

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara



università di ferrara
DA SEICENTO ANNI GUARDIAMO AVANTI.

PATOLOGIA DELLA CERVICE UTERINA

Dott. Massimo Pedriali
Anatomia Patologica



SCENA DEL CRIMINE



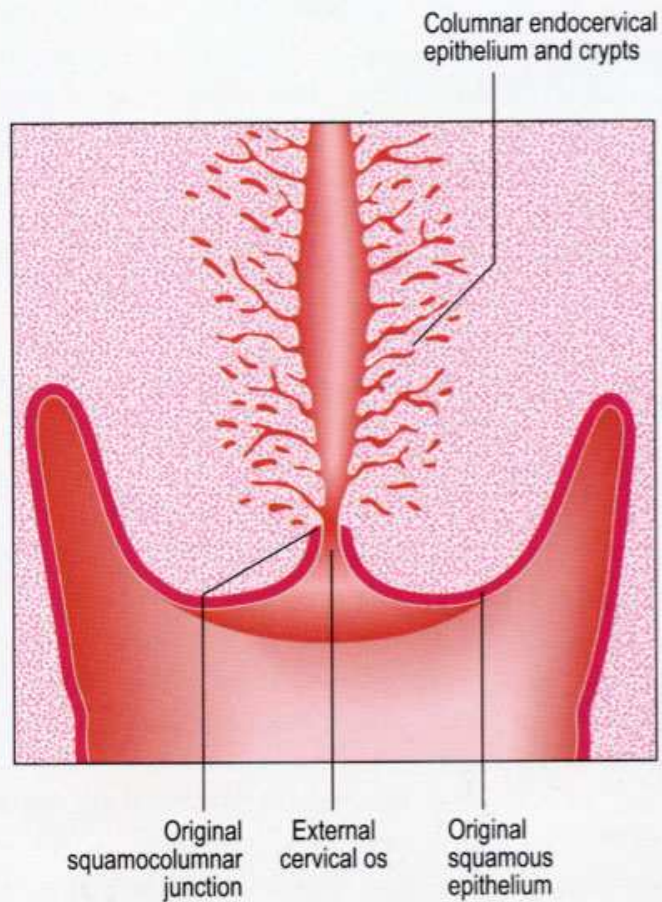


Figure 4.20. Prepubertal cervix. The squamocolumnar junction is situated at the external cervical os. The arrows show the direction of the movement that takes place as a result of the increase in bulk of the cervix during adolescence.

TRANSIZIONE

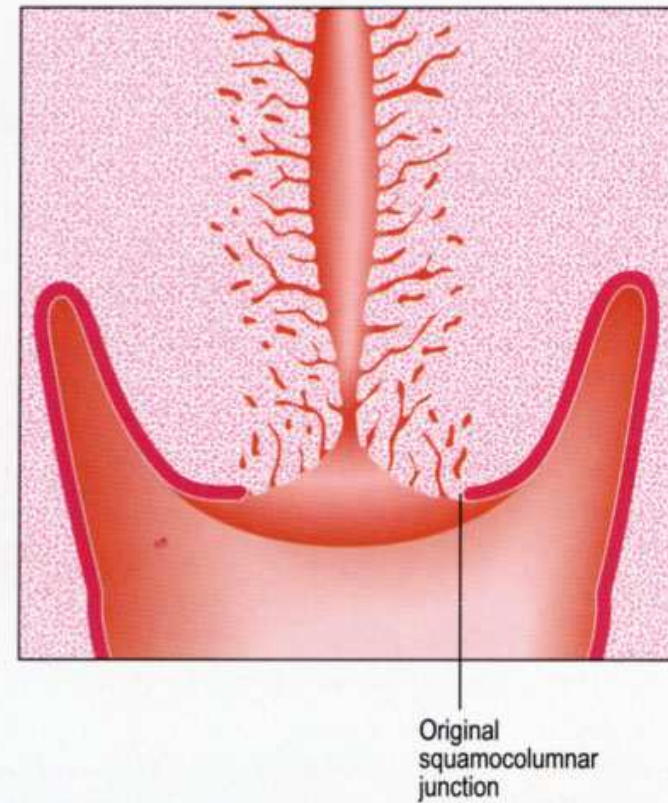


Figure 4.21. The process of eversion. On completion, endocervical columnar tissue lies on the vaginal surface of the cervix and is exposed to the vaginal environment.

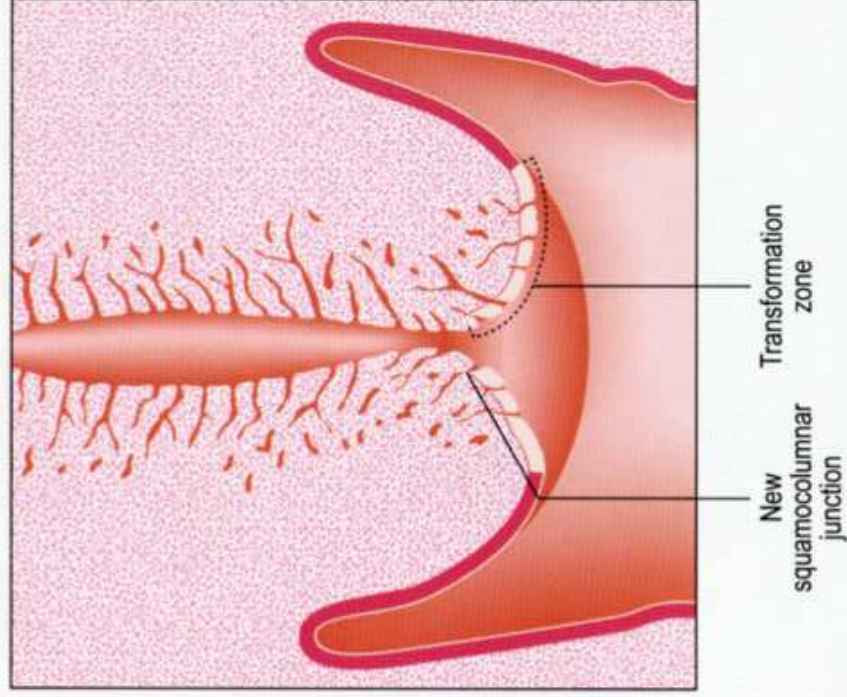


Figure 4.22. Postadolescent cervix. The acidity of the vaginal environment is one of the factors that encourages squamous metaplastic change, replacing the exposed columnar epithelium with squamous epithelium.

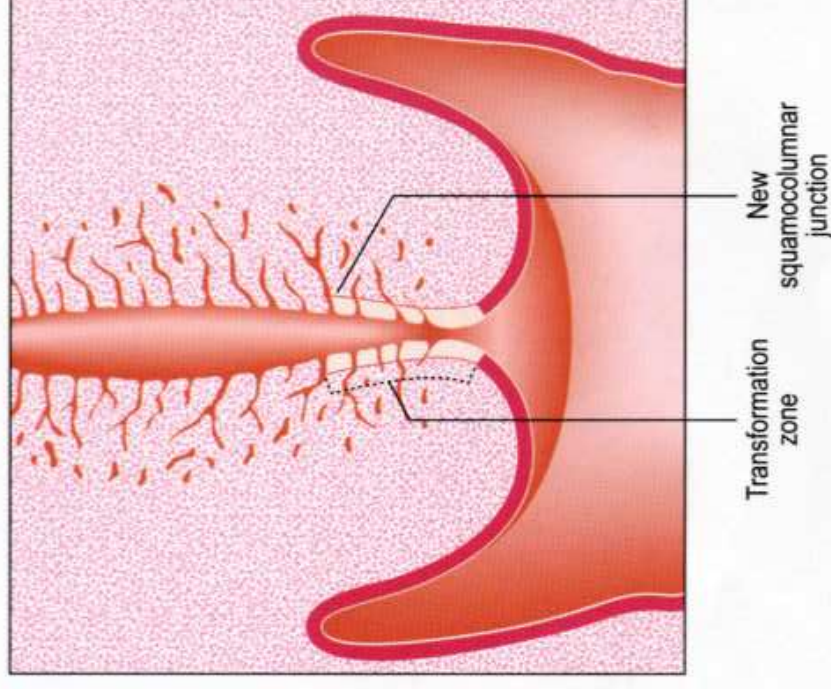


Figure 4.23. Postmenopausal cervix. At this time, cervical inversion occurs. This phenomenon is the reverse of eversion, which was so important in adolescence. The transformation zone is now drawn into the cervical canal, often making it inaccessible to colposcopic examination.

ANATOMIA MICROSCOPICA NORMALE DELL'EPITELIO QUAMOSO

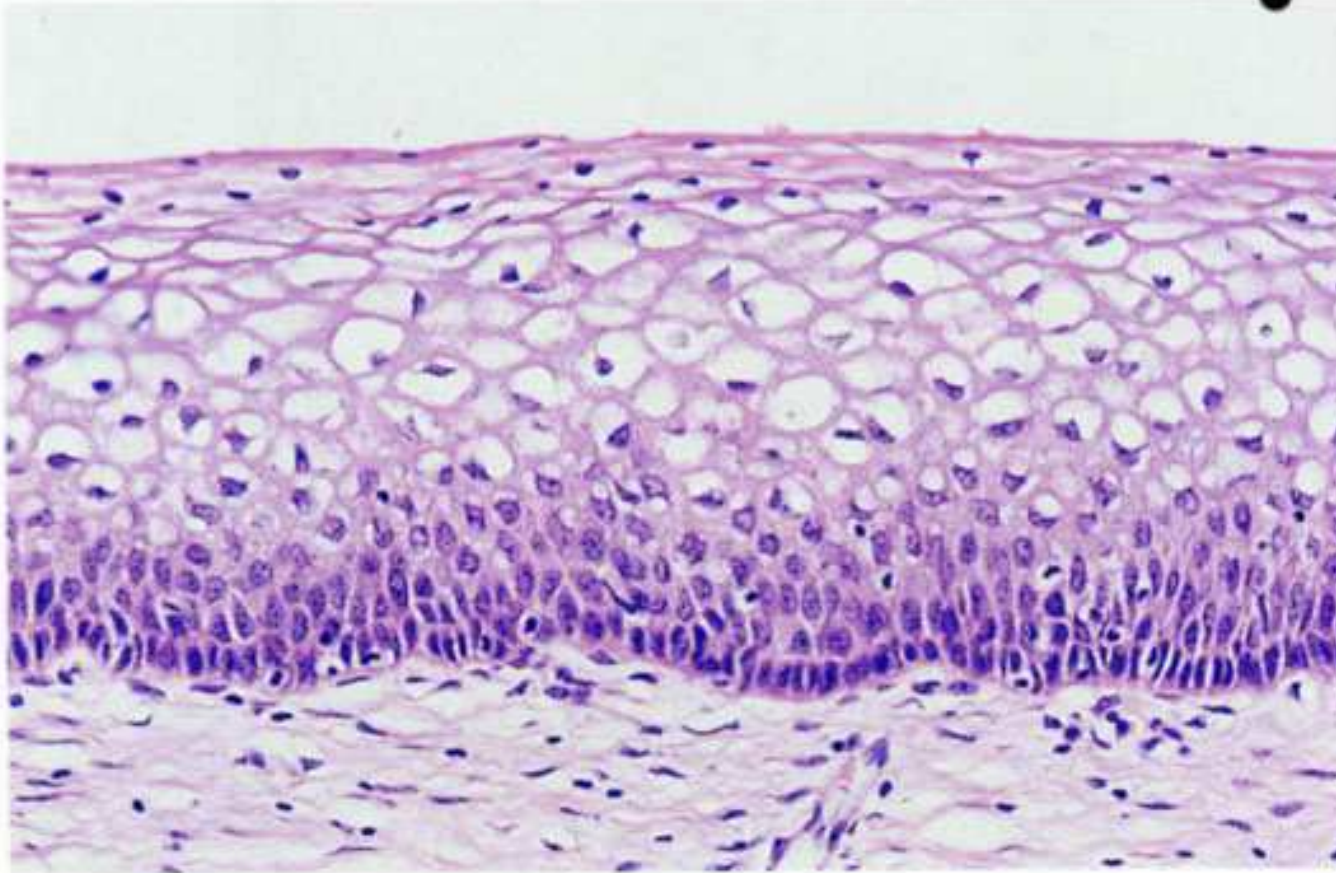


Figure 4.3 Original squamous epithelium. In a woman of reproductive age, maturation of the squamous epithelium is obvious. The basal layer, parabasal zone, intermediate zone and superficial layer can be clearly distinguished.



Figure 4.4 Normal squamous epithelium. Staining with PAS shows the glycogen content of the mature and maturing epithelial cells. The 'basket-weave' pattern is clearly shown.

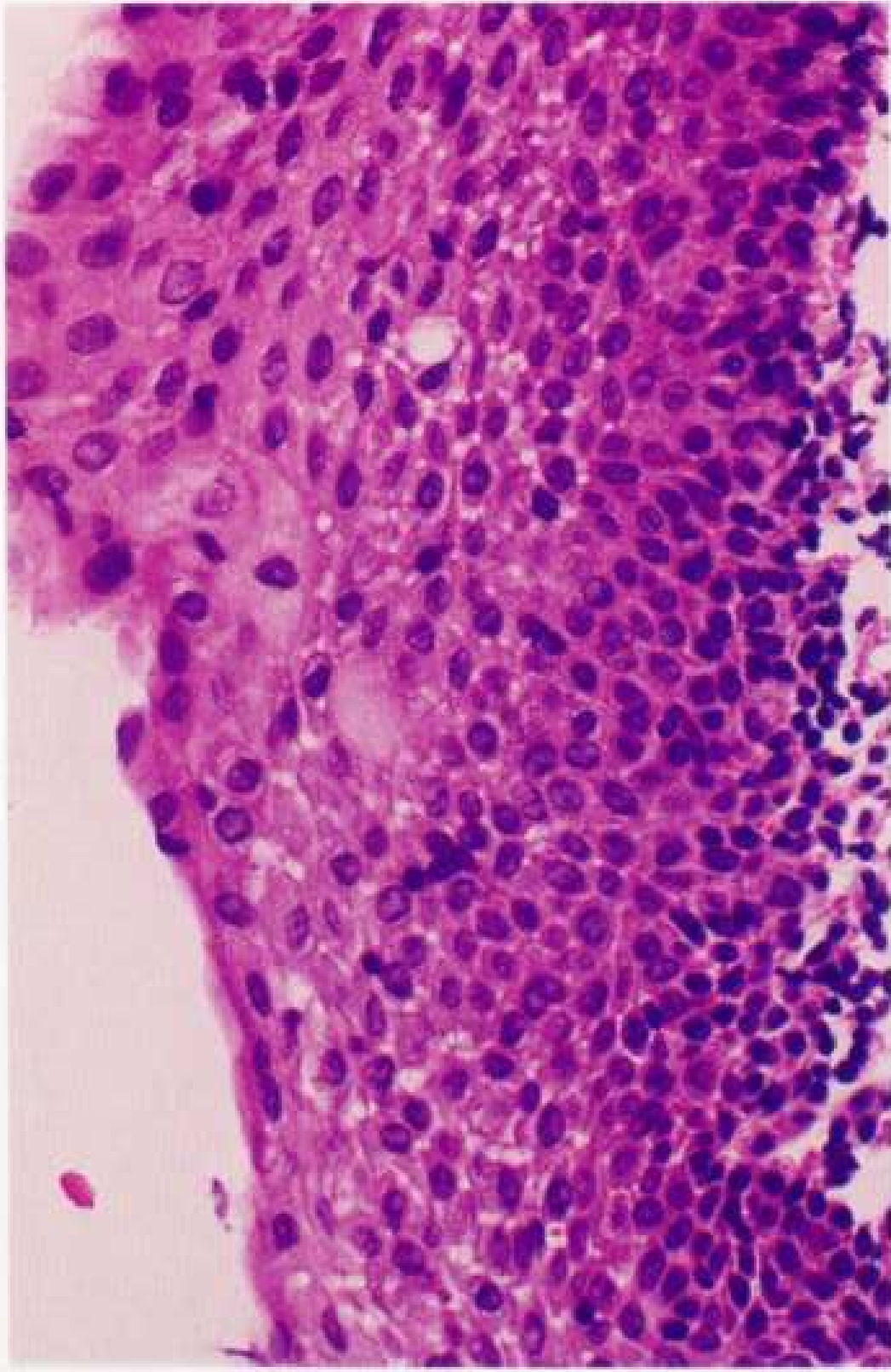


Figure 4.8 Atrophic squamous epithelium. In a woman past the menopause, the epithelium is thin and the cells do not mature beyond the parabasal stage.

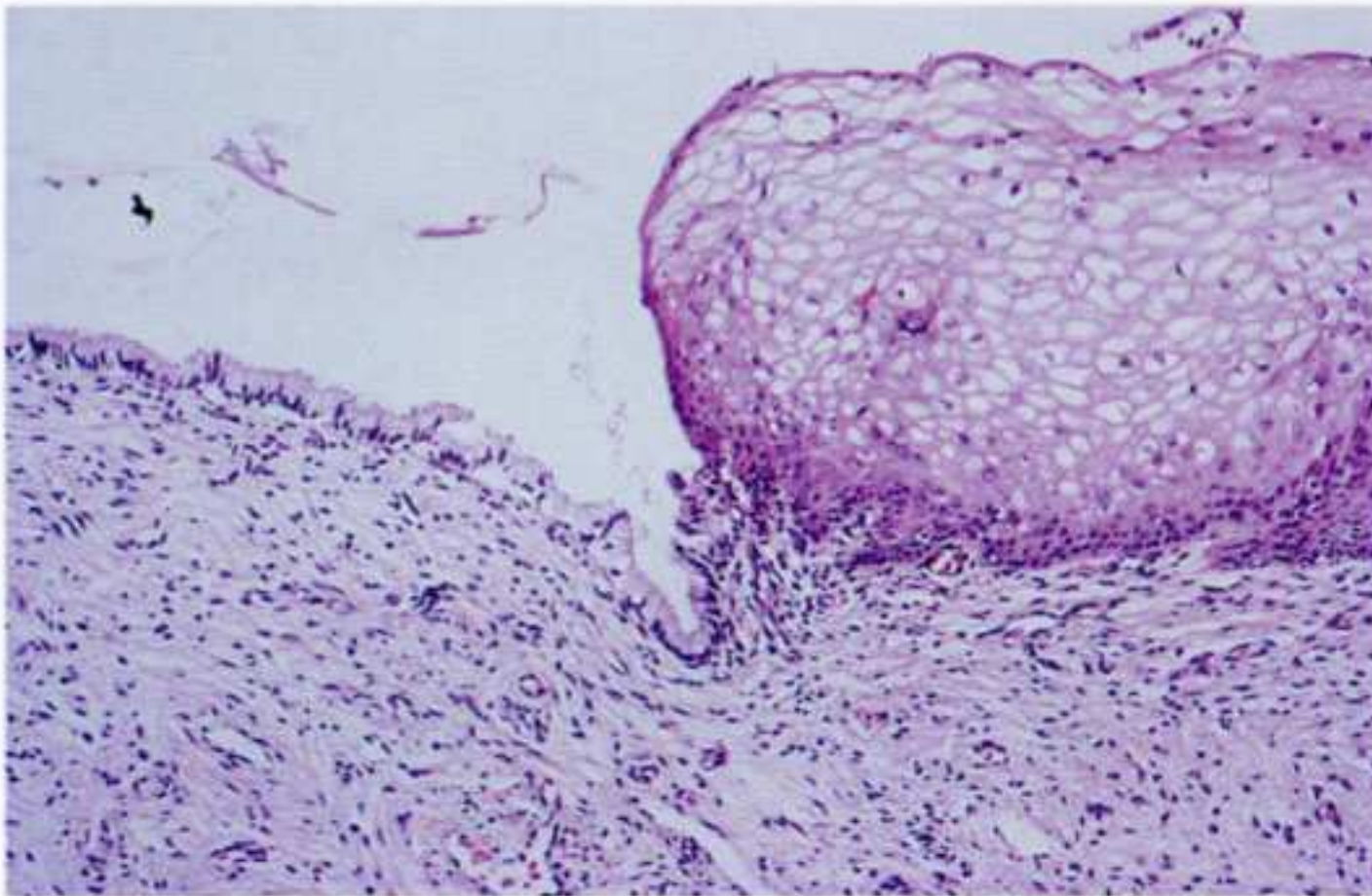


Figure 4.17. Squamocolumnar junction. There is an abrupt transition from squamous to columnar epithelium.

