

## ANORMALITA' DELLE CELLULE EPITELIALI

### Cellule ghiandolari

- Cellule ghiandolari atipiche AGC (specificare se endocervicali, endometriali o non altrimenti specificabili)
- Cellule ghiandolari atipiche suggestive di neoplasia (specificare se endocervicali, endometriali o non altrimenti specificabili)
- Adenocarcinoma endocervicale in situ AIS
- Adenocarcinoma (endocervicale, endometriale, extrauterino)
- Altre neoplasie

Le lesioni che precedono lo sviluppo dell'adenocarcinoma cervicale costituiscono un problema clinico aperto. Queste lesioni sono caratterizzate istologicamente dalla perdita della polarità, dall'aumento delle dimensioni cellulari e della cromaticità nucleare. Alcuni autori hanno cercato di delineare dei caratteri citomorfologici in particolare hanno sottolineato che nelle forme iniziali le cellule hanno un citoplasma più abbondante e quindi c'è maggior distanza tra un nucleo e l'altro all'interno dello stesso lembo, la cromasia nucleare è moderata e i nucleoli prominenti. Altri autori sostengono che i parametri citomorfologici non sono diversi tra una lesione ghiandolare in situ ed una invasiva, ciò che differisce è la frequenza e la quantità di anomalie, come riportato in tabella:

Parametri citomorfologici	Cellule ghiandolari atipiche	Adenocarcinoma in situ	Adenocarcinoma
Numero di cellule atipiche	+	++	++++
Cellule singole	+/-	+/-	++++
Aggregati	+	+++	++++
Rosette	+	+++	++
Strips	+	+++	++
Papille	-	-	++
Aumento nucleo/citoplasma	+/-	+	+++
Aumento volume cellulare	+/-	+	+++
Aumento volume nucleare	+/-	+	+++
Ipercromasia nucleare	+/-	+	+
Cromatina uniforme	++++	++++	+
Cromatina a grossi granuli	-	+/-	++++
Nucleoli	+/-	+	++++
Micronucleoli	+/-	++	+++
Macronucleoli	-	+/-	+++
Diatesi tumorale	-	-	++++

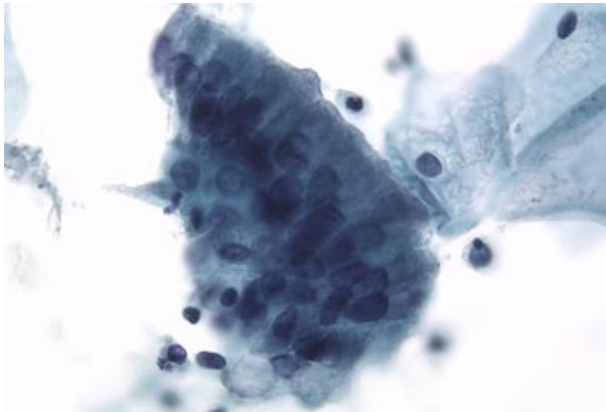
- Bousfield L et al Expanded cytologic criteria for the diagnosis of adenocarcinoma in situ of the cervix and related lesions. *Acta cytol* 1980; 24:283-296.
- Ayer The cytologic diagnosis of adenocarcinoma in situ of the cervix uterine and related lesions. *Microinvasive adenocarcinoma. Acta Cytol* 1987; 31:397-411.
- Ng ABP Reagan JW. Microinvasive carcinoma of the uterine cervix. *Am J Clin Pathol* 1969; 52:511-529.

**Le cellule ghiandolari atipiche (AGC)** vanno distinte in endocervicali o endometriali. Nella maggioranza dei casi le caratteristiche morfologiche consentono di differenziare tra cellule endocervicali e endometriali. Il termine “cellule ghiandolari atipiche” può essere utilizzato quando non è possibile distinguere l’origine.

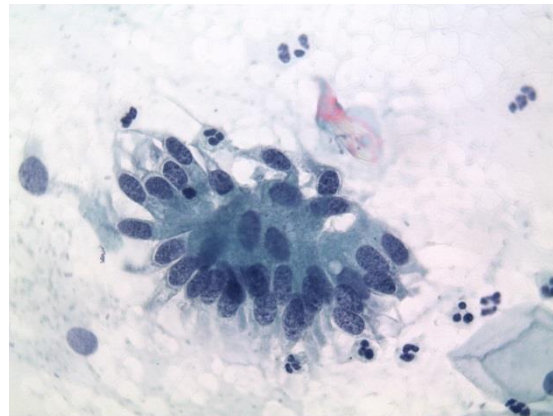
Le alterazioni morfologiche sono più marcate rispetto all’atipia reattiva tanto da far sospettare un adenocarcinoma.

Cellule con differenziazione endometriale o endocervicale ed atipie nucleari più marcate rispetto ad un semplice processo reattivo o riparativo; mancano comunque gli aspetti inequivocabili dell'adenocarcinoma invasivo.

