Dalle lesioni intraepiteliali alle lesioni invasive: problematiche in citologia

SONIA PRANDI

CITOLOGIA
MORFOLOGIA

- *Lesioni squamose*
- *Lesioni ghiandolari*

Lesioni squamose

LESIONI SQUAMOSE INTRAEPITELIALI DI ALTO GRADO - HSIL

Secondo Bethesda System 1991 comprendono:

- DISPLASIA MODERATA CIN II
- DISPLASIA GRAVE CIN III
- CARCINOMA EPIDERMOIDE IN SITU CIS

Bethesda System 2001

EPITHELIAL CELL ABNORMALITIES

SQUAMOUS CELL

High grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)encompassing: moderate and severe dysplasia, CIS/CIN 2 and CIN 3

- **- with features suspicious for invasion (if invasion is suspected)**

Pur comprese in un'unica categoria queste entità morfologiche hanno una storia naturale diversa

HSIL

- CIN II/ displasia moderata maggior tendenza a regredire rispetto al CIN III /displasia grave
- CIN III / displasia grave tendenza significativamente più alta alla progressione verso il carcinoma invasivo rispetto al CIN II

Ostor AG 1993, Sherman ME 1996

E' accettata la progressione verso il carcinoma infiltrante dell'HSIL rispetto LSIL.

Non sono individuate le caratteristiche morfologiche predittive della progressione da HSIL verso l'invasione

DIAGNOSI HSIL / PAP test
(convenzionale)

- cellule squamose con N allargati ipercromatici, contorni nucleari irregolari, C immaturo
- incremento rapporto N/C per N allargato in cellule immature più piccole
- presenza di aggregati sinciziali di cellule displastiche sovrapposte disordinatamente, N densi ipercromatici di varia dimensione e grandezza, C con bordi indistinti

HSIL CA IN SITU

Come istologicamente anche citologicamente possiamo riconoscere 3 entità morfologiche

- **-a piccole cellule anaplastiche - corrispondono a piccole cellule maligne di tipo basale**
- **-a cellule squamose cheratinizzanti con cellule displastiche pleomorfe cheratinizzanti**
- **-a cellule squamose non cheratinizzanti - tipo cellule parabasali, più frequente**

Questa suddivisione in 3 categorie non ha valore nella sua applicazione perché non sono stati effettuati studi sulla loro diversa potenzialità d'invasione.

Tuttavia sapere di questi aspetti morfologici aiuta a riconoscere la variabilità diagnostica degli HSIL e di cosa ci si può aspettare nel PAP test

HSIL Ca in situ – PAP test DIAGNOSI

- **FONDO : PULITO - non c'è risposta dell'ospite con ulcerazione o distruzione di tessuto**
- **QUANTITA' CELLS DISPLASTICHE - in n° tanto maggiore rispetto DG o DM - minor coesione cellulare per incremento gravità delle lesioni**
- **ARRANGIAMENTO DELLE CELLULE in sincizi**
- **DIMENSIONI DEL N relativamente grande se paragonato al N delle metaplastiche immature o di riserva**

Quando NON ci aspettiamo un ca infiltrante:

caratteristiche morfologiche delle lesioni squamose in situ

CROMATINA

- 72% grossolana irregolare
- 22% finemente granulare
- 6% opaca translucida

NUCLEOLO solo nel 4,8% delle cellule

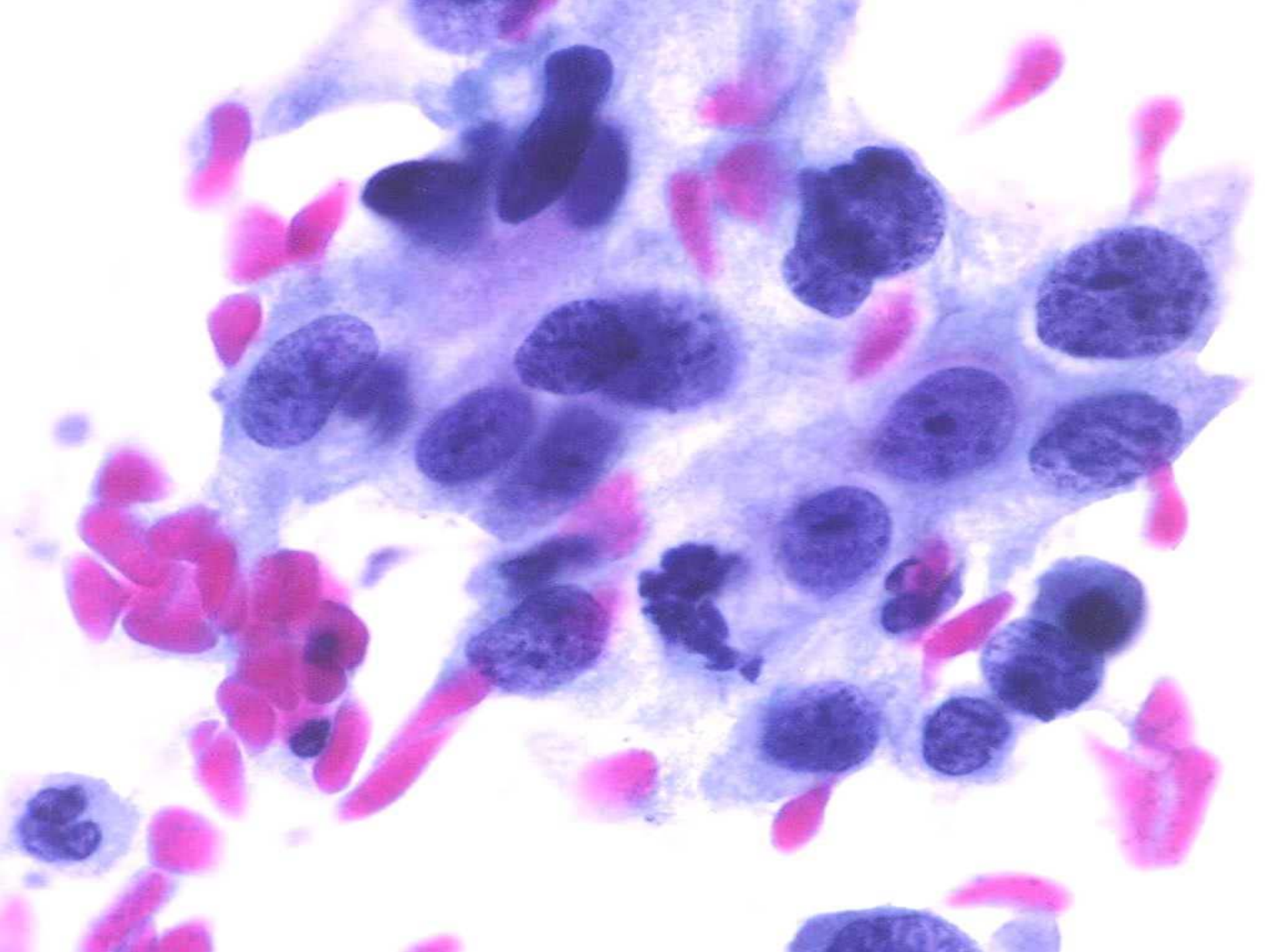
E' UN SEGNALE DI CAMBIAMENTO BIOLOGICO O METABOLICO

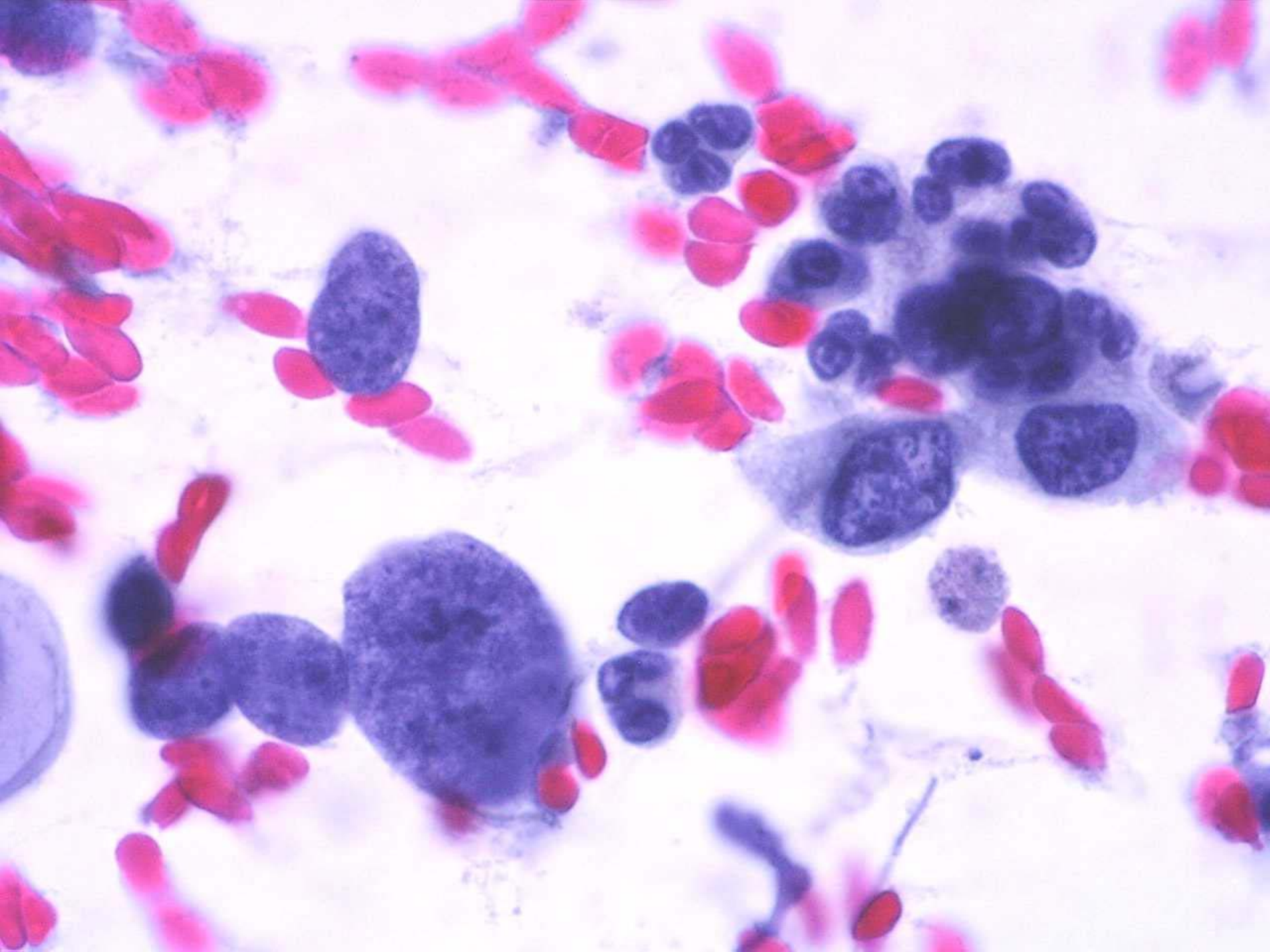
I quadri citologici della microinvasione

