSI CIN 2+ E L'ALTRA CIN 1  
e viceversa (discordanza maggiore)
- 5- ALMENO UNA DIAGNOSI DI CARCINOMA

**Gruppi 2 e 3  
irrilevanti  
per l'analisi**

**Gruppi 4 e 5**

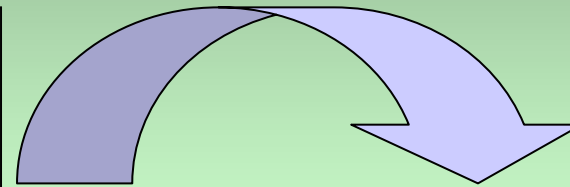
**REVISIONE  
COLLEGIALE  
(microscopio multiplo)**

**DIAGNOSI DI  
CONCORDANZA**

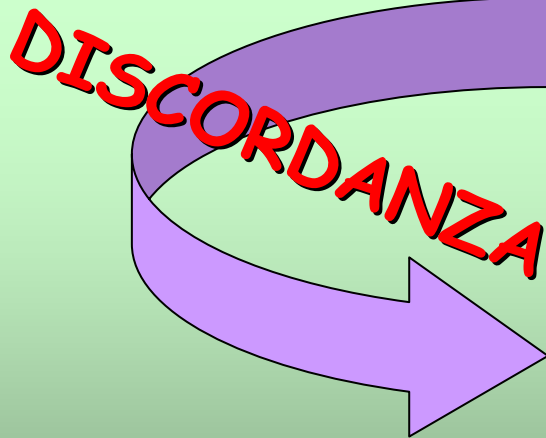
**DIAGNOSI DI  
MAGGIORANZA**

**88% CIN 1 \*\***  
**CIN 2-3**

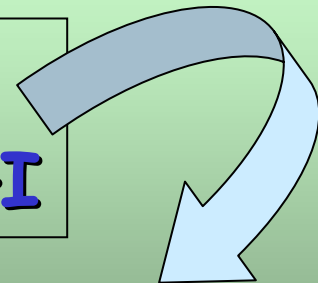
**REVISIONE DA  
PARTE Di 1 di 3  
patologi esperti**



**CONCORDANZA**



**DISCUSSIONE  
DEI 3 PATOLOGI**



**CONSENSO**

# 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 si sceglie 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.



## 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)
<b>Tutti</b>	<b>0,69</b>	<b>(0,64-0,73)</b>

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

## K= Neg/CIN1 vs CIN2+

	B	C	D	E	F	G	H	I
A	0,63 (0,36-0,90) N=32	0,72 (0,46-0,97) N=29	0,37 (0,02-0,71) N=30	0,67 (0,37-0,97) N=27	0,77 (0,53-1,01) N=30	0,68 (0,41-0,95) N=25	0,29 (-0,23-0,81) N=11	0,76 (0,55-0,98) N=37
B		0,73 (0,50-0,95) N=39	0,77 (0,56-0,98) N=36	0,41 (0,06-0,75) N=27	0,60 (0,34-0,87) N=37	0,66 (0,40-0,93) N=30	0,60 (0,14-0,05) N=10	0,74 (0,50-0,98) N=31
C			0,69 (0,48-0,91) N=39	0,61 (0,30-0,92) N=27	0,80 (0,58-1,01) N=30	0,59 (0,32-0,86) N=39	1(1-1) N=15	0,55 (0,28-0,82) N=37
D				0,73 (0,49-0,97) N=32	0,75 (0,49-1,01) N=30	0,20 (-0,22-0,62) N=20	0,25 (-0,08-0,58) N=12	0,65 (0,37-0,94) N=23
E					0,59 (0,34-0,85) N=34	0,71 (0,50-0,92) N=43	0,71 (0,35-1,08) N=14	0,85 (0,65-1,05) N=28
F						0,74 (0,52-0,95) N=38	0,74 (0,26-1,21) N=10	0,78 (0,55-1,01) N=27
G							0,46 (-0,07-0,99) N=7	0,71 (0,49-0,94) N=37
H								0,88 (0,64-1,11) N=16
I								

## Test di McNemar

	B	C	D	E	F	G	H	I
A	0,10	0,32	0,74	1,00	0,08	0,0455	0,32	0,32
B		0,65	0,32	1,00	0,71	0,65	0,16	0,32
C			0,0143	0,65	0,56	0,26	1,0	0,48
D				0,32	0,56	0,48	0,0253	0,045
E					0,058	0,10	1,00	1,00
F						0,65	0,32	0,083
G							0,16	0,023
H								0,32

