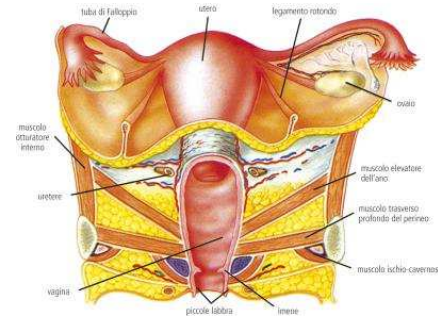


Apparato Genitale Femminile



Prof. Fabrizio Zanconati
con la collaborazione di
Maurizio Pinamonti

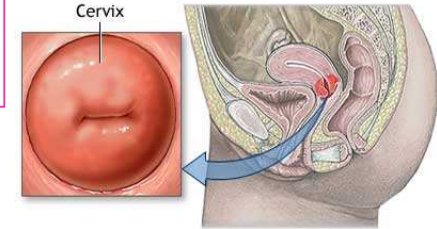


http://images.corriere.it/salute/dizionario/img/Salute/Volume4/Media/genitale_apparato_gallery.jpg

Prof. Fabrizio Zanconati - Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

Capitoli fondamentali

- **Cervice uterina**
 - Lesioni displastiche e HPV
 - Carcinoma invasivo della cervice uterina
 - Pap-test e programmi di screening
- **Vulva e vagina**
 - Lesioni neoplastiche benigne e maligne
 - Lesioni displastiche e distrofiche
- **Corpo dell'utero**
 - Iperplasia endometriale
 - Neoplasie dell'endometrio
 - Neoplasie del miometrio
- **Ovaie**
 - Neoplasie epiteliali
 - Neoplasie dello stroma gonadico specifico
 - Neoplasie delle cellule germinali



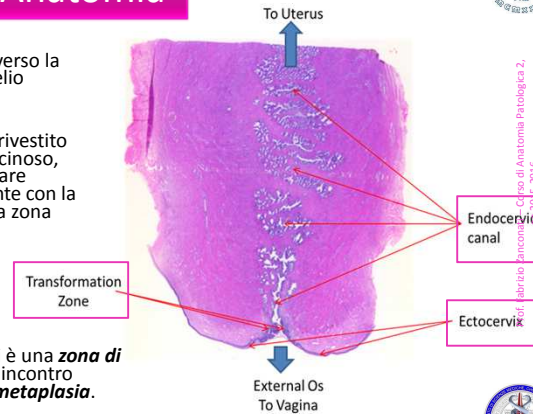
ADAM



Prof. Fabrizio Zanconati - Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

Cervice uterina - Anatomia

- **Esocervice** (o «portio»), rivolta verso la cavità vaginale, rivestita da epitelio pavimentoso stratificato non cheratinizzante
- **Endocervice** o canale cervicale, rivestito da epitelio colonnare di tipo mucinoso, comprendente ghiandole mucipare ramificate; comunica cranialmente con la cavità endometriale attraverso la zona denominata «istmo»
- Tra esocervice ed endocervice vi è una **zona di trasformazione** ove l'epitelio va incontro fisiologicamente a fenomeni di **metaplasia**.



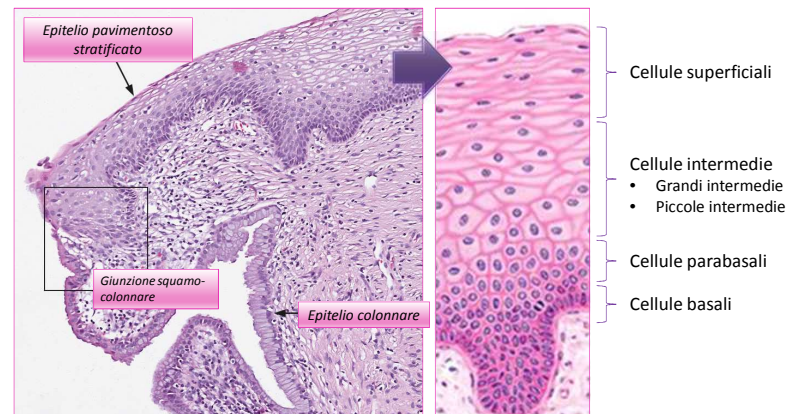
www.eurocytology.net



Prof. Fabrizio Zanconati - Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Cervice uterina - Istologia



- Cellule superficiali
- Cellule intermedie
 - Grandi intermedie
 - Piccole intermedie
- Cellule parabasali
- Cellule basali



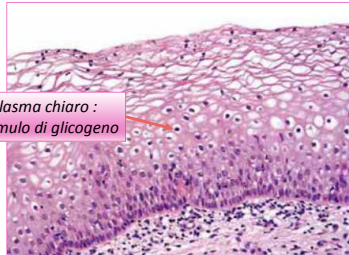
Prof. Fabrizio Zanconati - Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



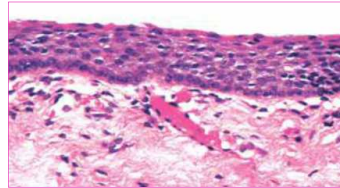
Epitelio dell'esocervice

- **Epitelio esocervicale normale** che mostra una regolare maturazione degli elementi squamosi dallo strato basale a quello superficiale.

Citoplasma chiaro :
accumulo di glicogeno



- **Atrofia post-menopausale** dell'epitelio squamoso con minore maturazione dell'epitelio.



Stacey E Mills – Histology for Pathologists (2012); fourth edition

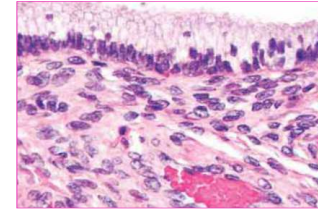


Prof. Fabrizio Zancanelli – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

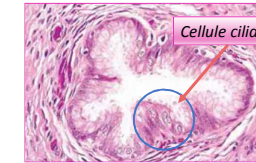


Epitelio del canale cervicale

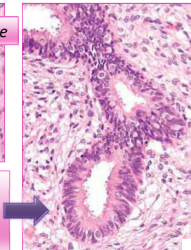
- Le cellule mucipare sono normalmente commiste a **cellule ciliate**, meno comuni, che possono aumentare o diminuire in relazione al ciclo mestruale.



- Il canale cervicale è rivestito da un epitelio monostratificato **mucosecemente** composto da cellule con nuclei piccoli, localizzati al polo basale, e ampi citoplasmi chiari ripieni di muco.



- Quando le cellule ciliate sono numerose prendono il nome di **metaplasia tubarica**.



Stacey E Mills – Histology for Pathologists (2012); fourth edition



Prof. Fabrizio Zancanelli – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

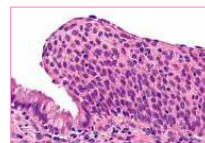


Cambiamenti fisiologici dell'epitelio cervicale

- La mucosa endocervicale può occupare diverse regioni della cervice «anatomica» durante la vita della donna:
 - Alla nascita gran parte dell'esocervice è rivestita da epitelio colonnare
 - L'epitelio colonnare recede poi nel canale cervicale, dove rimane confinato fino al menarca
 - Con la pubertà si verifica fisiologicamente un ectropion, un nuovo scivolamento della mucosa endocervicale nell'esocervice a seguito della stimolazione ormonale
 - L'epitelio colonnare nell'ambiente esocervicale viene gradualmente sostituito da epitelio squamoso (metaplasia squamosa)
 - L'ectropion si verifica nuovamente durante la gravidanza



Ectropion in donna
multipara in età fertile



Metaplasia squamosa
immatura

Stacey E Mills – Histology for Pathologists (2012); fourth edition



Prof. Fabrizio Zancanelli – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Human Papillomavirus (HPV)

- Virus a DNA che infetta la cute e le mucose, dove causa **lesioni cheratosiche (verruche e condilomi)** e può indurre in certe circostanze un **processo di trasformazione neoplastica**.
- Esistono più di 100 sierotipi del virus, di cui circa 40 possono infettare la cervice, e tra essi si distinguono:
 - 13-15 ceppi riconosciuti definiti ad **alto rischio**
 - 4-6 ceppi riconosciuti definiti a **basso rischio**



➤ È la **causa principale dell'insorgenza del carcinoma della cervice uterina**

Bosch FX et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. J Clin Pathol 55:244-265 (2002)



Prof. Fabrizio Zancanelli – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



L'azione cancerogena di HPV

- Il virus può infettare solamente le **cellule immature**, quindi a livello di una soluzione di continuo o della **giunzione squamo-colonnare**, dove le cellule dello strato basale sono «scoperte» e dove avviene un continuo processo di **metaplasia**, che le rende più vulnerabili.
- I genotipi di HPV a **basso rischio** (principalmente 6 e 11) possono indurre delle turbe maturative nelle cellule squamose, ma **non hanno a livello cervicale potenzialità cancerogene**.
- I genotipi di HPV ad **alto rischio** (principalmente 16, 18, 31 e 45) possono integrarsi nel genoma cellulare e indurre la produzione di **proteine oncogene (E6, E7)** che stimolano la replicazione, inibiscono l'apoptosi e inducono la trasformazione neoplastica.