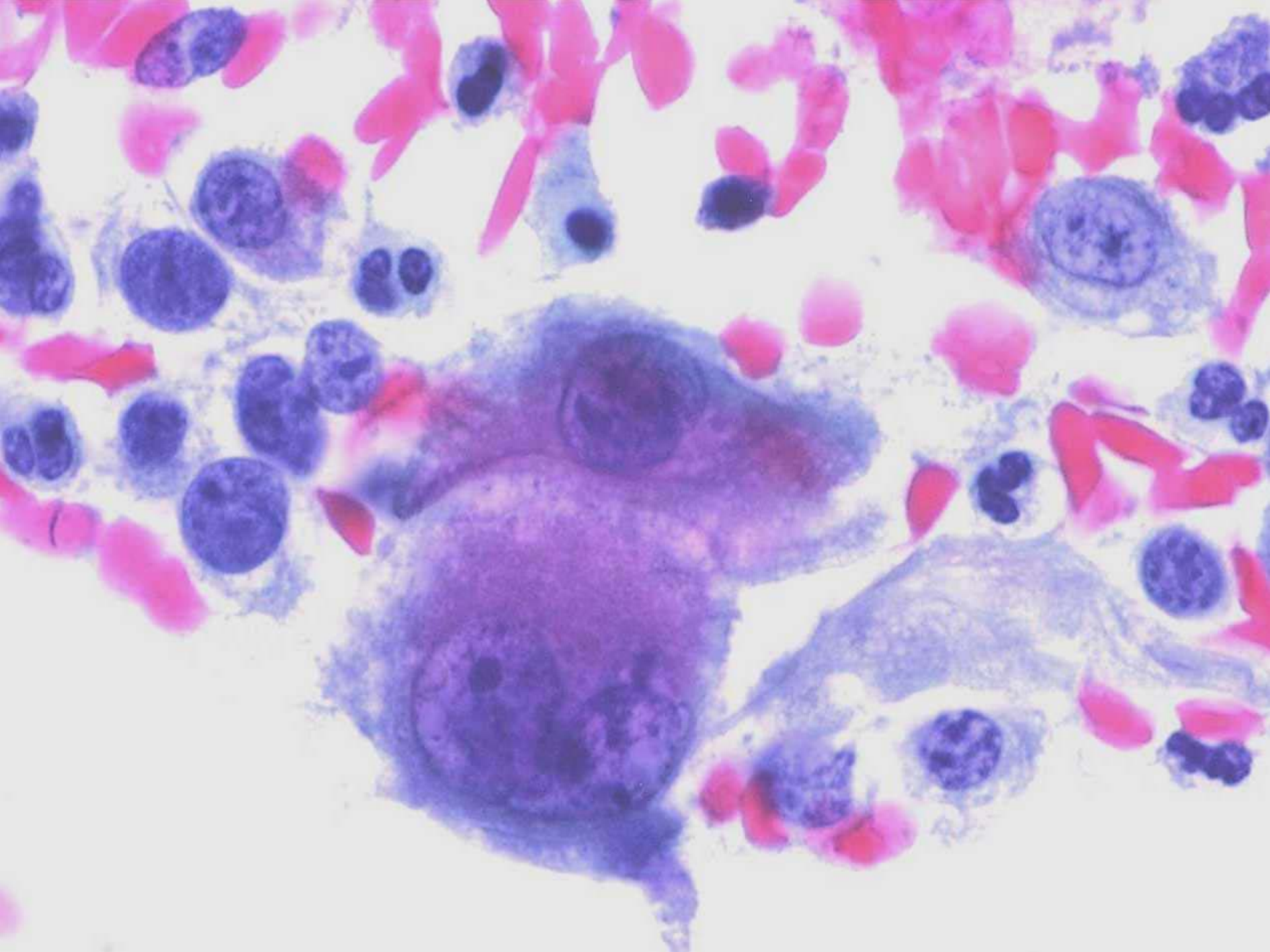
1 non sono specifici
2 sono rappresentati in modo variabile
3 non sempre presenti

PARAMETRI MORFOLOGICI D'INVASIONE

- NUCLEOLI in 25% cellule tumorali
- DIATESI TUMORALE
- CROMATINA IRREGOLARE nel 50 % cells
- CELLULE MARCATAMENTE DISPLASTICHE ORGANIZZATE IN SINCIZI