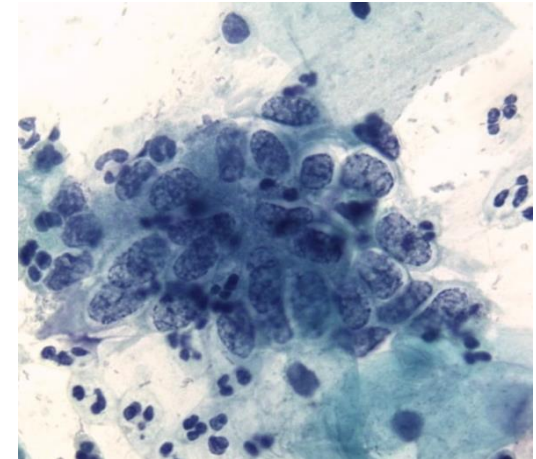
Pseudostratificazioni



Rosette

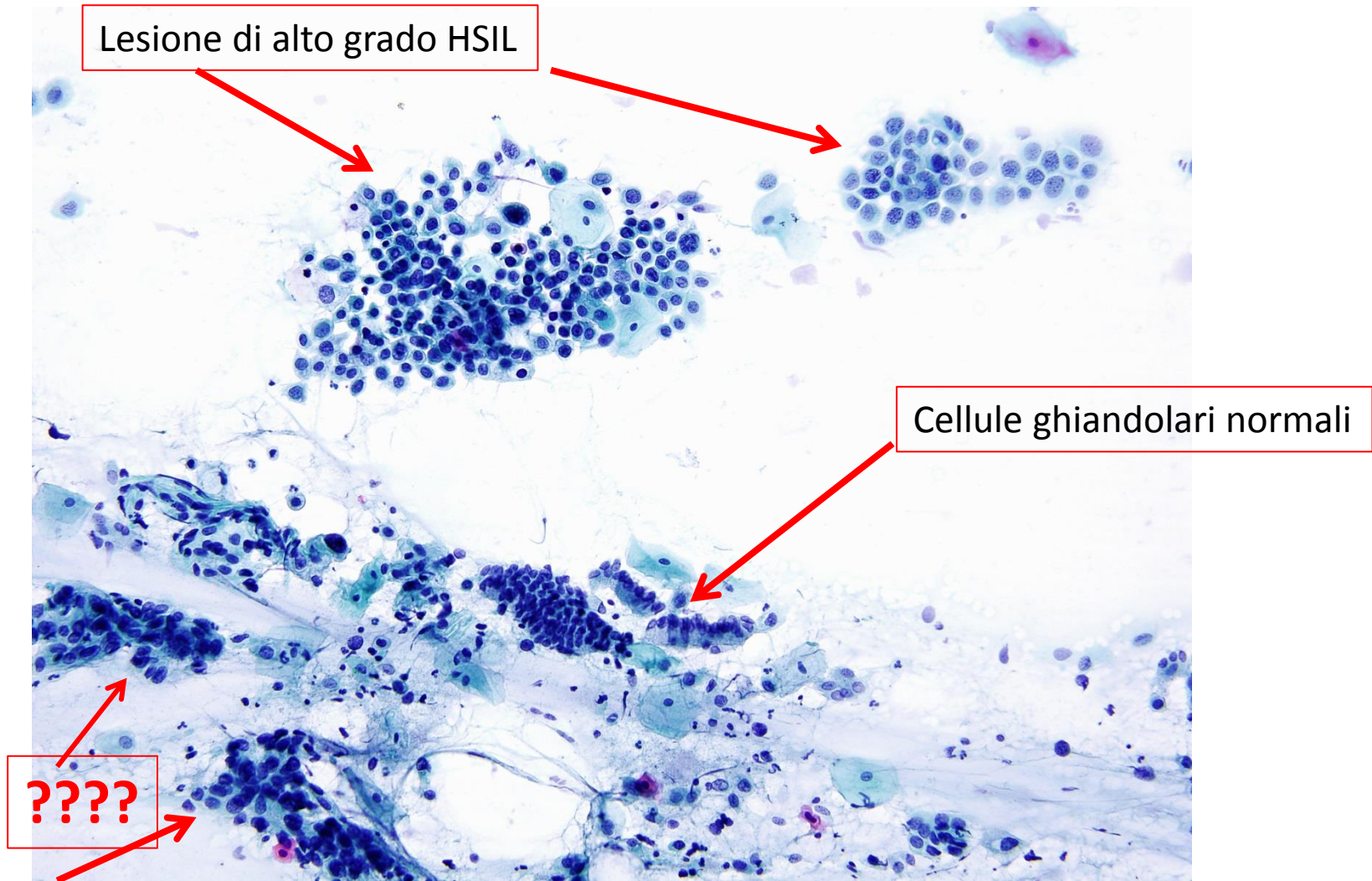


Nucleoli

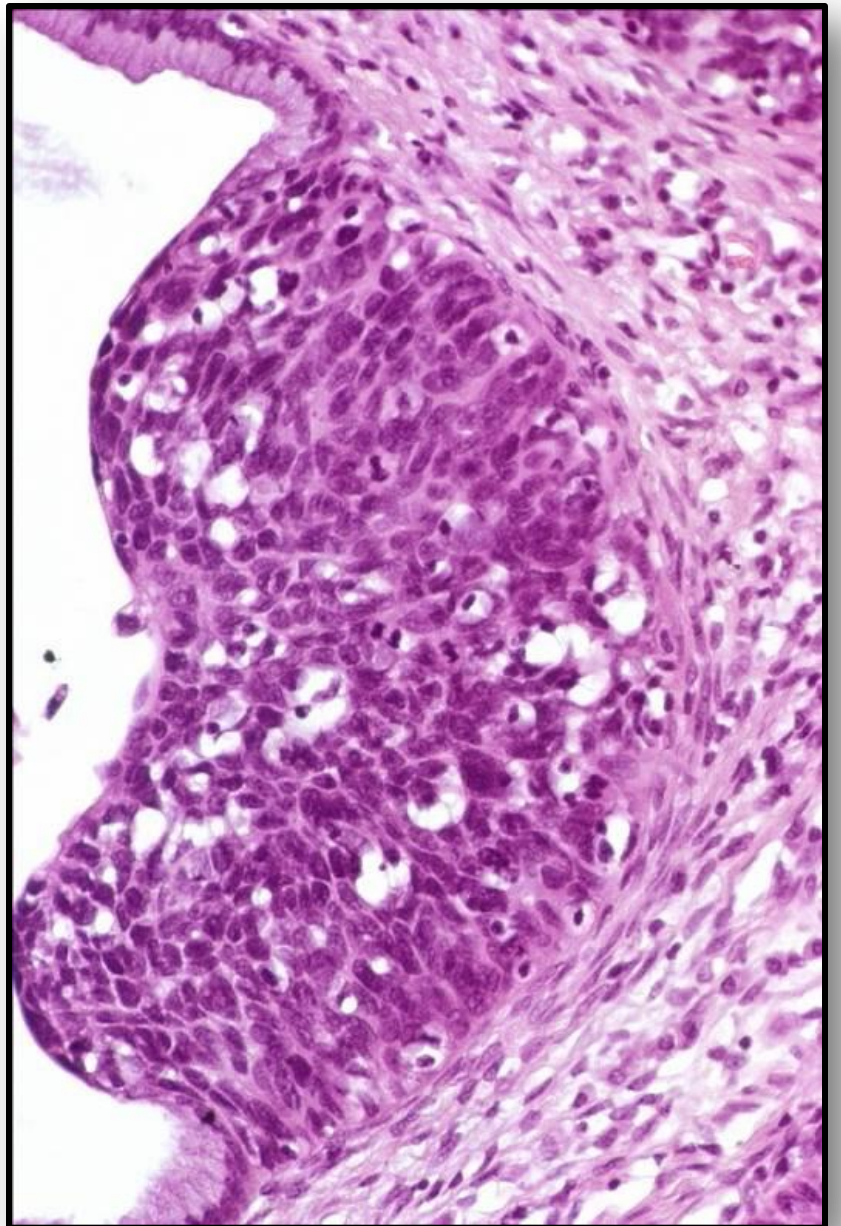
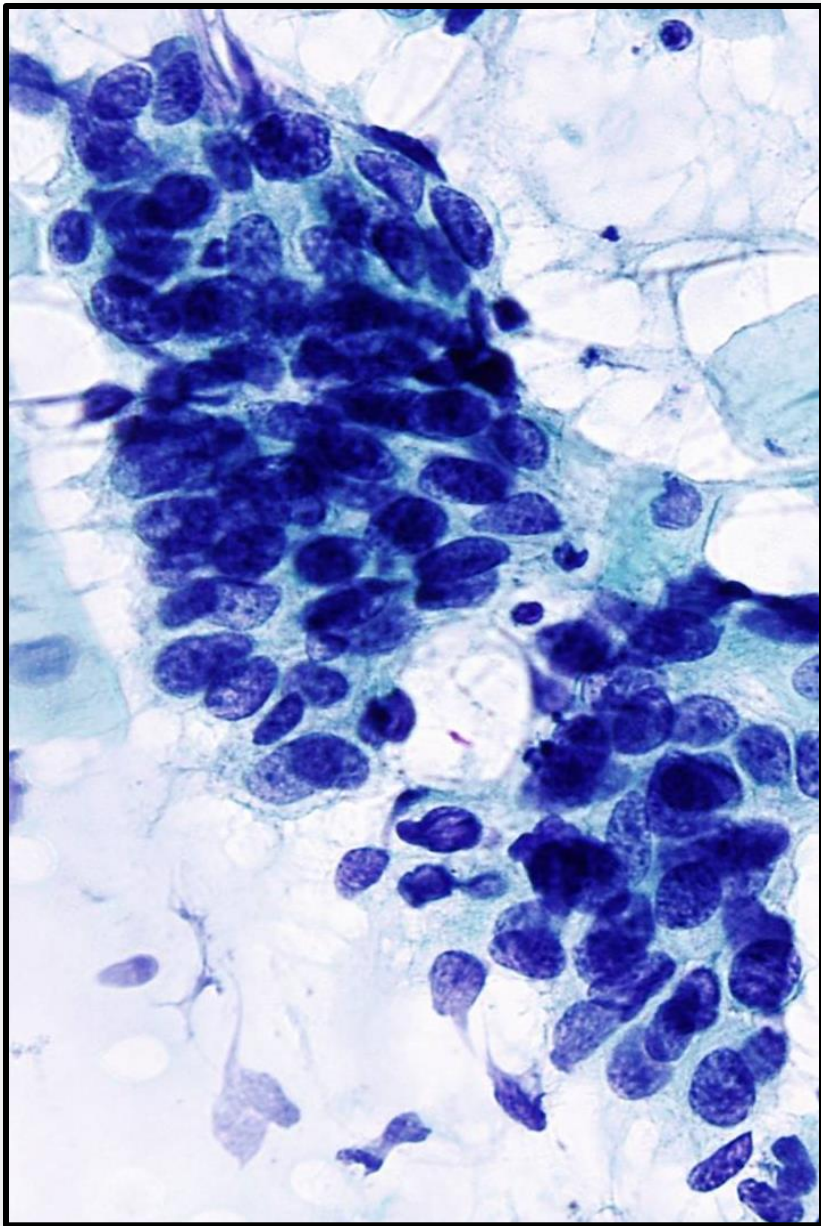