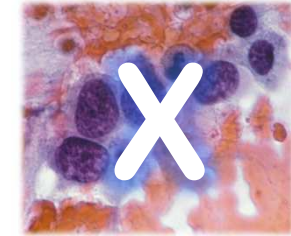


Prof. Fabrizio Zancanelli – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Lesioni pre-neoplastiche/pre-invasive

- I meccanismi cancerogeni di HPV sono stati molto studiati negli ultimi decenni e molti termini diversi sono stati adottati nel corso degli anni per designare i **precursori** del carcinoma squamoso della cervice uterina.
- Le strategie diagnostiche di **screening** mirano all'identificazione di questi precursori, che possono essere rimossi prevenendo di fatto l'insorgenza del carcinoma invasivo.

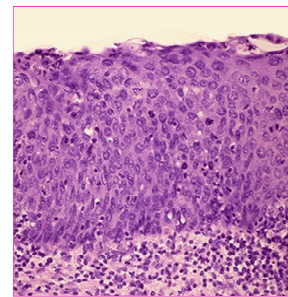


Prof. Fabrizio Zancanelli – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Displasia

- Concetto introdotto nel 1953 da Reagan, che sosteneva che tra l'epitelio normale e il carcinoma invasivo vi fosse un **ampio spettro di lesioni intermedie** che potevano essere identificate e trattate prevenendo di fatto l'insorgenza del cancro.



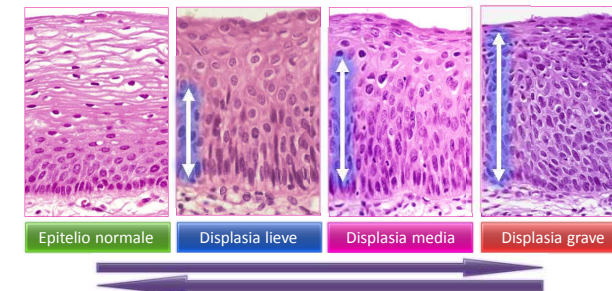
Displasia grave dell'epitelio squamoso



Prof. Fabrizio Zancanelli – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



- La displasia può essere suddivisa in lieve, moderata e grave sulla base della **porzione di epitelio coinvolto** dalle alterazioni cellulari



È possibile predire il comportamento di queste lesioni?



Prof. Fabrizio Zancanelli – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Evoluzione delle lesioni displastiche

Follow-up a 6 mesi	Displasia lieve	Displasia moderata	Displasia grave
Regressione	75% ↑	60%	19% ↓
Persistenza	15%	20%	48% ↓
Progressione	10%	20%	33% ↓

Prof. Fabrizio Zancanelli – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN)

- Nel 1967 la classificazione delle lesioni displastiche e neoplastiche viene rivisitata da Richart e viene coniato il termine di **CIN (neoplasia intraepiteliale cervicale)**



La distinzione tra displasia grave e carcinoma intraepiteliale è poco significativa e poco riproducibile

Am J Obstet Gynecol 1967; 105:386-393

Prof. Fabrizio Zancanelli – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Squamous Intraepithelial Lesion (SIL)

- Nel 1988 un gruppo di esperti (citopatologi, citotecnici, ginecologi) si riunì a Bethesda per coniare una nuova classificazione, che sarebbe stata utilizzata esclusivamente in **citologia**.

Lesione Squamosa Intraepiteliale (SIL)



Questa stessa classificazione, dal 2013, è stata inclusa nel nuovo manuale del WHO e viene adoperata anche in istologia



"A two tier system of low- and high grade lesions is more biologically relevant and histologically more reproducible than the three-tier terminology and is therefore recommended"

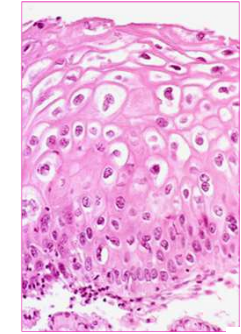
Prof. Fabrizio Zancanelli – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Stoler MH. New Bethesda terminology and evidence-based management guidelines for cervical cytology findings. JAMA 287:2140-2141

Lesioni squamose intraepiteliali di basso grado (LG-SIL)

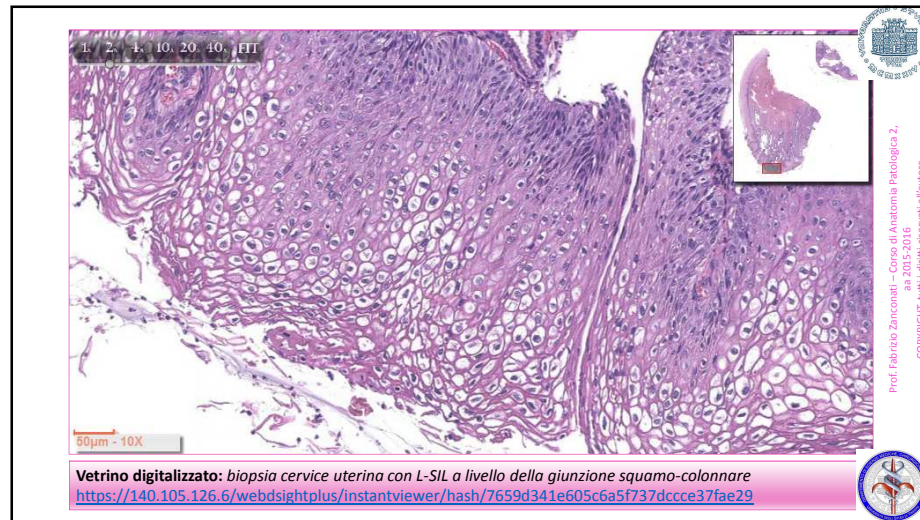
- Proliferazione di cellule simili a quelle basali e para-basali che si estende al massimo al **terzo inferiore** dello spessore dell'epitelio.
- Nell'epitelio soprastante le cellule si **differenziano** e aumenta il citoplasma, ma i nuclei rimangono grandi (**alterazione del rapporto nucleo/citoplasma**).
- Altre caratteristiche morfologiche:
 - Ipercromasia nucleare
 - Irregolarità della membrana nucleare
 - Alone perinucleare ben demarcato (atipia *coilocitica*)
 - Binucleazioni/multinucleazioni



Kurmar RJ et al. Tumors of the cervix, vagina and vulva; third edition (2010)

Prof. Fabrizio Zancanelli – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



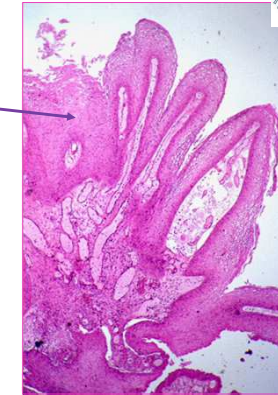


• La categoria LG-SIL comprende:

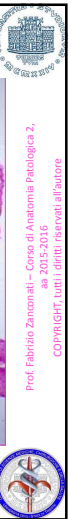
- Infezioni virali senza displasia (riconoscibili per la sola atipia colilocitica)
- Condilomi acuminati
- Displasia lieve/CIN1

- È difficile distinguere istologicamente la semplice infezione da HPV (condiloma) dal CIN1 e oltre tutto questa distinzione è inutile in quanto queste lesioni hanno lo stesso comportamento biologico.

➤ Il termine **basso grado** si riferisce al **basso rischio** di riscontrare un carcinoma concomitante o successivo.



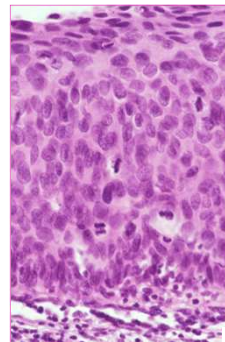
Doorbar J et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. Vaccine (2012); Suppl 5:F55-F70



Lesioni squamose intraepiteliali di alto grado (HG-SIL)

- Proliferazione di cellule squamose anormali (*taglia nucleare aumentata, membrana nucleare irregolare, rapporto nucleo/citoplasma alterato, figure mitotiche*) che si estende al **terzo intermedio** e **superficiale** dell'epitelio.
- **Minore maturazione** citoplasmatica rispetto alle lesioni di basso grado.
- Possibili **mitosi atipiche**.