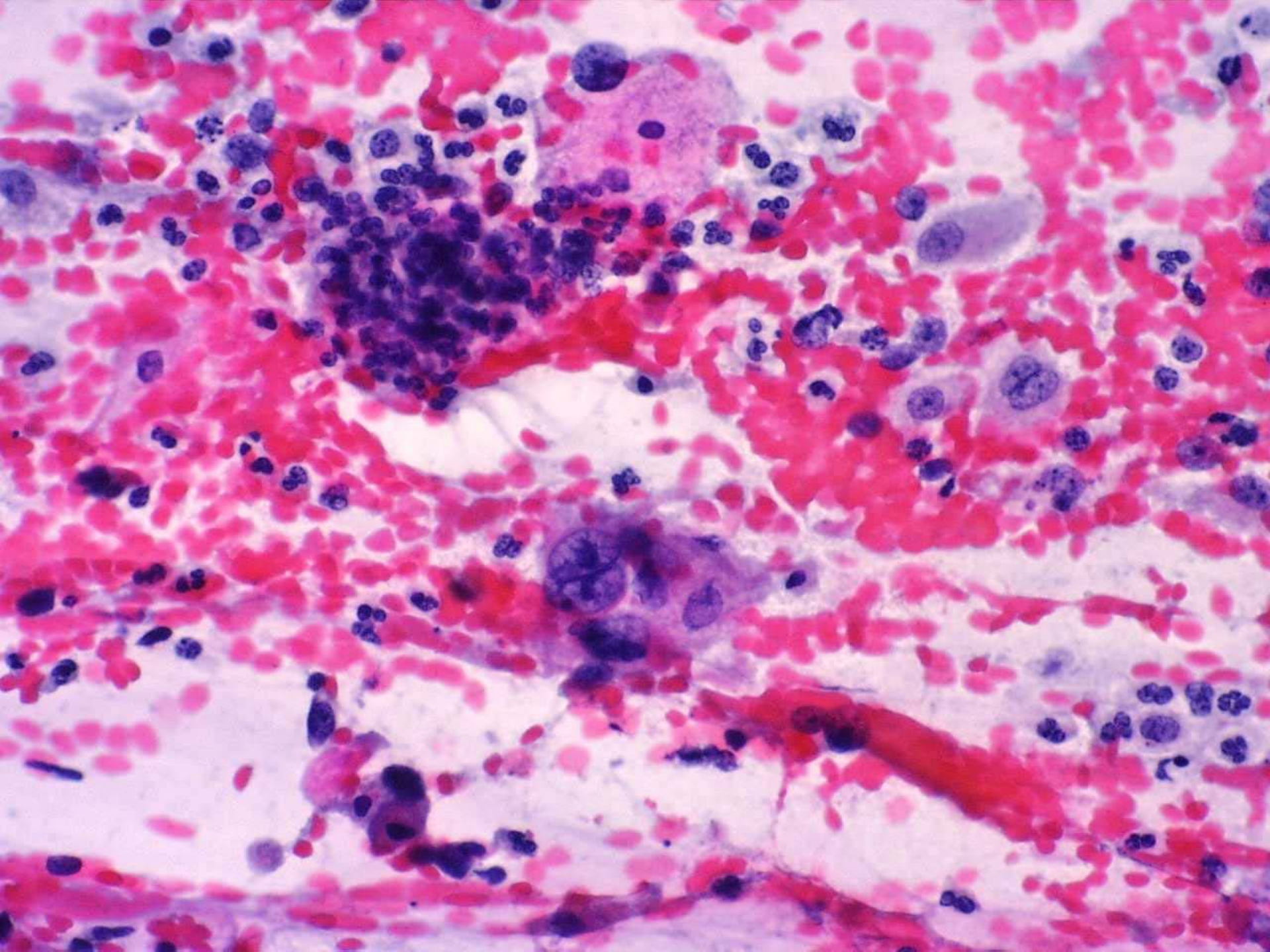


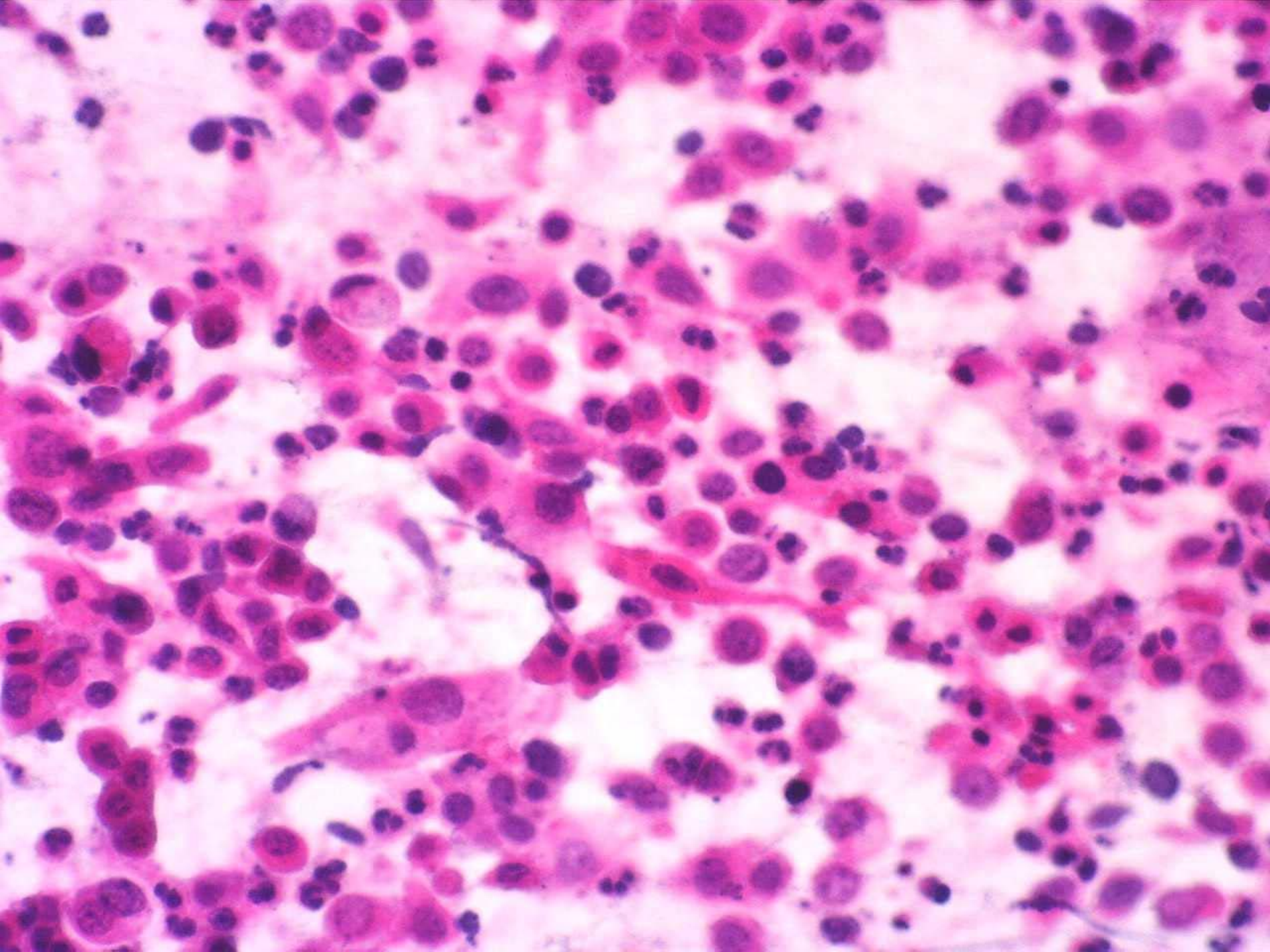
DIATESI TUMORALE

precipitato granulare proteinaceo che origina dal tessuto necrotico +frammenti di eritrociti + pigmento emosiderinico

PRESENTE NEL 54% (Nguyen)

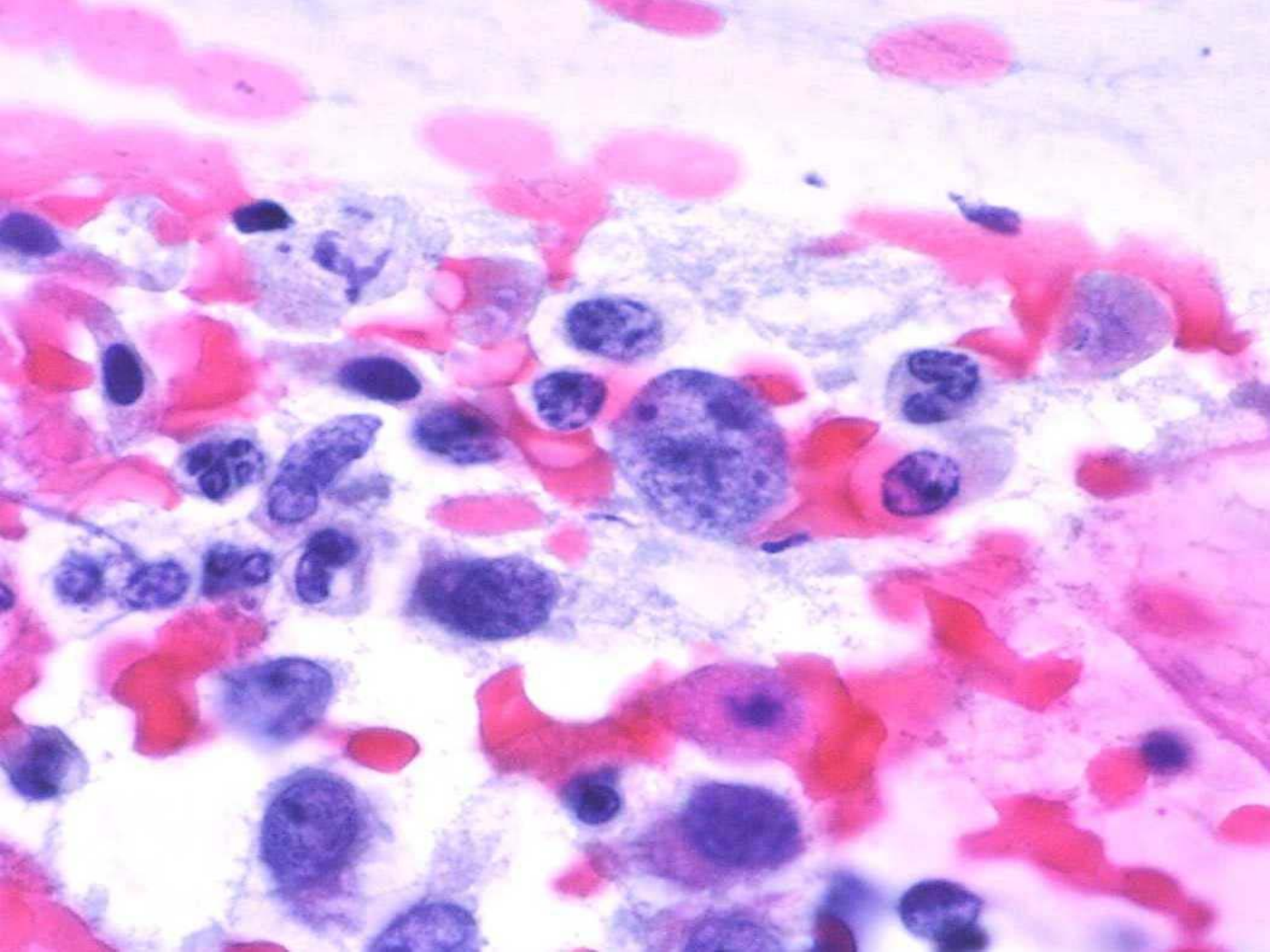
- **c'è correlazione fra grado d'invasione e DT**
- **può essere assente inf. < 5mm.**