Giunzione squamo-colonnare

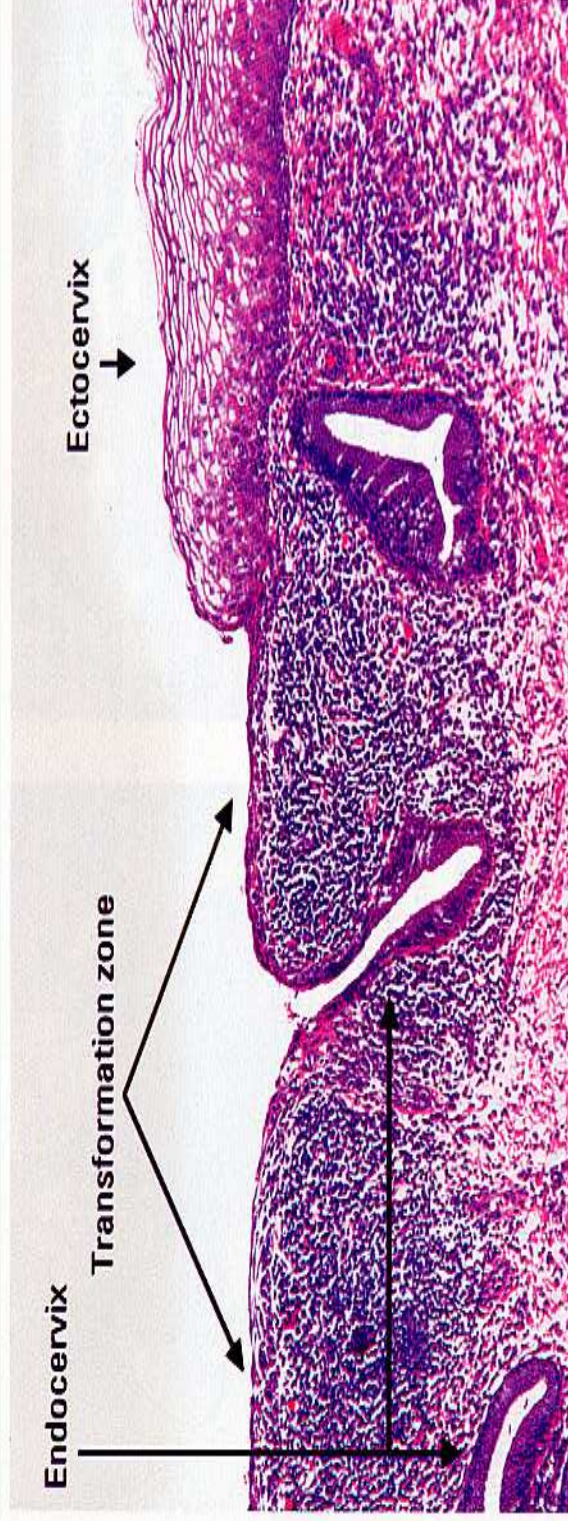


Fig. 5.11 Transformation zone of the cervix. Photomicrograph of the early (immature) cervical transformation zone consisting of a thin layer of basal cells between the ectocervical and endocervical mucosa.

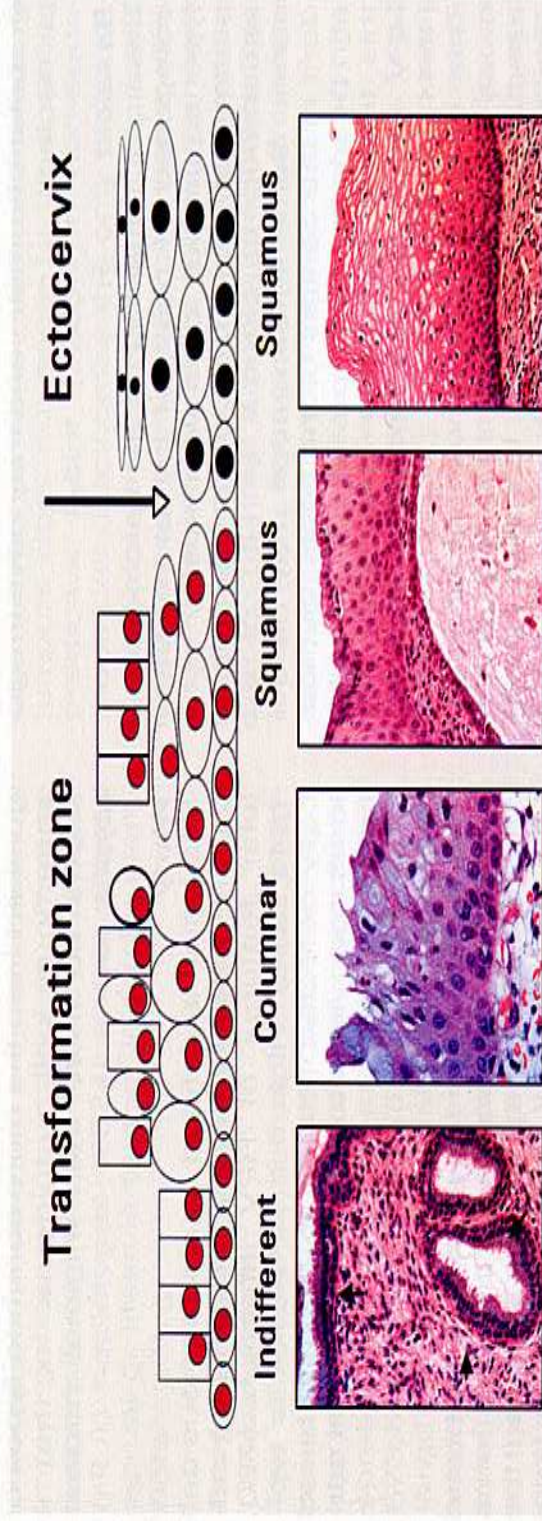


Fig. 5.12 Transformation zone of the cervix. Schematic of the transformation zone (upper) illustrating the range of differentiation beyond the original squamocolumnar junction (vertical arrow). This area supports (from left to right) reserve cells that are indifferent (yet uncommitted, arrows) or committed to squamous and columnar differentiation as depicted in the photomicrographs below.

METAPLASIA SQUAMOSA - 1

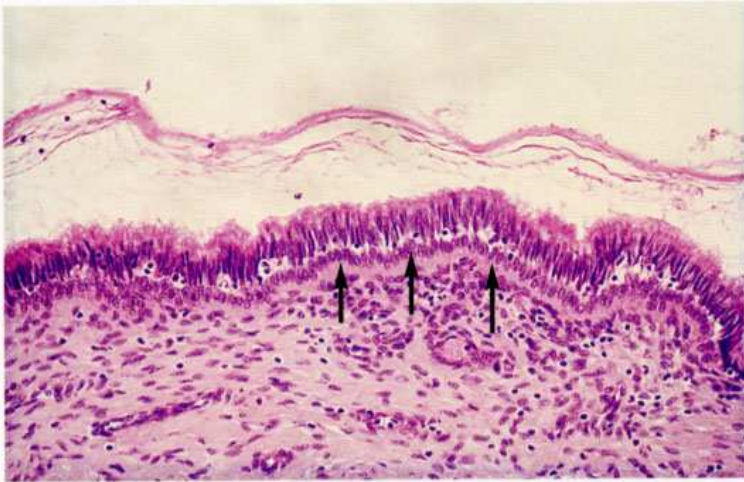


Figure 4.24 Reserve cells. A single row of reserve cells (arrows) is present beneath the columnar epithelium.

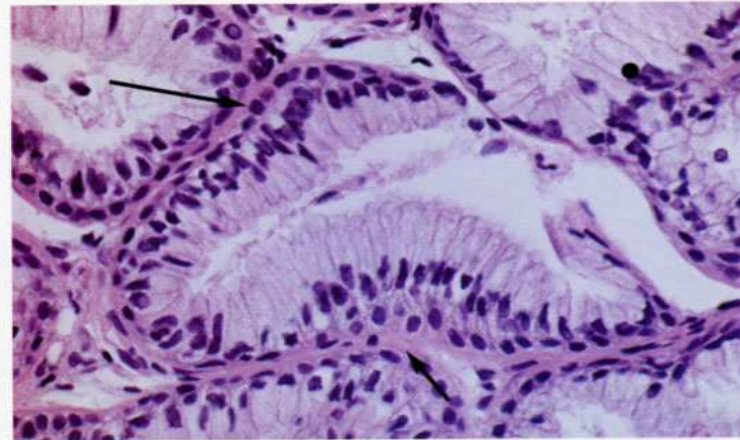


Figure 4.25. Reserve cells. In these gland crypts, metaplastic squamous cells first appear as undifferentiated reserve cells (arrows) proliferating immediately beneath mucinous columnar epithelium.

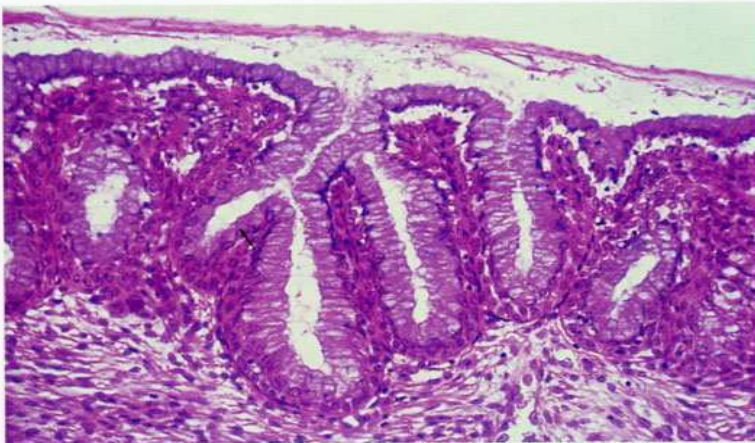


Figure 4.26. Reserve cell proliferation. As the process continues, the reserve cells proliferate to form several layers beneath the still intact columnar epithelium. These are often sufficiently well differentiated to be recognized as squamous in nature.

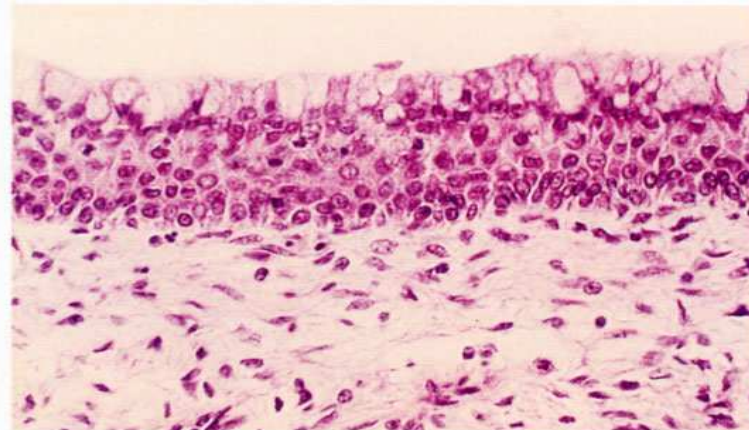


Figure 4.27. Immature squamous metaplasia. As the process progresses, the cells acquire more abundant eosinophilic cytoplasm, stratified into multiple layers, and appear as immature squamous cells lacking intracytoplasmic glycogen. Commonly, a layer of mucinous epithelium lies superficial to the metaplastic cells.

METAPLASIA SQUAMOSA - 2

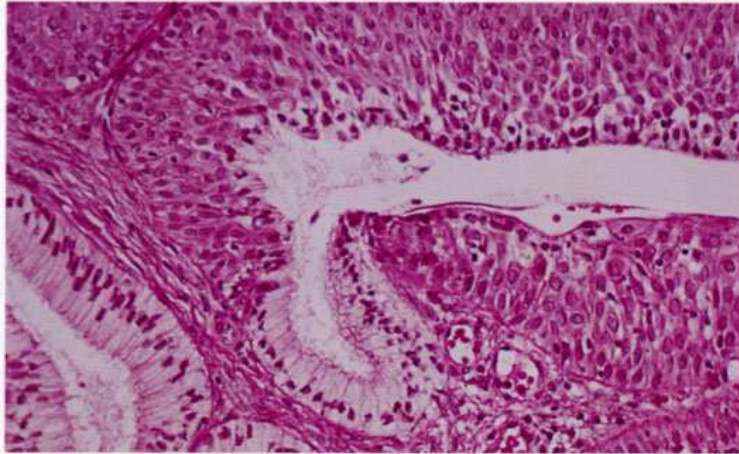


Figure 4.28. Immature squamous metaplasia. The lack of differentiation and maturation cause confusion with intraepithelial neoplasia.

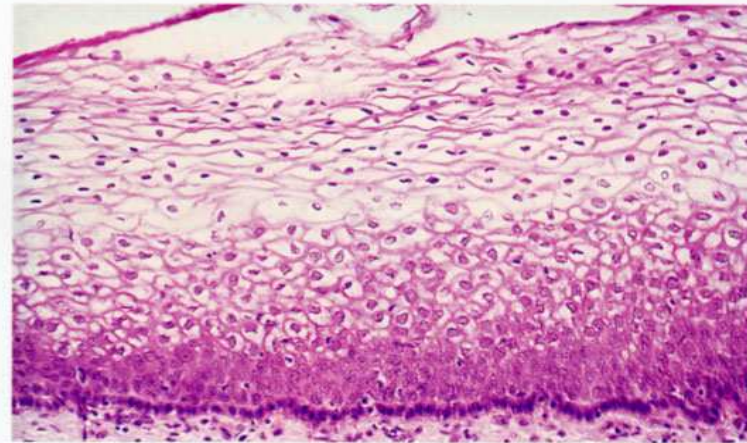


Figure 4.29. Mature squamous metaplasia. The mature metaplastic squamous epithelium is virtually indistinguishable from original squamous epithelium.

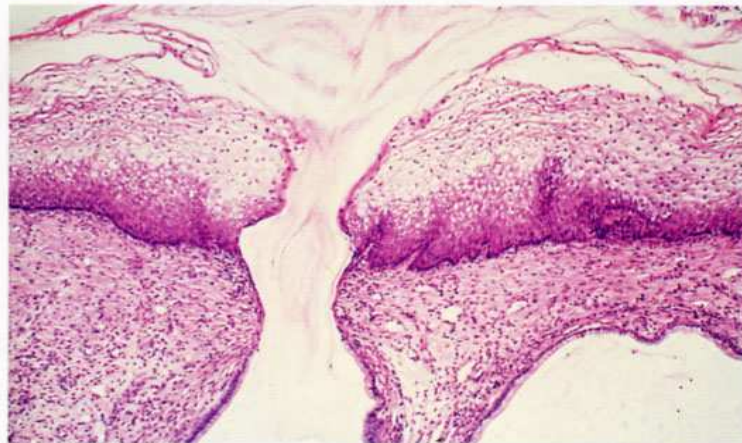


Figure 4.30. Mature squamous metaplasia. The mature metaplastic squamous epithelium here overlies gland crypts, lined by columnar epithelium. Mucin is being discharged from a gland opening.

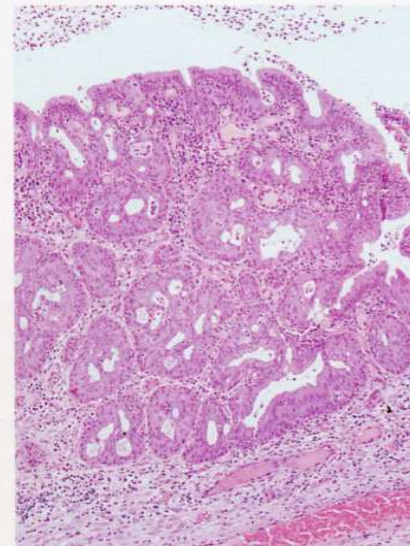


Figure 4.31. Squamous metaplasia affecting crypts. Although predominantly a surface phenomenon, squamous metaplasia may also involve gland crypts.

ANATOMIA MICROSCOPICA DELL'EPITELIO ghiandolare

NORMALE



Figure 4.15. Endocervical villi. The papillae demonstrate a fibrous core with blood vessels and a mantle of endocervical mucinous columnar cells.

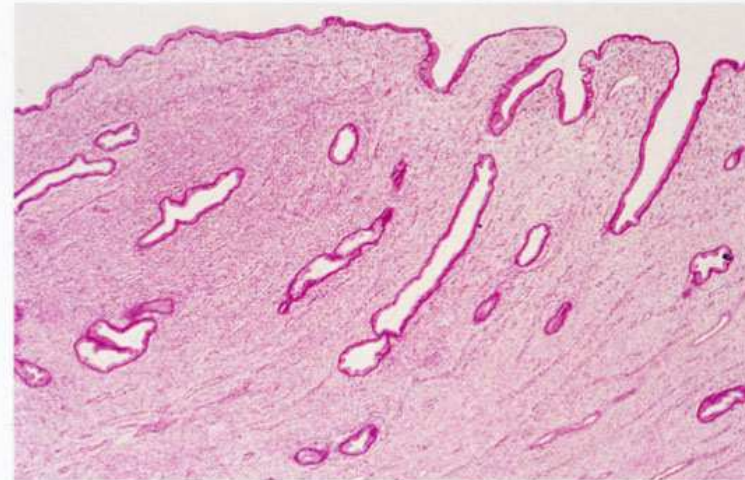


Figure 4.16. Endocervical crypts. Tunnels that are lined by mucinous endocervical columnar epithelium penetrate into the endocervical fibromuscular stroma.

Epitelio colonnare (cilindrico) "originario"

morfologia macroscopica - colposcopica

rugae piccoli rilievi dei labbri cervicali, la cui estensione endocervicale è denominata *arbor vitae*

villi grappoli costituiti dalle subunità epiteliali; piccole strutture ovoidali reciprocamente separate da uno spazio detto intervilloso

Lo stroma subepiteliale ospita ghiandole mucipare connesse alla superficie. Sono in realtà fissurazioni labirintiche che si trasformano in tunnels o tubuli ciechi quando gli sbocchi sono ostruiti da epitelio squamoso metaplastico. In caso di ostruzione completa, si realizza una localizzata raccolta di muco riconoscibile clinicamente come *follicolo o cisti di Naboth*.

morfologia microscopica

epitelio cilindrico monostratificato, costituito da cellule mucipare e da cellule ciliate con nuclei rotondi od ovali situati al III inferiore della cellula. Morfologia ed attività secretoria sono ormonodipendenti.