➤ **Alto grado** = rischio significativo di sviluppare un carcinoma invasivo se la lesione non viene trattata

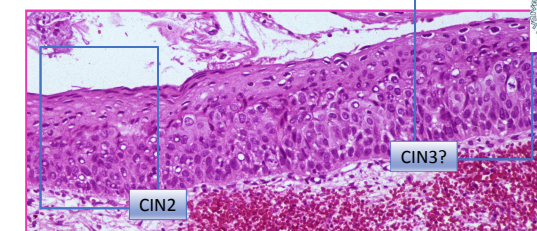


Kurmar RJ et al. Tumors of the cervix, vagina and vulva; third edition (2010)



• La categoria HG-SIL comprende:

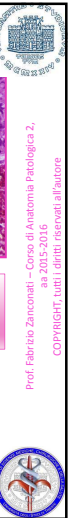
- Displasia media/CIN2
- Displasia grave/CIN3
- Carcinoma squamoso intraepiteliale/CIN3

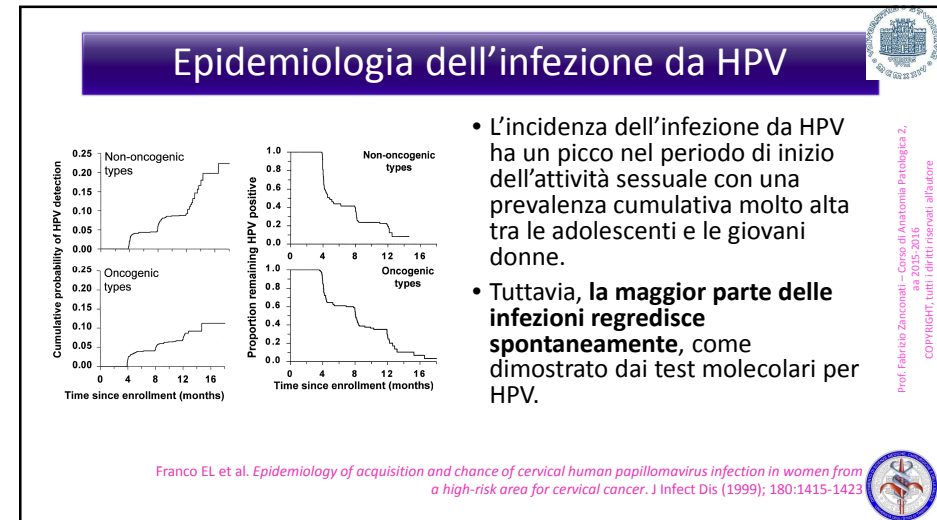
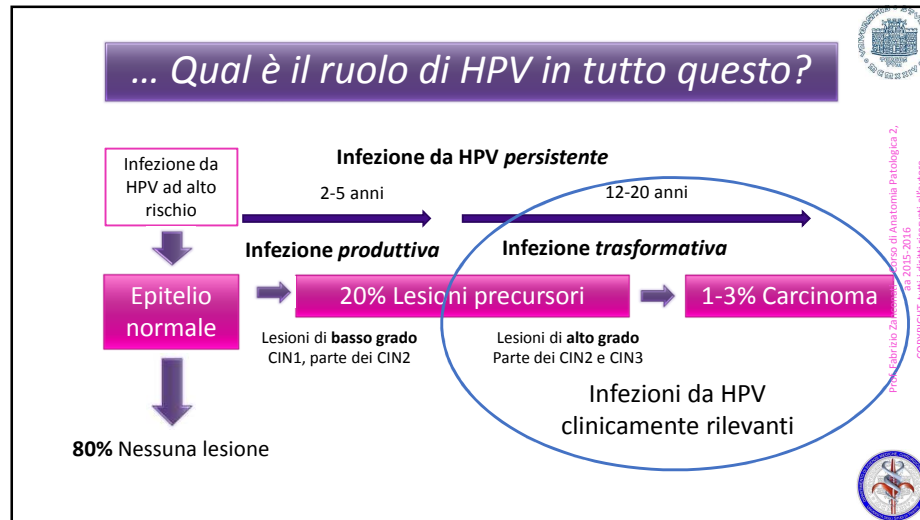
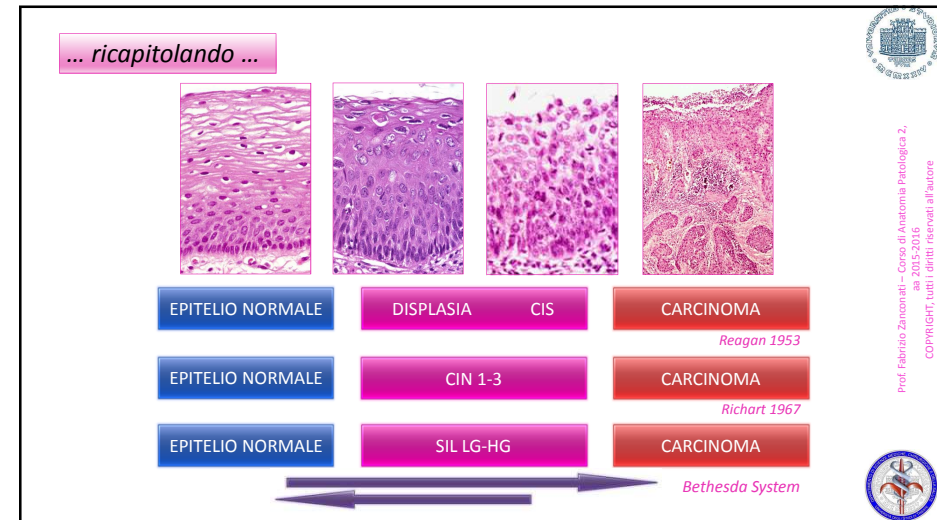
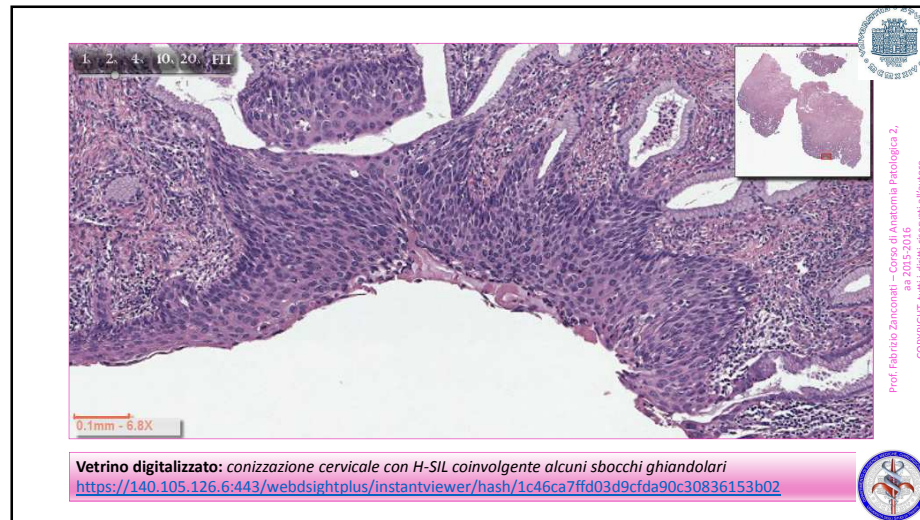


➤ Il **CIN2** ha la **minore riproducibilità** inter-osservatore tra tutte le diagnosi sulle biopsie cervicali.

- **Più di metà delle diagnosi di CIN2 su biopsia hanno poi un CIN3 come diagnosi finale sullo specimen chirurgico.**

Stoler MH et al. The accuracy of colposcopic biopsy: analyses from the placebo arm of the Gardasil clinical trials. Int J Cancer (2011); 128:1354-1362





Evoluzione delle lesioni in cancro

- L'infezione persistente è una condizione **necessaria ma non sufficiente** per lo sviluppo del carcinoma cervicale.
- Il tempo necessario per l'insorgenza di una lesione di basso grado e per l'evoluzione di questa in una di alto grado e poi in un carcinoma invasivo richiede **decenni**.

➤ Diversi fattori influenzano la **probabilità** e la **velocità** di progressione:

- Genotipo di HPV (soprattutto il 18)
- Immunodeficienza
- Fumo
- Multiparità
- Contraccettivi orali
- Altre malattie sessualmente trasmesse (sifilide etc.)
- Storia familiare

Castellague X, Munoz N. *Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis—Role of parity, oral contraceptives and tobacco smoking*. J Nat Cancer Inst (2003); Monography:20-28

Frisch M et al. *Human papillomavirus associated cancers in patients with human immunodeficiency virus and acquired immunodeficiency syndrome*. J Nat Cancer Inst (2000); 92:1500-1510



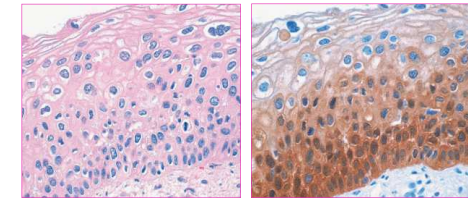
Prof. Fabrizio Zancanelli - Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Immunoistochimica

- La proteina **p16** è un prodotto delle cellule in cui si è **integrato** il genoma di HPV.
- L'espressione immunoistochimica di p16 indica quindi un'infezione **trasformativa**, che andrà incontro probabilmente ad una **evoluzione**.