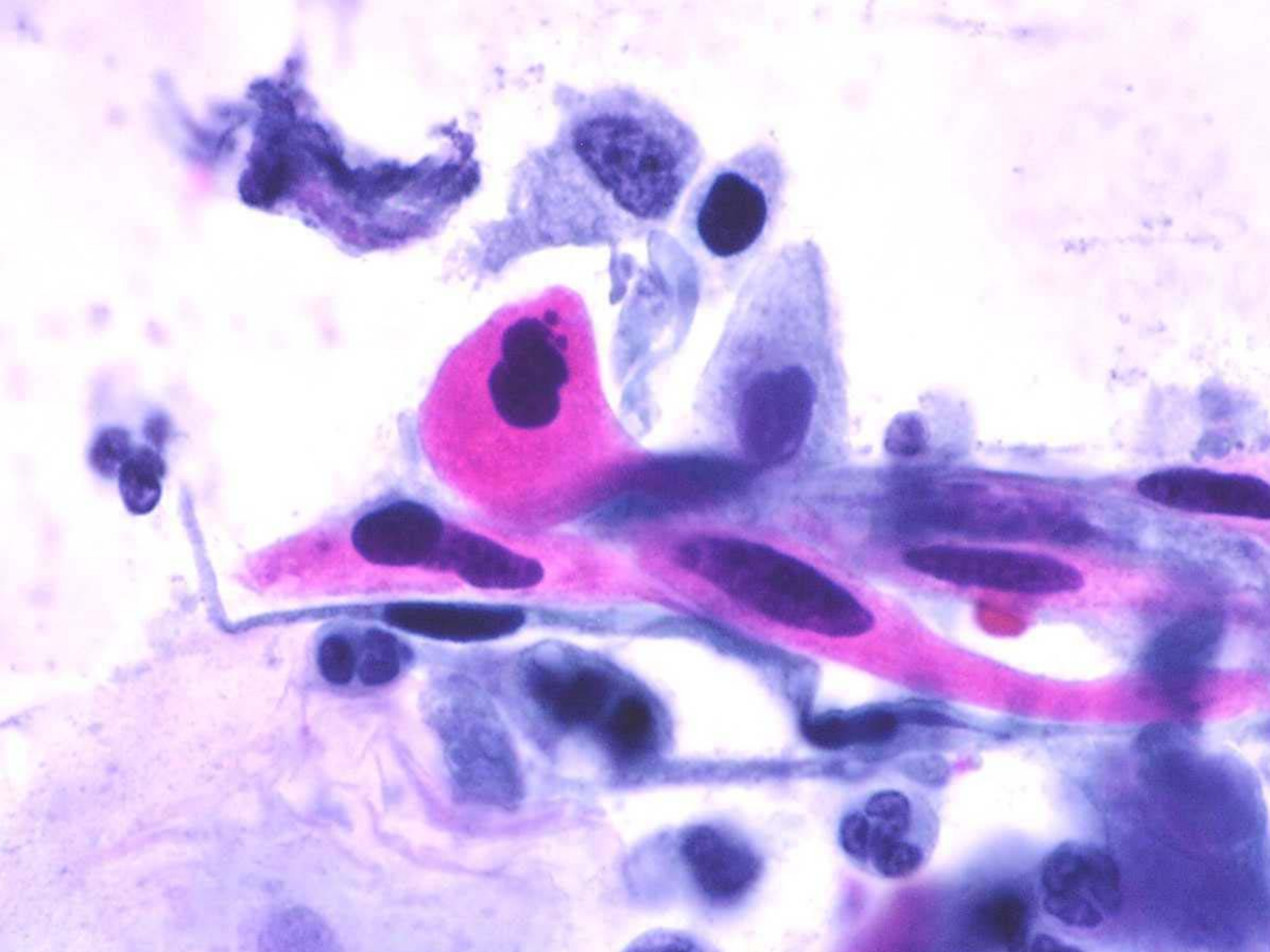


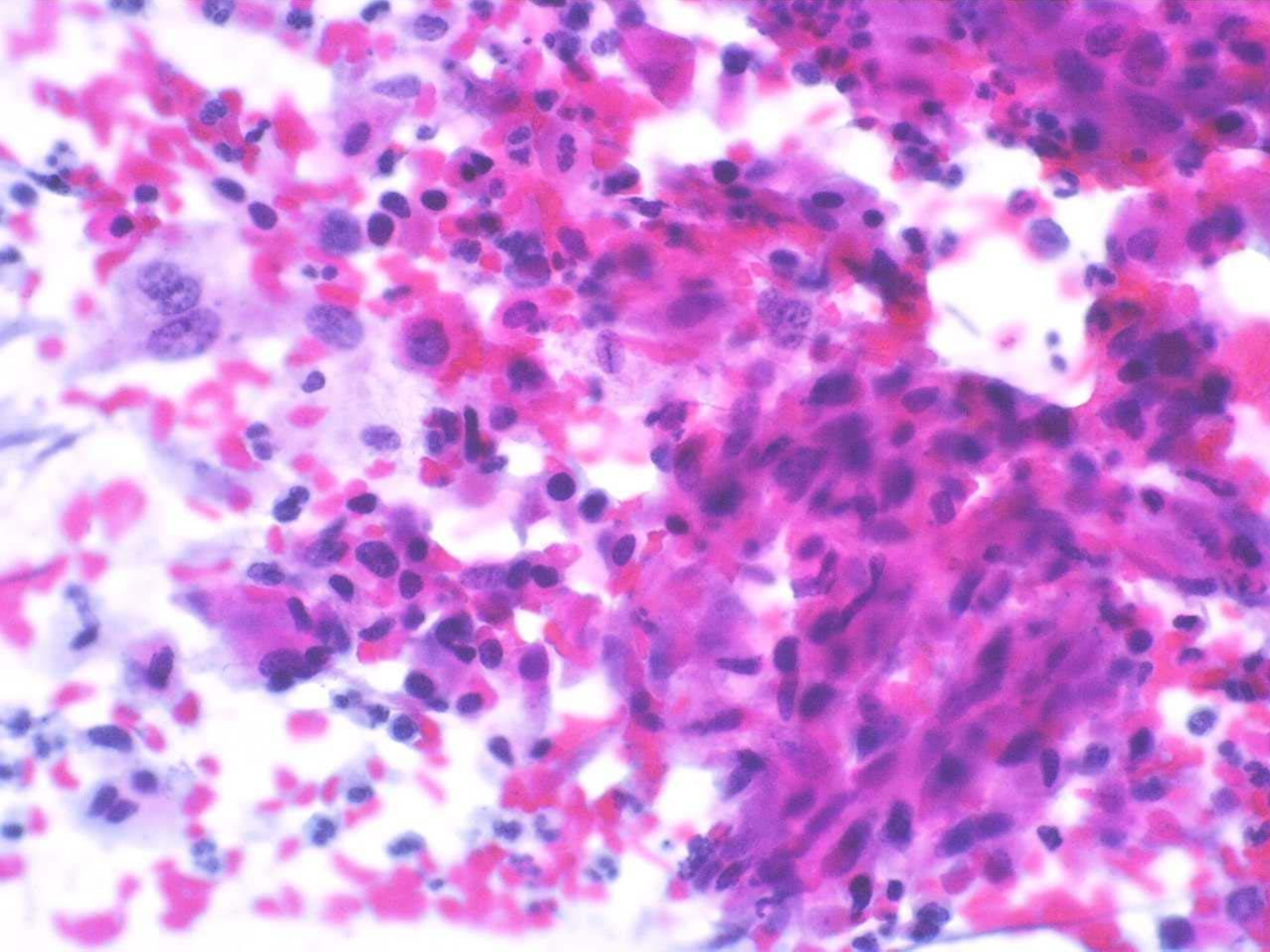


Carcinoma squamoso francamente infiltrante

- Quadro maligno più pronunciato
- Marcata irregolarità nucleare e variabilità fra cells e cells
- Presenza di gran numero di nucleoli larghi ed irregolari
- Diatesi tumorale





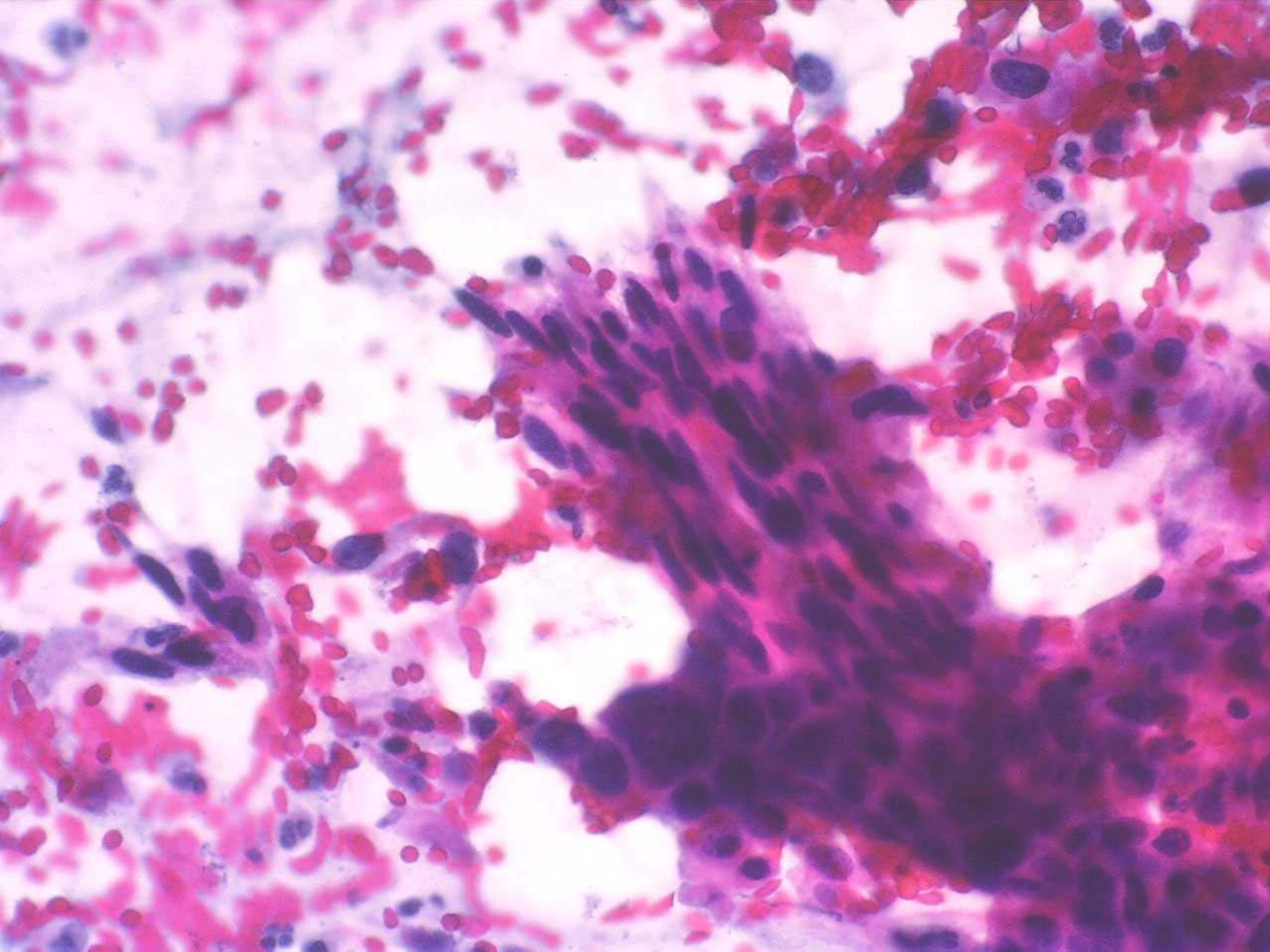


DIFFICOLTA' DIAGNOSTICHE:

SIL CHERATINIZZANTE e CA INFILTRANTE

CERCARE

DIATESI TUMORALE IN CA INFILTRANTE



DIFFICOLTA' DIAGNOSTICHE: ATROFIA ed CA INFILTRANTE

ATROFIA

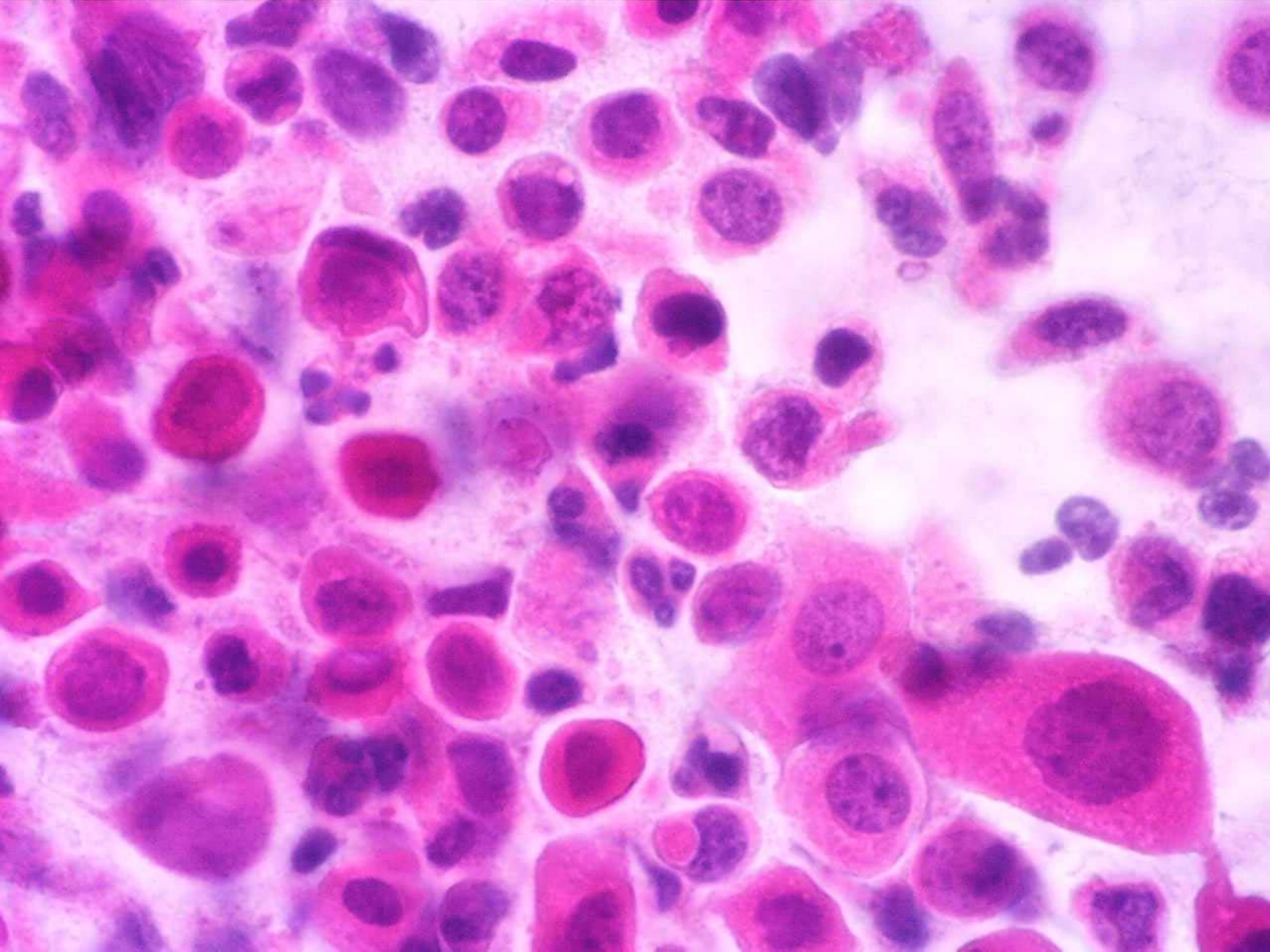
Presenza a volte di cells parabasali piccole degenerate in sfondo infiammatorio