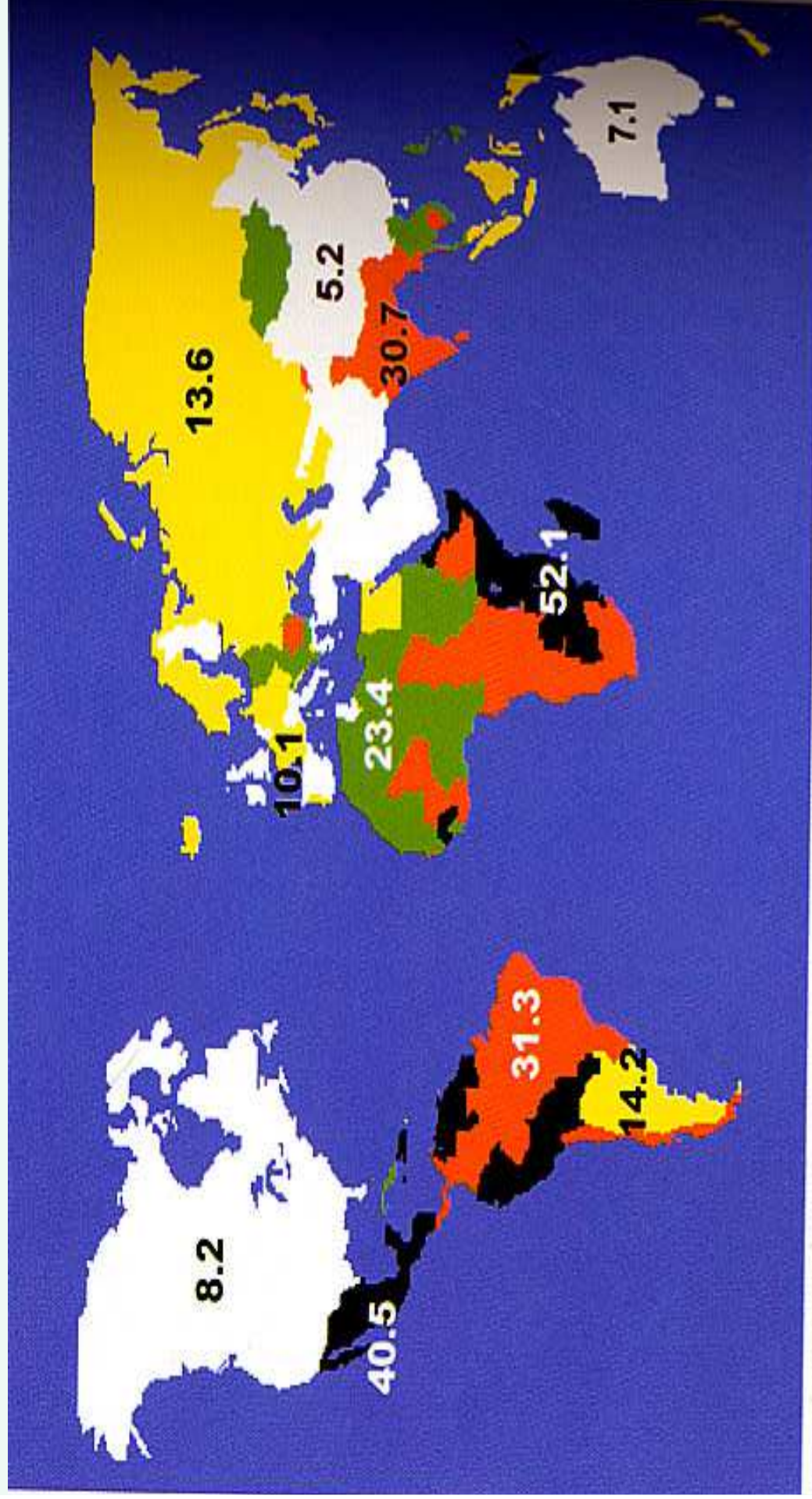


Fig. 5.01 Global burden of cervical cancer. Age-standardized incidence rates (ASR) per 100,000 population and year. From Globocan 2000 {846}.

- Carcinoma della cervice uterina nel mondo è la seconda neoplasia per incidenza nelle donne;
 - 500.000 circa nuove diagnosi di tumore/anno (275.000 pazienti moriranno di malattia);
 - In Italia 3.500 nuove diagnosi /anno (e 1.200 morti per malattia); rappresenta nelle donne per **frequenza** il 4° tumore (5%) dopo mammella(29%), colon-retto (13%) e polmone (6%);
 - La **prevalenza** (donne che hanno avuto un tumore nelle loro storia anamnestica) in Italia è di 91.000 casi, si colloca per prevalenza al 5° posto (4,1%), dopo mammella (23,3%), colon-retto (13,2%), vescica(10%) e prostata (9,7%);
 - La **mortalità** si è ridotta di circa 1/3 rispetto agli anni 50, grazie alla diagnosi precoce (**SCREENING**) che ha ridotto l'incidenza dei carcinomi invasivi ed ha aumentato quella delle lesioni preneoplastiche
-
- Carcinoma della cervice **è in calo** per incidenza in Italia;
 - Problematica assistenziale rilevante soprattutto nelle aree con minore efficacia dello screening e nella popolazione immigrata;
 - Diseguaglianza sociale con 2/3 di incidenza e di morti nei paesi in via di sviluppo per assenza dello screening di Popolazione

Nessuna altra forma di carcinoma documenta altrettanto bene i notevoli benefici dello screening, della diagnosi precoce e della terapia curativa rispetto al tasso di mortalità quanto il cancro della cervice.

La mortalità per questo tumore oggi si è ridotta di 2/3 nel mondo occidentale, mentre è enormemente aumentata la frequenza di identificazione dei tumori in fase precoce e delle lesioni precancerose.

Screening con **PAP test (esame citologico)**, **Colposcopia e Biopsia**.

1928 – 1943 Papanicolaou

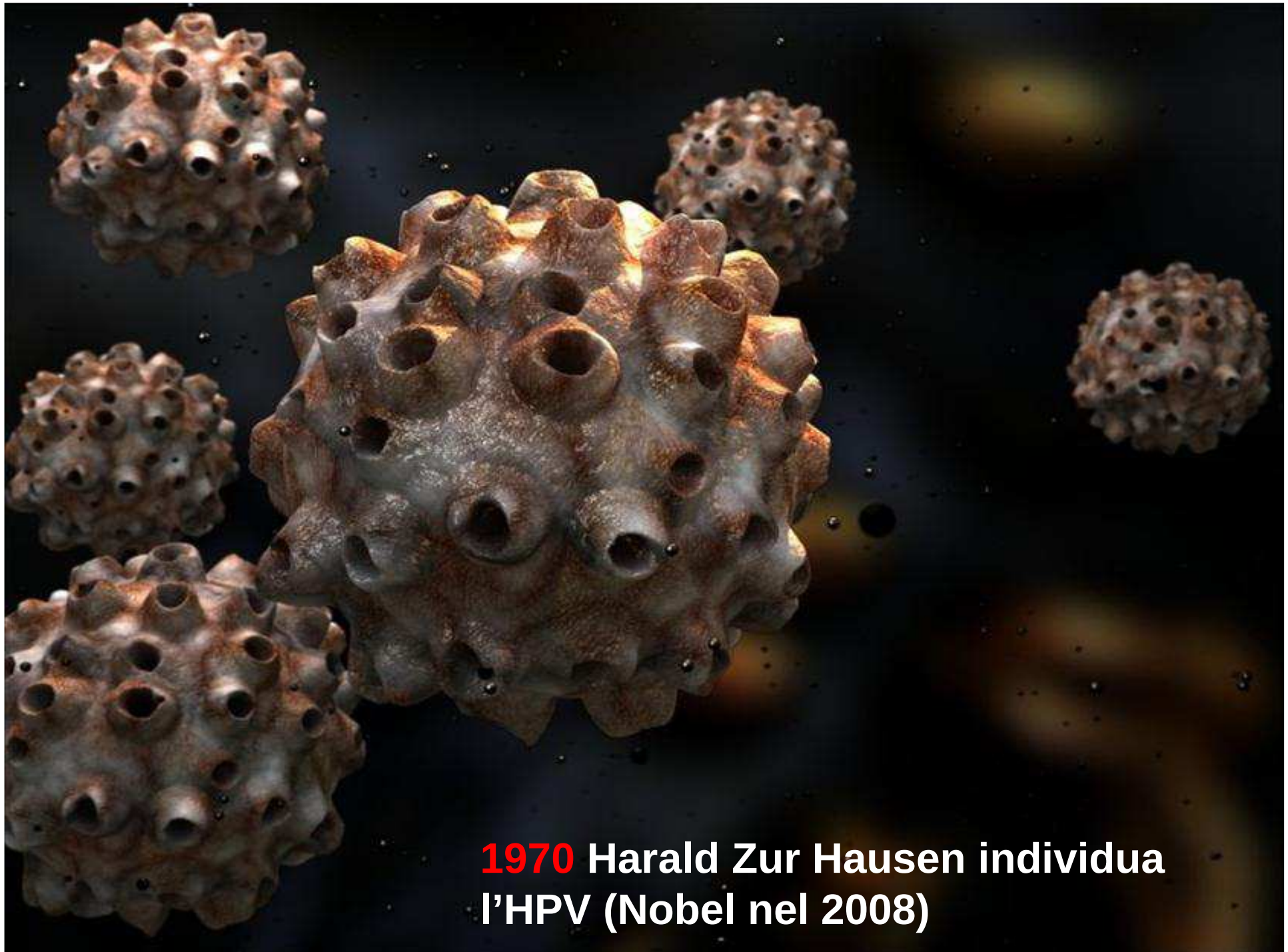
1953 Mario Tortora presso la Clinica ostetrica-ginecologica di Napoli crea il primo centro italiano per la diagnosi del carcinoma cervico-vaginale e nel 1962 come Direttore della Clinica ostetrica e ginecologica di Ferrara dà inizio al primo programma di screening europeo per la prevenzione del carcinoma cervico-vaginale. **tumore**

1956 Atipia coilocitotica (Koss)

superiore al 50%.

CHI E' IL COLPEVOLE ?





1970 Harald Zur Hausen individua
l'HPV (Nobel nel 2008)

EPIDEMIOLOGIA:

la grandezza del problema

- **Prevalenza mondiale femminile: 270.000.000**
- **Ogni donna ha il 79% di possibilità di incontrare il virus nella vita**

Fattori di rischio

ABITUDINI SESSUALI	ETA'	IMMUNODEPRESSIONE	CONTRACCEZIONE	FUMO
n. partners	20-30	Diabete	orale	
Età p.r.:		Gravidanza		
<17 aa		HIV		
		chemioterapia		
		Trapianto d'organo		

PREVALENZA DI HPV DNA

Donne con citologia normale

Tutte le età

4-10%

Meno di 30 anni

25-35%

LESIONI PREINVASIVE

80-90%

CAMPIONI DI CANCRO CERVICALE

95-100%

L'infezione è molto comune nelle donne giovani ed è asintomatica, non provoca modificazioni tessutali, quindi non è rilevabile al PAP test.

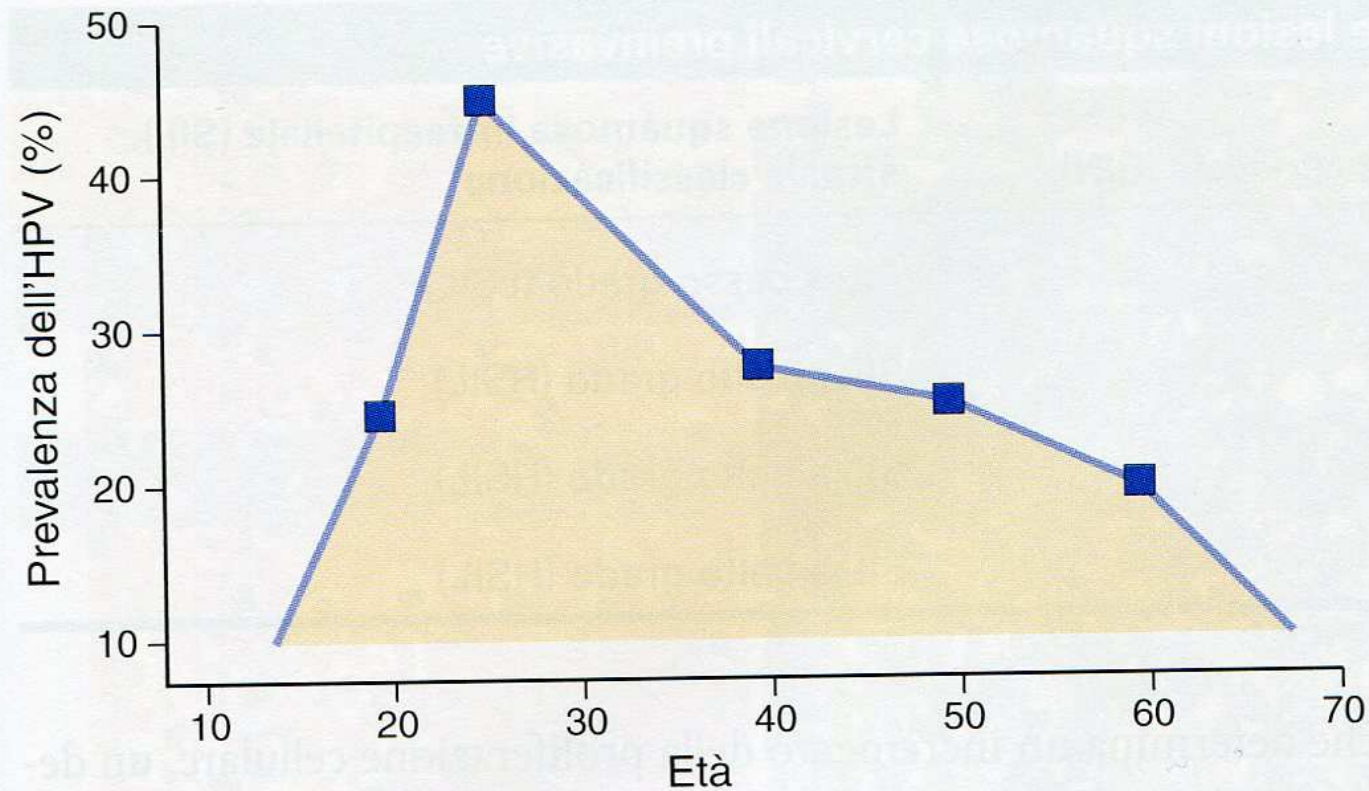
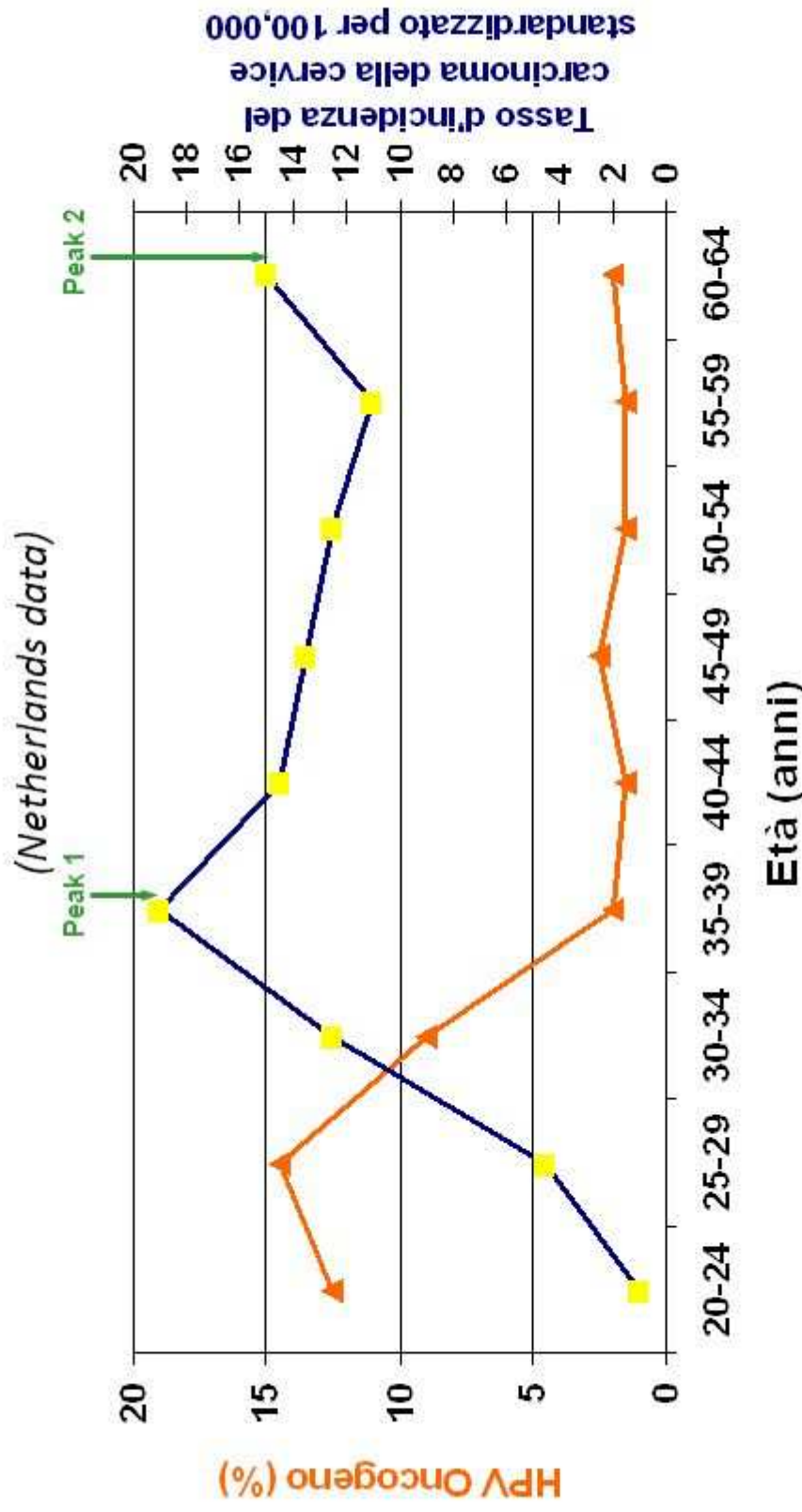


FIGURA 22.15 Prevalenza età-dipendente di HPV negli strisci cervicali di donne con risultati del Pap test normali nella popolazione statunitense. (Adattata da Dunne EF et al.: Prevalence of HPV infection among females in the United States. JAMA 297:813, 2007)

Incidenza Età-specifica di infezione HPV e cancro cervicale



L'infezione HPV precede il cancro cervicale da alcuni decenni. Il tasso di incidenza età-specifico (ASR) del cancro del collo dell'utero mostra una tendenza al rialzo nel gruppo di età 20-40 anni, seguito da un plateau o progressivo aumento. L'indagine trasversale età-specifica di HPV ad alto rischio (%) chiaramente tocca il picco prima del tasso di incidenza età-specifico del cancro cervicale.

HPV: Human papilloma virus, a DNA

LESIONI PRECANCEROSE DELLA CERVICE

Patologia dell'età riproduttiva, di ampio impatto di popolazione e con caratteristiche di malattia con trasmissione sessuale.

1956 KOSS Atipia coilocitotica (koilos= cavità) atipia a cellule cave

1970 zur Hausen : associazione tra Human Papilloma Virus (HPV) e carcinoma cervicale.

HPV - virus DNA epiteliotropo mucocutaneo

> 22 tipi infettanti il tratto ano-genitale

Infezione latente: cellula epiteliale basale - no anomalie morfologiche - no effetto citopatico

Infezione produttiva: replicazione virale indipendente dalla cellula ospite, si verifica nelle cellule degli strati epiteliali intermedio e superficiale - sì effetto citopatico (acantosi, multinucleazione, vacuolizzazione del citoplasma)

Trasformazione: integrazione del DNA virale in quello della cellula ospite, perdita del controllo della proliferazione cellulare - progressione.

La maggior parte delle displasia e del carcinoma in situ è associata ad HPV.

La infezione da HPV acquisita con il rapporto sessuale è causa sia delle lesioni precancerose che del carcinoma infiltrante; tuttavia il lungo periodo di latenza tra l'esposizione iniziale ad HPV e lo sviluppo di carcinoma cervicale e la bassa frazione di Pazienti esposte che lo sviluppano suggeriscono il coinvolgimento di altri co-fattori nella patogenesi del cervico-carcinoma.

BIOLOGIA MOLECOLARE

- Il genoma HPV 16 e 18 è costituito da sei geni (E1,E2, E6-7) responsabili della replicazione del virus, e da 2 regioni L1-L2 codificanti le proteine del capside virale.

-Quando il DNA virale si integra in quello della cellula ospite si ha la perdita di inibizione mediata dalla proteina E2 nei confronti delle proteine E6 ed E7 che inattivano **Rb** e **p53** determinando la formazione del fenotipo trasformato.