## 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)
<b>Tutti</b>	<b>0,57</b>	<b>(0,51-0,63)</b>

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

## K=>CIN3 vs <CIN3

	B	C	D	E	F	G	H	I
A	0,25 (-0,15-0,64) N=32	0,52 (0,12-0,92) N=29	0,26 (-0,24-0,77) N=30	0,44 (0,02-0,86) N=27	0,71 (0,33-1,09) N=30	0,52 (0,07-0,96) N=25	0,62 (0,18-1,06) N=11	0,77 (0,47-1,07) N=37
B		0,68 (0,35-1,01) N=39	0,62 (0,32-0,91) N=36	0,34 (-0,12-0,79) N=27	0,38 (-0,05-0,80) N=37	0,63 (0,30-0,95) N=30	0,41 (-0,18-1,00) N=10	0,47 (0,11-0,83) N=31
C			0,33 (-0,01-0,67) N=39	0,60 (0,19-1,00) N=27	0,71 (0,33-1,09) N=30	0,44 (-0,01-0,90) N=39	0,61 (0,24-0,97) N=15	0,54 (0,15-0,93) N=37
D				0,76 (0,45-1,08) N=32	0,84 (0,53-1,14) N=30	0,48 (-0,01-0,98) N=20	0,25 (-0,08-0,58) N=12	0,23 (-0,30-0,77) N=23
E					0,65 (0,34-0,95) N=34	0,69 (0,42-0,97) N=43	0,51 (0,04-0,99) N=14	0,62 (0,28-0,96) N=28
F						0,42 (0,08-0,75) N=38	0,60 (0,14-1,05) N=10	0,81 (0,55-1,06) N=27
G							0,69 (0,17-1,22) N=7	0,37 (-0,07-0,81) N=37
H								0,46 (0,07-0,84) N=16
I								

## 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	0,045	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	0,058
H								0,083
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

## ANALISI STATISTICA

## DISCUSSIONE

L'ISTOLOGIA è considerato ENDPOINT clinico di qualunque nuova tecnologia, tuttavia ha scarsa correlazione per:

- inaccuratezza della biopsia (biopsia effettuata fuori della sede della lesione)
- scarsa riproducibilità diagnostica tra patologi

- Sieglar (1956): 50% delle diagnosi di CIN di alto grado errate
- Robertson (1989):  $K = 0.46$  per H-SIL vs H-SIL
- Stoler (2001):  $K = 0.69$
- Park (1999) e Parker (2002)  $K = 0.8$





ELSEVIER

Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

SCIENCE @ DIRECT®

Gynecologic Oncology 99 (2005) S38 – S52

Gynecologic  
Oncology

[www.elsevier.com/locate/ygyno](http://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<sup>a</sup>, Jasenka P. Maticic<sup>b</sup>, Dirk Van Niekirk<sup>b</sup>,  
Christopher P. Crum<sup>c</sup>, Gregg A. Staerke<sup>a</sup>, Jose-Miguel Yamal<sup>d</sup>,  
Martial H. Guillaud<sup>e</sup>, Dennis D. Cox<sup>f</sup>, Edward Neely Atkinson<sup>d</sup>,  
Karen Adler-Storthz<sup>g</sup>, Neal M. Poulin<sup>e</sup>, Calum A. MacAulay<sup>e</sup>, Michele Follen<sup>h,i,\*</sup>

Table 1

Kappa measurements and study designs interrater and intrarater kappa statistics from previous investigators<sup>a</sup>

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] <sup>b</sup>	1967	7	118	Invasion	5	0.13–0.63		0.29–0.75					
Cocker et al. [7] <sup>b</sup>	1968	3	28	Dysplasia	6	0.17–0.22		0.26–0.3		0.62		0.82	
Ringsted et al. [8] <sup>b</sup>	1978	13	1001	Dysplasia	5	0.65		0.81		0.67		0.82	
Bellina et al. [9] <sup>b</sup>	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			
					4	0.34							
Ismail et al. [10]	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						

<sup>a</sup> If any reviewer or reader knows of other work in the cervix, please send to the corresponding author.<sup>b</sup> Literature search and review of references. These kappa statistics were calculated by our group because the authors presented data sufficient for these analyses.

# 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		
	CIN 1 or Better	CIN 2 or Worse	Total
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

- 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

- 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).