N allargati, ipercromasia nucleare

in ATROFIA cercare :

CROMATINA OMOGENEA

BORDI NUCLEARI LISCI



ATTIVITA' PROV. REGGIO EMILIA
1998-2002 (ottobre) pop. 126.000 fra 25-64 anni

	CIN III	CA M. INF	CA INF	TOT
ASCUS	48 **10,9%**	1 **7,14%**	0	**49 10,3%**
AGUS	6 **1,3%**	0	0	**6 1,2%**
LSIL	92 **20,9%**	1 **7,14%**	0	**93 19,7%**
HSIL	294 **66,81%**	11 **78,57%**	13 **72,2%**	**318 67,3%**
CTM	0	1 **7,14%**	5 **27,7%**	**6 1,2%**
TOT	**440**	**14**	**18**	**472**

LESIONI GHIANDOLARI

Per le lesioni squamose i quadri morfologici sono ampiamente riconosciuti sia nelle forme intraepiteliali che infiltranti, per le lesioni ghiandolari con il S.di Bethesda 2001 c'è l'intento di una vera classificazione citologica delle lesioni ghiandolari cervicali: 4 categorie

Citopatologia di lesioni ghiandolari sec. S. Bethesda 2001

1 ATYPICAL GLANDULAR CELL

-atypical endocervical cells NOS,
-atypical endometrial cells NOS,
-atypical glandular cells NOS

2**ATYPICAL GLANDULAR CELLS / ENDOCERVICAL CELLS, FAVOR NEOPLASTIC**

3 **ENDOCERVICAL ADENOCARCINOMA IN SITU**

4 ADENOCARCINOMA
(endocervical, endometrial, extrauterine, nos.)

BETHESDA SYSTEM 1991 criteri AGUS

AGUS di tipo endocervicale reattivo	*AGUS di tipo endocervicale probabilmente neoplastico*
Sheet e strips con meno sovrapposizione	Cells anomali in sheets, rosette,sovrapposizioni, perdita favo d'api, diminuz. citopl , bordi mal definiti
N allargati 3-5 volte rispetto i N normali endocervicali	N arrangiati a palizzata con nuclei protrudenti alla periferia dei cluster, aspetto piumoso
Lieve variazione di forma e grandezza N	Variazione in forma - grandezza N allungati ed allargati
Lieve ipercromasia nucleare, è frequente	Ipercromasia
Nucleoli spesso presenti	Nucleoli piccoli, poco evidenti
C abbondante, bordi cellulari ben evidenti	Figure mitotiche possono essere viste

AGUS di tipo endocervicale

reattivo

eliminato S. Bethesda 2001

AGUS di tipo endocervicale probabilmente neoplastico

2 AGC ATYPICAL ENDOCERVICAL CELLS, FAVOR NEOPLASTIC

- ***Cells anormali in sheets, rosette, sovrapposizioni, perdita favo d'api, diminuzione citoplasma , bordi mal definiti***
- ***N arrangiati a palizzata con nuclei protrudenti alla periferia dei cluster, aspetto piumoso***
- ***Variazione in forma - grandezza N <u>allungati</u> ed allargati***
- ***Ipercromasia***
- ***Nucleoli piccoli, poco evidenti***
- ***Figure mitotiche possono essere presenti***

3 S. Bethesda 2001 criteri per AIS striscio convenzionale

Sheet e clusters cells ghiandolari impacchettate ed ispessite con N sovrapposti- indentati, aggregati ipercromatici, **perdita quadro favo d'api**

Quadri architetturali specifici: **strips di cellule colonnari pseudostratificate, rosette, protrusioni nucleari al margine degli aggregati *aspetti piumosi***

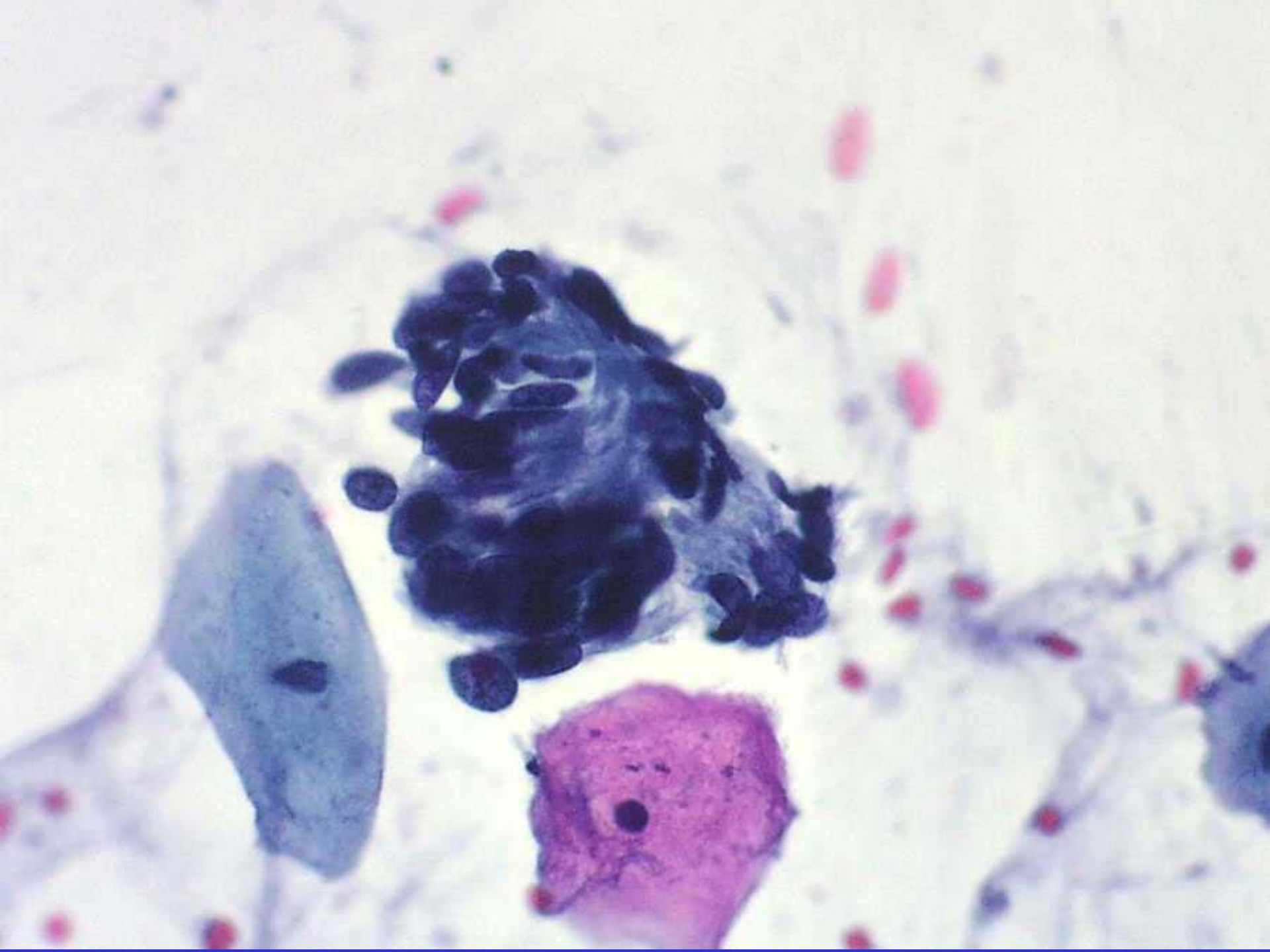
N / C + grande del normale, N allungato, N allargato, pleomorfo, irregolare