-Discrepanza numerica tra infezione da HPV e incidenza di Carcinoma della cervice, per cui esistono COFATTORI necessari x trasformare l'infezione da transitoria a persistente e quindi favorire la **PROGRESSIONE NEOPLASTICA**

Una infezione da HPV per stabilizzarsi deve consentire al virus di raggiungere lo strato basale o zone di metaplasia squamosa immatura; la grande fragilità della mucosa cervicale spiega la maggior frequenza di queste lesioni in questa sede rispetto alle altre possibili.

NEOPLASIA SQUAMOSA INTRAEPITELIALE (CIN)

Definizione: spettro di neoplasie intraepiteliali cervicali che rappresentano le lesioni precursore del carcinoma squamoso della cervice

Cellula di origine: cellula basale della zona di trasformazione

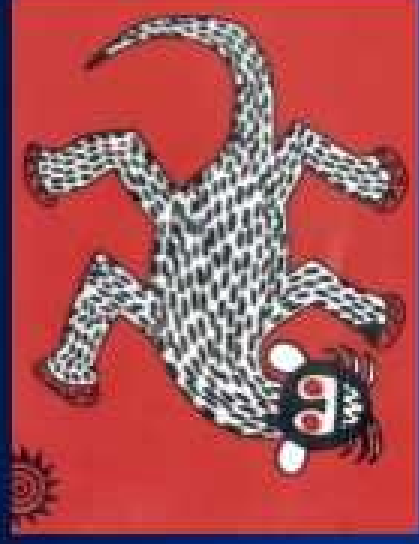
Associate a infezione da HPV

HPV può essere a basso rischio, a rischio intermedio, ad alto rischio

HPV ad alto rischio è associato a CIN alto grado

La vera lesione precursore è CIN alto grado

Non tutte le CIN alto grado evolvono verso un carcinoma infiltrante possono regredire o rimanere stabili o progredire



**Il rischio di CIN attribuibile all'infezione da HPV è superiore al 90%
(ma la maggioranza delle donne con infezione da HPV non svilupperà il cancro della cervice perché il virus è necessario ma non sufficiente per l'oncogenesi)**

Cancro del collo dell'utero

- Il 70-80% delle donne sessualmente attive ha un'infezione genitale da HPV
- Tali infezioni sono transienti, a basso rischio e guariscono, ma nel 15% dei casi diventano croniche
- Si passa da CIN1 (neoplasia cervicale intraepiteliale) a CIN2 o CIN3
- Nel 99% delle biopsie da cancro invasivo c'è il DNA dell'HPV e nel 50% dei casi è HPV16, seguito dall'HPV18
- Anche in una parte dei casi di cancro dell'ano, della vulva, della vagina, del pene e dell'oro-faringe c'è il DNA dell'HPV

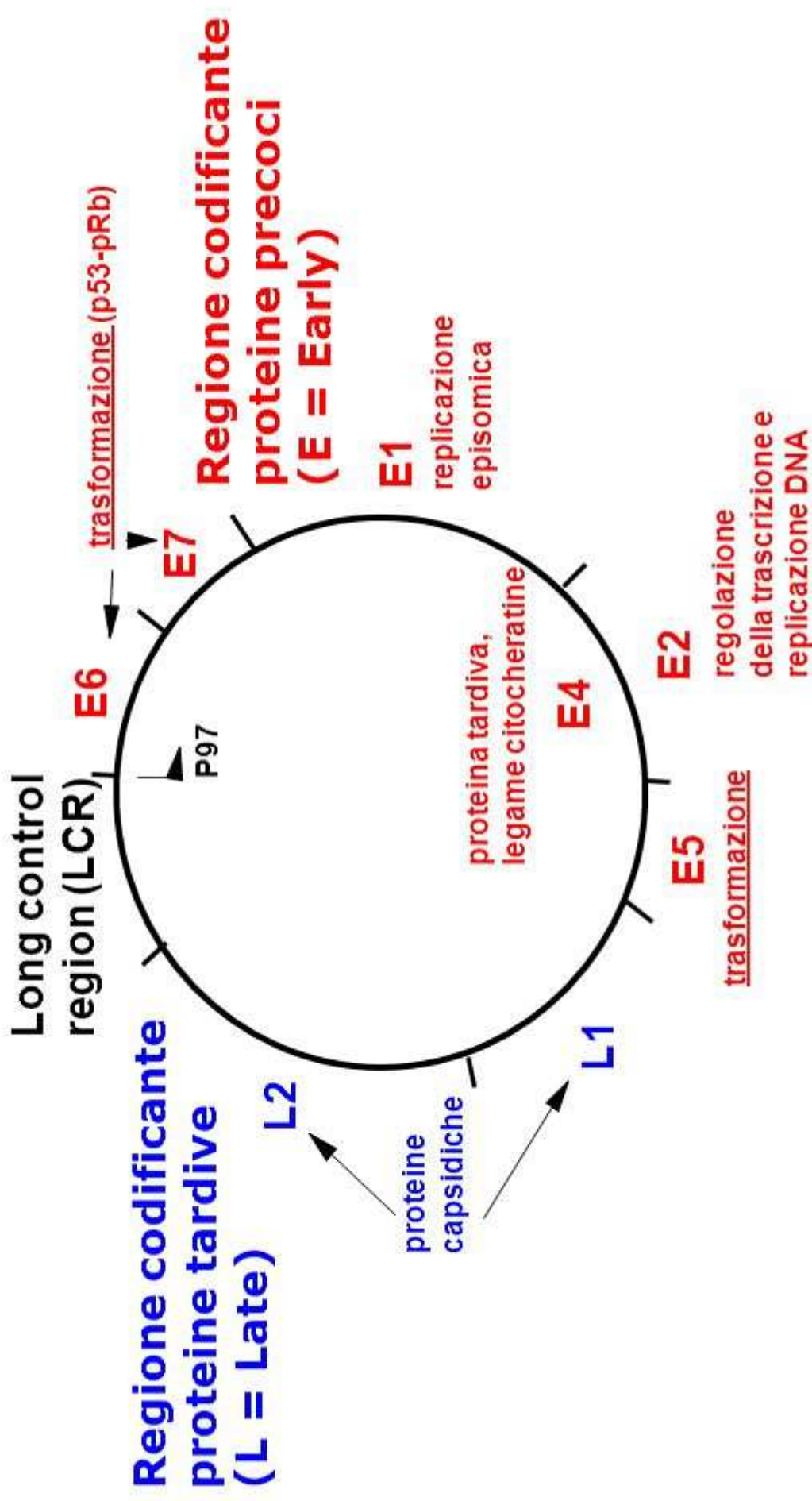
INFEZIONE DA HPV

HPV dipende dal processo di DIFFERENZIAZIONE della cellula ospite per il completamento del proprio ciclo cellulare

ENTRATA nella cellula ospite

- legame al recettore cellulare: prob legame a heparan solfati, il più abbondante dei quali è Syndecan-1, espresso sulla superficie dei cheratinociti; l'epitelio basale esposto a traumi minori iperesprimono syndecan-1 che lega ed internalizza HPV
- penetrazione nella cellula: essendo virus non capsulati, HPV penetrano utilizzando la via endosomiale vescicolare clathrin-dipendente
- nei lisosomi, il virus perde il capside: il genoma permane nel nucleo in forma episomica, cioè extracromosomica. Allorché la cellula ospite si divide, il DNA virale si distribuisce nelle due cellule figlie. Una delle due cellule-figlie migra verso gli strati alti e differenzia, l'altra rimane nello strato basale e funge da riserva di DNA virale che può persistere per numerosi anni.

Organizzazione del genoma



A seguito della integrazione del HPV-HR-DNA nel genoma della cellula ospite, si attiva la trascrizione di HPV E6 ed E7

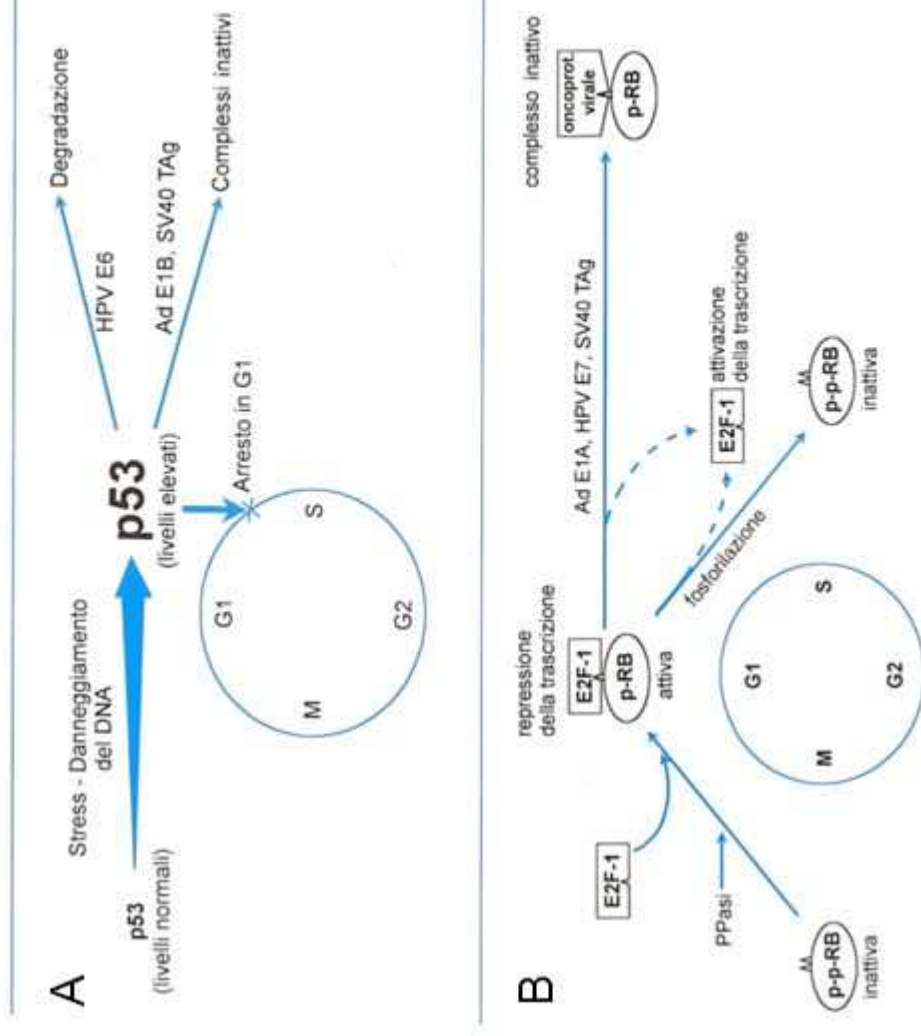
E6 si lega e degrada p53

E7 interferisce con la via regolatrice del ciclo cellulare p16 INK4a/CDK4/cycD1/pRb: p16 inibisce la formazione del complesso cycD/cdk4,6 che controlla l'attività di pRb tramite la fosforilazione; E7 si lega a pRb, mimandone la fosforilazione, con conseguente dissociazione del complesso E2F-pRb e liberazione di E2F che attiva la trascrizione dei geni per la replicazione. La inattivazione funzionale di pRb da parte di E7 risulta in una reciproca iperespressione di p16, per feedback negativo tra pRb e p16.

Interazione fra E6-p53 e E7-pRB

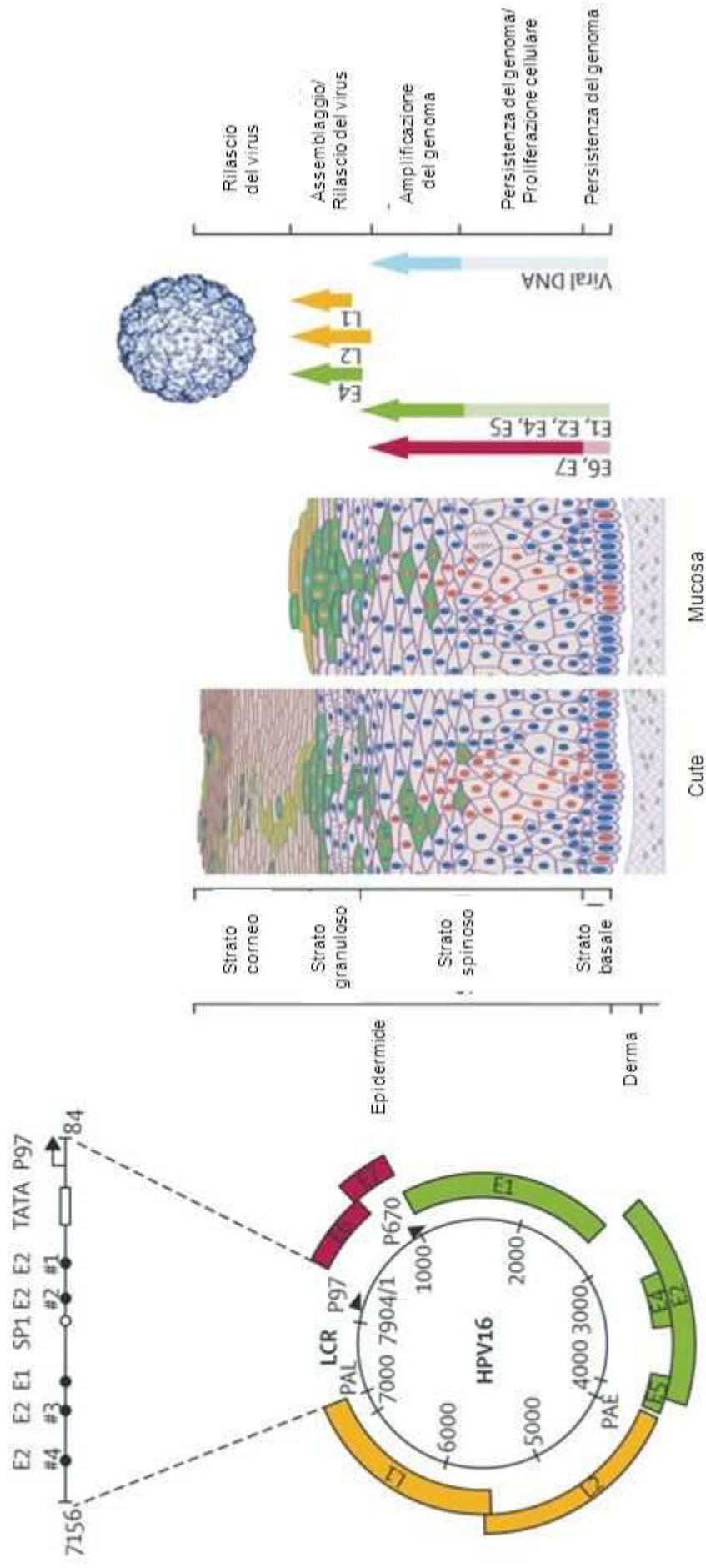
A. I livelli di p53 intracellulare aumentano in seguito al danneggiamento del DNA cellulare. I livelli aumentati di p53 portano all'arresto della cellula in G1 per consentire di riparare il DNA. La E6 si lega alla p53 degradandola e inattivandola, per cui la cellula entra in fase S e si moltiplica.

B. Durante il ciclo cellulare la pRB (codificata dal gene oncosoppressore RB- retinoblastoma) viene fosforilata in modo differenziale. La forma monofosforilata (p-RB) agisce come regolatore negativo della progressione del ciclo cellulare legandosi e inattivando al/il fattore di trascrizione E2F-1 e fermando il ciclo cellulare in fase G1. Per passare alla fase S la pRB viene ulteriormente fosforilata (p-p-RB) staccandosi dal fattore E2F-1 che riprende la sua funzionalità. Il legame di p-RB con E7 provoca la liberazione di E2F-1 favorendo l'entrata in fase S della cellula e la sua replicazione incontrollata.



Un'altra importante attività delle proteine oncogene di HPV è la capacità di attivare l'enzima telomerasi e indurre duplicazione abnorme dei centrosomi, con conseguente sviluppo di instabilità genomica e aneuploidia.

Ciclo replicativo di HPV ed espressione genica nell'epitelio squamoso stratificato della cute e della mucosa