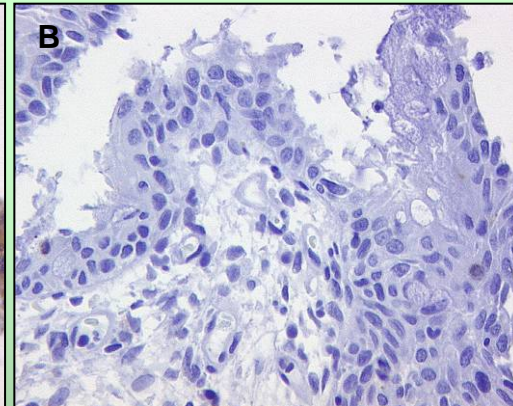
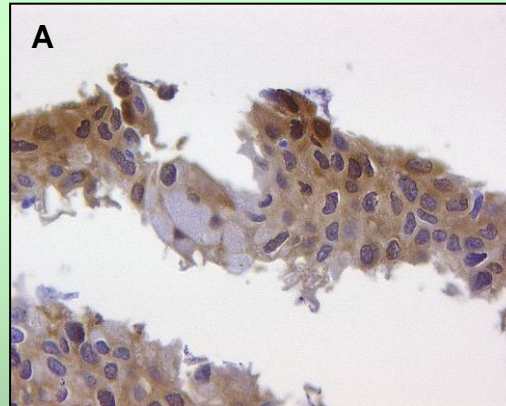
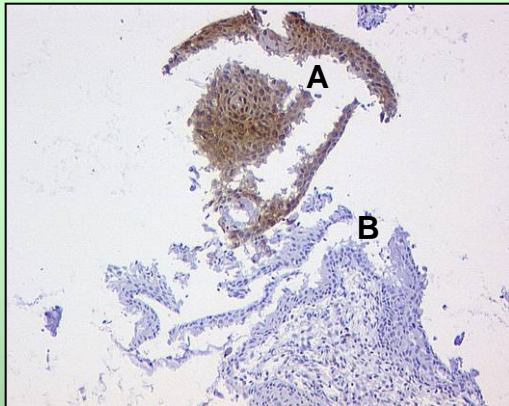
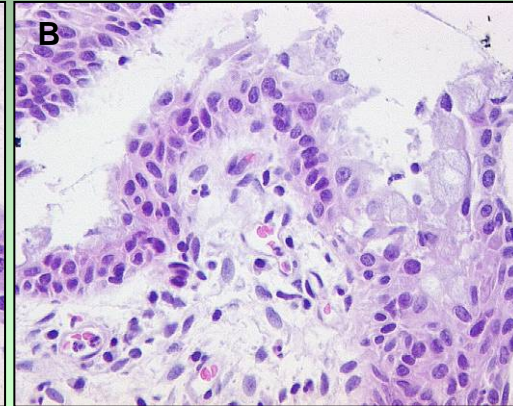
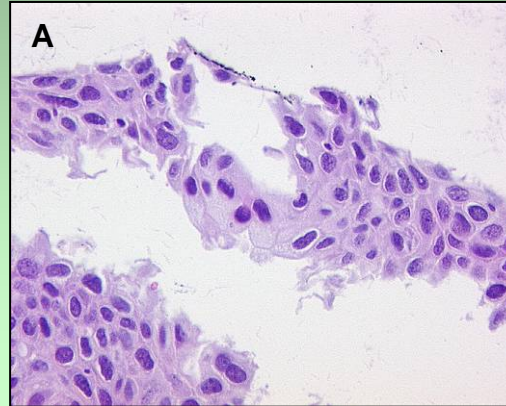
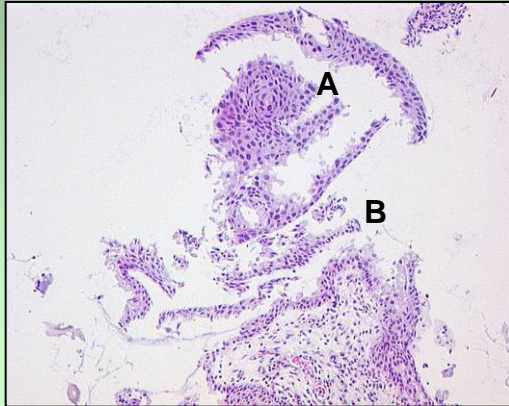
# Cos'è il CIN2?

- 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?