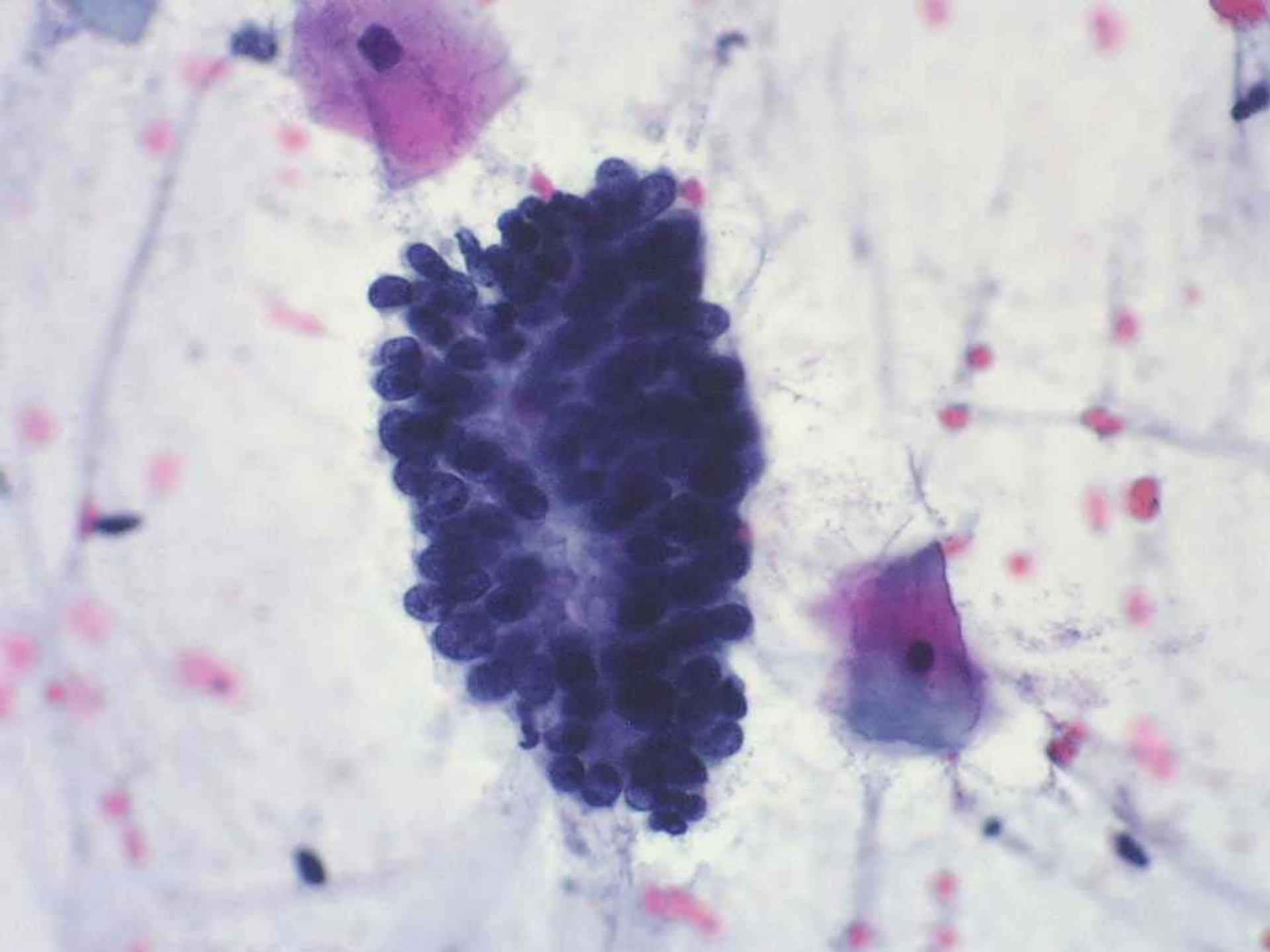
Cromatina grossolana irregolare

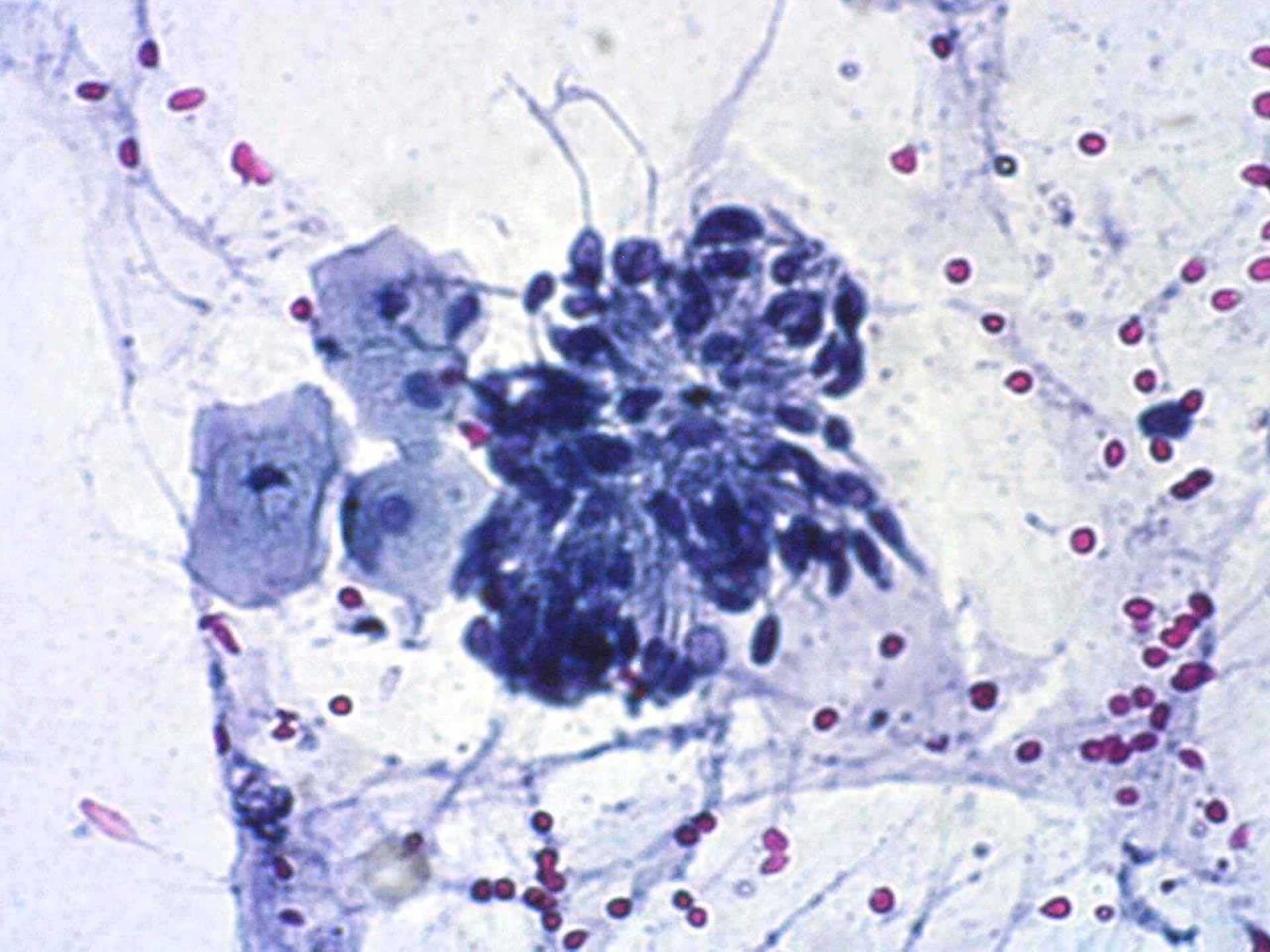
Nucleoli non tipicamente prominenti

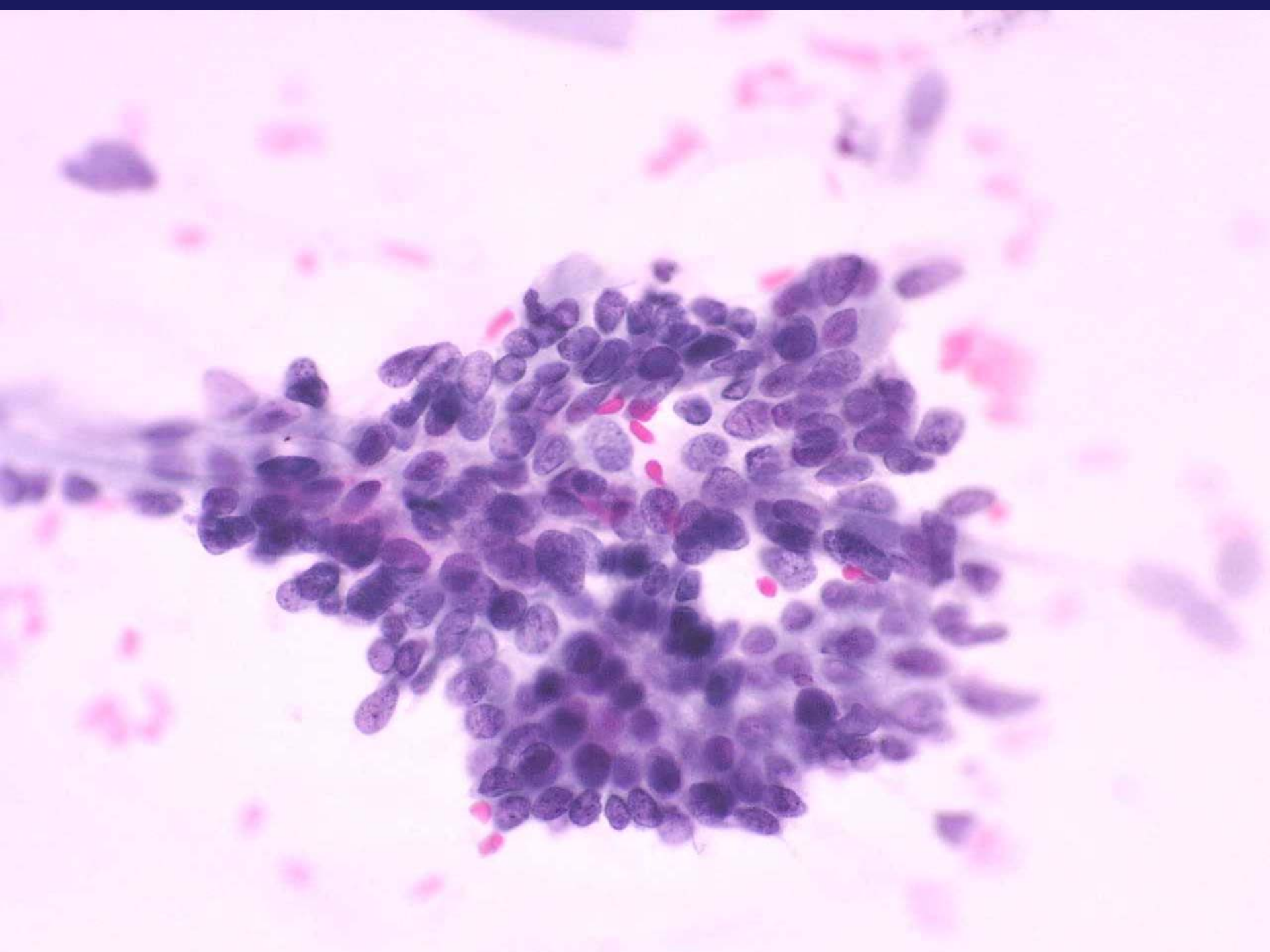
Mitosi ed apoptosi possono essere presenti