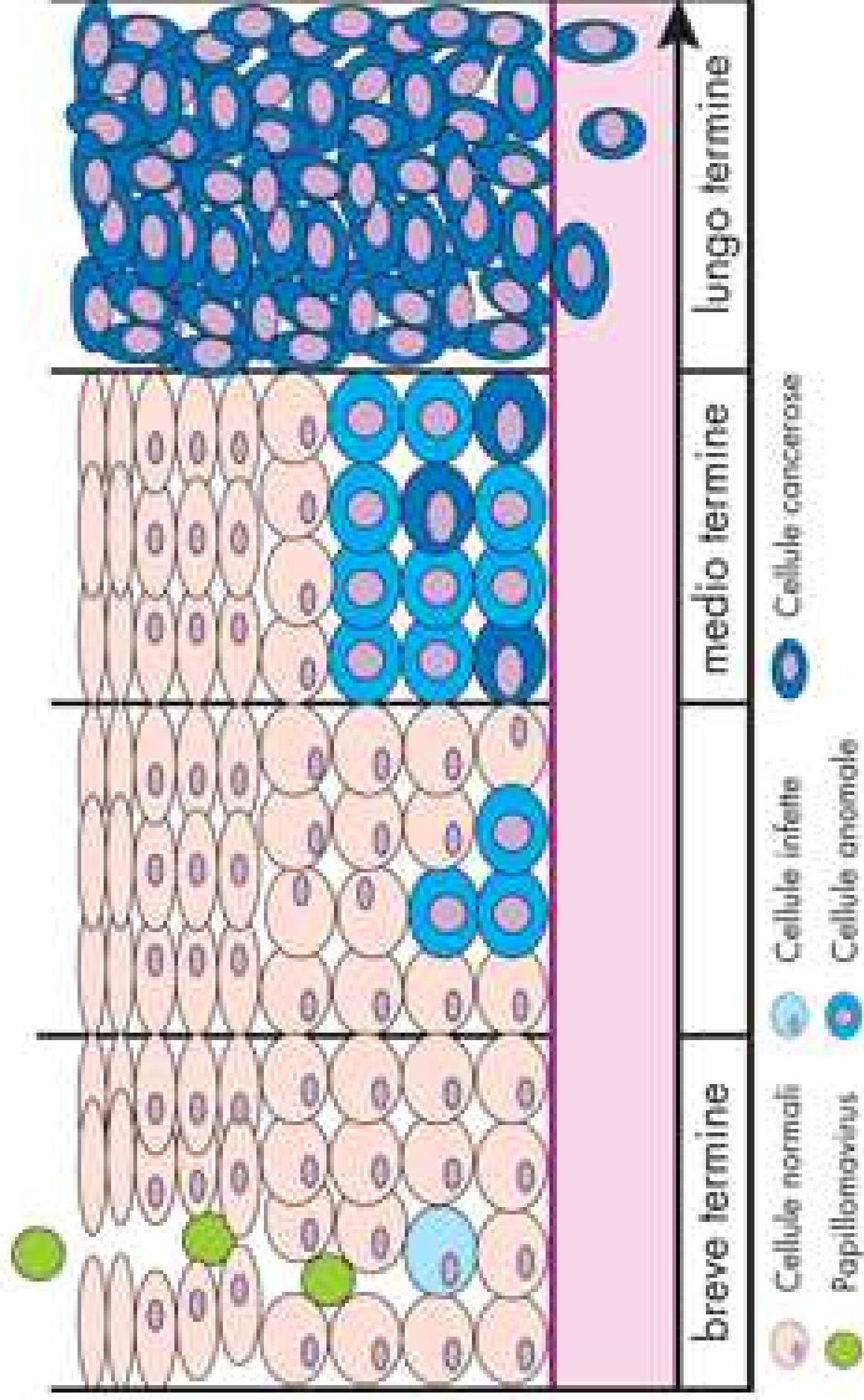
Progressione

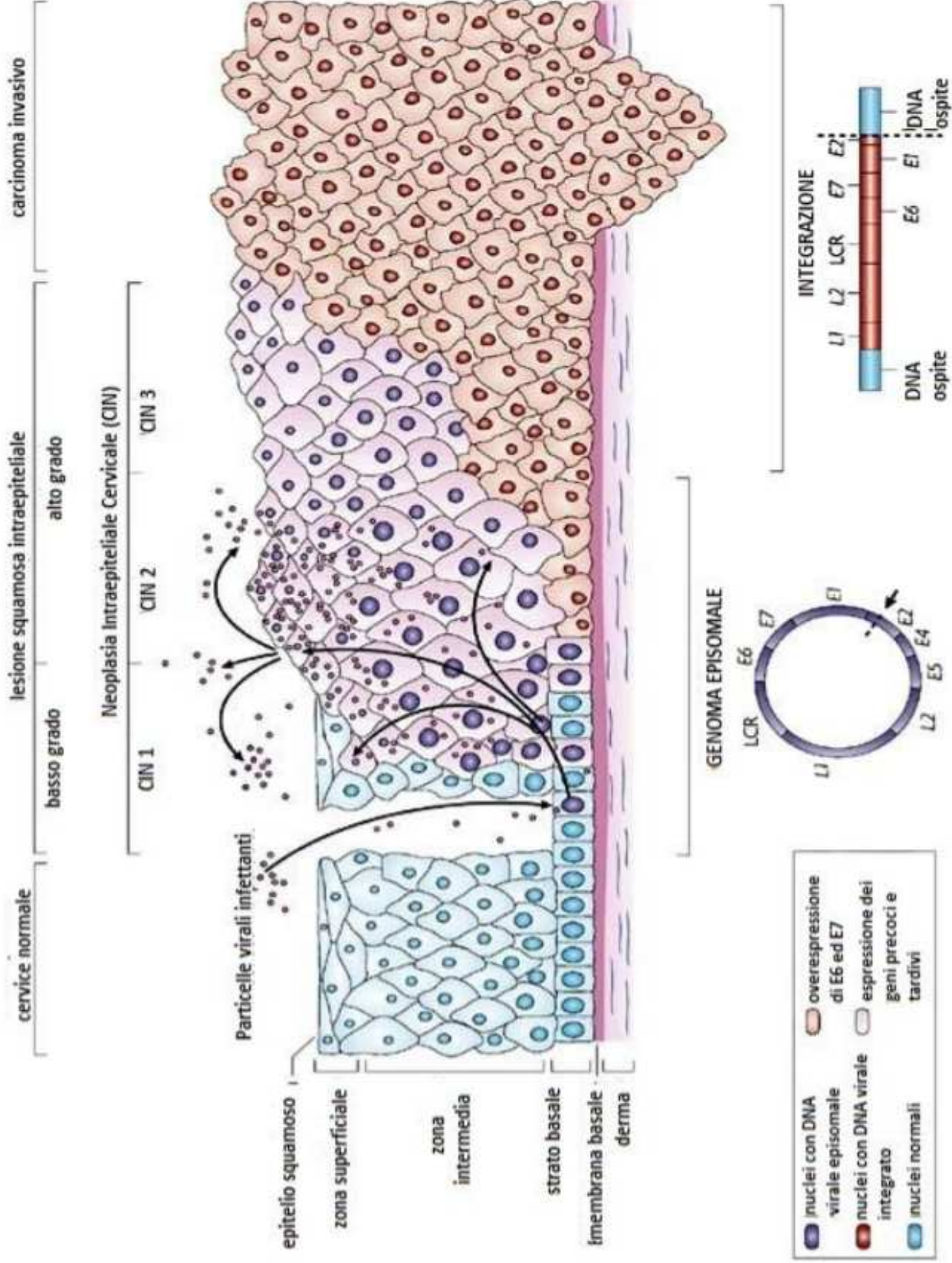
HPV DNA si integra nel DNA della cellula ospite, per intervento di cofattori non noti, e ne determina la trasformazione, quindi tramite l' inattivazione di certi geni soppressori tumorali, quali p53 e Rb deputati al controllo della crescita tumorale, la cellula diviene immortalizzata

Alla inattivazione di p53 è deputato il gene E6

Alla inattivazione di Rb è deputato il gene E7

Sviluppo del cancro nel tessuto cervicale





CLASSIFICAZIONE DEL PAPILLOMAVIRUS

Nel 2004 (deVilliers) e 2005 (Bernard) HPV vengono suddivisi in generi, specie, tipi, sottotipi e varianti.

Criteri usati per la classificazione di HPV si basano sul confronto tra sequenze di DNA del gene L1.

Table 10.2 Criteria used for the classification of human papillomaviruses

Genera	Share less than 60% nucleotide sequence identity in the L1 ORF. Example: Alpha-PV, Beta-PV, etc.
Species	Share between 60% and 70% nucleotide identity. Species group PV types which have common biological and pathological properties. For instance, species No 10 of the Alpha-PV genus includes HPV type 6 and other HPVs (types 11, 13, 44, 74). These viruses are low-risk viruses and they are associated with benign mucosal lesions.
Types	Share between 71% and 89% identity within the L1 ORF
Subtypes	Share between 90% and 98% nucleotide identity
Variants	Share more than 98% nucleotide identity

ORF, open reading frame; PV, papillomavirus

Ad esempio i gruppi relativi a HPV 16 (gruppi 9 e 11) e i gruppi relativi a HPV 18 (gruppi 7,5,6) sono omologhi per i geni Early (E6 e E7) ma differiscono in L1 e L2. Questo è di particolare interesse poiché HPV 16 e HPV 18 differiscono per distribuzione tissutale, i primi associati all'epitelio squamoso, i secondi all'epitelio ghiandolare.

-Studi patologia molecolare hanno identificato 200 sottotipi virali
di cui oltre 30 oncogeni x l'uomo;

HPV16 epiteli squamosi

HPV 18 epiteli ghiandolari

Infezione con HPV di tipo 16 e 18 è responsabile del 70% circa dai carcinomi invasivi;
Il 30% è dovuto ai sottotipi 45, 31, 33, 58, 52;

I condilomi acuminati sono legati ad infezioni dei ceppi virali 6-11;

HPV - rischio e tipi

Basso rischio: tipi 6,11,42,44

Associazione con CIN 1, assente in CA infiltrante

Rischio intermedio: 31,33,35,51,52,58

Prevalenti in tutti i CIN rispetto al CA infiltrante

Alto rischio: 16

Ugualmente frequente in CIN 2 e 3 e nel CA infiltrante

Molto alto rischio: 18,45,56

Solo nel carcinoma infiltrante

PROGRESSIONE

Favorita da:

- prolungata infezione da HPV
- presenza di HPV oncogeno
- integrazione DNA virale
- alta carica virale
- multipli tipi di HPV
- ipometilazione di HPV DNA

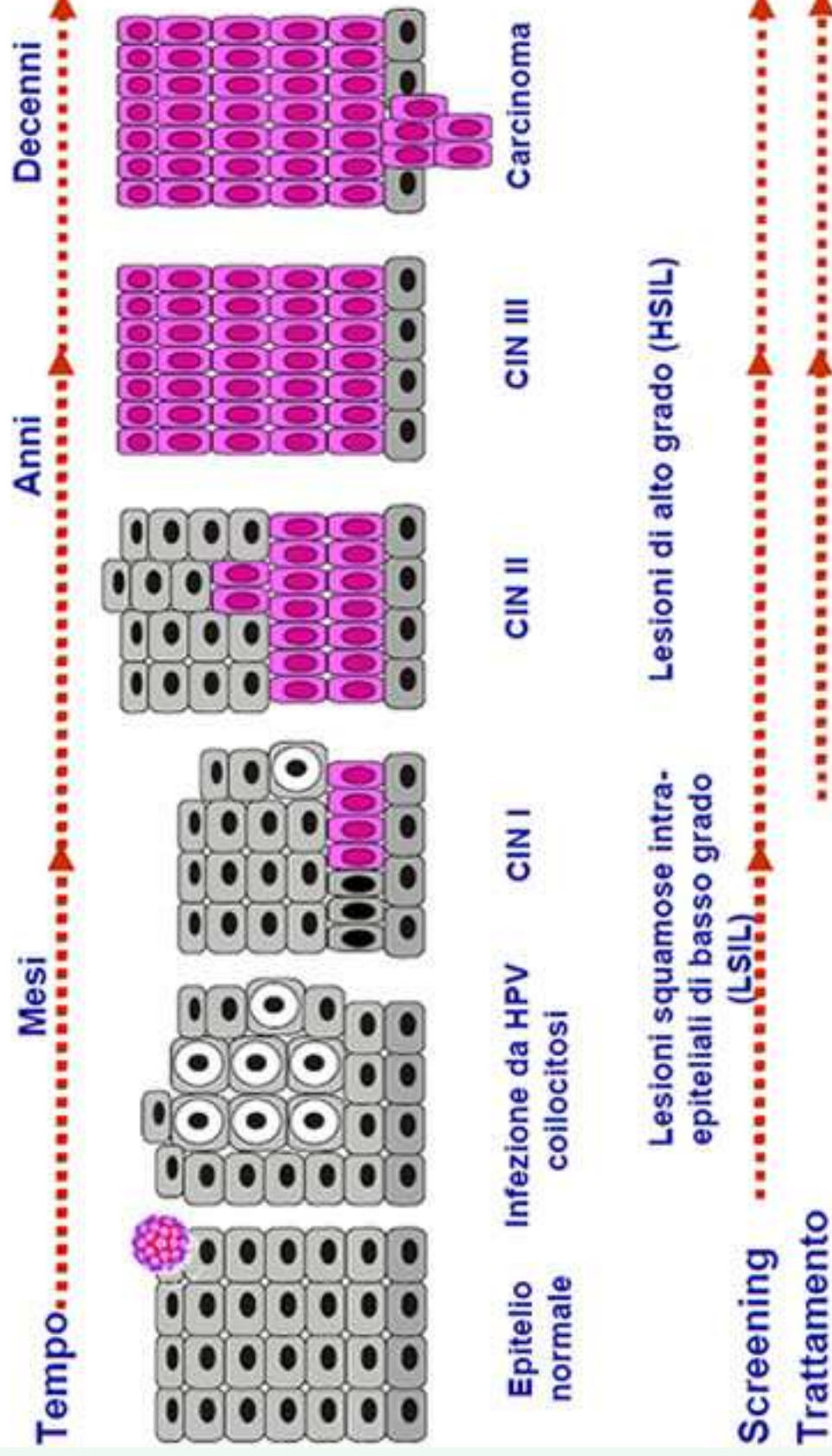
Molti cofattori endogeni ed esogeni sono sospettati di partecipare alla genesi del carcinoma della cervice uterina.

Il fattore di rischio principale resta la infezione da HPV

Altri fattori di rischio sono legati al comportamento sessuale (rapporti precoci e partners multipli) che incrementano il rischio di infezione.

Altri fattori di rischio: fumo, contraccettivi ormonali, multiparità, coesistenti infezioni virali e batteriche, dieta inadeguata, irritazione cronica e infiammazioni, stato socio-economico-

Progressione della malattia



Screening PAP-test (striscio colpocitologico) deve fornire:

Table 13-5 -- The Bethesda System of Cytologic Classification (2001)*

Specimen type
Indicate conventional smear (Pap smear) versus liquid based versus other
Specimen adequacy
Satisfactory for evaluation
Unsatisfactory for evaluation (specify reason)
Specimen rejected/not processed (specify reason)
Specimen processed and examined, but unsatisfactory for evaluation of epithelial abnormality because of (specify reason)
General categorization (optional)
Negative for intraepithelial lesion or malignancy
Epithelial cell abnormality: (See Interpretation/result [specify "squamous" or "glandular" as appropriate])
Other: See Interpretation/result (e.g., endometrial cells in a woman over 40 years of age)
Automated review (specify)
Ancillary testing (specify)
Interpretation/result
Negative for intraepithelial lesion or malignancy
Organisms (specify)
Other non-neoplastic findings (optional to report; list not inclusive)
Other (specify)
Epithelial cell abnormalities
Squamous cell
Atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) cannot exclude HSIL (ASC-H)
Low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) encompassing: HPV/mild dysplasia/CIN-1
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)
Squamous cell carcinoma

- Informazioni sulla adeguatezza del preparato;
- Informazioni sulla normalità/anormalità del materiale raccolto;
- Informazioni sulla presenza di infezioni o alterazioni di natura non neoplastica;
- Informazioni sulla anormalità delle cellule epiteliali squamose(ASC):
di significato indeterminato (AS-CUS)
Lesione intraepiteliale squamosa di basso grado
(LSIL), HPV/displasia lieve/CIN1;
Lesione intraepiteliale squamosa di alto grado
(HSIL), displasia moderata e grave/CIN2-
CIN3/
CIS;
HSIL in cui l'invasione non può essere esclusa;
Carcinoma squamocellulare;
- Informazioni sulla anormalità delle cellule epiteliali ghiandolari:
Cellule ghiandolari atipiche (AGC)
endocervicali, endometriali o NOS;
Cellule ghiandolari atipiche suggestive di
neoplasia endocervicale, endometriale o NOS;
Adenocarcinoma endocervicale in situ;

Il risultato sono le **Lesioni precancerose della cervice o Neoplasie squamose intraepiteliali (Lesioni squamose intraepiteliali basso grado e alto grado)**

Sono state definite in vario modo, oggi si parla di

CIN 1 - Displasia squamosa lieve / Condiloma

CIN 2 - Displasia squamosa moderata

CIN 3 - Displasia squamosa grave / Carcinoma squamoso in situ

NEOPLASIA SQUAMOSA INTRAEPITELIALE (CIN)

Definizione: spettro di neoplasie squamose intraepiteliali che rappresentano le lesioni precursori del carcinoma squamoso della cervice

La cellula di origine è la cellula basale della zona di trasformazione

Sono associate a infezione da HPV

HPV può essere a basso rischio, a rischio intermedio, ad alto rischio

HPV ad alto rischio è associato a CIN alto grado

La vera lesione precursore è CIN alto grado

**Non tutte le CIN alto grado evolvono verso un carcinoma infiltrante
possono regredire o rimanere stabili o progredire**

Progressione da CIN a carcinoma infiltrante:

La maggior parte dei carcinomi infiltranti è preceduto da una fase intraepiteliale dimostrabile

- attraverso i vari gradi di CIN**
- da CIN1 o CIN2 senza passaggio attraverso CIN3**
- da CIN2, CIN3 insorte inizialmente come tali**

Rari casi di carcinoma infiltrante non sono preceduti da una fase intraepiteliale quale è dimostrabile usando l'attuale cadenza periodica di screening

Origine:

- CIN1 multicellulare**
- CIN 2-3 monocellulare (clonale)**

Fattori di rischio di Lesione squamosa intraepiteliale:

- persistenza dell'infezione da HPV > 6 mesi**
- persistenza dell'infezione con HPV alto rischio**

Fattori di rischio della persistenza dell'infezione > 6 mesi:

- età**
- infezione con multipli tipi di HPV**
- infezione con HPV alto rischio**

Rischio relativo (RR) di Lesione squamosa intraepiteliale in associazione ad infezione persistente di HPV

HPV negativo	RR 1
HPV positivo	RR 20
- differenti tipi di HPV	RR 14
non alto rischio	RR 10
alto rischio	RR 22
- unico tipo di HPV	RR 25
non alto rischio	RR 7
alto rischio	RR 37

Tempo di progressione

da CIN a carcinoma microinvasivo/subclinico: 10 anni

da carcinoma subclinico a carcinoma con evidenza clinica (sintomi): 5 anni

Età media di sviluppo di CIN e carcinoma

CIN: dai 25 ai 40 anni di età

Carcinoma microinfiltrante: 43 anni

Carcinoma stadio 1: 48 anni

Carcinoma stadio 4: 58 anni

ISTOPATOLOGIA

Per convenzione **CIN viene diviso in 3 gradi: CIN 1, CIN 2 e CIN 3**, poiché le caratteristiche istologiche rappresentano un continuum diagnostico

CIN 1: atipie nucleari e mitosi al terzo inferiore dell'epitelio squamoso, maturazione nei 2/3 superiori dell'epitelio; le cellule superficiali possono presentare atipie lievi o coilocitosi (effetto citopatico del virus HPV)

CIN 2: atipie nucleari negli strati superiori ed inferiori con mitosi confinate ai 2/3 inferiori dell'epitelio, maturazione presente nella metà superiore dell'epitelio

CIN 3: atipie nucleari marcate in tutto o quasi lo spessore dell'epitelio, mitosi a tutti i livelli anche atipiche, maturazione (inclusa la cheratinizzazione) assente o confinata al terzo superficiale dell'epitelio

LESIONI PRECANCEROSE DELLA CERVICE

Displasia lieve - lesione squamosa intraepiteliale basso grado - CIN 1

CONDILOMA

- iperplasia basale = proliferazione di cellule basali e parabasali
- acantosi = moderato ispessimento epiteliale con superficie rilevata, paracheratosi, ipercheratosi.
- cellule: *nucleo - le anomalie nucleari devono essere presenti -*

ipercromasia

atipia

irregolarità e rugosità della membrana nucleare

poliploidia

citoplasma

alone chiaro perinucleare

ispessimento della membrana plasmatica

le modificazioni cellulari sono prodotte dalla infezione produttiva HPV che causa modificazioni del citoscheletro (perdita di citocheratina e collasso della matrice) e del fuso mitotico.