### Cellule endocervicali atipiche

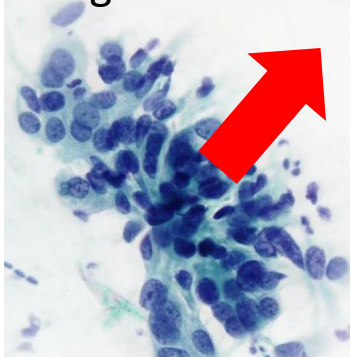
- Le cellule si dispongono in lembi ed a nastro, con minima sovrapposizione dei nuclei
- Talvolta si osservano nuclei ingranditi; le dimensioni sono 3-5 volte maggiori di quelle del nucleo di una cellula endocervicale normale
- Sono presenti lievi variazioni di forma e dimensioni dei nuclei
- È frequente una lieve ipercromia
- Sono spesso presenti nucleoli
- Si osserva spesso citoplasma abbondante e bordi cellulari ben distinti



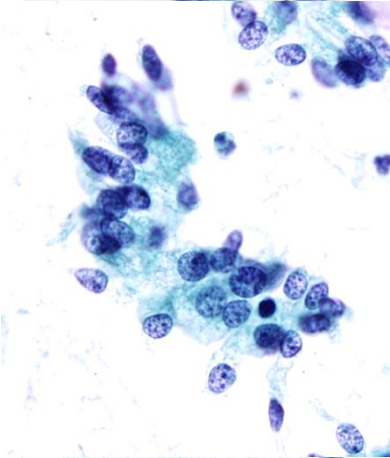
Spesso risulta difficile distinguere un AGC da una lesione squamosa di alto grado che origina all'interno di una ghiandola su base metaplasica, in quanto le cellule squamose atipiche si alternano con clusters di elementi ghiandolari con nuclei ipercromatici e scarso citoplasma.



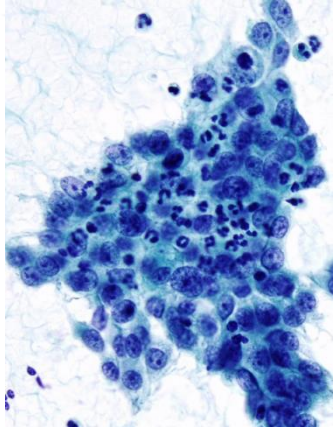
## Cellule ghiandolari atipiche e AIS



Nelle lesioni ghiandolari la tendenza delle cellule è quella di scappare dal lembo (effetto feathering)

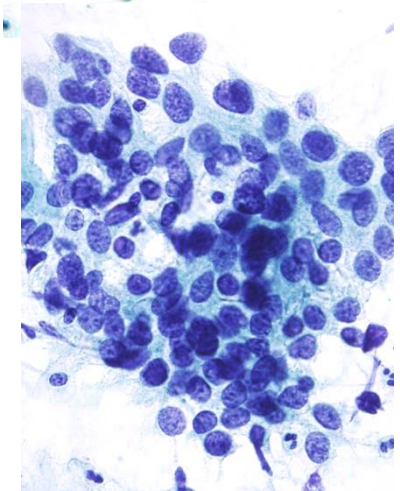
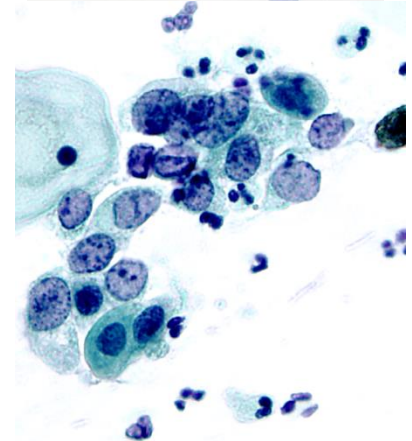
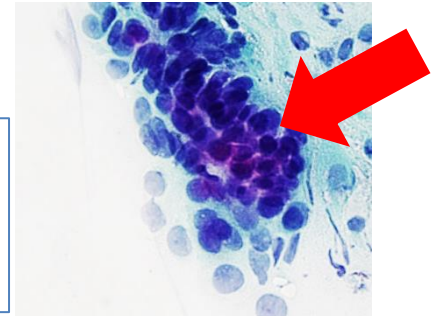