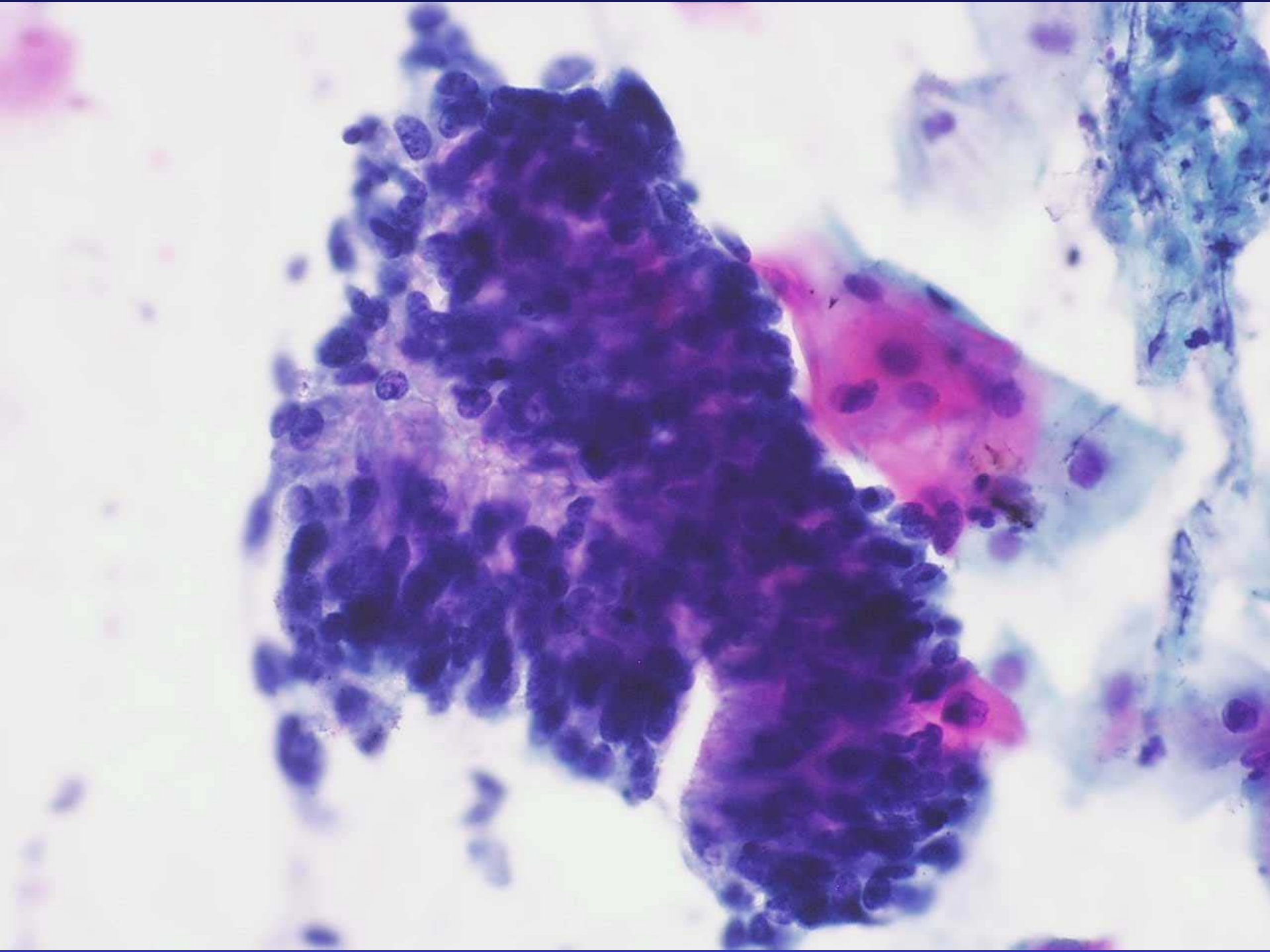
No diatesi tumorale, ma fondo infiammatorio presente

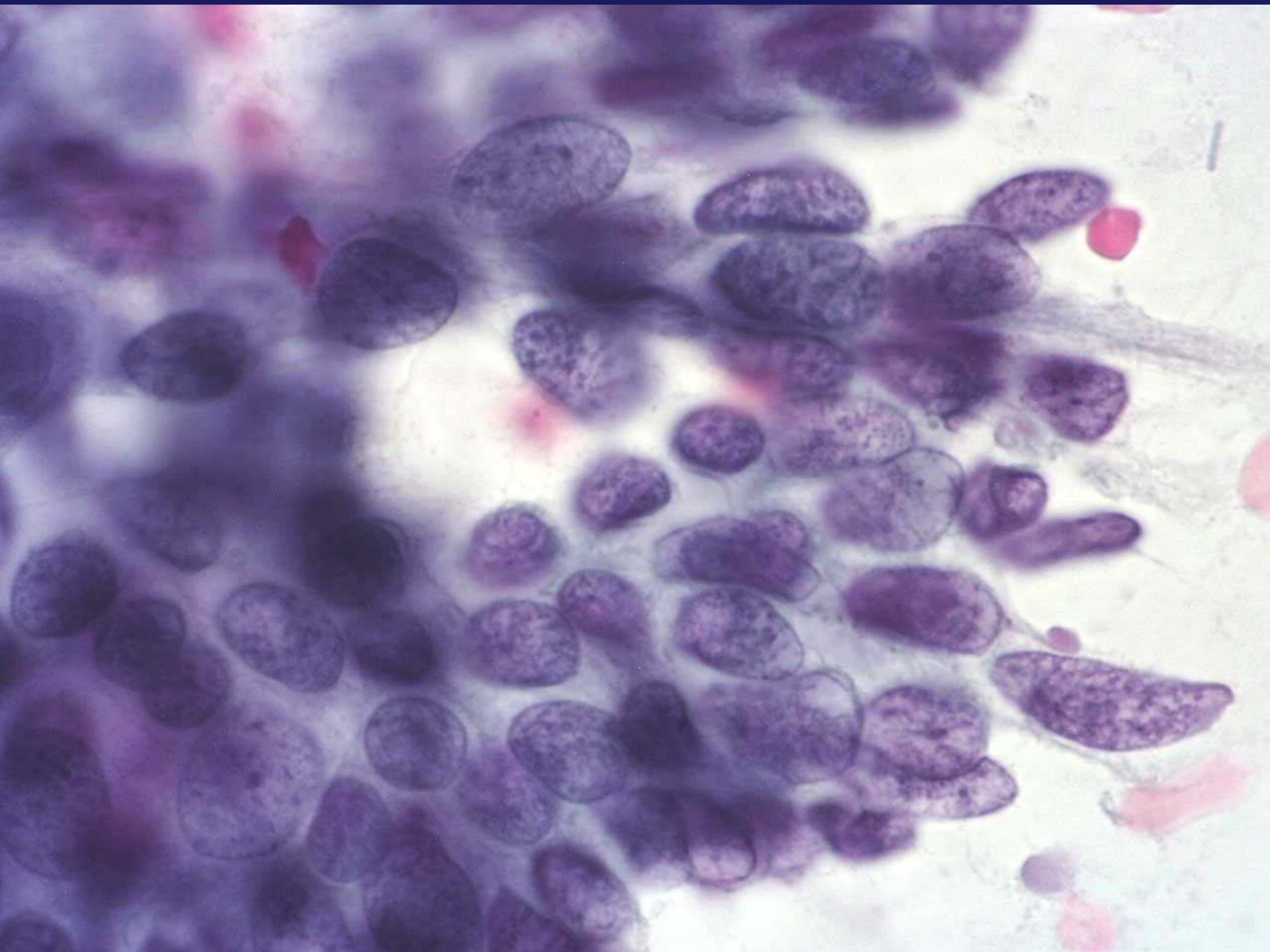












Criteri differenziativi fra benigno e neoplastico nei casi class. AGC (appendix C Bethesda S. 2001)

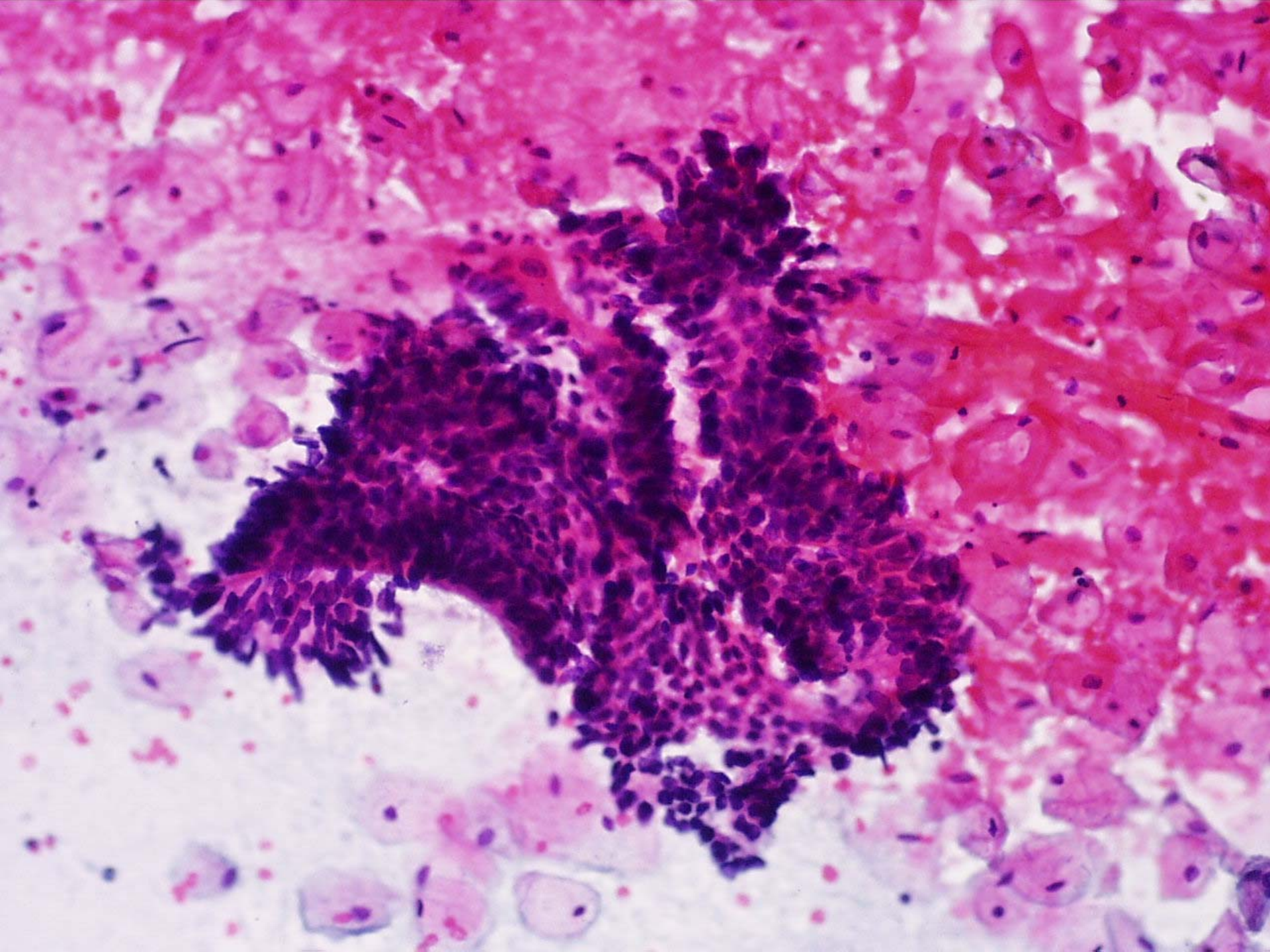
- IRREGOLARITA' DELLE MEMBRANE NUCLEARI
- CELLULE ATIPICHE SINGOLE
- DIMINUZIONE DEL CITOPLASMA