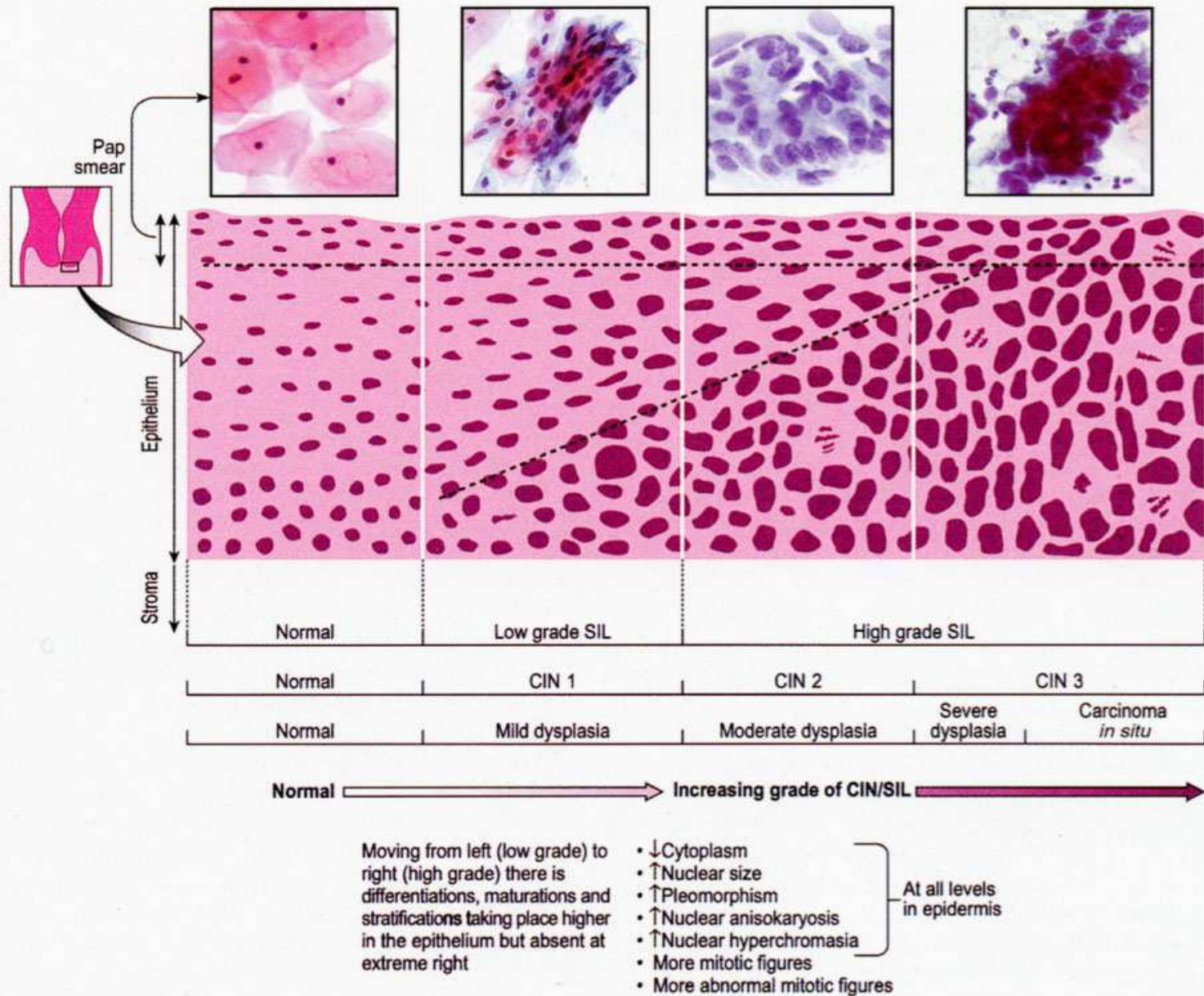
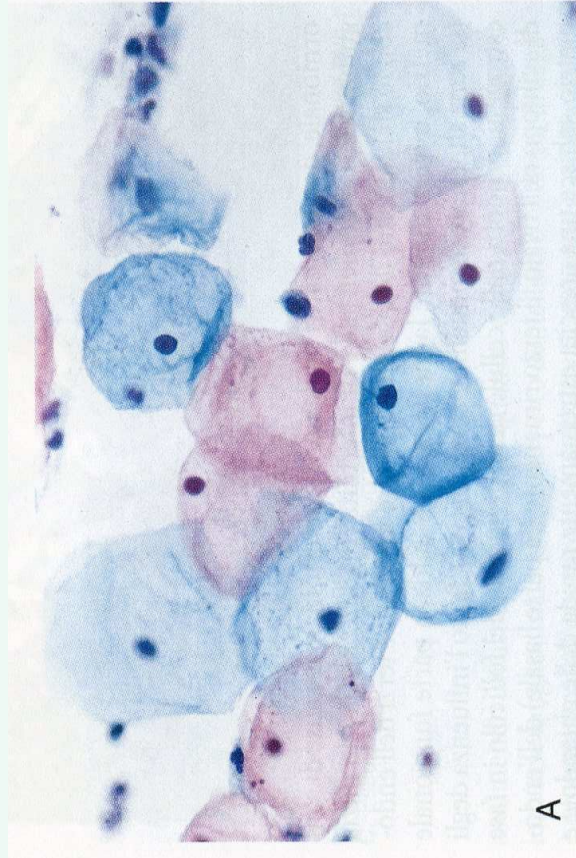
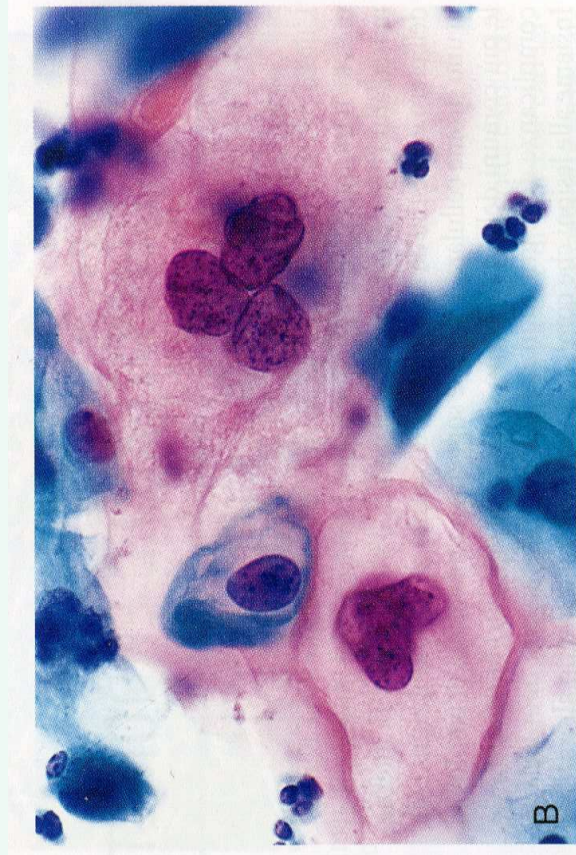


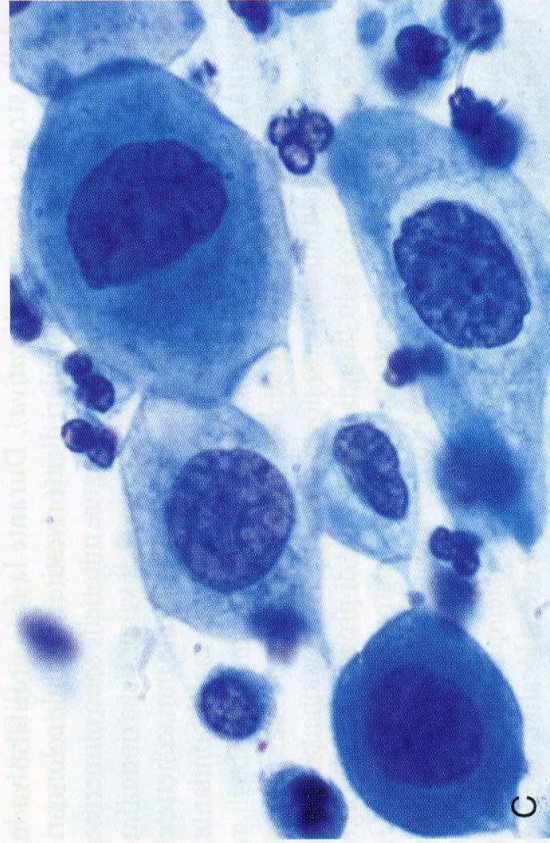
Figure 7.1. Interrelations of naming systems in preneoplastic cervical disease. This complex chart integrates multiple aspects of the disease complex. It lists the qualitative and quantitative features that become increasingly more abnormal as the preneoplastic disease advances in severity. It also pictorially illustrates the changes in progressively more abnormal disease states and provides translation nomenclature for the dysplasia/CIS system, CIN system and Bethesda system. Finally, the scheme illustrates the corresponding cytologic smear resulting from exfoliation of the superficial-most cells, indicating that even in the most mild disease state, abnormal cells reach the surface and are shed.



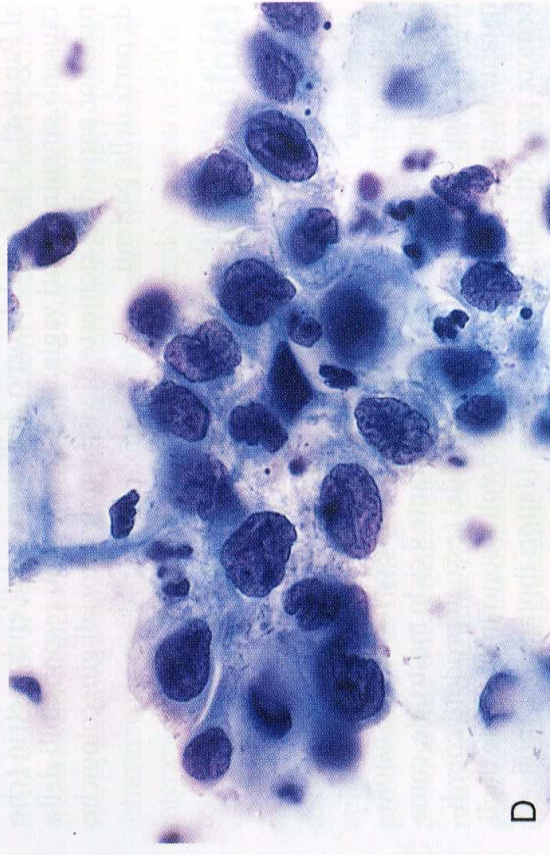
A



B



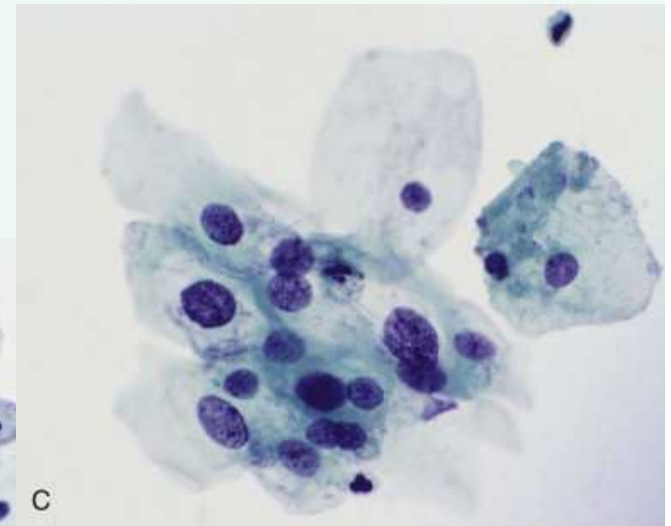
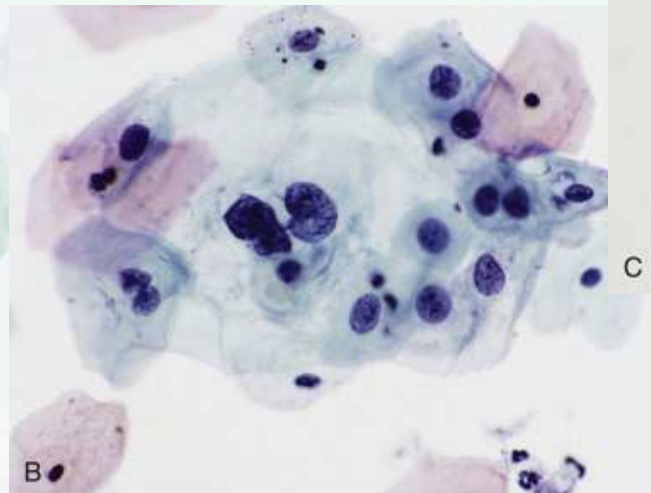
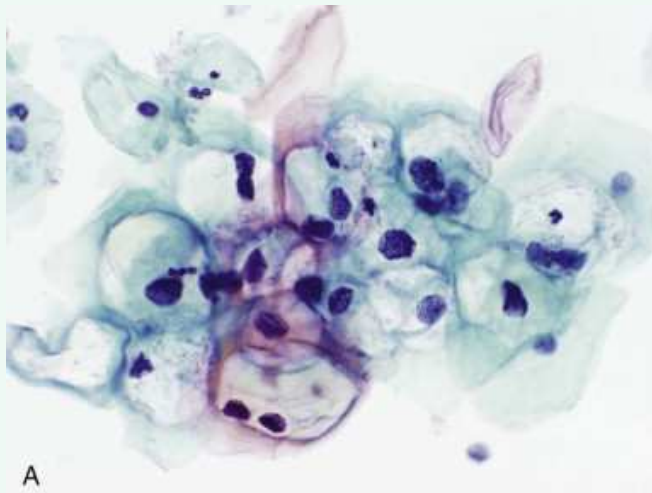
C



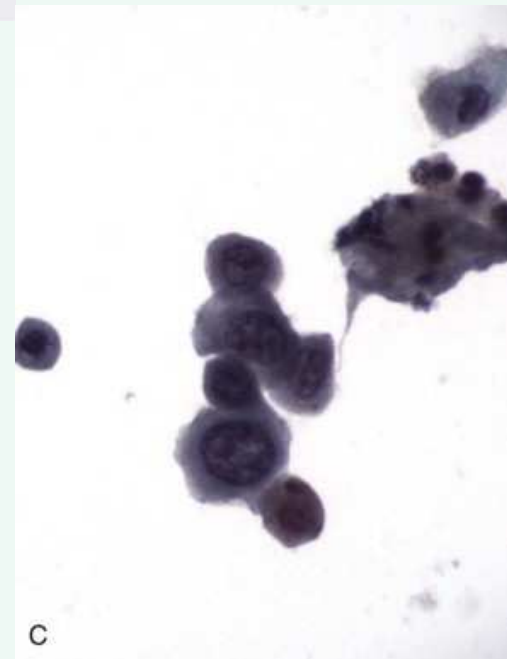
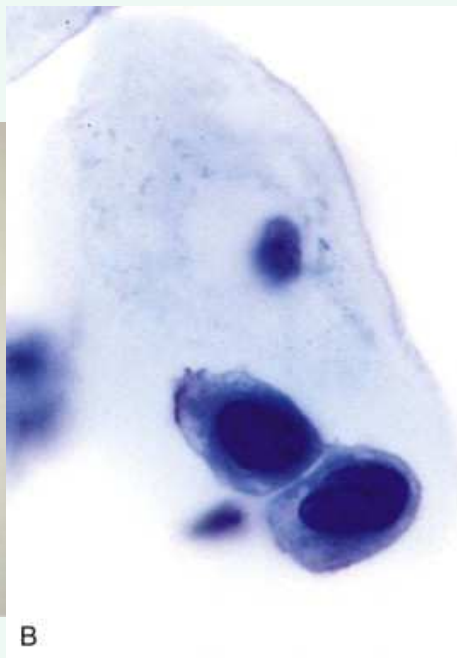
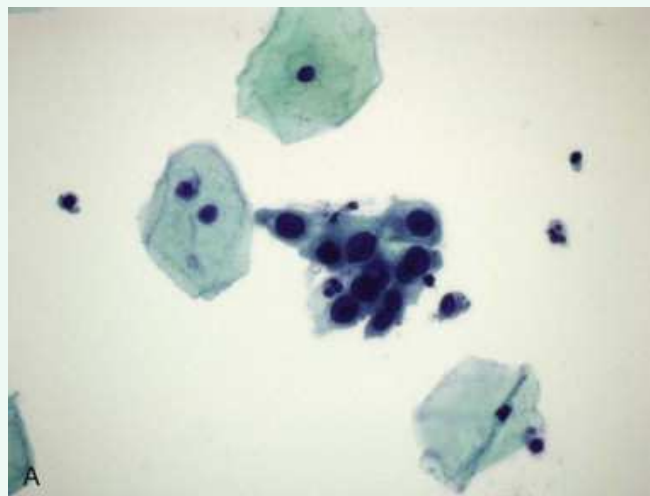
D

FIGURA 22.21 Citologia della neoplasia intraepiteliale cervicale osservata allo striscio di Papanicolaou. La normale colorazione citoplasmatica nelle cellule superficiali (**A** e **B**) può essere rosa o celeste. **A.** Normali cellule squamose esfoliate superficiali. **B.** LSIL - collociti. **C.** HSIL (CIN II). **D.** HSIL (CIN III). Si noti la riduzione del citoplasma e l'aumento del rapporto nucleo/citoplasma, che si manifesta all'aumentare del grado della lesione. Ciò riflette la progressiva perdita di differenziazione cellulare sulla superficie delle lesioni da cui queste cellule sono esfoliate. (Per gentile concessione del Dr. Edmund S. Cibas, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA)

CITOLOGIA LSIL



CITOLOGIA HSIL



Neoplasia intraepiteliale cervicale (CIN)

Aspetti citologici ed istologici

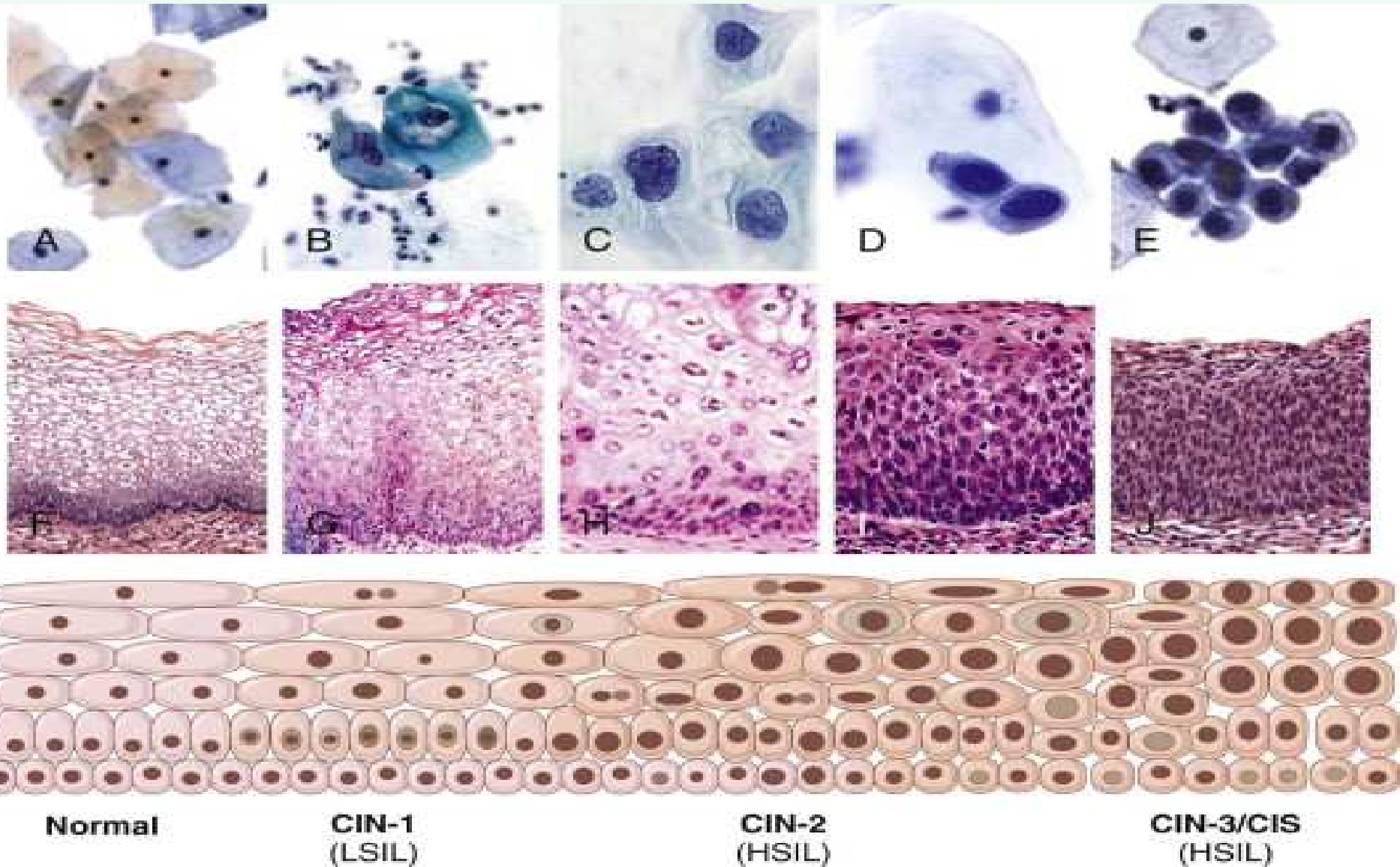


Table 5.02

Classification of HPV-associated intraepithelial lesions of the cervix.

