

Come gestire correttamente i prelievi di tessuto da inviare al patologo

■ Possibili cause di errori interpretativi nella valutazione diagnostica istologica sono:

- 1) l'invio del materiale al patologo da parte del clinico senza un corretto orientamento e trattamento del prelievo
- 2) la mancata trasmissione delle notizie cliniche e anamnestiche.

Una corretta diagnosi istologica scaturisce obbligatoriamente da una stretta interazione tra il clinico e il patologo. È di fondamentale importanza che entrambi gli specialisti parlino un linguaggio comune, attenendosi a procedure condivise e standardizzate.

■ Possible causes of interpretative mistakes in the histologic examination are:

- 1) inadequate treatment of tissue specimens obtained from endoscopy, the integrity and conservation of which is necessary for a correct histologic evaluation
- 2) absence of clinical and anamnestic information.

A correct histologic diagnosis depends on the existence of a multidisciplinary working team. It is fundamental that clinicians and pathologists speak a common language, following shared and standardized procedures.

■ Parole chiave: endoscopia, istologia, prelievo, procedure, invio, standardizzazione

■ Key words: *endoscopy, histology, specimen, procedures, sending, standardization*

■ Luca Saragoni
■ Luigi Serra
■ Emiliano De Vergori

■ U.O. Anatomia Patologica
Ospedale G.B. Morgagni-
L. Pierantoni di Forlì
■ U.O. Gastroenterologia
ed Endoscopia Digestiva
Ospedale G.B. Morgagni-
L. Pierantoni di Forlì

Introduzione

Le procedure di invio dei prelievi di tessuto al patologo sono operatore-dipendenti. La preparazione e il trattamento del materiale prelevato endoscopicamente prima del suo invio al laboratorio di Anatomia Patologica, quando eseguiti frettolosamente e in maniera non corretta, possono essere causa di errori interpretativi nella valutazione diagnostica istologica. È pertanto assolutamente importante codificare, condividere e standardizzare tali procedure. Le modalità di invio non possono prescindere da una corretta e completa compilazione del modulo di richiesta di esame istologico, dalla presenza del referto endoscopico, che deve sempre essere allegato al suddetto modulo e dall'osservanza delle istruzioni operative di minima relative all'idoneo quantitativo di formalina con cui vanno riempiti i contenitori/bocchetti e alla corretta chiusura degli stessi. Premesso ciò, la qualità della diagnosi istologica è strettamente dipendente dalla gestione del prelievo da parte del clinico.

Il prelievo

Come ben noto, esistono varie tipologie di prelievo (biopsia da sede unica, da sedi multiple, polipectomia endoscopica, mucosectomia "en bloc" o "piece meal", ecc.).



È fondamentale che il clinico indichi sempre sul modulo di richiesta il tipo di prelievo effettuato.

In particolare, i prelievi di tessuto andrebbero sempre orientati col versante mucoso verso l'alto. L'orientamento può essere ottenuto fissando il tessuto su apposito cartoncino o supporto idoneo, in modo da evitare ai frammenti di muoversi liberamente all'interno del contenitore durante il trasporto.

In ultima analisi, tuttavia, l'orientamento dei prelievi può essere fatto dal patologo stesso al momento della inclusione nell'apposita cassetta.

È inoltre importante evitare bruciature o eccessivi trattamenti del tessuto, che renderebbero problematica la valutazione diagnostica istologica. Questo è soprattutto il caso delle polipectomie, dove spesso il margine profondo di resezione endoscopica risulta danneggiato dalla tecnica di prelievo, presentando focolai di necrosi coagulativa. La necrosi coagulativa rende difficoltosa la valutazione diagnostica istologica, soprattutto in riferimento ad una eventuale infiltrazione neoplastica del margine profondo (1-6).

Per quel che concerne le dimensioni dei prelievi, nonostante alcuni dati di letteratura non evidenzino particolari problematiche relative alla dimensione delle pinze utilizzate (7), nella nostra attività routinaria abbiamo riscontrato differenze sostanziali in termini di quantità di tessuto asportato tra macro e micropinze (figure 1 e 2).