➤ Può essere espressa a livello **basale/parabasale** in 1/3 delle lesioni di basso grado



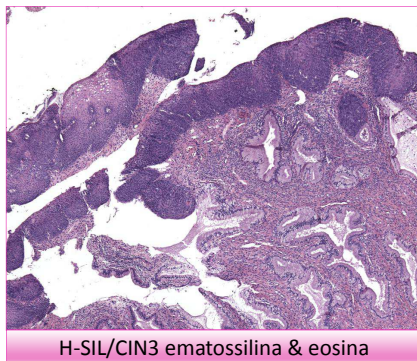
Bergeron C et al. *Conjunctive p15INK4a testing significantly increases accuracy in diagnosing high grade cervical intraepithelial neoplasia*. Am J Clin Pathol (2010); 133:395-406



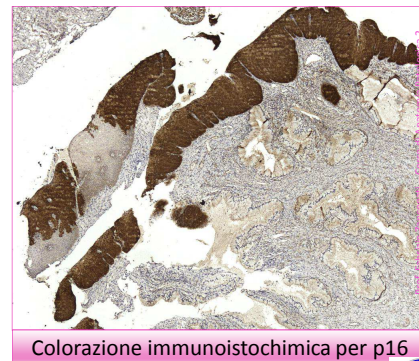
Prof. Fabrizio Zancanelli - Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



➤ È espressa a tutto spessore nelle lesioni di alto grado



H-SIL/CIN3 ematossilina & eosina



Colorazione immunoistochimica per p16

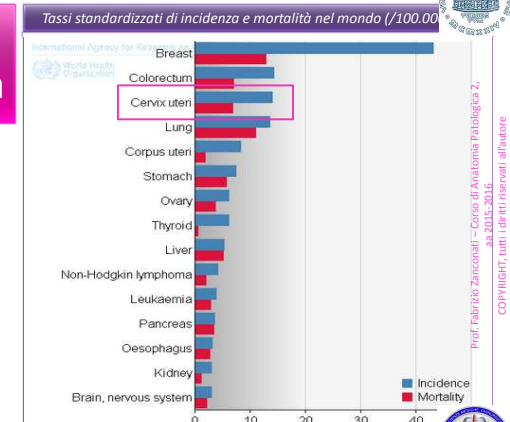


Prof. Fabrizio Zancanelli - Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Carcinoma invasivo della Cervice Uterina

- È la terza neoplasia maligna a livello mondiale nel sesso femminile per incidenza.
- È la prima per quanto riguarda l'apparato genitale femminile
- 528.000 nuovi casi nel mondo nel 2012
- 226.000 morti nel mondo nel 2012



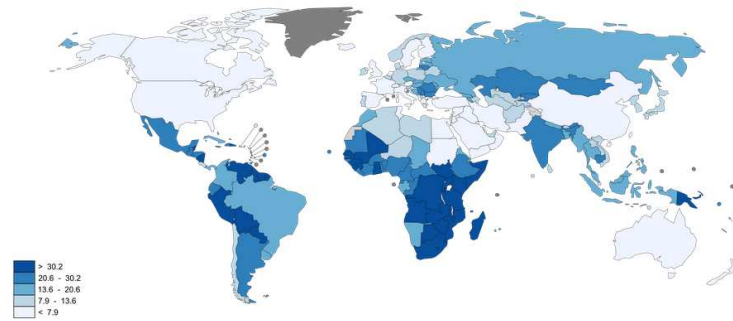
www.globocan.iarc.fr



Prof. Fabrizio Zancanelli - Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



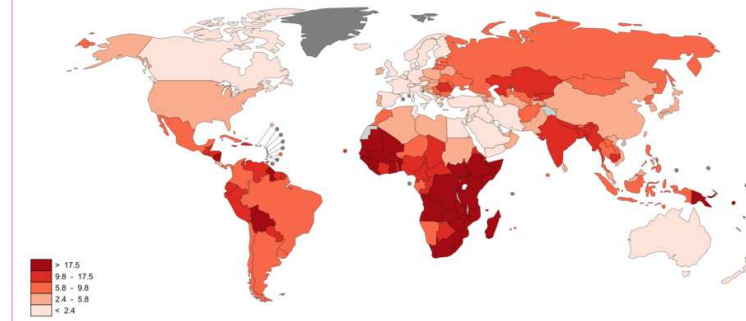
Estimated Cervical Cancer Incidence Worldwide in 2012



- L'epidemiologia è molto diversa a seconda delle regioni geografiche
- La **prevenzione** ha cambiato la storia della malattia in molti paesi

www.globocan.iarc.fr

Estimated Cervical Cancer Mortality Worldwide in 2012



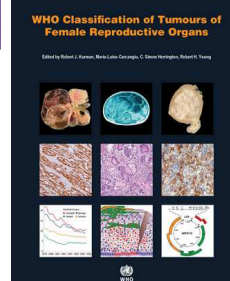
- La mortalità ha un andamento simile all'incidenza
- Il metodo più efficace per trattare la malattia è la **prevenzione**

www.globocan.iarc.fr

Classificazione W.H.O. 2014

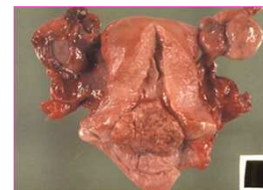
- **Carcinoma squamoso**
 - Non cheratinizzante
 - Cheratinizzante
 - Sottotipi rari
- Adenocarcinoma
 - Endocervicale «tipico»
 - Mucinoso gastric type
 - Endometriode
 - Sottotipi rari
- Tumori neuroendocrini
 - Carcinoidi (tipico e atipico)
 - Carcinoma neuroendocrino a piccole o grandi cellule
- Altri istotipi
 - Carcinoma adenosquamoso
 - Carcinoma indifferenziato

Costituisce circa l'80% di tutti i carcinomi della cervice



La prevenzione è efficace soprattutto per quanto riguarda il carcinoma **squamoso**

Carcinoma squamoso – Aspetto macroscopico



Vegetante

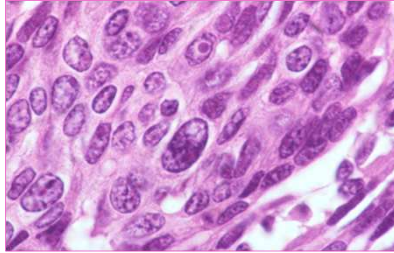


Ulcerato



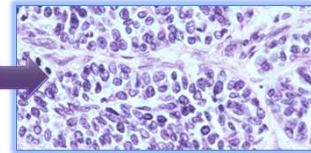
Infiltrativo

Carcinoma squamoso non cheratinizzante



- Il sottotipo più frequente
- Composto da **grandi cellule poligonali** disposte in lamine e nidi, **senza cheratinizzazione**.
- Nuclei grandi con cromatina mal distribuita, frequenti figure mitotiche.

Può essere costituito da cellule **piccole**, con alto rapporto nucleo-citoplasma, che può assomigliare al «carcinoma a piccole cellule» (questo termine deve però essere riservato ai tumori neuroendocrini)



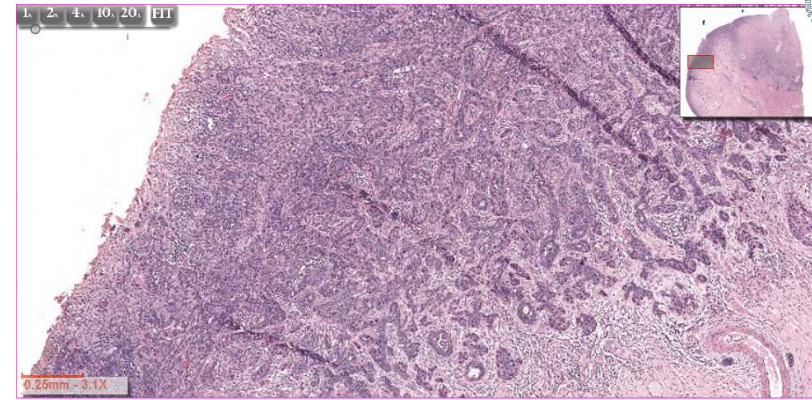
Grayson W, Cooper K. A reappraisal of "basaloid carcinoma" of the cervix, and the differential diagnosis of basaloid cervical neoplasms. Adv Anat Pat 9:290-300 (2002)



Prof. Fabrizio Zancanelli - Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



1. 2. 4. 10. 20. FIT



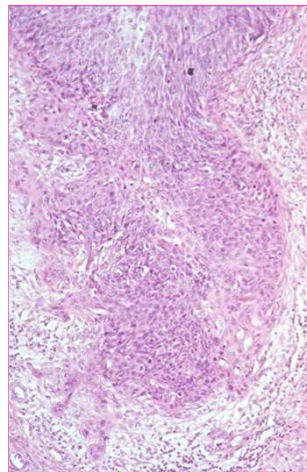
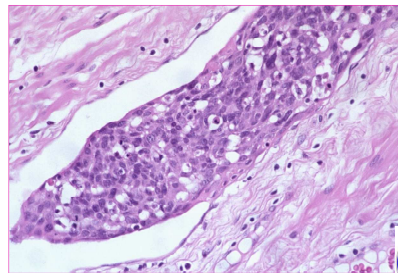
Vetrino digitalizzato: conizzazione cervicale con carcinoma squamoso non cheratinizzante invasivo
<https://140.105.126.6:443/webdsightplus/instantviewer/hash/297209655c58a090ced423e36149a43b>