Term	HPV risk category	Comparison of classification systems		
		Two-tiered CIN	Dysplasia/CIS	SIL
Exophytic condyloma	Low risk	—	—	LGSIL
Squamous papilloma	Low risk	—	—	LGSIL
Flat condyloma	Low and high risk	—	—	LGSIL
CIN 1	Low and high risk	Low grade CIN	Mild dysplasia	LGSIL
CIN 2	High risk	High grade CIN	Moderate dysplasia	HGSIL
CIN 3	High risk	High grade CIN	Severe dysplasia/CIS	HGSIL
CIN = Cervical intraepithelial neoplasia SIL = Squamous intraepithelial lesion CIS = Carcinoma in situ		LG = Low grade HG = High grade		

CONDILOMA

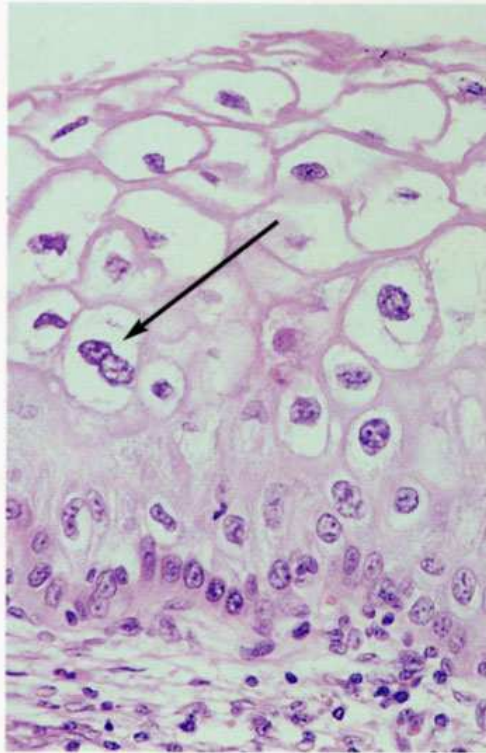


Figure 6.3. Flat condyloma with koilocytes. The cells in the intermediate layers are ballooned with copious clear cytoplasm in which the viral particles reside. One cell is binucleate (arrow).

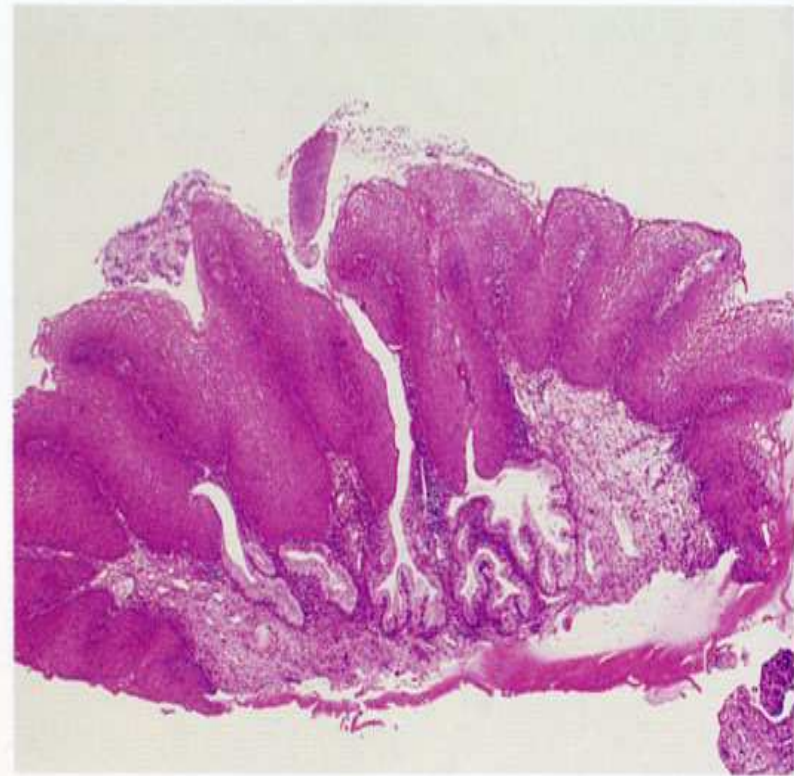


Figure 6.18. Condyloma acuminatum that is sessile and broad.

HPV 6/11

DISPLASIA QUAMOSA/CIN

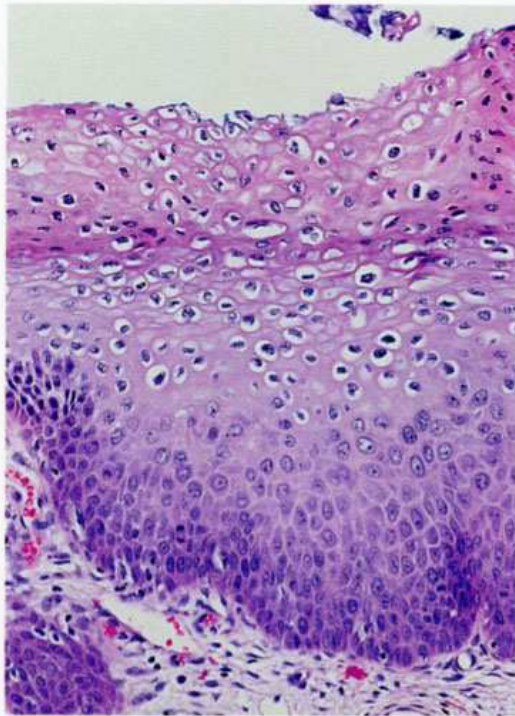


Figure 7.11. CIN 1.

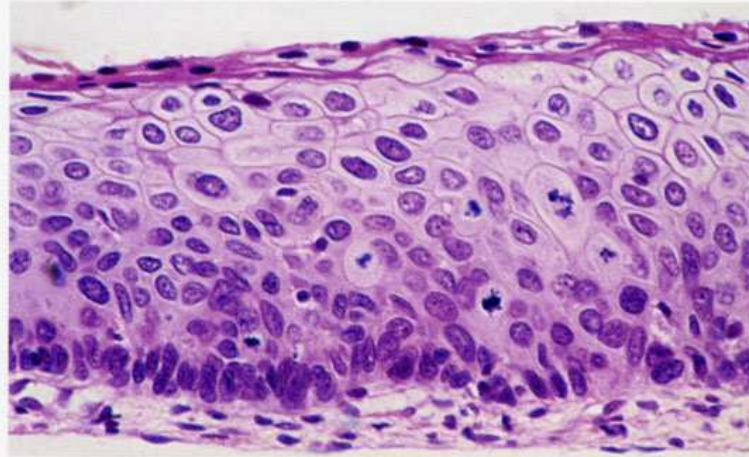


Figure 7.13. CIN 1 with features of CIN 2 (several atypical mitoses).

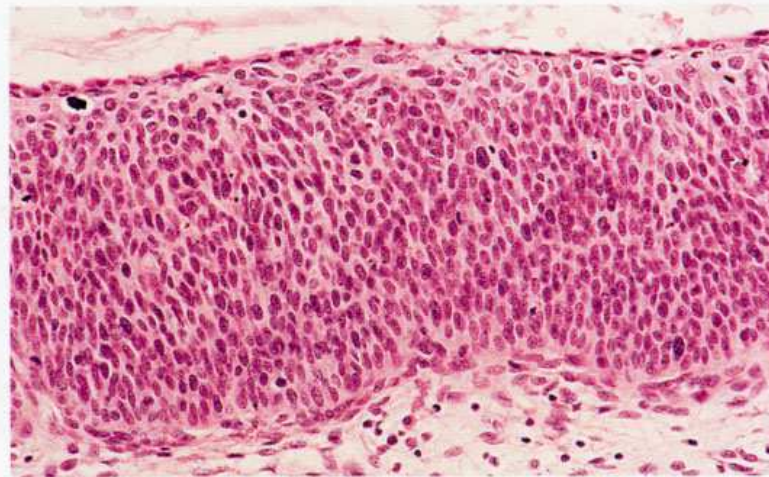


Figure 7.25. CIN 3. Maturation is lacking throughout the entire thickness of the epithelium.

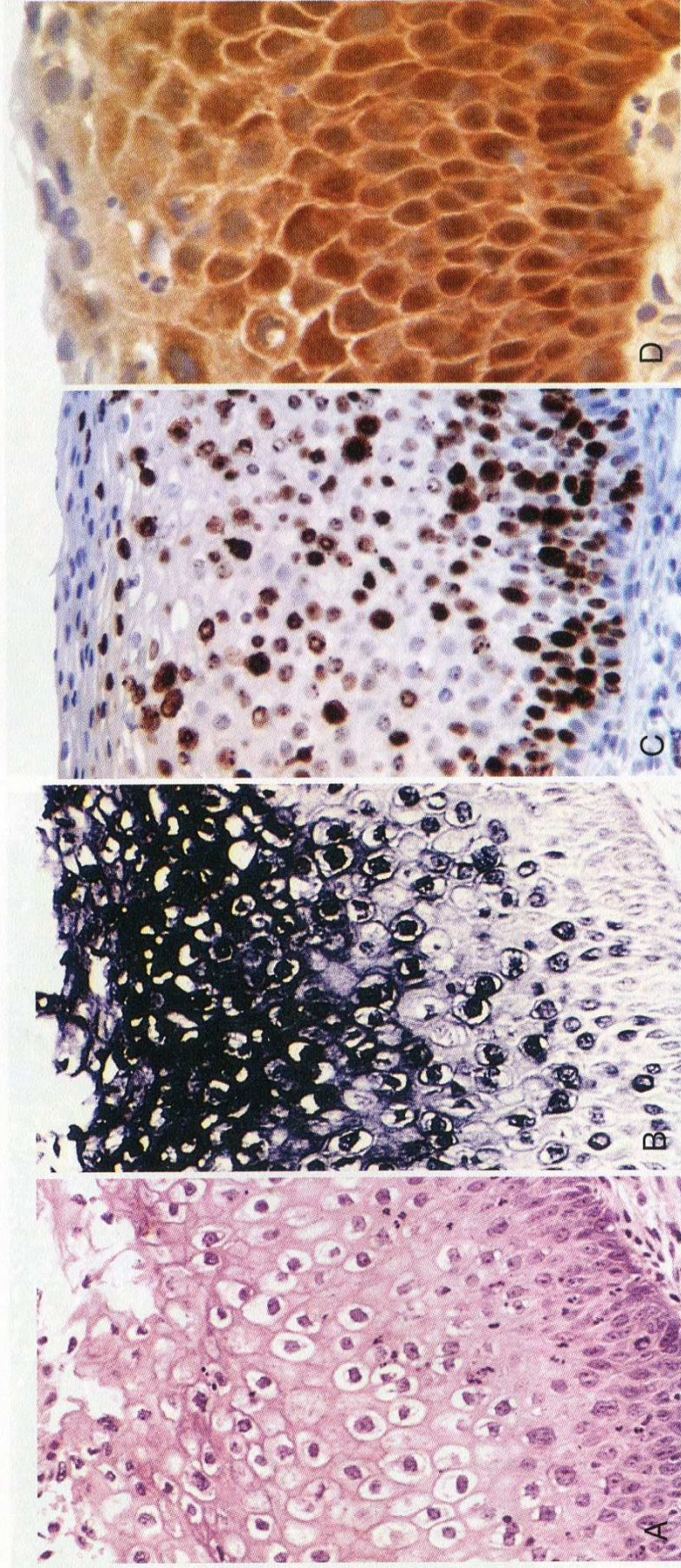
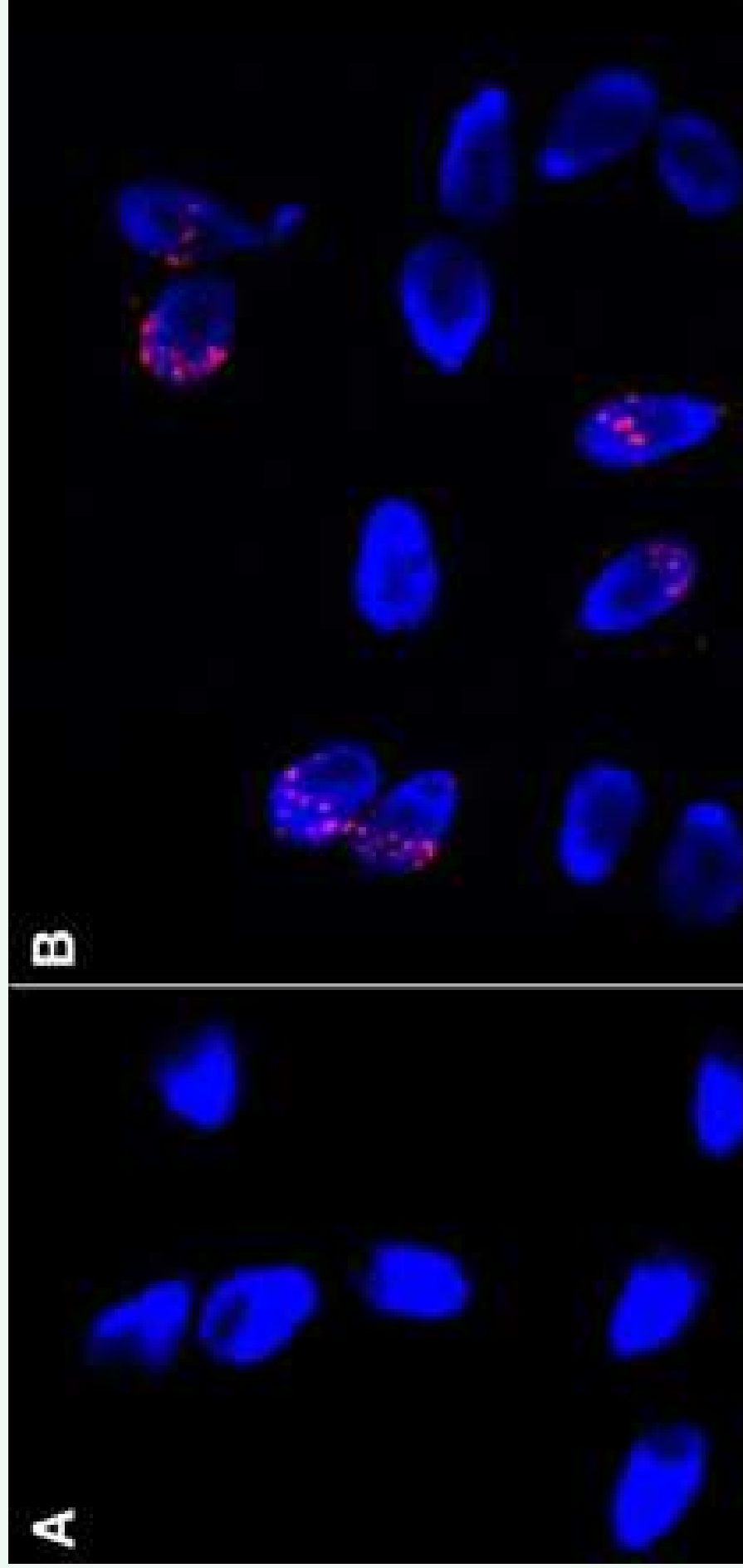


FIGURA 22.18 **A.** LSIL – colorazione ematossilina eosina di routine. **B.** Ibridazione in situ per il DNA dell'HPV. La colorazione scura denota la presenza del DNA dell'HPV, tipicamente più abbondante nei coilociti. **C.** Diffusa immunocolorazione per il marcatore di proliferazione Ki-67, che illustra l'espansione anormale delle cellule proliferanti dalla localizzazione basale normale agli strati superficiali dell'epitelio. **D.** L'up-regulation di p16INK4 (vista come intensa immunocolorazione marrone) caratterizza le infezioni da HPV ad alto rischio oncogeno.

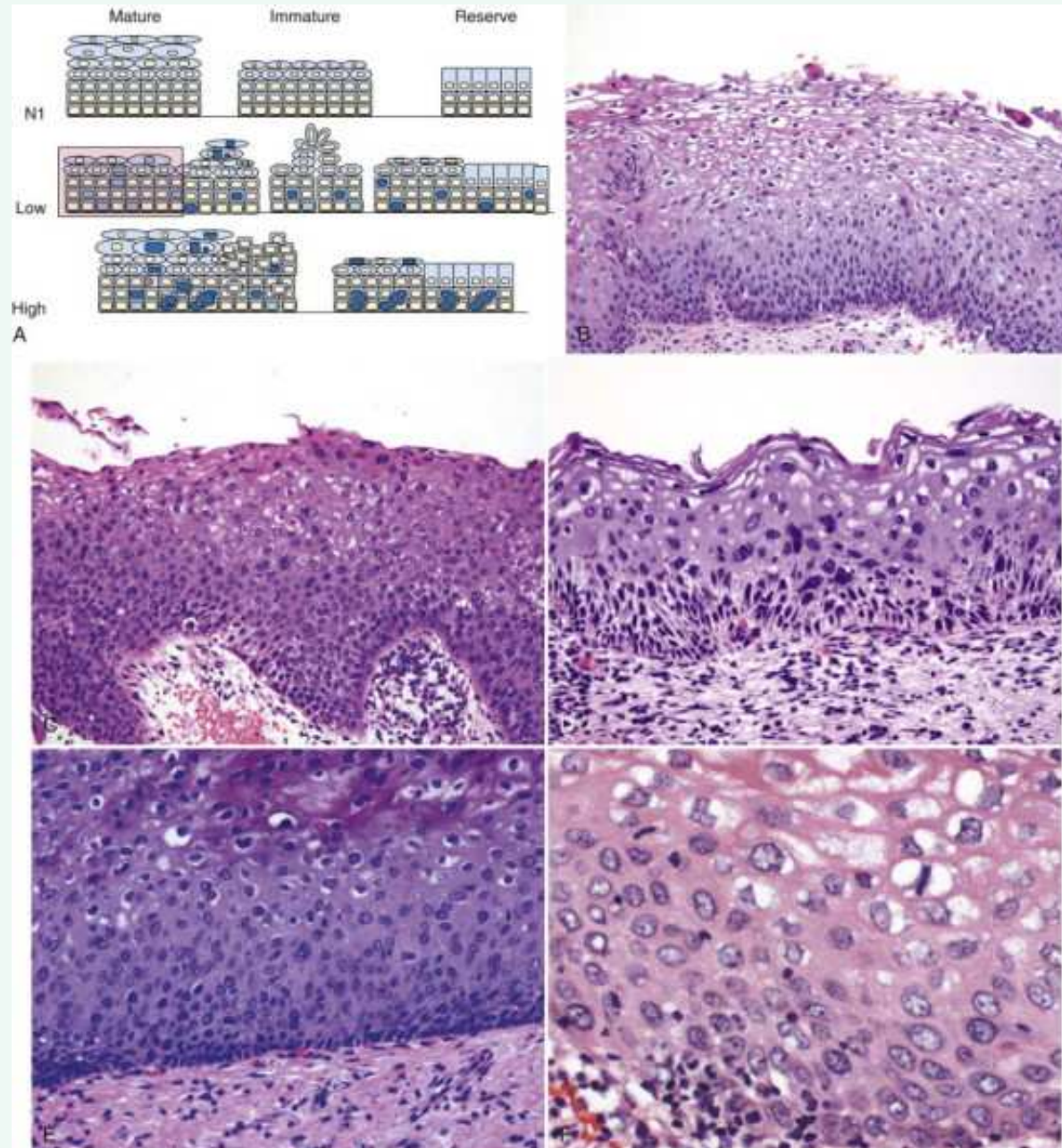


A

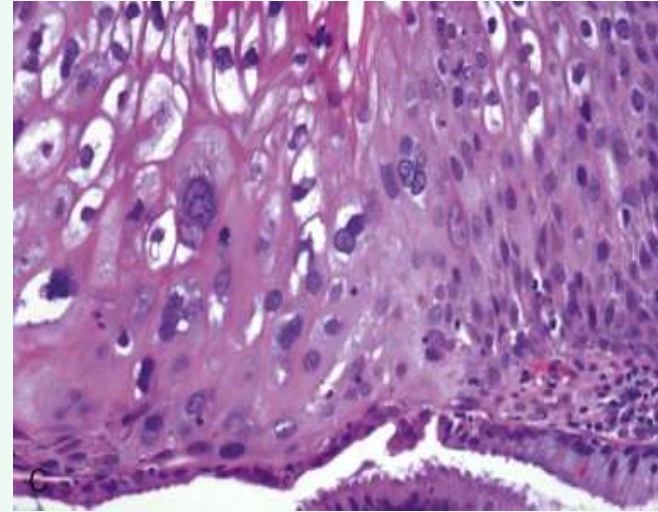
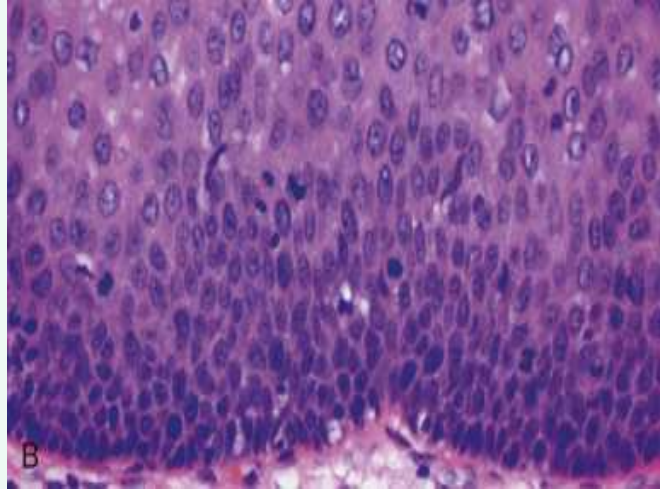
B