Come ben noto il patologo preferisce una quantità di tessuto il più possibile abbondante e rappresentativa della lesione, come solitamente si ottiene con l'utilizzo di macropinza. È tuttavia dimostrato che le pinze disponibili sul mercato sono sostanzialmente equivalenti come performance. La scelta viene piuttosto dettata dal costo e dalla facilità di utilizzo (7-9).

Polipectomie e mucosectomie

Nel caso di polipectomia è assolutamente fondamentale che il clinico eviti tagli o manipolazioni. Il polipo, sia che sia frammentato, sia che, a maggior ragione, sia inviato in un unico pezzo, deve essere sezionato solo dal patologo. Inoltre, il margine di resezione deve essere valutabile istologicamente e, quindi, non troppo degenerato per effetto artefattuale da tecnica di prelievo (figure 3 e 4). Gli stessi accorgimenti vanno

fig. 1: prelievo con micropinza

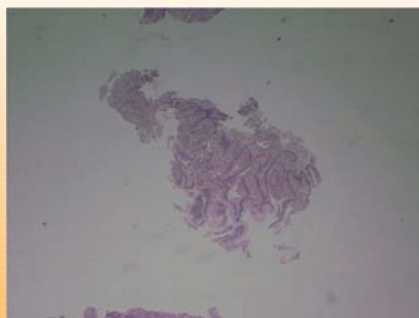


fig. 2: prelievo con macropinza

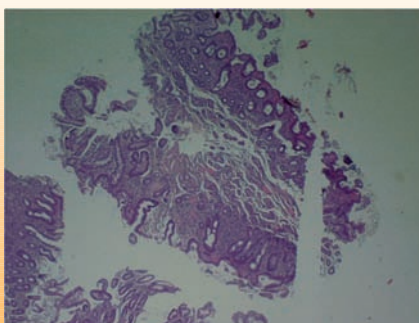


fig. 3: degenerazione accettabile, di grado intermedio

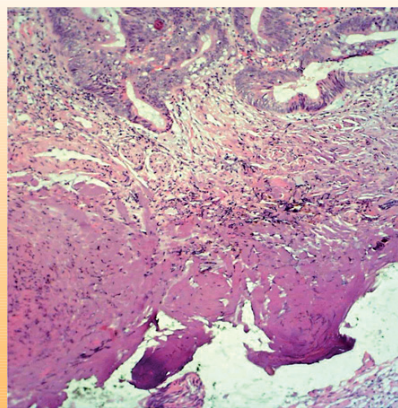
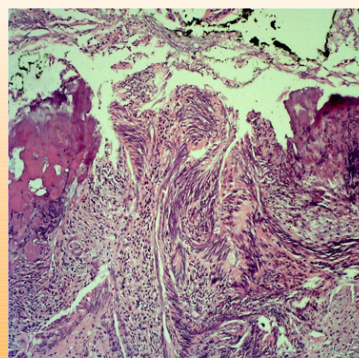


fig. 4: degenerazione eccessiva, di grado severo



adottati per le asportazioni delle lesioni con tecnica di mucosectomia, dove la valutazione dei margini riveste un ruolo strategico ai fini della radicalità dell'intervento. In particolare, il prelievo ottenuto con mucosectomia "en bloc" andrebbe fissato con degli spilli su una tavoletta di sughero e orientato col versante mucoso verso l'alto. Può essere indicato ed importante contrassegnare il margine più vicino alla lesione quando l'endoscopista non si sente sicuro della radicalità della resezione.