# Atypical Immature Metaplasia

⇒ CINtec p16 positiv



Original objective magnification 40x

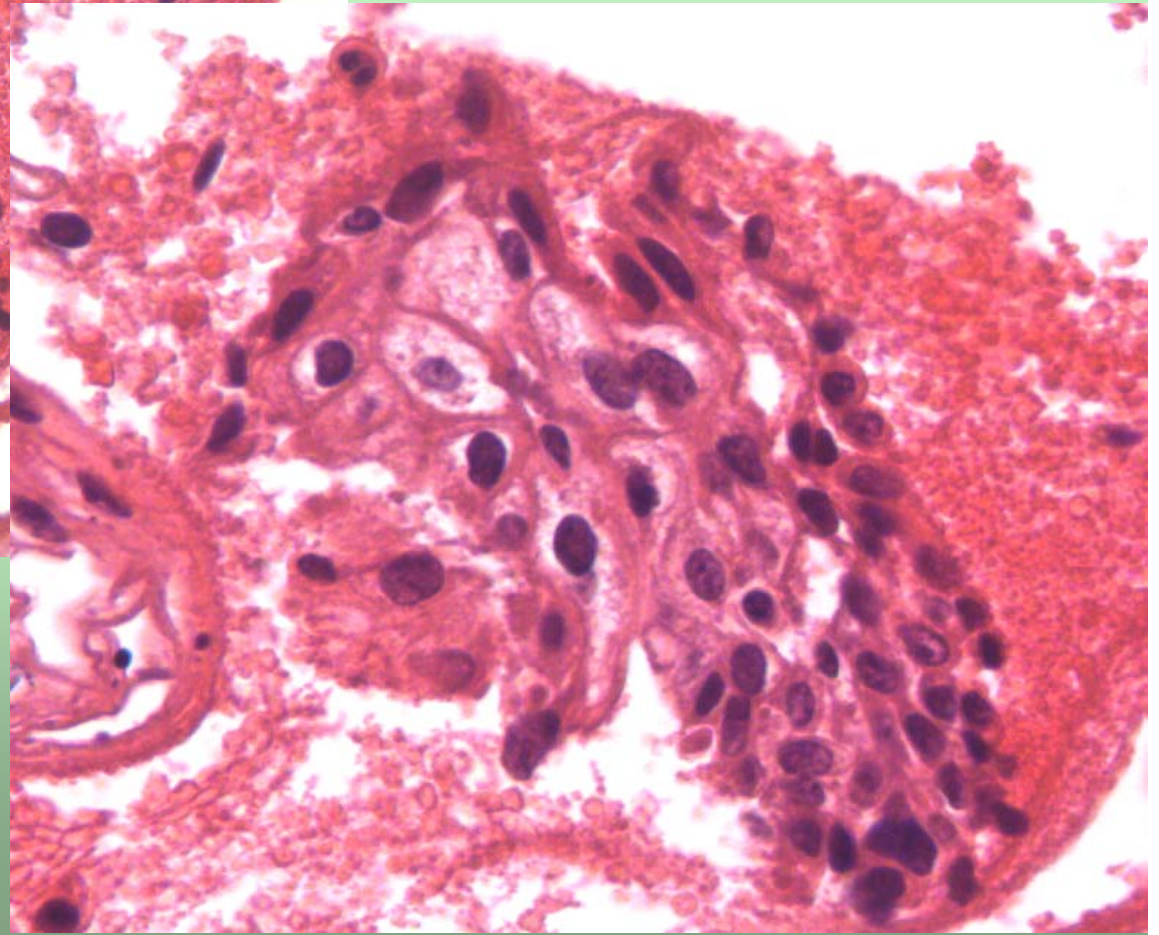
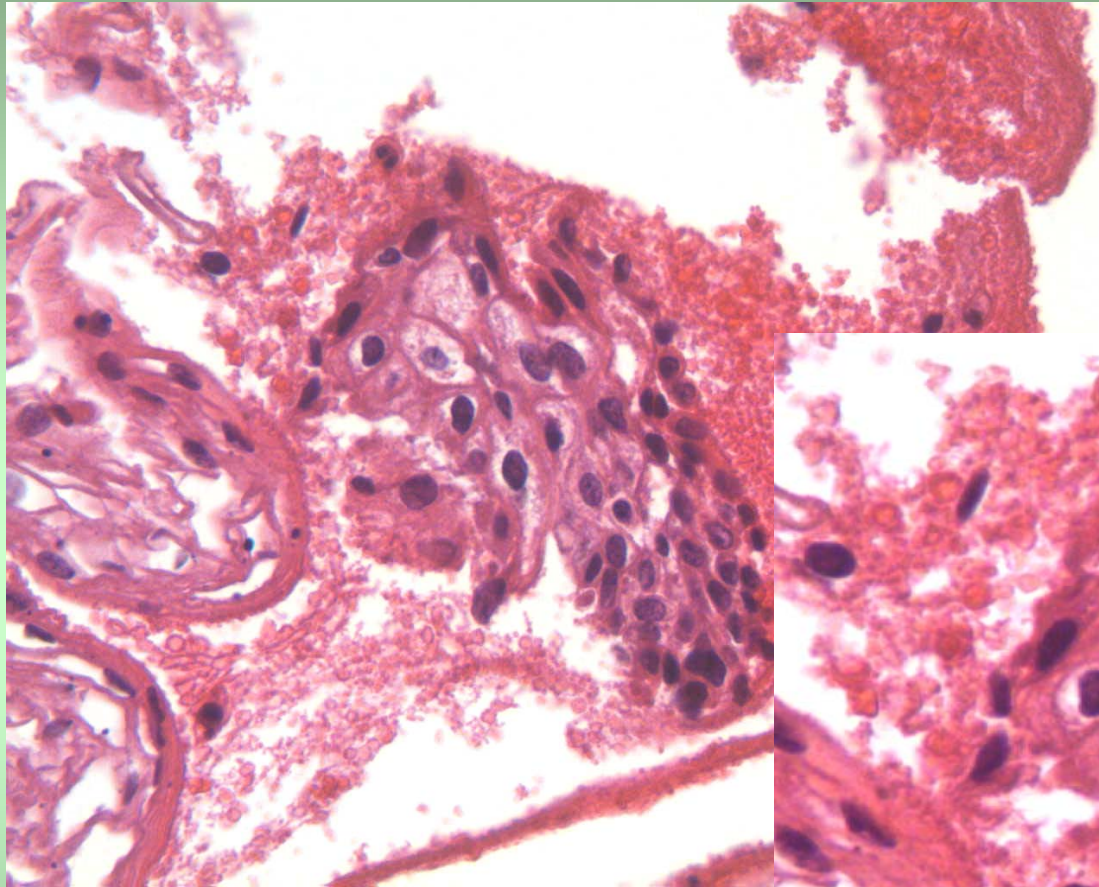
*CINtec<sup>®</sup> positive ("diffuse" staining pattern)*