Prof. Fabrizio Zancanelli - Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



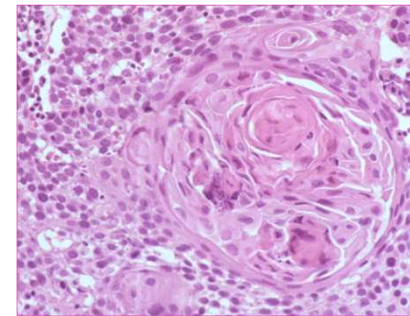
- Criteri da tenere in considerazione nel carcinoma invasivo:
 - Reazione desmoplastica stromale
 - Eventuali fenomeni di invasione vascolare



Prof. Fabrizio Zancanelli - Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Carcinoma squamoso cheratinizzante



- **Perle cornee**, granuli cheratoialini, **cheratinizzazione** citoplasmatica.
- Nuclei grandi e ipercromatici, nucleoli di solito non evidenti.
- Come il precedente, può essere bene, moderatamente o scarsamente differenziato
- *Non ci sono significative differenze prognostiche con il carcinoma non cheratinizzante*

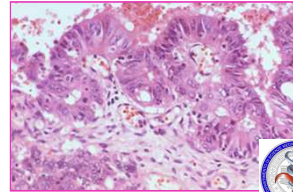
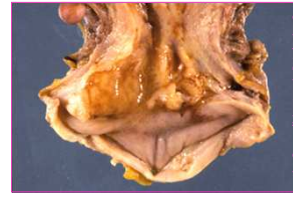


Prof. Fabrizio Zancanelli - Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Adenocarcinoma della cervice uterina

- Attualmente rappresenta dal 10 al 25% di tutti i carcinomi cervicali nei paesi sviluppati, comparato al 5-10% di trent'anni fa.
- Questo **incremento** è correlato alla riduzione del **carcinoma squamoso** secondario ai programmi di screening e alla migliore capacità di riconoscimento delle lesioni ghiandolari sui PAP test.
- Età media di presentazione: 56 anni.



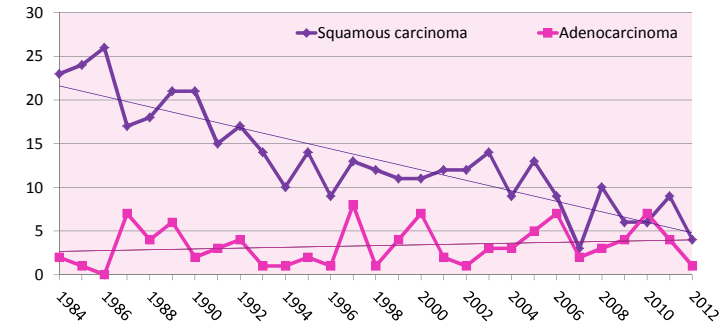
Young RH, Clement PB. Endocervical adenocarcinoma and its variants: their morphology and differential diagnosis. *Histopathology* 41:185-207 (2002)



Prof. Fabrizio Zancanelli - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Trend di incidenza del carcinoma cervicale a Trieste



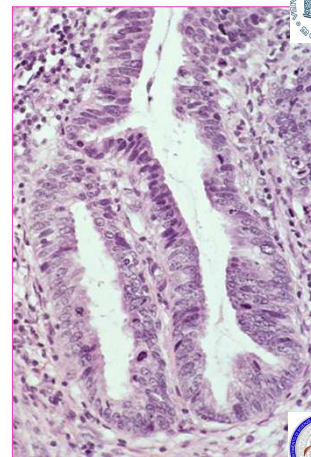
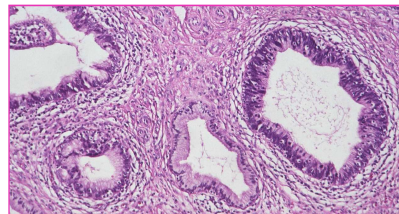
- Mentre l'incidenza del carcinoma squamoso scende, quella dell'adenocarcinoma è rimasta più o meno costante negli anni o è addirittura lievemente aumentata

Prof. Fabrizio Zancanelli - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Adenocarcinoma in situ

- L'unico «precursore» dell'adenocarcinoma invasivo identificato
- Sede endocervicale
- Difficile da identificare con lo screening



Prof. Fabrizio Zancanelli - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Adenocarcinoma cervicale - sottotipi

- Adenocarcinoma «usual type»
- Mucinoso, NOS
- Mucinoso, gastric type**
- Mucinoso, intestinal type
- Mucinoso, a cellule ad anello con castone
- Villoghiandolare
- Endometriode
- A cellule chiare
- Sieroso
- Mesonefrico

Sottotipi rari

➤ Poca evidenza riguardo alle differenze prognostiche dei diversi sottotipi, con l'eccezione del carcinoma mucinoso «gastric type», che ha **prognosi significativamente peggiore**

World Health Organization Classification of Tumours (2014)

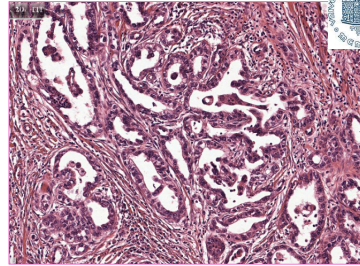
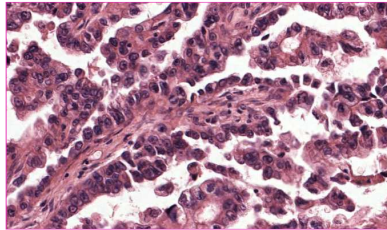


Prof. Fabrizio Zancanelli - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Adenocarcinoma – *classico*

- Ghiandole con atipie cito-architetturali che infiltrano lo stroma.
- Le cellule perdono la componente mucinosa (meno citoplasma, no vacuoli)



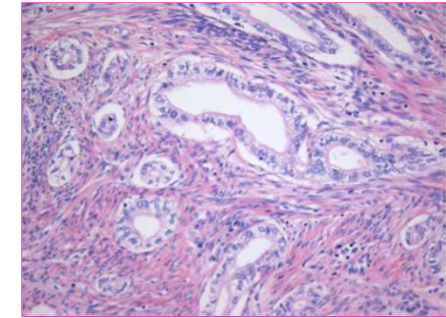
- Possibile componente con architettura papillare/villoghiandolare



Prof. Fabrizio Zanoni - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

Adenocarcinoma – *gastric type*

- Può essere molto **ben differenziato**
- Sinonimi:
 - *Minimal deviation adenocarcinoma*
 - *Adenoma malignum*
- Fino al 25% di tutti gli adenocarcinomi
- **Non correlato all'infezione da HPV** (HPV -, p16 -)

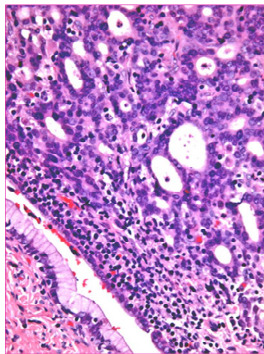


G. Negri, Anatomia Patologica Bolzano



Prof. Fabrizio Zanoni - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

Adenocarcinoma – *endometrioid*



- Meno mucina intracellulare rispetto all'adenocarcinoma «usual type» della cervice, stessa prognosi
- Identico morfologicamente al suo omonimo a insorgenza dall'endometrio
- Può essere confuso con un carcinoma dell'endometrio che infiltra la cervice (problema di **diagnosi differenziale**)
- È **correlato all'infezione da HPV** (p16 +)
- È **negativo per i recettori ormonali** (ER -, PR -)

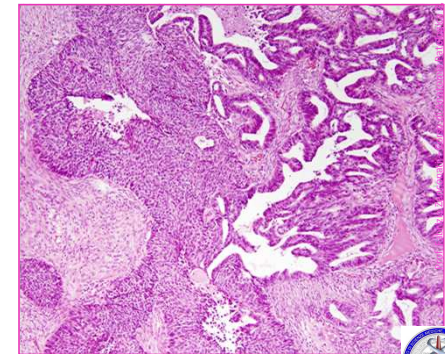
<http://sunnybrook.ca/content/?page=dept-labs-apath-gynpath-imgat-cvx-mal-ea>