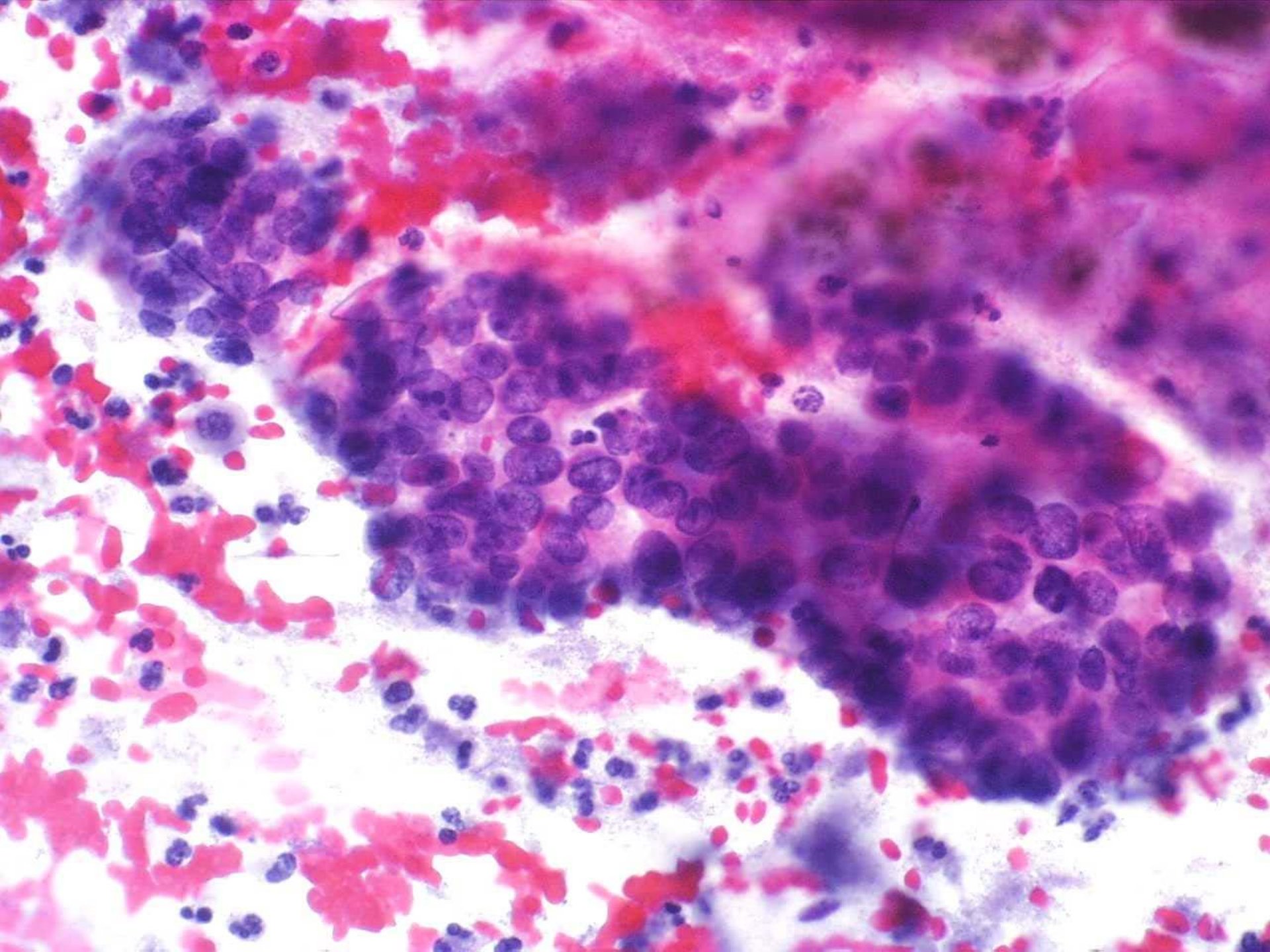
Raab SS Am J Clin Pathol 1995

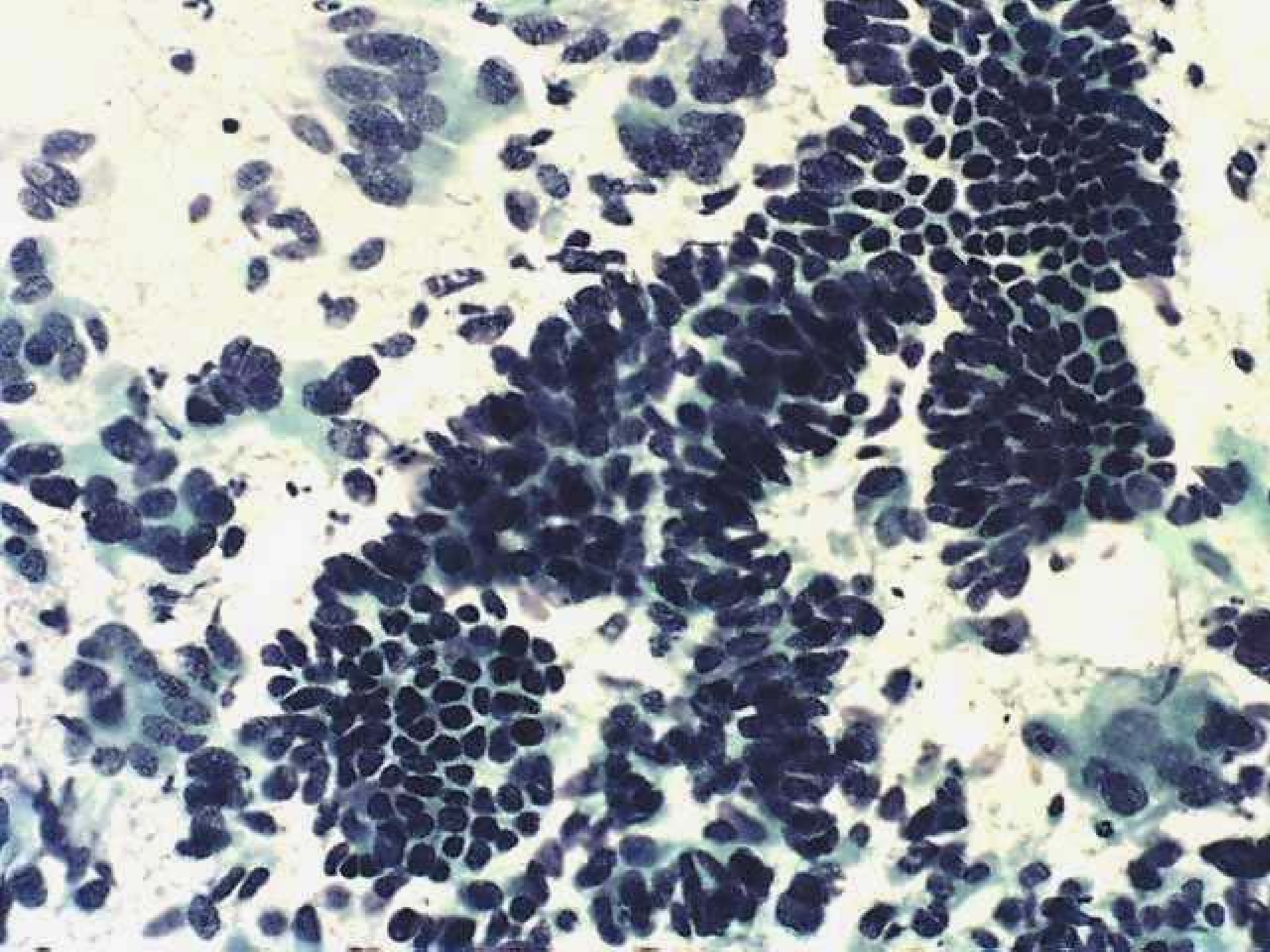
Quadri morfologici	Normale	AIS	ADENOCA
Sheets epiteliali	Regolare favo api	Marcato affollamento irregolari pseudostratificazione	Affollamento sheets poco differenziati, cluster poco coesivi singole cells maligne
gland like	rare	frequenti	frequenti
rosette	rare	frequenti	frequenti
aspetti piumosi	assenti	marcati	marcati
citoplasma	basofilo	eosinofilo	eosinofilo
N var grandezza	lieve	marcata	marcata
nucleoli	piccoli	larghi	macronucleoli
Quadro cromatinico quadro	vescicolare	Ipercromasia discariosi moderata severa	Ipercromasia, discariosi severa/maligna
mitosi	-	+	+++
fondo	chiaro	Chiaro o infiamm.	Diatesi sangue

4 ADENOCA INFILTRANTE

- Affollamento sheets poco differenziati, cluster poco coesivi singole cells maligne
- Gland like, strutture a rosetta frequenti
- Aspetto piumoso marcato
- Variazione grandezza nucleare marcata
- Presenza di macronucleoli
- Cromatina con ipercromasia, discariosi
- Cromatina maligna
- Mitosi frequenti
- Diatesi tumorale e sangue







AGC / AGUS

Mentre sono state definite nel Bethesda 2001:

- lesioni ghiandolari vs neoplastico

- adenocarcinoma in situ

- adenocarcinoma infiltrante

NON è ancora stato specificato citologicamente che cos'è AGC NOS NON REATTIVO

E a cosa corrisponde un quadro istologico di questa categoria citologica?

ATYPICAL GLANDULAR CELL

AGC NOS

Rientrano in questa categoria citologica

- **Lesioni squamose di diversa gravità**
- **Lesioni ghiandolari cervicali benigne e maligne**
- **Iperplasia e neoplasie dell'endometrio**
- **Carcinomi ovarici**

ATTIVITA' PROV. REGGIO EMILIA

1998-2002 (ottobre) pop. 126.000 fra 25-64 anni

ISTOLOGIA CITOLOGIA	ADENOCA IN SITU		ADENOCA INF		TOT	
ASCUS	3	20%	1	7,69 %	4	14,2%
AGUS	5	33%	7	53,84 %	12	42,8%
LSIL	1	6,6%	1	7,69 %	2	7,1%
HSIL	5	33%	3*	23 %	8	28,5%
ADK	1	6,6%	1	7,69 %	2	7,1%
TOT	15		13		28	

CELLULE GHIANDOLARI

PROPOSTA CLASSIFICATIVA CITOLOGICA

1 cellule ghiandolari atipiche (AGC)

2 cellule ghiandolari atipiche, vs. neoplastico/adenocarcinoma endocervicale in situ (AIS)

3 adenocarcinoma