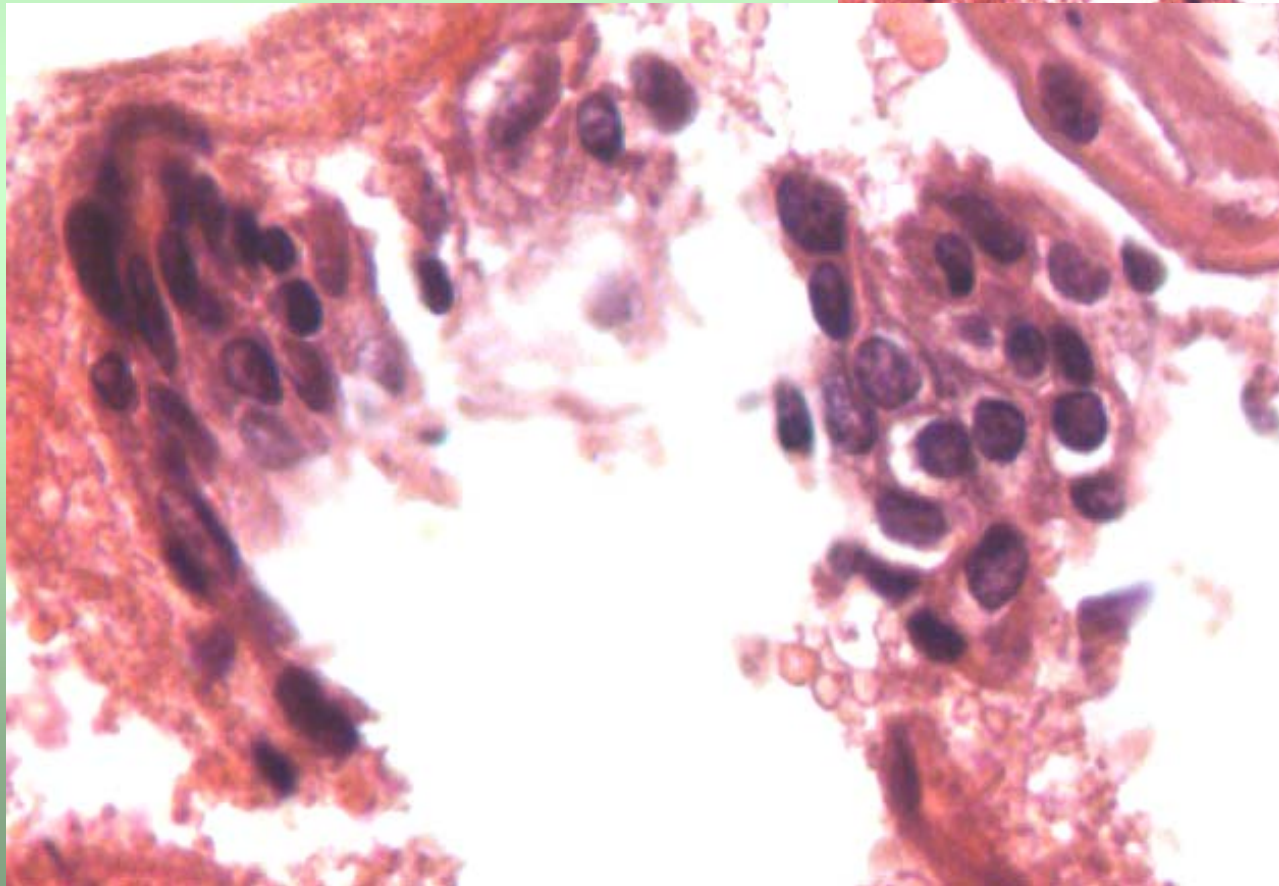
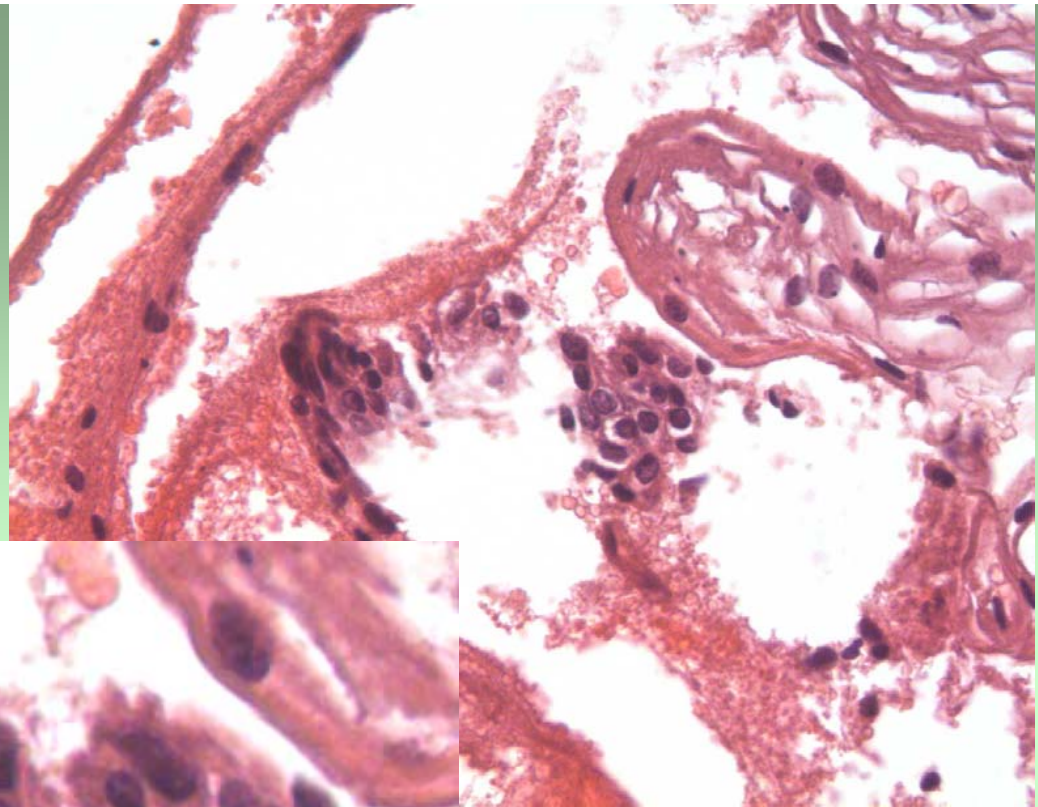
\*Parts of the squamous metaplastic epithelium show p16-positivity. In these parts (A) basal and parabasal cell layers show a continuous staining reaction. In this region the cells show irregular, slightly enlarged and somewhat hyperchromatic nuclei in comparison to the regions where there is no p16 staining (B). This case is regarded as CINtec<sup>®</sup> positive because of the "diffuse" staining reaction.