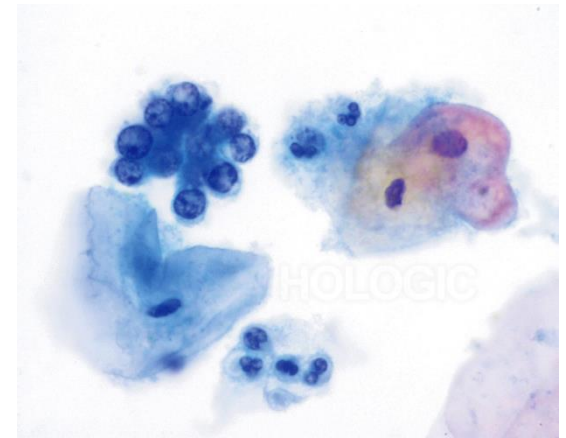
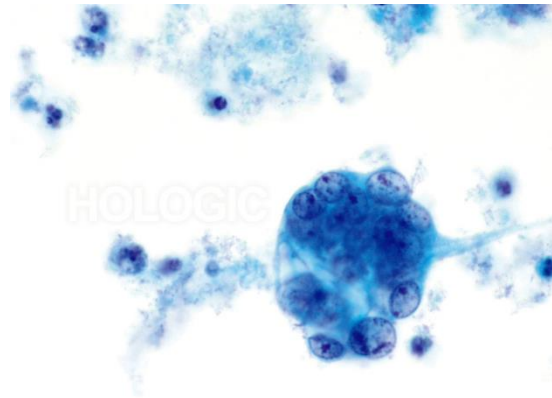
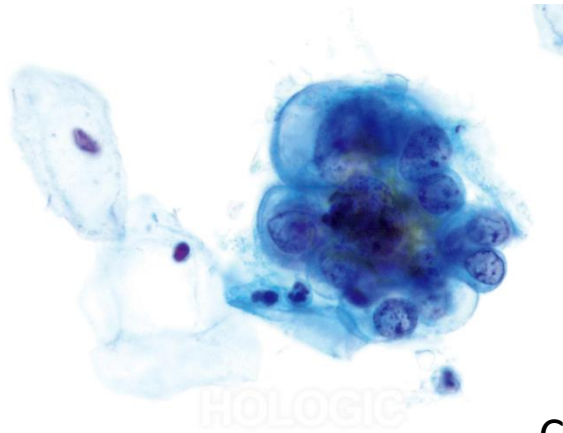
La forma delle cellule è allungata e la posizione del nucleo è in periferia



Presenza di nucleoli o macronucleoli

## HSIL





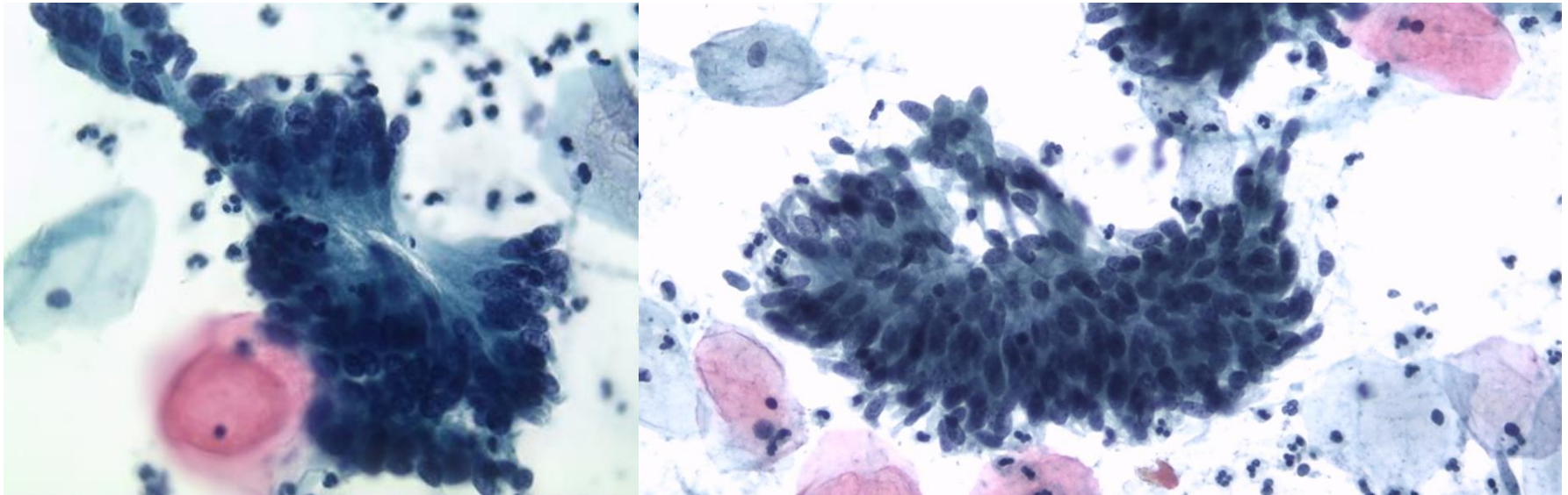
Cellule endometriali atipiche

#### Criteri

#### Cellule endometriali atipiche

- Le cellule si dispongono in piccoli gruppi; generalmente 5-10 cellule per gruppo
- I nuclei sono lievemente ingranditi
- Si può osservare modica ipercromia
- Talvolta sono presenti piccoli nucleoli
- I bordi cellulari sono mal definiti
- A differenza delle cellule endocervicali, il citoplasma è scarso e talvolta vacuolato