Il problema della biopsia endoscopica per lesioni piatte adenomatose prima della loro resezione endoscopica con tecnica di mucosectomia

È tuttora oggetto di dibattito e controversie l'indicazione alla biopsia nel caso di lesioni piatte del colon. L'introduzione delle nuove tecnologie in endoscopia (cromoendoscopia e magnificazione) ha notevolmente facilitato la fase diagnostica in mani esperte (10,11). Ciò ha consentito di evidenziare lesioni sempre più fini, spesso provviste di "pit pattern" endoscopici di tipo misto (11,12). Ciò significa, in pratica, trovare lesioni che possono mostrare aree riferibili a vari gradi di di-

splesia commiste a focolai di cancerizzazione. È assolutamente importante il corretto inquadramento diagnostico di tali aspetti endoscopici, onde evitare l'esecuzione di biopsie in corrispondenza delle aree di minore gravità. In questo caso, infatti, il patologo non può che fornire al clinico una diagnosi istologica fuorviante e addirittura pericolosa al fine di un corretto inquadramento e trattamento della lesione (figure 5 e 6).

Altro problema non trascurabile è la assenza di "LIFTING SIGN" dopo biopsia, che rende difficoltosa o addirittura impossibile la asportazione della lesione per via endoscopica con tecnica di mucosectomia "en bloc" (13,14). Pertanto le biopsie andrebbero sempre evitate nei casi in cui la lesione risulti interamente asportabile con tecnica di mucosectomia, la quale, va ricordato, ha comunque come primaria finalità un intento diagnostico e, solo come eventuale successiva ricaduta un esito terapeutico. Entrambi gli steps sono responsabilità del patologo, il quale deve pertanto fornire al clinico tutti gli elementi utili. In particolare, il patologo deve valutare i seguenti parametri:

- tipologia della lesione (benigna, displasia, maligna)
- grado di displasia/carcinoma
- profondità di invasione in caso di carcinoma
- presenza di invasione vascolare
- stato dei margini (misurazione della distanza tra neoplasia e margine più vicino).

fig. 5: lesione piatta del colon con "pit pattern" di tipo misto (endoscopia)