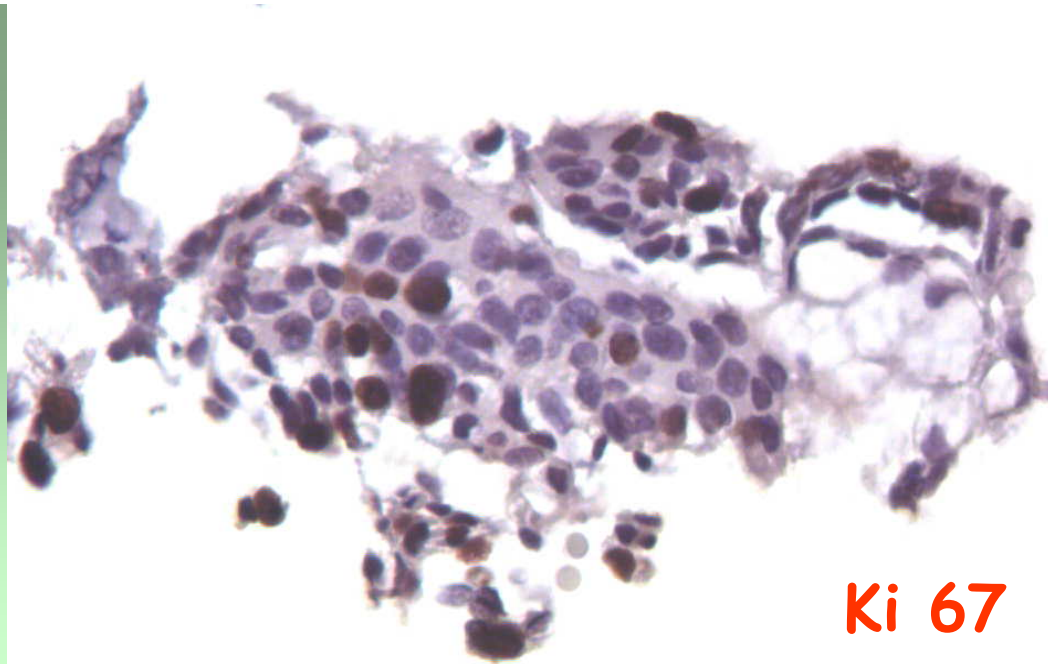


ASSTO REGIONALE  
OSPITALI E UNIVERSITÀ  
MEDICA DI TORINO  
DIRETTORE GENERALE  
G.G. aa 54

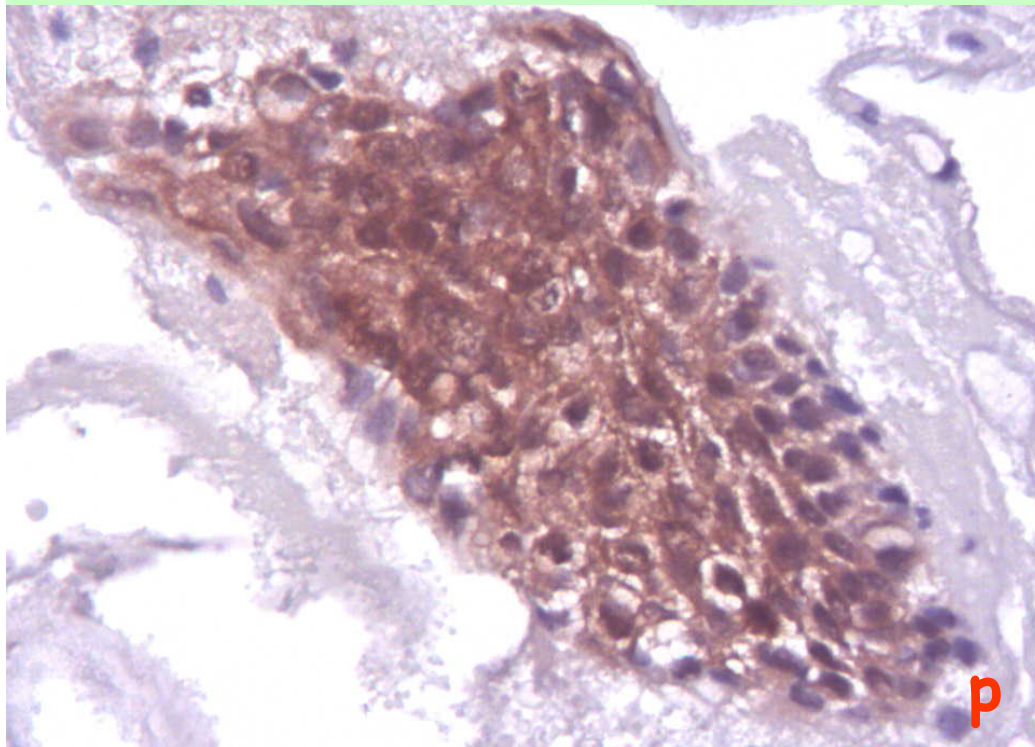




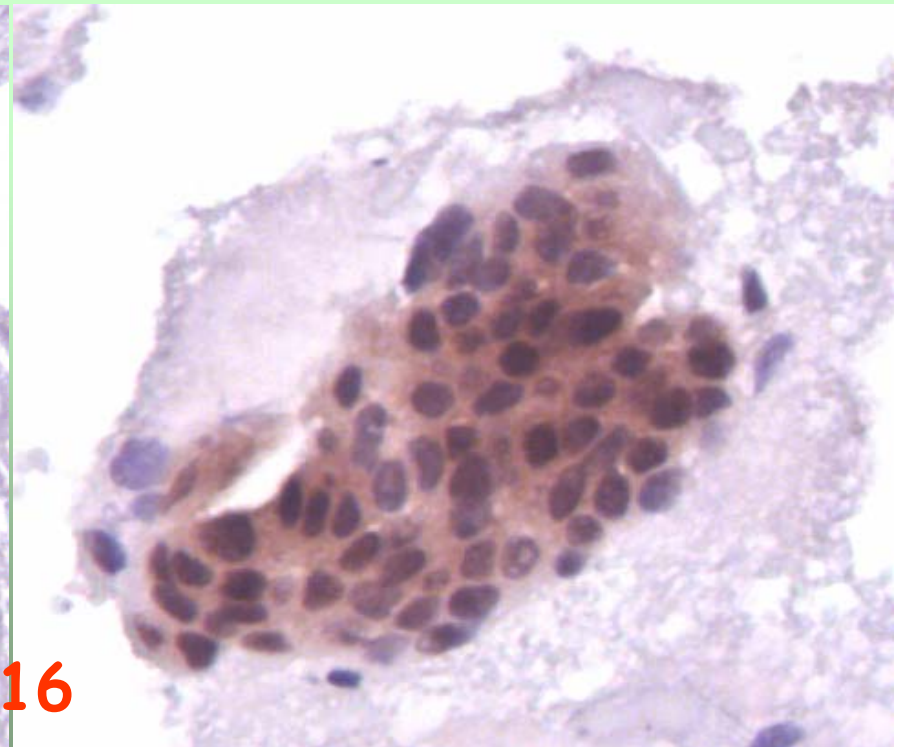




Ki 67



p 16



DTC nel 1980

PRECEDENTI: Displasia NAS (altra sede)

COLPOSCOPIA: epitelio bianco, distrofia

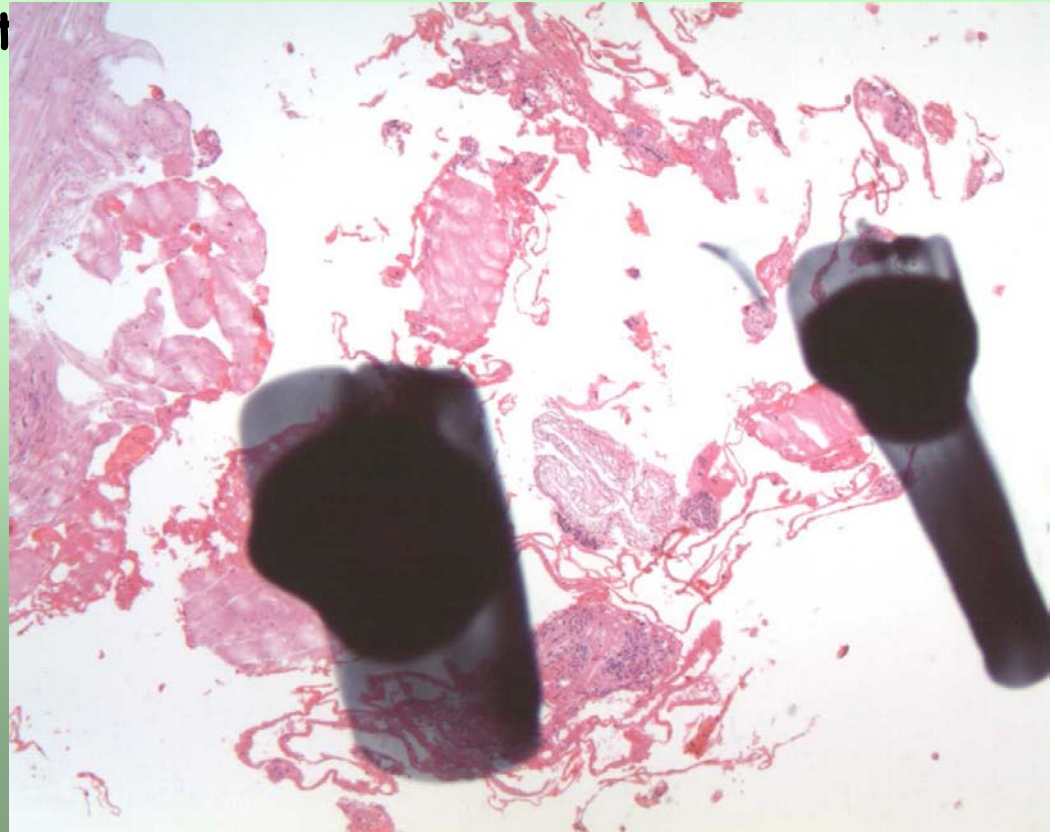
LINEA SQUAMO-COLONNARE: parzialmente visibile

GRADING COLPOSCOPICO: 1/X

Citologia: ASC-US

BM su epitelio bianco: **paracherat**

**Curettage endocervicale:** muco, emazie, minuti lembi superficiali di epitelio pavimentoso, gruppi di cellule pavimentose con atipia nucleare compatibile con lesione displastica, minuti lembi di epitelio cilindrico endocervicale.