## Cellule endocervicali atipiche, probabilmente maligne



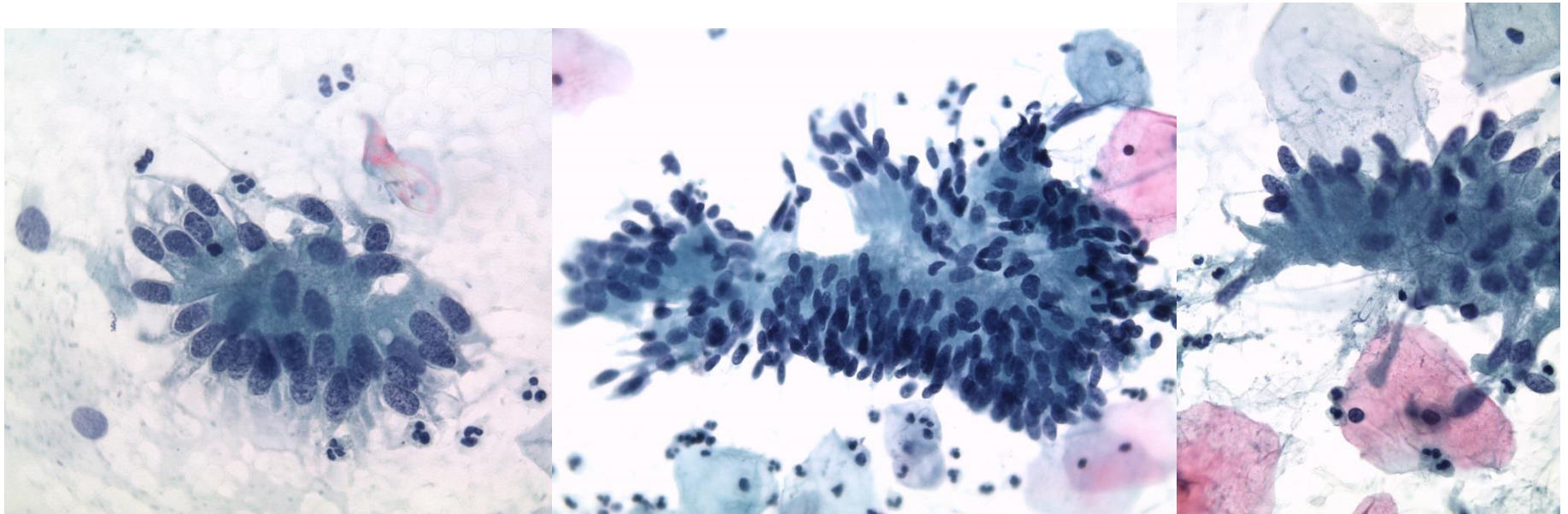
### Criteria

- Le cellule anormali si dispongono in lembi, a nastro e a rosetta, con affollamento e sovrapposizione dei nuclei. Se disposte in lembi, scompare l'aspetto a nido d'ape per aumento del rapporto nucleo/citoplasma, riduzione del citoplasma e bordi cellulari mal definiti
- E' caratteristica la disposizione a palizzata dei nuclei, che protrudono a frangia lungo i bordi dei gruppi cellulari
- Sono quasi sempre presenti nuclei ingranditi, allungati e stratificati
- Si notano variazioni di forma e dimensioni dei nuclei
- E' evidente un certo grado di ipercromia; la cromatina ha generalmente un aspetto finemente o moderatamente granuloso
- I nucleoli sono piccoli o irrilevanti
- Si possono osservare figure di mitosi



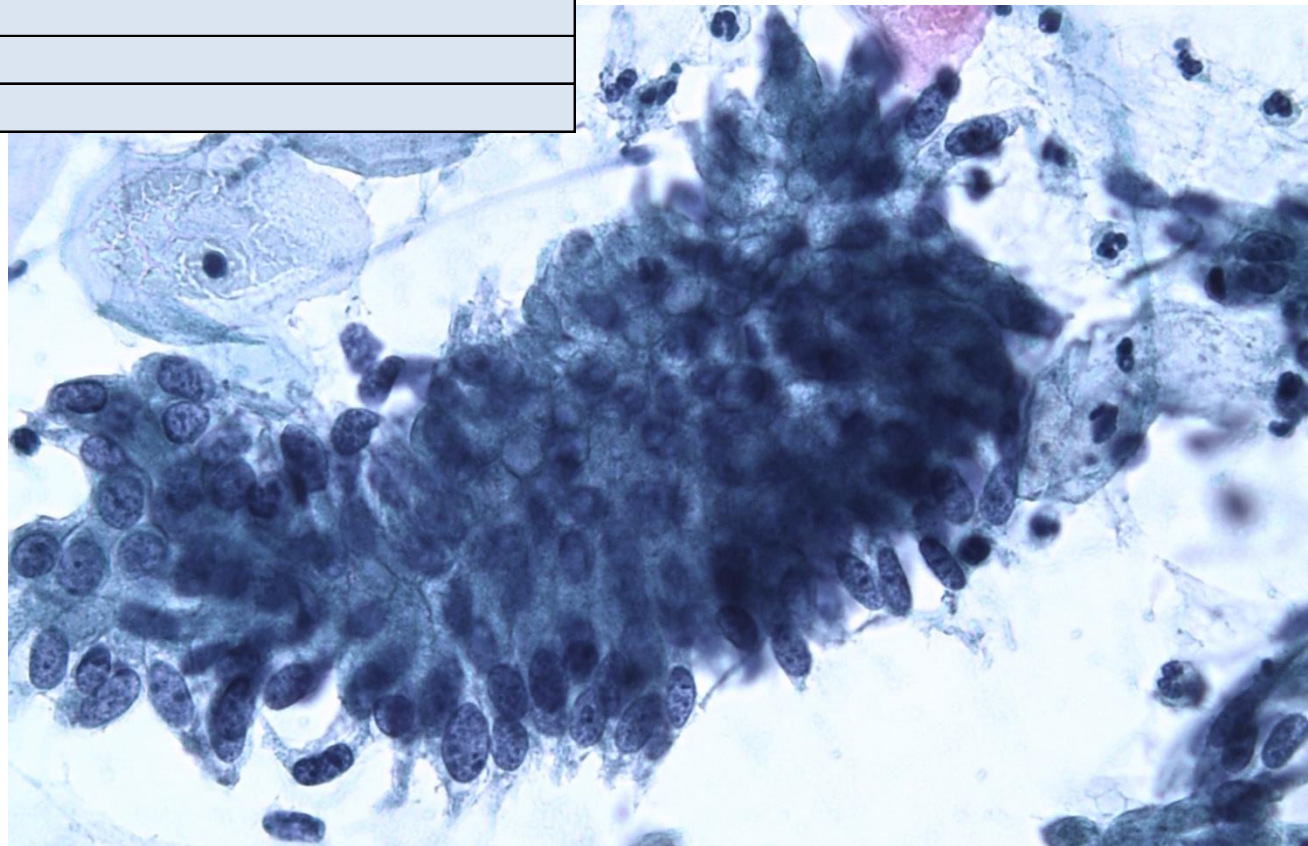
## Adenocarcinoma in situ AIS

All'interno di una ghiandola neoplastica c'è un' aumentata proliferazione e viene persa la polarità, per cui i nuclei risultano essere sovrapposti e disposti su più livelli. I nuclei possono essere aumentati di volume, di contorno irregolare, ipercromatici e talvolta la cromatina è distribuita grossolanamente. Figure mitotiche sono spesso evidenti e sono un importante fattore diagnostico perché nell'epitelio normale sono rare.