Prof. Fabrizio Zanoni - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

Carcinoma adenosquamoso

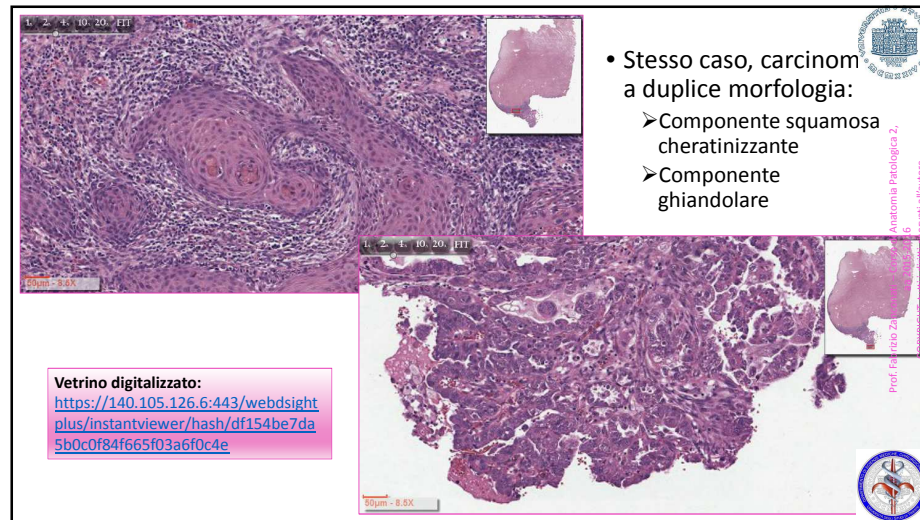
- Tumore epiteliale maligno comprendente cellule da adenocarcinoma e da carcinoma squamoso
- Può essere associato sia al SIL che all'adenocarcinoma in situ
- Correlato ad HPV (16, 18)
- Possibile prognosi peggiore rispetto al carcinoma squamoso e all'adenocarcinoma



World Health Organization Classification of Tumours (2014)



Prof. Fabrizio Zanoni - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Tumori neuroendocrini

- Stessa terminologia raccomandata per i tumori neuroendocrini gastroenterici:
 - Tumore neuroendocrino di **basso grado**
 - **Carcinoide** o **grado 1**
 - **Carcinoide atipico** o **grado 2**
 - Tumore neuroendocrino di **alto grado (grado 3)**
 - **Carcinoma** neuroendocrino **a piccole cellule**
 - **Carcinoma** neuroendocrino **a grandi cellule**

Carcinoma a piccole cellule, E&E

Immunistoichimica CD56

Ryu A. et al. A Case of Mixed Small and Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Uterine Cervix. Soonchunghang Med Schi (2014); 20:108-111

Prof. Fabrizio Zancanelli – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

Storia naturale del carcinoma cervicale invasivo

- Infiltrazione per **continuità** dell'**istmo**, dell'**endometrio** e del **miometrio** da una parte e della **vagina** dall'altra
- Infiltrazione per **contiguità** dei **parametri**, dei **legamenti larghi**, della **vescica** e del **retto**, con formazione di **fistole retto-vaginali**
- Diffusione **linfatica** ai linfonodi **iliaci** interni ed esterni
- Occlusione degli ureteri e **idro-ureteronefrosi bilaterale**
- Diffusione per via **ematica** a polmone, fegato, encefalo (rara e tardiva)

Infiltrazione a tutto spessore del miometrio

Infiltrazione della vescica

Infiltrazione della parete anteriore del retto

Prof. Fabrizio Zancanelli – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

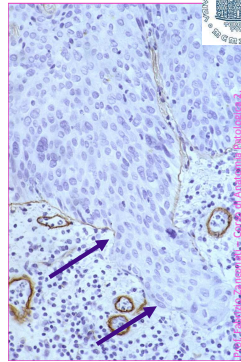
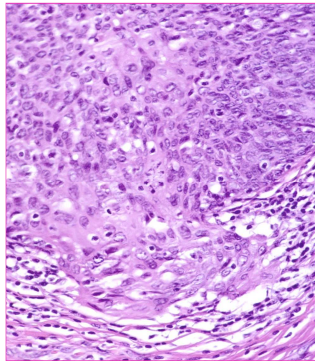
Stadiazione TNM (parametro T) e F.I.G.O.

TNM	F.I.G.O.	Descrizione
Tx	-	Tumore primitivo non evidente o non valutabile
T0	-	Non evidenza di tumore primitivo
Tis	-	Carcinoma in situ
T1	I	Tumore confinato alla cervice
T1a	IA	Tumore microinvasivo (profondità massima 5 mm ed estensione orizzontale massima 7 mm)
T1b	IB	Tumore confinato alla cervice ma più esteso di T1a
T2	II	Tumore esteso oltre l'utero ma non alla parete pelvica o al terzo inferiore della vagina
T2a	IIA	Senza invasione dei parametri
T2b	IIB	Con invasione dei parametri
T3	III	Coinvolgimento della parete pelvica o del terzo inferiore della vagina o tumore che causa idronefrosi o disfunzione renale
T3a	IIIA	Coinvolgimento del terzo inferiore della vagina
T3b	IIIB	Coinvolgimento della parete pelvica o idronefrosi o disfunzione renale
T4	IV	Coinvolgimento della mucosa di retto o vescica o estensione extrapelvica

Prof. Fabrizio Zancanelli – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

Carcinoma microinvasivo

- Profondità di invasione ≤ 5 mm
- Estensione della lesione ≤ 7 mm
- Stesso trattamento delle lesioni intraepiteliali di alto grado (escissione)
- Prognosi simile



➤ La micro-invasione può essere messa in evidenza con colorazioni immunoistochimiche per **laminina** e **collagene IV** (rottura della membrana basale)

Stadiazione TNM (parametri N e M)

TNM Descrizione

Nx Status linfonodale non valutabile

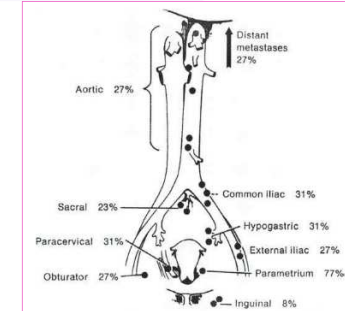
N0 Assenza di metastasi ai linfonodi regionali

N1 Metastasi ai linfonodi regionali

TNM Descrizione

M0 Assenza di metastasi a distanza

M1 Metastasi a distanza (inclusi linfonodi linquinali e diffusione intraperitoneale, a eccezione del peritoneo pelvico). Non vengono considerate le metastasi alla vagina e alle ovaie (rientrano nel «T»).

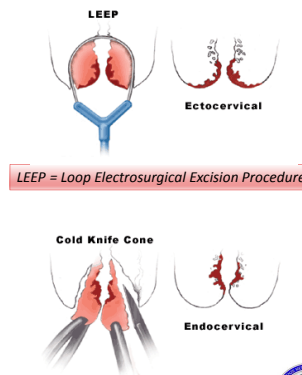


Stazioni linfonodali di drenaggio con relative percentuali di coinvolgimento metastatico nel carcinoma della cervice uterina

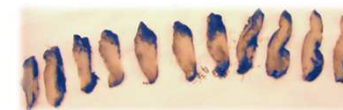
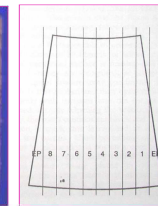
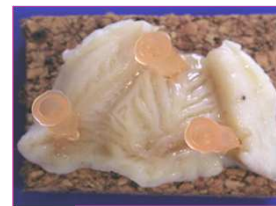
Stacey E Mills – Histology for Pathologists (2012); fourth edition

Trattamento chirurgico

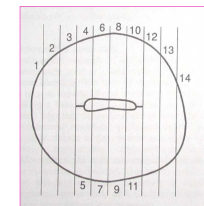
- Lesioni displastiche di basso grado (LG-SIL/CIN I): «wait and see», trattamento locale in caso di persistenza o progressione
- Lesioni displastiche di alto grado (HG-SIL/CIN II e III): escissione chirurgica (LEEP o conizzazione cervicale)
- Carcinoma microinvasivo: escissione chirurgica
- Carcinoma invasivo: istero-annessiectomia bilaterale



Conizzazioni e LEEP - campionamento

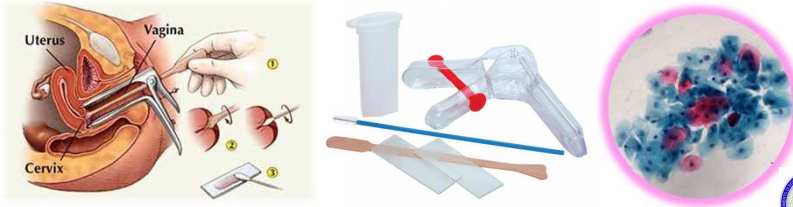


➤ Sezioni parallele e inclusione *in toto* dello specimen



Prevenzione: Il Test di Papanicolaou (Pap-Test)

- Esame **citologico** (*citologia esfoliativa*)
- **Spatola di Ayre + endobrush**
- Prelievo delle cellule squamose **superficiali** e delle **cellule della giunzione squamo-colonnare** (la presenza di cellule ghiandolari è un **indicatore di qualità**)
- Colorazione di Papanicolaou **obbligatoria**
- **Chiave diagnostica**: attenta analisi del **nucleo** e del **citoplasma** delle cellule