*International Journal of Gynecological Pathology*  
26:441–446, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore  
© 2007 International Society of Gynecological Pathologists

## 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,<sup>1</sup> Mark H. Stoler, MD,<sup>2</sup> Diane Solomon, MD,<sup>3</sup>  
and Mark Schiffman, MD, MPH,<sup>1</sup> 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.

## ANALISI STATISTICA

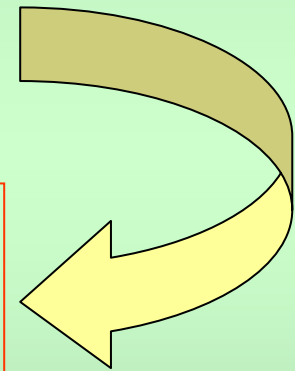
## DISCUSSIONE

### CONSEGUENZA DELLA REVISIONE

1% di CIN 1 istologico è diventato CIN 2+

**IMPATTO MINIMO** in quanto la paziente  
è comunque sottoposta a follow up

20% di CIN 2+ istologico è diventato CIN 1



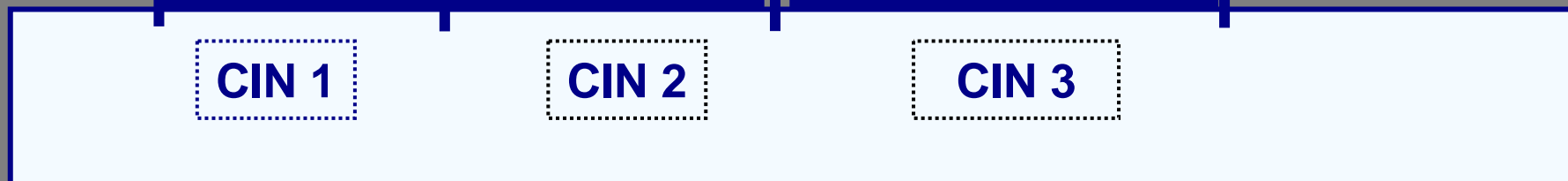
- Il tipo di tessuto
- La tipologia di lesione non neoplastica/displastica
- La presenza di lesione displastica, specificando se pavimentosa e/o ghiandolare
- Il grado della lesione (sempre la diagnosi peggiore!)
- La presenza di neoplasia invasiva, specificando se pavimentosa e/o ghiandolare, e specificando il grado di differenziazione
- La profondità d'invasione (è possibile specificare se si tratta di una franca invasione!)
- La presenza di embolizzazione vasculo-linfatica
- L'attività mitotica
- La reazione stromale

Quando la frammentazione o gli artefatti termici o traumatici sono di entità tale da limitare il giudizio diagnostico vanno riportati nel referto istologico. Nella stesura del referto il patologo deve sempre correlare il quadro istologico con quello clinico-colposcopico e citologico e deve sempre riportare anche quelle lesioni non neoplastiche/displastiche che giustifichino una alterazione citologica (metaplasia, paracheratosi, flogosi, ecc). Nel referto istologico si deve anche evincere se la lesione non è diagnosticabile per gli artefatti tissutali o se è assente anche in presenza di prelievi tecnicamente ineccepibili.

La diagnosi istologica va formulata secondo le classificazioni CIN e WHO.

# Cervical intraepithelial neoplasia - Grading -

## Bethesda



## Histology

- 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)

Il referto istologico, nella maggior parte dei casi di tipo descrittivo, deve riportare:

- La presenza di epitelio pavimentoso, di epitelio ghiandolare endocervicale e/o endometriale
- Il tipo di materiale che rappresenta il fondo, compresa la componente flogistica
- La lesione displastica/neoplastica, pavimentosa e/o ghiandolare
- L'eventuale invasione

Vanno evitati giudizi di inadeguatezza se non quando il materiale è talmente scarso e privo di elementi epiteliali da non consentire neanche una diagnosi microscopica.

Sul curettage, ancor più ragionevolmente che sui prelievi biotici, è permessa una diagnosi di lesione displastica non graduabile, proprio per la tipologia di prelievo.

## 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.

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.

In tutti i casi deve essere prevedibile la correzione della diagnosi, magari accompagnata da un commento relativo al controllo di qualità, nonché la verbalizzazione degli audit e la diffusione ai partecipanti.



## CONCLUSIONI

IN UN PROGRAMMA DI SCREENING IL BASSO VPP  
DELLE CATEGORIE DIAGNOSTICHE INVIATE ALLA  
COLPOSCOPIA HA DELLE CONSEGUENZE