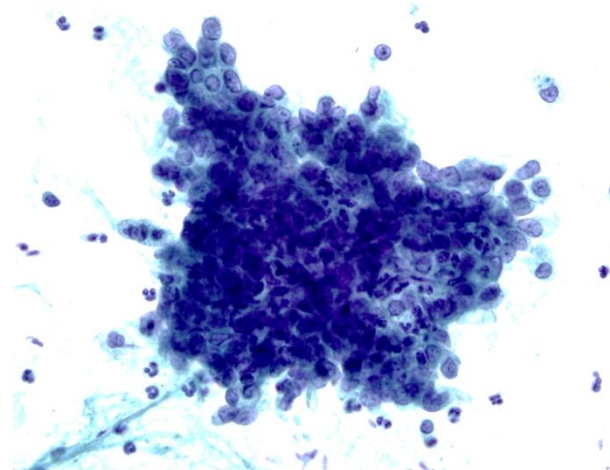
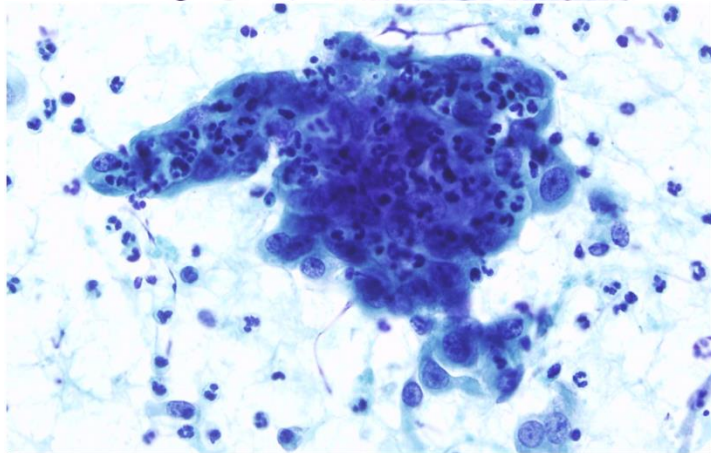
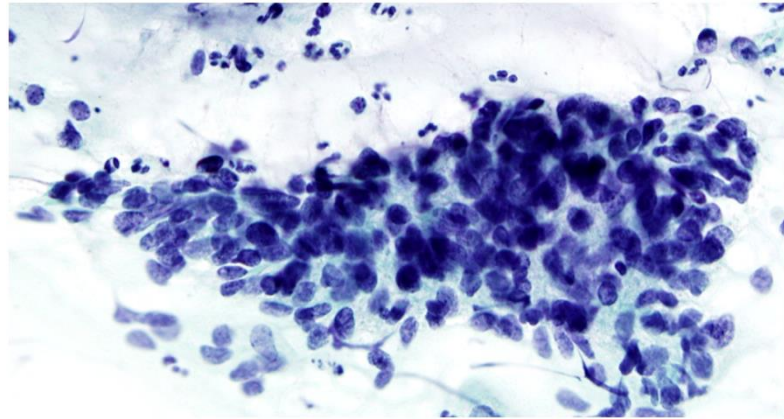
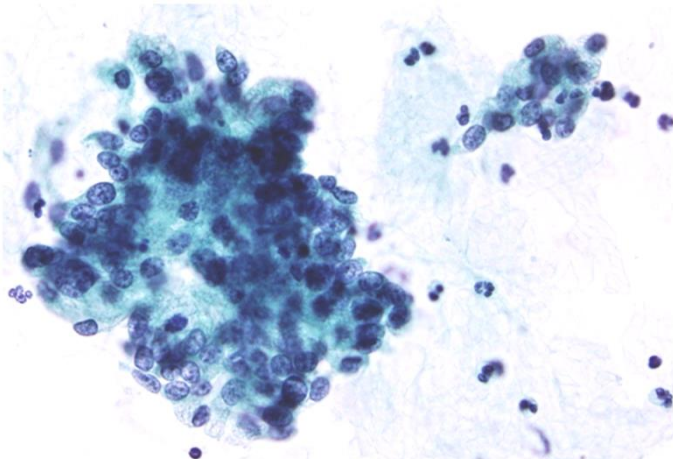


Caratteristico è l'aspetto piumato, "feathering", e la formazione di "rosette"

<b>Disposizione dei lembi</b>
Presenza di lembi affollati ed ipercromatici
Effetti piumati "feathering"
Formazione di "rosette" più comuni nell'adeno in situ che nella forma invasiva.
Pseudostratificazione dei nuclei
<b>Aspetti cellulari</b>
Aumento del volume nucleare (almeno di 1/3 delle cellule normali)
Alterato rapporto nucleo/citoplasma
Ipercromasia nucleare
Cromatina finemente distribuita raramente a grossi granuli
Presenza di micronucleoli
Presenza di mitosi e corpi apoptotici
<b>Fondo</b>
Assenza di diatesi tumorale nel fondo

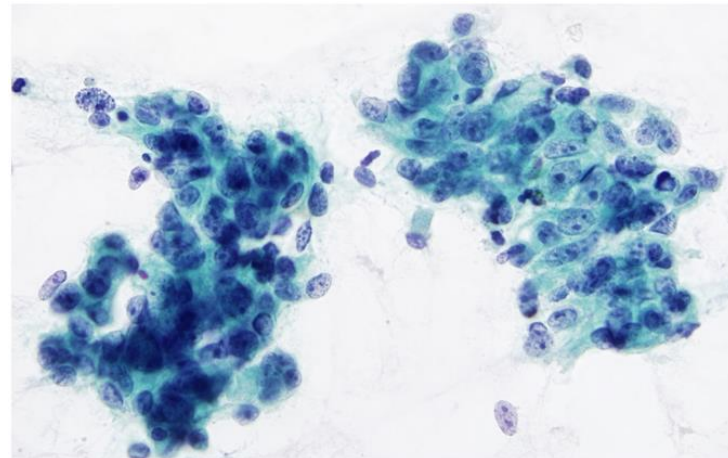
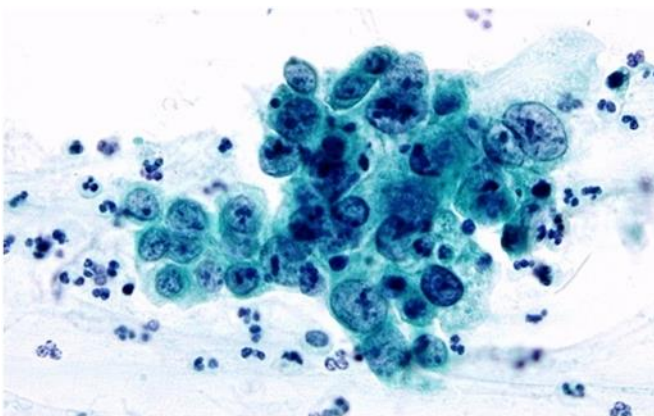


**Adenocarcinoma endocervicale** Le cellule dell'adenocarcinoma della cervice possono esfoliare in piccoli gruppi o come cellule isolate. Spesso la disposizione side by side delle cellule nell'ambito dei gruppi e la formazione di aggregati tridimensionali o a pseudorosetta, di pseudostratificazioni e di aspetti piumati sono abbastanza frequenti. Con il diminuire del grado di differenziazione della neoplasia aumentano le dimensioni del nucleo, del nucleolo e il rapporto nucleo/citoplasmatico; inoltre le cellule diventano più irregolari perdendo progressivamente la caratteristica forma cilindrica.