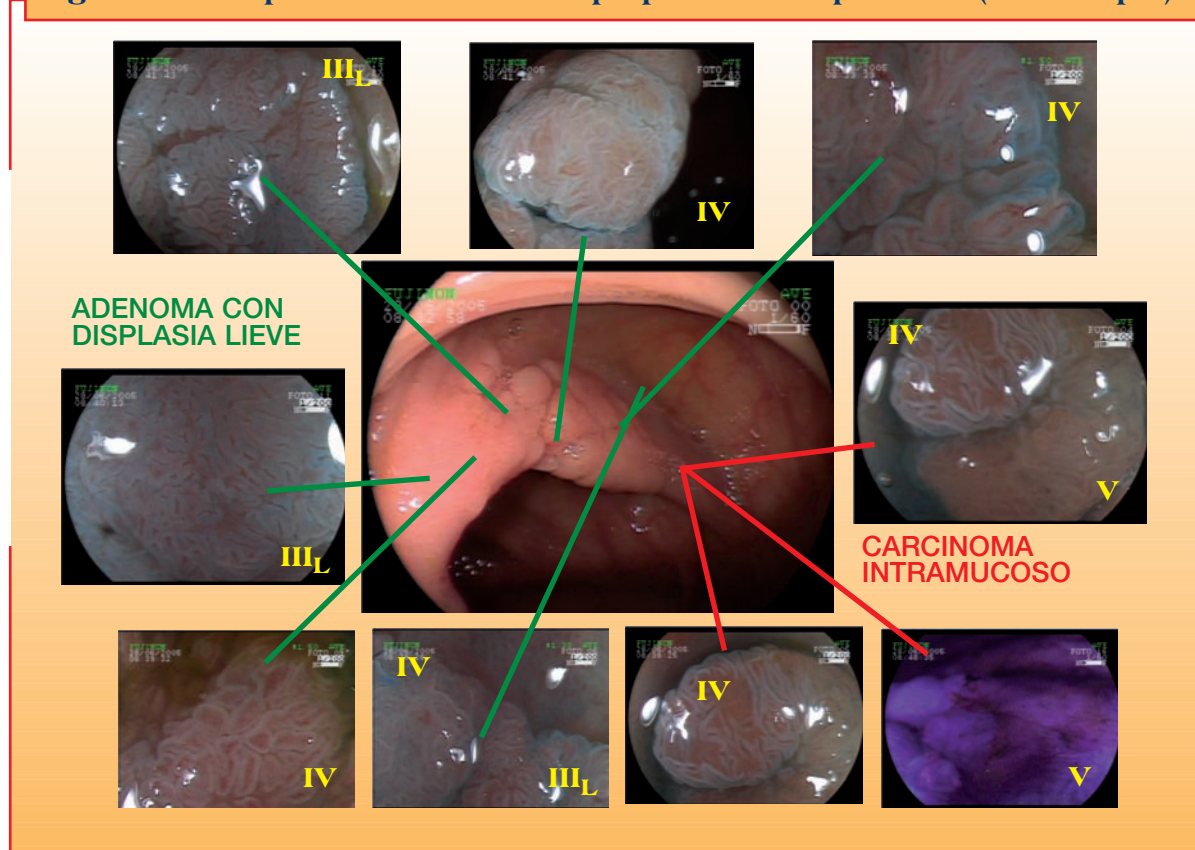
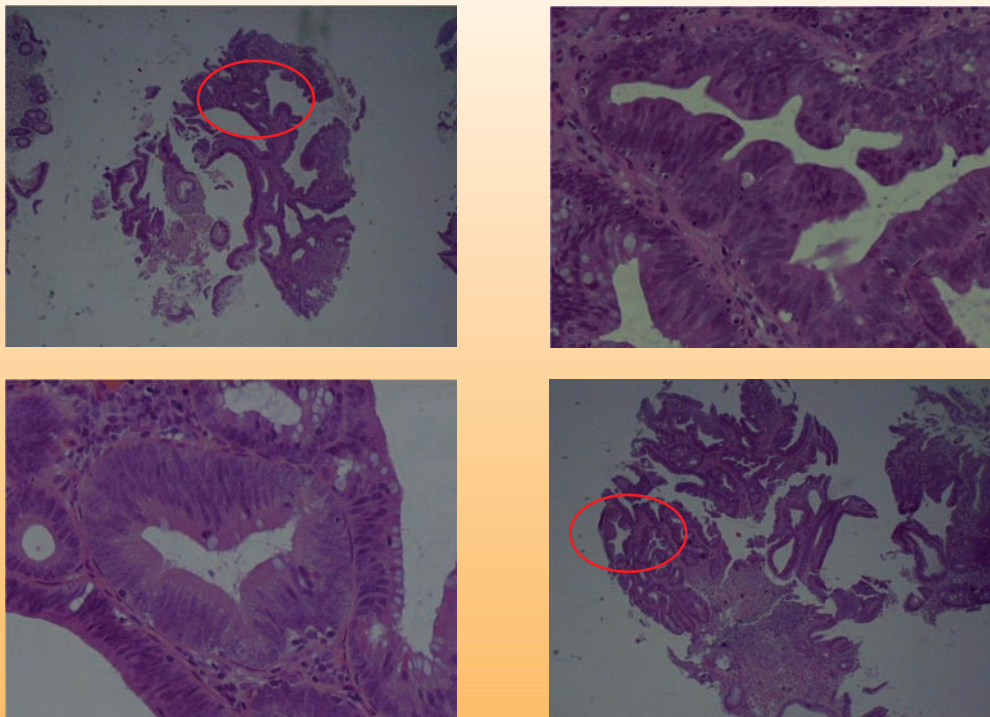


fig. 6: lesione piatta del colon con “pit pattern” di tipo misto (istologia): a sinistra area di displasia moderata a piccolo (in alto) e forte ingrandimento; a destra area di carcinoma intra-epiteliale a piccolo (in basso) e forte ingrandimento