Prof. Fabrizio Zanconati – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Informazioni necessarie da fornire per la corretta interpretazione del Pap test

- Data dell'ultima mestruazione o eventuale data dell'inizio della menopausa
- Stato gravidico
- Utilizzo di dispositivi intrauterini (IUD)
- Pregressi trattamenti radio- o chemioterapici coinvolgenti la regione pelvica
- Pregressi interventi chirurgici sull'utero (conizzazione, isterectomia)
- Terapia ormonale sostitutiva (per donne in menopausa)
- Presenza di sintomi (perdite inter- mestruali)



Prof. Fabrizio Zanconati – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Sistema Bethesda (2014) per la refertazione dei preparati citologici cervico-vaginali

Categorie diagnostiche

- **Negativo per lesione intraepiteliale o malignità**
- Alterazioni delle cellule epiteliali
 - o Squamose
 - o Ghiandolari
- Altro

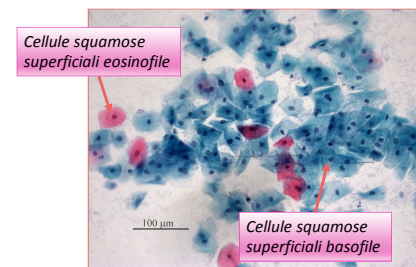


Prof. Fabrizio Zanconati – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Sistema Bethesda Negativo per lesione intraepiteliale o malignità

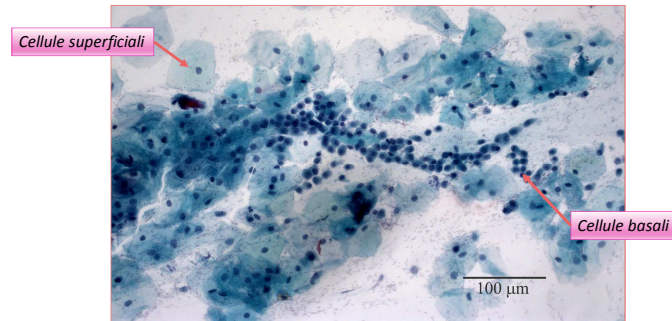
- Cellule squamose superficiali e/o intermedie
 - Lo stadio maturativo deve essere coerente con l'età e la situazione ormonale
- Cellule ghiandolari



Prof. Fabrizio Zanconati – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



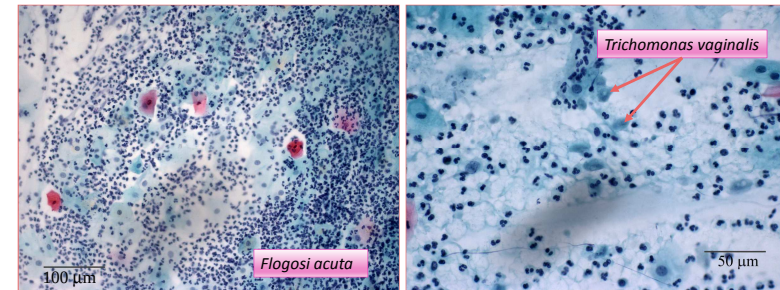
- È possibile trovare cellule degli strati più profondi, che possono risultare da un'atrofia della mucosa cervicale o dalla zona di giunzione squamo-colonnare
- Le cellule profonde devono essere **normali** (non displastiche)



Prof. Fabrizio Zancanelli – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



- Un Pap-test in cui si rilevi la presenza di un **agente infettivo** (batteri, protozoi, funghi, herpes virus etc.) è di fatto **negativo**. Il test infatti è volto all'identificazione delle **lesioni displastiche** che hanno la potenzialità di evolvere verso il carcinoma invasivo.



Prof. Fabrizio Zancanelli – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Sistema Bethesda Alterazioni delle cellule epiteliali (squamose)

- **SIL (lesione intraepiteliale squamosa)**
 - Basso grado (infezione da HPV, CIN1)
 - Alto grado (CIN2, CIN3)
- **Carcinoma squamoso invasivo**
- **ASC (cellule squamose atipiche)**
 - ASC-US (alterazioni di significato indeterminato)
 - ASC-H («non si può escludere la presenza di una lesione di alto grado»)

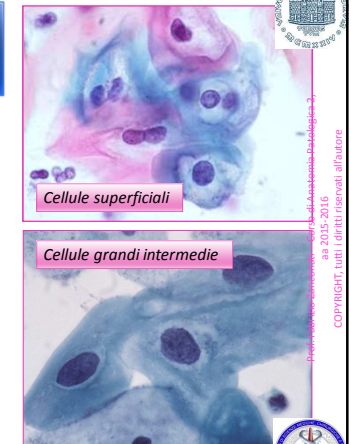


Prof. Fabrizio Zancanelli – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



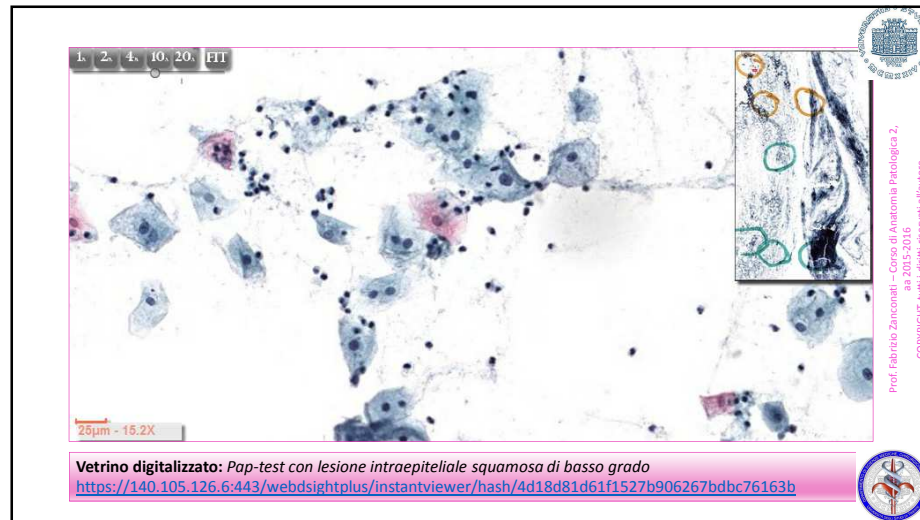
LG-SIL Criteri Diagnostici in citologia

- Aloni perinucleari (**coilociti**)
- Binucleazioni
- Alterazioni nucleari (**discariosi**) a carico delle cellule squamose **superficiali e grandi intermedie**
 - Ipercromasia
 - Contorni irregolari
 - Cromatina mal distribuita, membrana nucleare ispessita



Prof. Fabrizio Zancanelli – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore





HG-SIL

Criteri Diagnostici in citologia

- Alterazioni nucleari a carico delle cellule squamose con caratteristiche riferibili a cellule **piccole intermedie, parabasali e basali** (che normalmente non si trovano in superficie)

Cellule basali discariotiche (HG-SIL/CIN3)

Cellula superficiale

➤ La suddivisione del SIL in alto o basso grado non si basa sulla **gravità** delle alterazioni citologiche rilevate, ma piuttosto sul **tipo** di cellule alterate

Prof. Fabrizio Zancanelli - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

- Il Pap test è in grado di rilevare solamente le cellule che esfoliano sulla **superficie** dell'epitelio cervicale.
- Anche senza *vedere* lo spessore dell'epitelio interessato, si può vedere il suo **effetto** sulle cellule che raggiungono la superficie (**cellule immature**)

Cellule piccole intermedie e parabasali discariotiche (HG-SIL/CIN2)

Prof. Fabrizio Zancanelli - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

Carcinoma squamoso invasivo

Criteri Diagnostici in citologia

- In citologia non è possibile *vedere* l'invasione della neoplasia attraverso la membrana basale, ma è possibile in certi casi intuire la capacità invasiva di un tumore grazie ad alcuni criteri:
 - **Background necrotico**
 - Alterazioni nucleari **estreme**
 - Forme cellulari bizzarre (cellule «a girino»)
 - **Nucleoli** prominenti (di solito **assenti nelle lesioni displastiche**)

Prof. Fabrizio Zancanelli - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

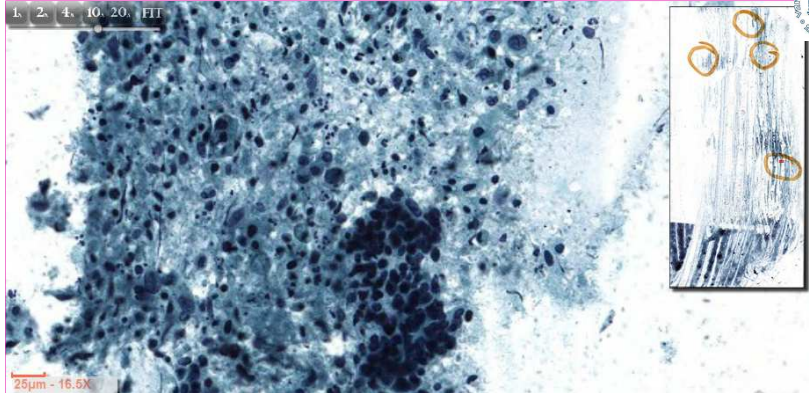


Nucleoli prominenti

Contorni cellulari e nucleari completamente alterati, forme bizzarre

➤ Nessuno di questi criteri è diagnostico da solo, ma nell'**insieme** essi possono condurre alla corretta diagnosi