## Criteria

- I criteri citologici sono quelli già descritti per le cellule endocervicali atipiche, probabilmente neoplastiche.
- Le cellule possono presentarsi isolate, in lembi bidimensionali o in gruppi
- I nuclei sono ingranditi con cromatina irregolare ed aree chiare
- Si possono osservare macronucleoli
- Talvolta è presente diatesi tumorale necrotica
- Le cellule possono conservare la forma colonnare con citoplasma eosinofilo o cianofilo
- Talvolta sono presenti cellule squamose anormali, indice di coesistente lesione squamosa o parziale differenziazione squamosa di un adenocarcinoma



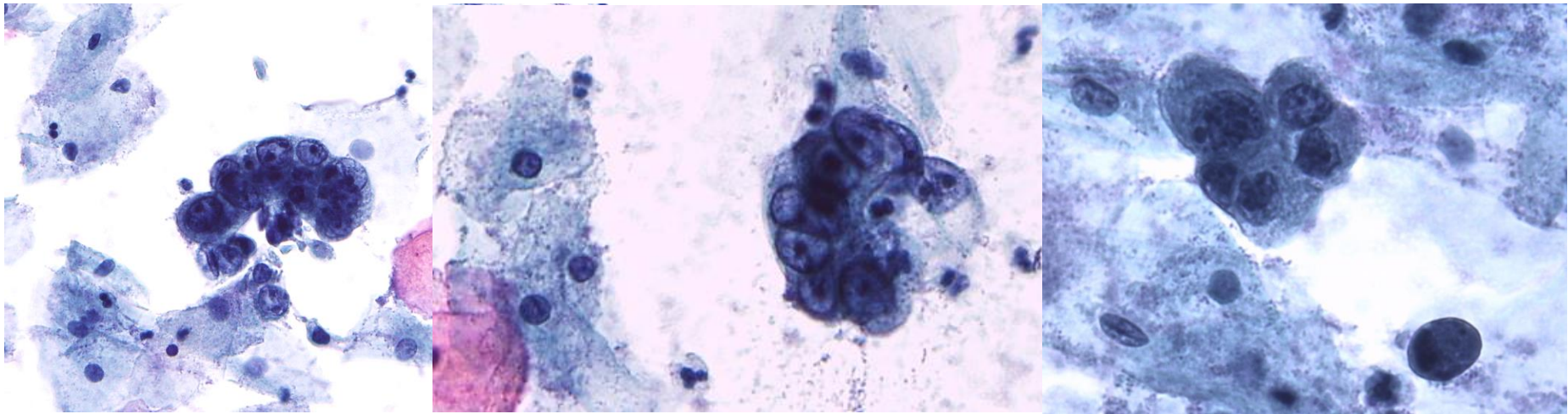
## Adenocarcinoma dell'endometrio

La sensibilità del Pap test nell'individuare le lesioni dell'endometrio è molto bassa, occasionalmente possono essere presenti cellule provenienti dall'endometrio in prossimità del fornice vaginale posteriore. Talvolta, invece, ci possono essere perché la lesione endometriale ha interessato anche la cervice o perché ha dato metastasi a livello vaginale.

Le cellule significative per la diagnosi di adenocarcinoma possono apparire come cellule isolate ma soprattutto disposte in lembi molto affollati con aspetti tridimensionali, a volte disposti a papilla o a palla.

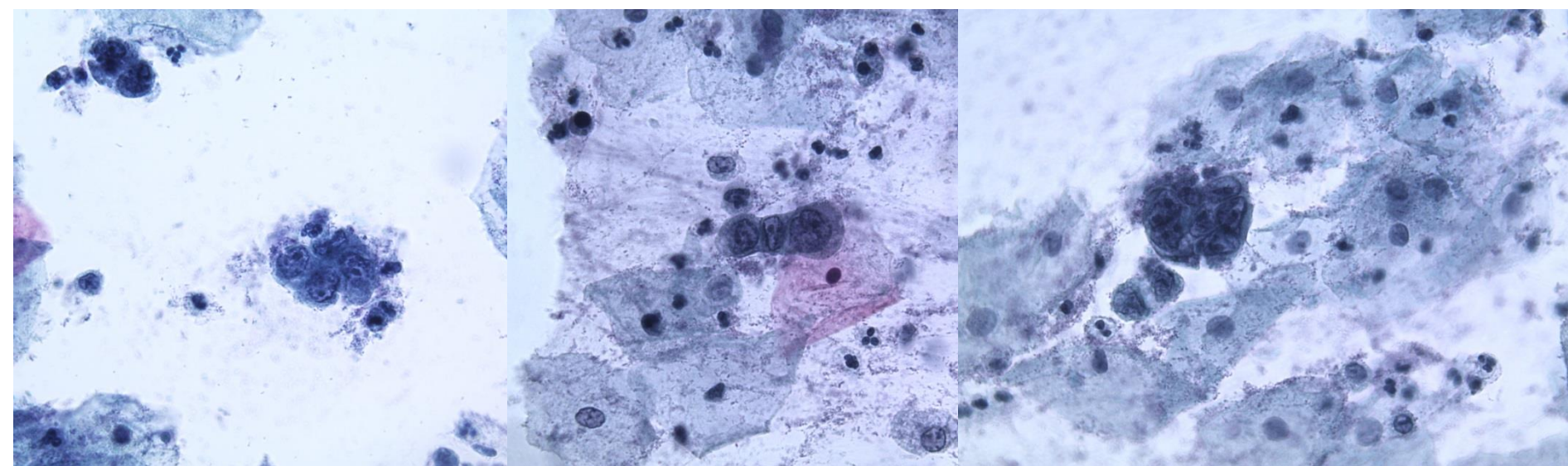
Il nucleo per lo più rotondeggiante con membrana e strutture cromatiniche evidenti, può avere un contorno irregolare e contenere un nucleolo eosinofilo. La membrana nucleare, ben definita, talora presenta addensamenti marginali della cromatina.

Il citoplasma è per lo più scarso, a margini sfumati, a volte con vacuoli di varie dimensioni e conseguente compressione o spostamento alla periferia del nucleo. Il rapporto nucleo/citoplasma è sempre spostato a favore del nucleo, quando non coesistono fenomeni di macrovacuolizzazione e macrofagismo dei granulociti. Rare sono le mitosi e i cannibalismi.



## Criteria

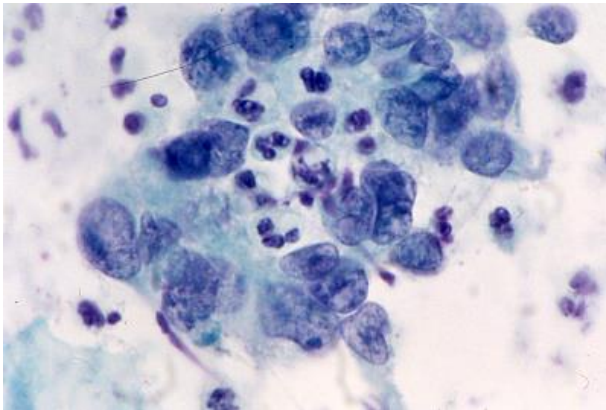
- Le cellule sono isolate o riunite in piccoli gruppi lassi.
- Nei tumori ben differenziati i nuclei sono solo di poco ingranditi; le loro dimensioni aumentano con il grado della neoplasia.
- I nuclei hanno dimensioni diverse con perdita della polarità.
- Soprattutto nei tumori di grado più elevato, i nuclei sono moderatamente ipercromici con cromatina irregolare ed aree chiare.
- I nucleoli sono piccoli o prominenti: le dimensioni aumentano col grado della neoplasia.
- Il citoplasma è scarso, cianofilo, spesso vacuolato.