La displasia nelle IBD

A differenza di quanto accade nel pathway polipo adenomatoso-carcinoma, la displasia nelle IBD è spesso riscontrata in aree di mucosa piatta, difficilmente visualizzabili e riconoscibili anche ad una attenta ed esperta osservazione endoscopica (15). Per questo motivo diventa strategico un corretto utilizzo della biopsia, atto alla ricerca delle modificazioni istologiche diagnostiche. È stato dimostrato che un numero pari a 33 prelievi biotipici consente il reperimento di aree displasiche con una probabilità del 90% (16). La maggior parte delle linee guida raccomanda l'esecuzione di biopsie dai quattro quadranti ogni 10 cm. in corso di colonscopia, in modo da ottenere almeno 30-40 prelievi biotipici. È assolutamente indicato che i prelievi biotipici vengano posti in contenitori separati e divisi per sede. Come anche debbono essere inviate in contenitori separati con identificazione topografiche biopsie su “DALM” o “ALM”. Il patologo può così includere separatamente i campioni istologici, secondo le diverse topografie indicate dall'endoscopista ed esplicitate, sia sul modulo di richiesta di esame istologico, che sui singoli contenitori. La diagnosi istolo-

gica deve sempre necessariamente essere riconducibile alla sede del prelievo. Ciò consente di poter riesaminare eventuali aree di particolare interesse, per le quali sia indicata una rivalutazione istologica.

La variabilità delle lesioni istologiche in relazione alla sede della biopsia nella malattia celiaca

La malattia celiaca può mostrare aspetti endoscopici tipici, quali l'aspetto “a mosaico”, “scalloping”, la riduzione dei villi duodenali e un pattern vascolare visibile (17,18). In questi casi vi è l'indicazione alla esecuzione di biopsie endoscopiche mirate. È tuttavia noto che in alcuni casi di malattia, sia nei bambini, che negli adulti, le modificazioni patologiche a carico della mucosa assumono distribuzione focale (“patchy”), così che accanto ad aree patologiche si osservano tratti di mucosa sana (19). In questi casi è ovviamente indicata l'esecuzione di biopsie multiple onde evitare errori diagnostici. In particolare, è consigliabile procedere a 4-5 prelievi biop-

tici in modo sequenziale dalle seguenti sedi (20):

- flessura duodeno-digiunale a livello del legamento di Treitz
- porzione distale del duodeno (D3)
- duodeno discendente distale alla papilla di Vater (D2)
- duodeno discendente prossimale alla papilla (D1)
- bulbo duodenale

I prelievi biotipici devono essere orientati con il versante mucoso verso l'alto, posti su appositi filtri di carta millipore e fissati in formalina. Il referto istologico deve tenere distinte le varie sedi di prelievo. La diagnosi istologica va posta in base ai criteri di *Marsh* modificati da *Oberhuber* (21).

In conclusione, indipendentemente dal tipo di patologia e problematica, occorre sempre tenere presente che l'integrità tissutale è "conditio sine qua non" per una corretta valutazione istologica. Inoltre, deve essere chiaro che la risposta del patologo è strettamente dipendente e direttamente influenzata dal corretto campionamento biotipico da parte dell'endoscopista. Pur non esistendo vere e proprie linee guida riguardanti il trattamento dei prelievi di tessuto prima del loro invio al patologo, l'osservanza di istruzioni operative codificate, condivise tra il clinico e il patologo e standardizzate, è assolutamente auspicabile e necessaria per garantire una buona qualità del prodotto finale, la diagnosi istologica.