Prof. Fabrizio Zancanelli – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

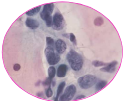


1. 2. 4. 10. 20. FIT

25µm - 16.6X

Vetrino digitalizzato: Pap-test con carcinoma squamoso invasivo
<https://140.105.126.6:443/webdsightplus/instantviewer/hash/d3ddaebec69c073f1230f90b4a74ff>

Prof. Fabrizio Zancanelli – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



ASC (cellule squamose atipiche)

- Non sempre la citologia è risolutiva. In alcuni casi sono visibili delle alterazioni che il citopatologo non è in grado di interpretare con sicurezza:
 - Alterazioni citologiche sfumate
 - Presenza solamente di alcuni criteri diagnostici per SIL
 - Poche cellule alterate
- ASC-US:** cellule squamose atipiche di significato indeterminato (basso rischio di riscontrare una lesione di alto grado o un carcinoma, assimilabile all'L-SIL, una volta chiarita l'associazione con HPV)
- ASC-H:** cellule squamose atipiche, non si può escludere la presenza di una lesione di alto grado (rischio considerevole di riscontrare una lesione di alto grado o un carcinoma, stesso management di H-SIL)

Prof. Fabrizio Zancanelli – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

Sistema Bethesda

Alterazioni delle cellule epiteliali (ghiandolari)

- Il Pap-test ha una minore sensibilità per le alterazioni ghiandolari
- È comunque possibile identificare determinati quadri citologici che corrispondono a delle lesioni istologiche ben precise

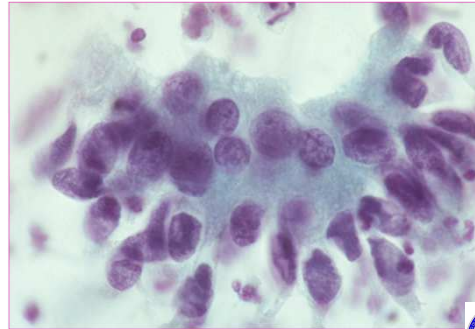
- AIS (adenocarcinoma in situ)**
- Adenocarcinoma**
 - Cervicale
 - Endometriale
 - Altro
- AGC (cellule ghiandolari atipiche)**
 - Probabilmente neoplastico
 - NOS

Prof. Fabrizio Zancanelli – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

AIS

Criteri Diagnostici in citologia

- Piccoli aggregati con affollamento cellulare
- Pseudo-stratificazione
- «Feathering» (aspetto piumato)



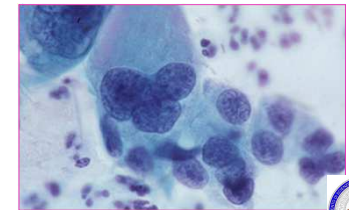
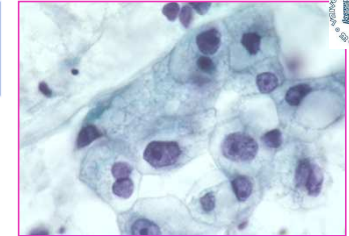
Prof. Fabrizio Zancanelli – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Adenocarcinoma

Criteri Diagnostici in citologia

- **Discariosi** (alterazione del rapporto nucleo/citoplasma, cromatina mal distribuita, contorni nucleari irregolari)
- **Nucleoli** prominenti
- Nucleo **eccentrico**
- **Citoplasma** micro- o macro-vacuolizzato

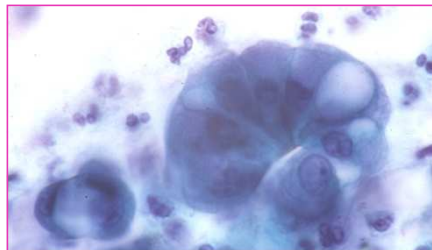
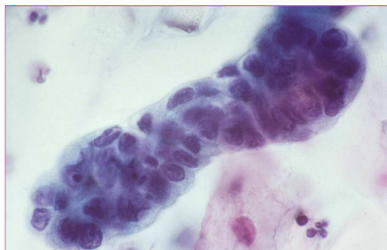


Prof. Fabrizio Zancanelli – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



AGC (cellule ghiandolari atipiche)

- Alterazioni delle cellule ghiandolari di incerta interpretazione



Prof. Fabrizio Zancanelli – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Lo screening per il carcinoma della cervice uterina Razionale

- Il **Pap-test** è in grado di individuare le lesioni displastiche che **precedono** l'insorgenza del carcinoma infiltrante
- È un esame **poco invasivo**, **economico** e relativamente **semplice** da eseguire e da interpretare
- È possibile **intervenire** sulle lesioni displastiche
- Anche quando non identificate (sensibilità 50-60%), le lesioni displastiche impiegano un intervallo di tempo relativamente lungo (5-10 anni) per evolvere in carcinoma invasivo

➤ *Tutto ciò rende il carcinoma della cervice uterina un bersaglio ideale per uno screening di massa sulla popolazione*



Prof. Fabrizio Zancanelli – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



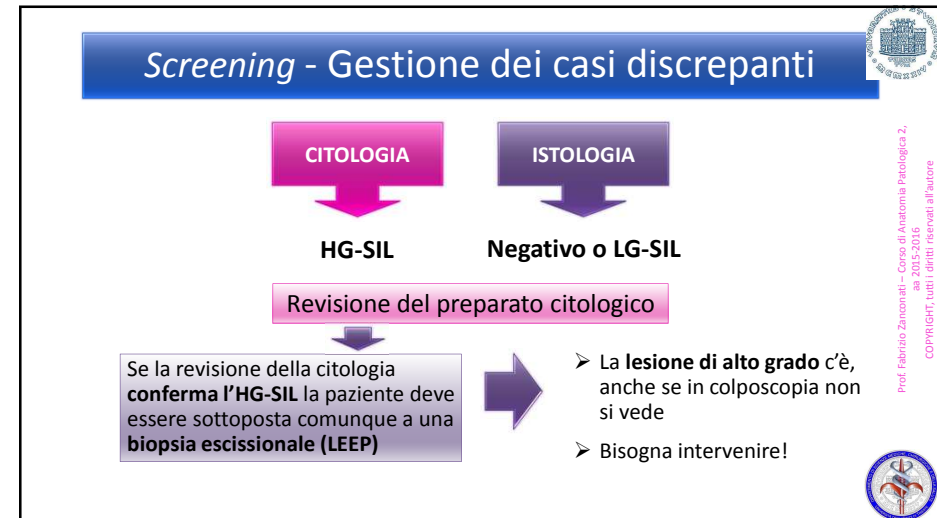
Screening del carcinoma cervico-vaginale Linee guida regionali FVG

➤ **Pap-test** a tutte le donne **dai 25 ai 64 anni** con cadenza **triennale**

- Test *inadeguato*: ripetizione dell'esame
- Test **negativo**: ripetizione dopo tre anni, al round successivo
- Test **positivo**: colposcopia ed eventuale biopsia
- **ASC-US**: HPV test per genotipi ad alto rischio (se negativo, la paziente va al round successivo di screening; se positivo fa colposcopia e biopsia)

➤ Il follow-up e il tipo di trattamento dipendono dall'esito dell'esame citologico ed eventualmente della biopsia

Prof. Fabrizio Zanoni - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Screening del carcinoma cervico-vaginale Proposte per il futuro

➤ Screening primario con **HPV-test** per le donne di età superiore ai 35 anni

➤ **Vaccino** contro HPV (bi- o tetravalente nelle ragazze di 12 anni)

"The development of HPV vaccines that are highly effective in preventing HPV-16/18 infections will **dramatically change the epidemiology of HPV infection and cervical neoplasia**. However, **administering the vaccine is challenging** and may not alter the course of HPV infections among women who are already infected"

Chiller JT, Lowy DR. Understanding and learning from the success of prophylactic human papillomavirus vaccines. Nat Rev Microbiol (2012) 10:681-692

CAMPAGNA DI VACCINAZIONE CONTRO IL PAPILLOMA VIRUS (HPV)
PIÙ PROTETTA CON IL VACCINO
Prevenzione del tumore del collo dell'utero

Prof. Fabrizio Zanoni - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

• Il Pap-test è riuscito a cambiare completamente la storia del carcinoma della cervice uterina, tanto che ...



... il **principale fattore di rischio** per sviluppare un carcinoma cervicale invasivo è il fatto di **non sottoporsi regolarmente al Pap-test**

Prof. Fabrizio Zanoni - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