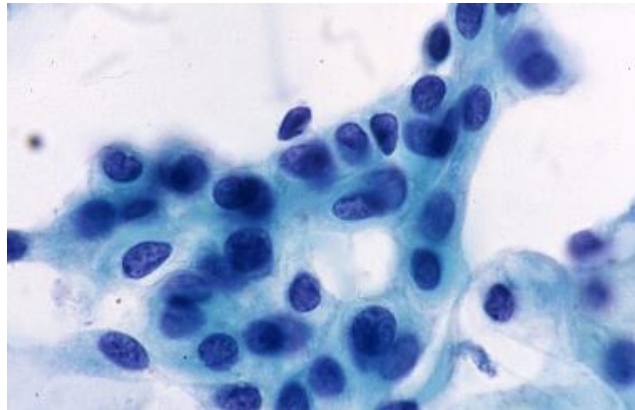
## Adenocarcinoma extrauterino

In presenza di cellule evocanti un adenocarcinoma su fondo pulito o morfologicamente insolite per un tumore dei corpo/collo uterino o con documentata presenza di neoplasia primitiva, bisogna sospettare l'origine extrauterina della neoplasia.

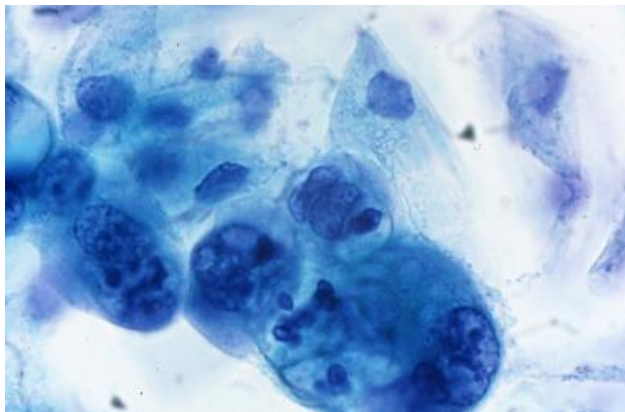
Carcinoma gastrico



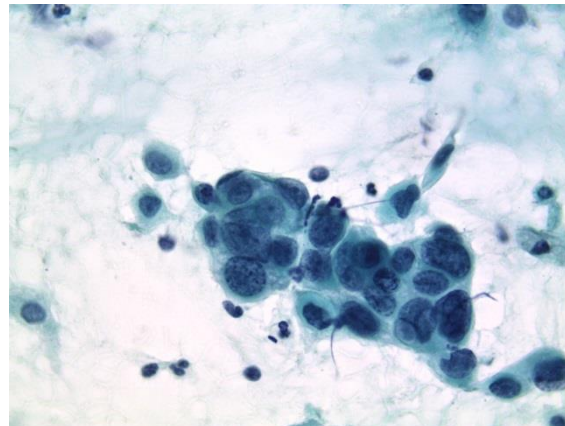
Carcinoma lobulare mammella



Carcinoma ovarico



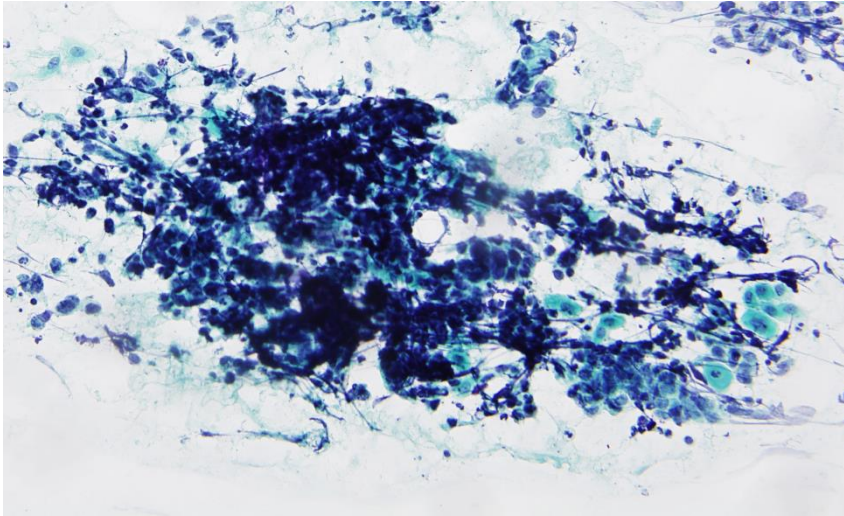
Carcinoma vescica



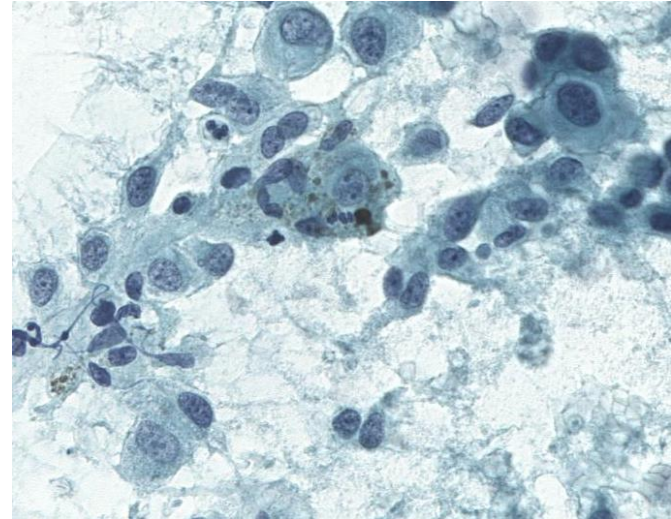
## Altre neoplasie maligne

Negli strisci cervicali è possibile riconoscere una vasta gamma di neoplasie, come il carcinoma indifferenziato (neuroendocrino) a piccole cellule, sarcoma, linfoma, melanoma

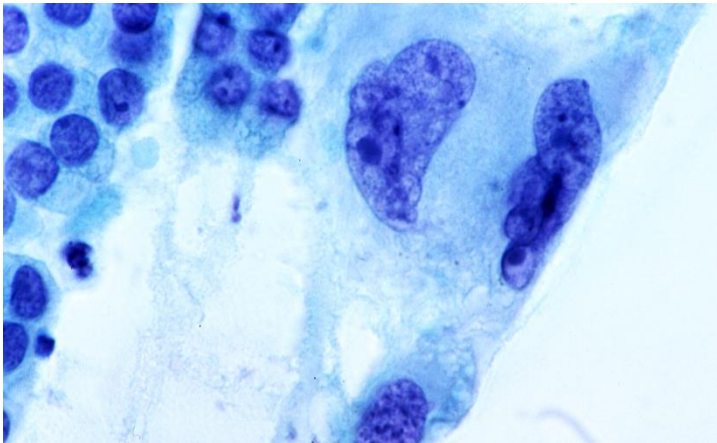
### Carcinoma indifferenziato (neuroendocrino)



### Melanoma



### Sarcoma



### Linfoma