Corrispondenza

Luca Saragoni
 U.O. Anatomia Patologica
 Ospedale Morgagni-Pierantoni
 Via Forlanini 34- 47100 Forlì
 Tel. +39 0543 731833
 Fax +39 0543 733934
 e-mail: Isaragon@ausl.fo.it

Bibliografia

1. Bond JH. Adenomatous polyps and adenocarcinoma of the colon. In: DiMarino AJ Jr, Benjamin SB (eds). *Gastrointestinal disease: an endoscopic approach*. Malden, Massachusetts: Blackwell Science, 1997:615-624.
2. Baillie J. *Gastrointestinal endoscopy*. Boston: Butterworth-Heinemann, 1997:52-63.
3. Vanagunas A, Jacob P, Vakil N. Adequacy of "hot biopsy" for the treatment of diminutive polyps: a prospective randomized trial. *American Journal of Gastroenterology* 1989;84:383-385.
4. Monkemuller KE, Fry LC, Jones BH, Wells C, Mikolaenko I, Eloubeidi M. Histological quality of polyps resected using the cold versus hot biopsy technique. *Endoscopy* 2004;36:432-436.
5. Rex DK, Alikhan M, Cummings O, Ulbright YM. Accuracy of pathologic interpretation of colorectal polyps by general pathologists in community practice. *Gastrointestinal Endoscopy* 1999;50:468-474.
6. Waye JD, Lewis BS, Frankel A, Geller SA. Small colon polyps. *American Journal of Gastroenterology* 1988;83:120-122.
7. Woods KL, Anand BS, Cole RA, Osato MS, Genta RM, Malaty H, Gurer IE, Rossi DD. Influence of endoscopic biopsy forceps characteristics on tissue specimens: results of a prospective randomized study. *Gastrointestinal Endoscopy* 1999;49(2):177-183.
8. Fantin AC, Neuweiler J, Binek JS, Suter WR, Meyenberger C. Diagnostic quality of biopsy specimens: comparison between a conventional biopsy forceps and multibite forceps. *Gastrointestinal Endoscopy* 2001;54:600-604.
9. Rizzo J, Bernstein D, Gress FA. Performance, safety and cost comparison of reusable and disposable endoscopic biopsy forceps: a prospective, randomized trial. *Gastrointestinal Endoscopy* 2000;51:257-261.
10. Fujii T, Hasegawa RT, Saitoh Y et al. Chromoscopy during colonoscopy. *Endoscopy* 2001;33:1036-41.
11. Kudo S, Rubio CA, Teixeira CR et al. Pit pattern in colorectal neoplasia: endoscopic magnifying view. *Endoscopy* 2001;33:367-373.
12. Kato S, Fujii T, Koba I, Sano Y, Fu KI, Parra-Blanco I, Tajiri H, Yoshida S, Rembacken B. Assessment of Colorectal Lesions Using Magnifying Colonoscopy and Mucosal Dye Spraying: Can Significant Lesions Be Distinguished? *Endoscopy* 2001;33:306-10.
13. Kato H. Lifting of lesions during EMR of early colorectal cancer: implications for the assessment of resectability. *Endoscopy* 2001;33(7):568-573.
14. Rembacken B, Gotoda T, Fujii T, Axon T. Endoscopic mucosal resection. *Endoscopy* 2001;33:709-718.
15. Rubin DT, Kavitt RT. Surveillance for cancer and dysplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Clinics of North America* 2006;35:581-604.
16. Rubin CE, Haggitt RC, Burmer GC et al. DNA aneuploidy in colonic biopsies predicts future development of dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1992;103(5):1611-20.
17. Ravelli AM, Tobanelli P, Minelli L et al. Endoscopic features of celiac disease in children. *Gastrointestinal Endoscopy* 2001;54:736-42.
18. Brocchi E, Tomassetti P, Misitano B et al. Endoscopic markers in adult coeliac disease. *Dig Liver Dis* 2002;34:177-82.
19. Scott BB, Losowsky MS. Patchiness and duodenal-jejunal variation of the mucosal abnormality in celiac disease and dermatitis herpetiformis. *Gut* 1976;17:984-92.
20. Ravelli A, Bolognini S, Gambarotti M, Villanacci V. Variabilità di histologic lesions in relation to biopsy site in gluten-sensitive enteropathy. *American Journal of Gastroenterology* 2005;100:177-85.
21. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of celiac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11(10):1185-94.