■ DAPI ■ HPV DNA

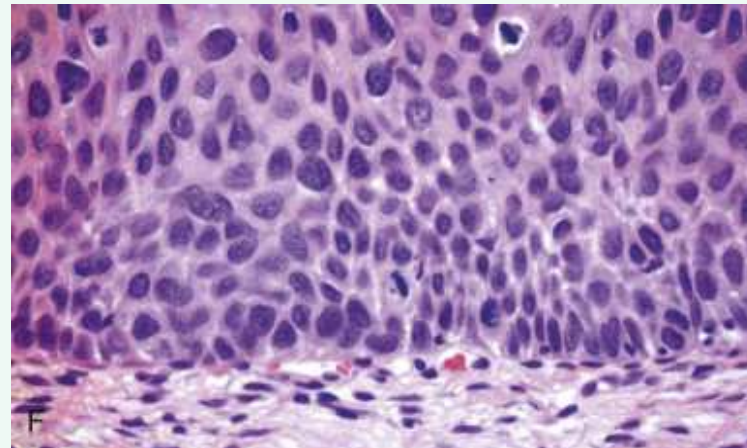
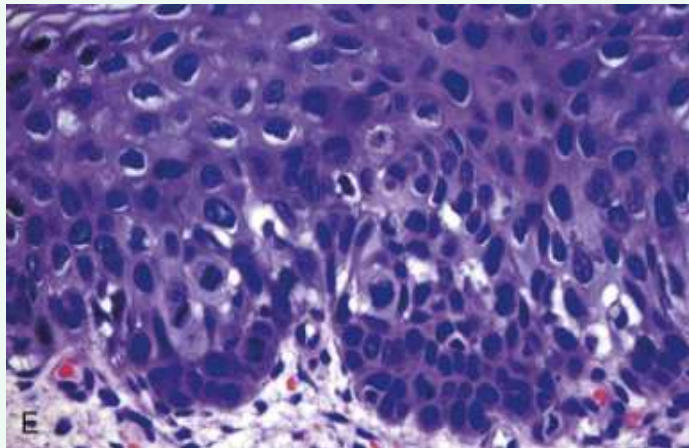
LSIL (CIN 1 o Condiloma piano)



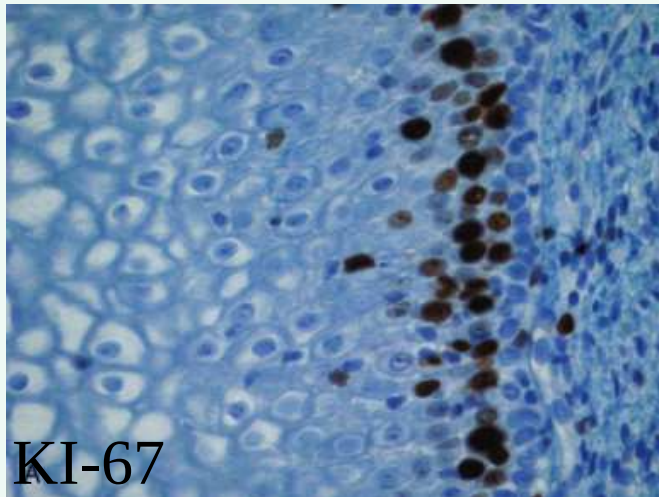
LSIL polarità preservata, anisonucleosi, policromasia



HSIL marcata atipia di tutti gli strati, perdita della polarità, mitosi atipiche

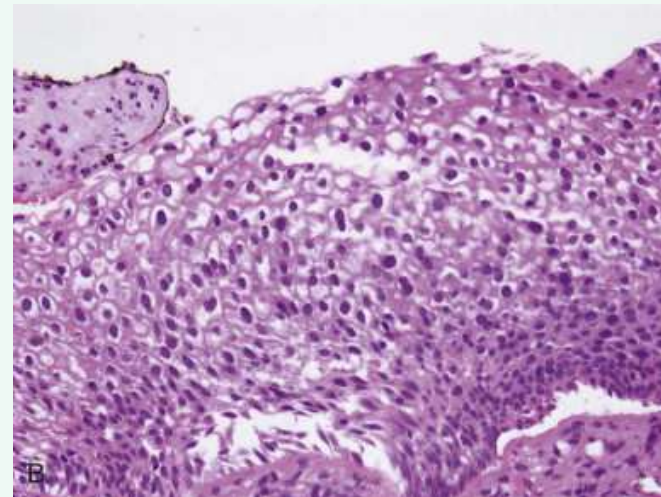


Biomarkers (KI-67 e p16) nella diagnosi di lesioni cervicali

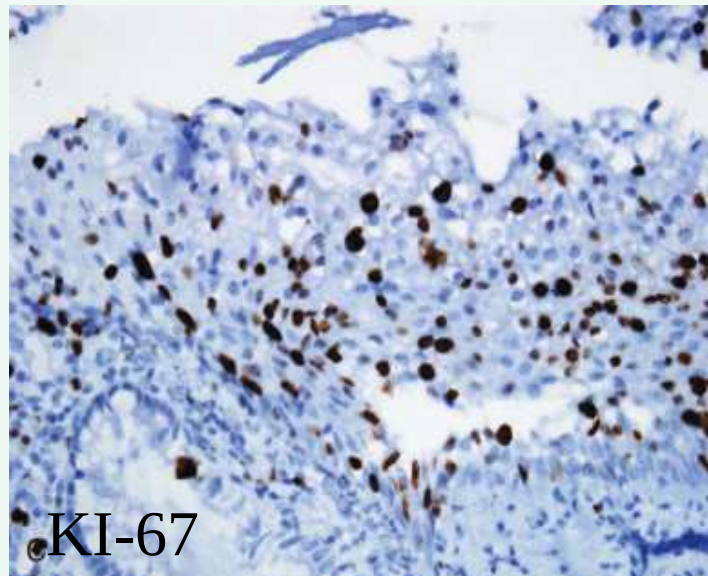


KI-67

NORMALE

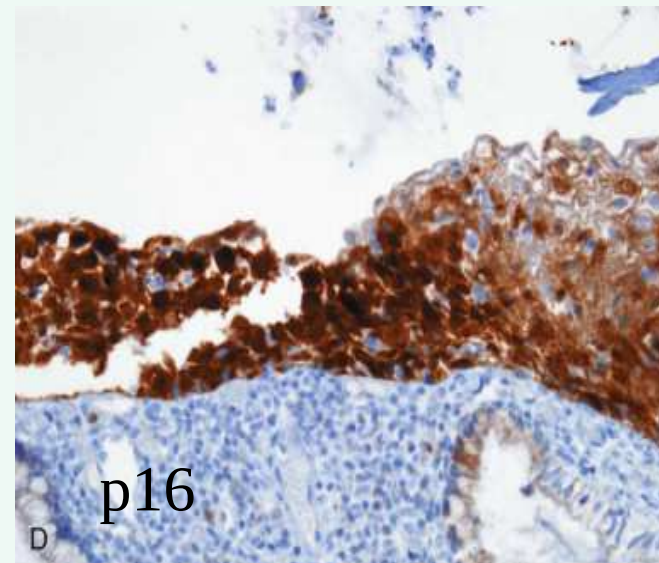


LSIL



KI-67

LSIL



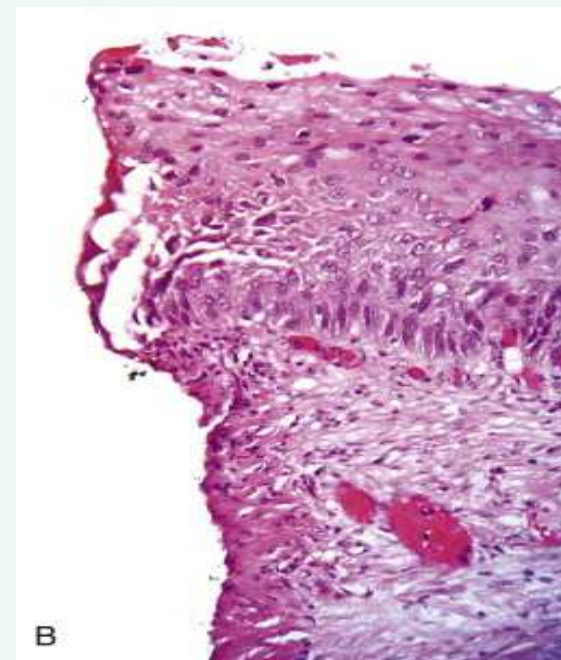
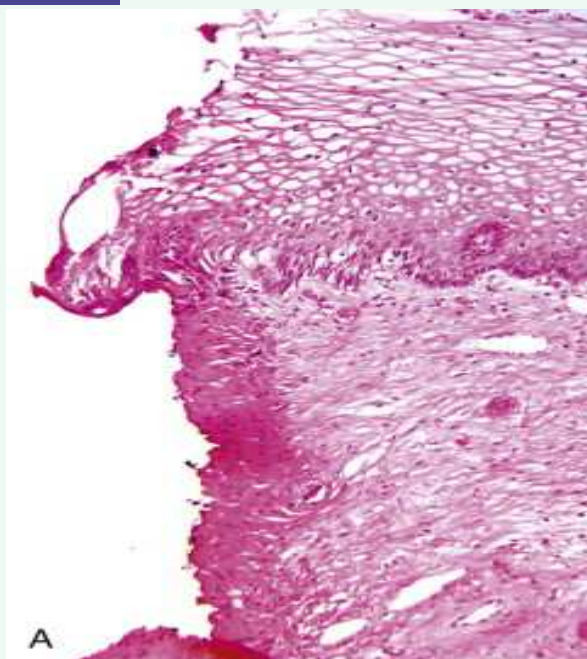
p16

LSIL

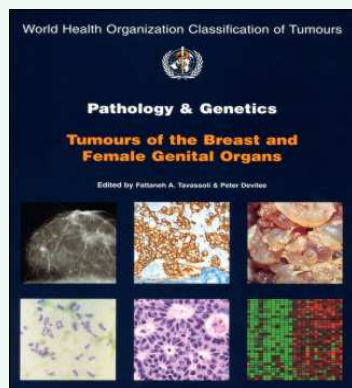
MACRO LEEP (Loop Electrical Excision Procedure) - Sezionamento



MARGINI LEEP



WHO 2003



WHO histological classification of tumours of the uterine cervix

Epithelial tumours

Squamous tumours and precursors

Squamous cell carcinoma, not otherwise specified	8070/3
Keratinizing	8071/3
Non-keratinizing	8072/3
Basaloid	8083/3
Verrucous	8051/3
Warty	8051/3
Papillary	8052/3
Lymphoepithelioma-like	8082/3
Squamotransitional	8120/3
Early invasive (microinvasive) squamous cell carcinoma	8076/3
Squamous intraepithelial neoplasia	
Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 3 /	8077/2
squamous cell carcinoma in situ	8070/2
Benign squamous cell lesions	
Condyloma acuminatum	
Squamous papilloma	8052/0
Fibroepithelial polyp	

Glandular tumours and precursors

Adenocarcinoma	8140/3
Mucinous adenocarcinoma	8480/3
Endocervical	8482/3
Intestinal	8144/3
Signet-ring cell	8490/3
Minimal deviation	8480/3
Villoglandular	8262/3
Endometrioid adenocarcinoma	8380/3
Clear cell adenocarcinoma	8310/3
Serous adenocarcinoma	8441/3
Mesonephric adenocarcinoma	9110/3
Early invasive adenocarcinoma	8140/3
Adenocarcinoma in situ	8140/2
Glandular dysplasia	
Benign glandular lesions	
Müllerian papilloma	
Endocervical polyp	

Other epithelial tumours

Adenosquamous carcinoma	8560/3
Glassy cell carcinoma variant	8015/3
Adenoid cystic carcinoma	8200/3
Adenoid basal carcinoma	8098/3

Neuroendocrine tumours

Carcinoid	8240/3
Atypical carcinoid	8249/3
Small cell carcinoma	8041/3
Large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3
Undifferentiated carcinoma	8020/3

Mesenchymal tumours and tumour-like conditions

Leiomyosarcoma	8890/3
Endometrioid stromal sarcoma, low grade	8931/3
Undifferentiated endocervical sarcoma	8805/3
Sarcoma botryoides	8910/3
Alveolar soft part sarcoma	9581/3
Angiosarcoma	9120/3
Malignant peripheral nerve sheath tumour	9540/3
Leiomyoma	8890/0
Genital rhabdomyoma	8905/0
Postoperative spindle cell nodule	

Mixed epithelial and mesenchymal tumours

Carcinosarcoma (malignant müllerian mixed tumour; metaplastic carcinoma)	8980/3
Adenosarcoma	8933/3
Wilms tumour	8960/3
Adenofibroma	9013/0
Adenomyoma	8932/0

Melanocytic tumours

Malignant melanoma	8720/3
Blue naevus	8780/0

Miscellaneous tumours

Tumours of germ cell type	
Yolk sac tumour	9071/3
Dermoid cyst	9084/0
Mature cystic teratoma	9080/0

Lymphoid and haematopoietic tumours

Malignant lymphoma (specify type)	
Leukaemia (specify type)	

Secondary tumours

¹ Morphology code of the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) {921} and the Systematized Nomenclature of Medicine (<http://snomed.org>). Behaviour is coded /0 for benign tumours, /2 for in situ carcinomas and grade 3 intraepithelial neoplasia, /3 for malignant tumours, and /1 for borderline or uncertain behaviour.

² Intraepithelial neoplasia does not have a generic code in ICD-O. ICD-O codes are only available for lesions categorized as squamous intraepithelial neoplasia grade 3 (e.g. cervical intraepithelial neoplasia 3) = 8077/2, squamous cell carcinoma in situ = 8070/2, glandular intraepithelial neoplasia grade 3 = 8148/2 and adenocarcinoma in situ = 8140/2.

CARCINOMA A CELLULE SQUAMOSE (A CELLULE PIATTE)

DEFINIZIONE: Carcinoma infiltrante composto di cellule squamose con vari gradi di differenziazione

REPERTO MACROSCOPICO:

-Esofitico: aspetto predominante, escrescenza sulla superficie della mucosa cervicale; può essere polipoide o papillare

-Endofitico: cresce nel contesto dello spessore della parete cervicale senza evidenza sulla superficie luminale

QUADRO ISTOPATOLOGICO: diversi patterns di crescita, tipi cellulari e gradi di differenziazione

Il **pattern di crescita** più frequente è il risultato di bande di cellule che si anastomizzano tra loro, con interposto stroma, realizzante immagini di isole cellulari irregolari rotonde e più spesso angolate. Spesso si può trovare associata CIN superficiale ed esteso alle cripte

Carcinoma a cellule squamose infiltrante

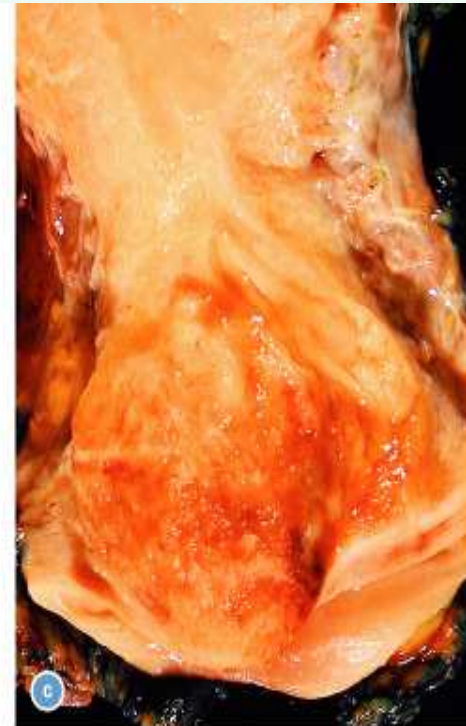
Quadro macroscopico

A crescita

esofitica



endofitica



MACRO DEI PEZZI CHIRURGICI DA CARCINOMI INVASIVI DELLA CERVICE



COLPOSCOPIA



Gradi di differenziazione

Sono stati proposti diversi sistemi:

- Broders: 4 gradi definiti sulla base delle aree solide presenti nel tumore

- Ben (cheratinizzante), moderatamente e scarsamente differenziato (cito-architetturale); con questo sistema il 60% dei carcinomi sono moderatamente differenziati; il restante è suddiviso in 20% ben e 20% scarsamente differenziati

- OGGI VIENE RACCOMANDATO IL SISTEMA SEMPLIFICATO che distingue i carcinomi in CHERATINIZZANTE e in NON-CHERATINIZZANTE**

TIPI ISTOLOGICI DI CARCINOMA SQUAMOSO

CHERATINIZZANTE

- contiene perle cornee (aggregati concentrici di cellule squamose con nido centrale di cheratina)
- ponti intercellulari
- granuli cherato-ialini
- cheratinizzazione citoplasmatica
- nuclei grandi ed ipercromici con cromatina grossolana
- mitosi non frequenti e presenti nelle cellule meno differenziate e alla periferia del tumore

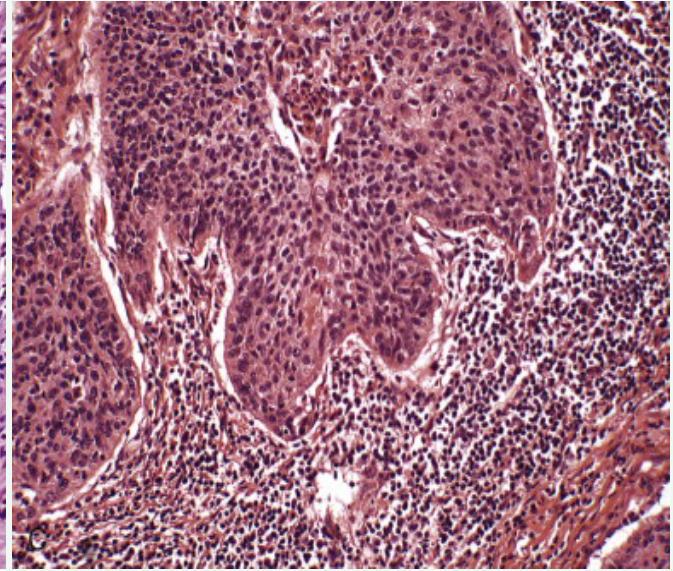
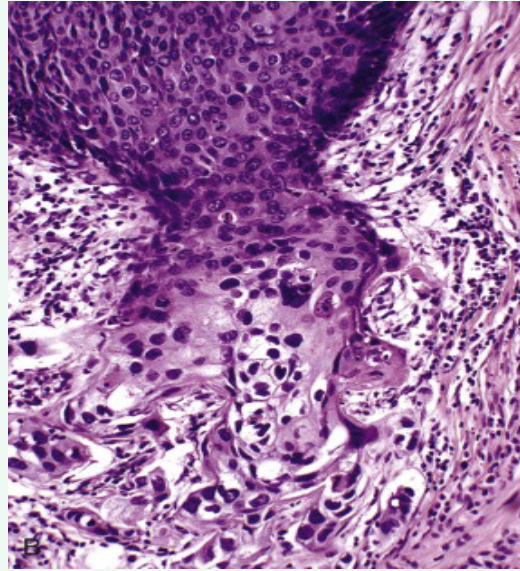
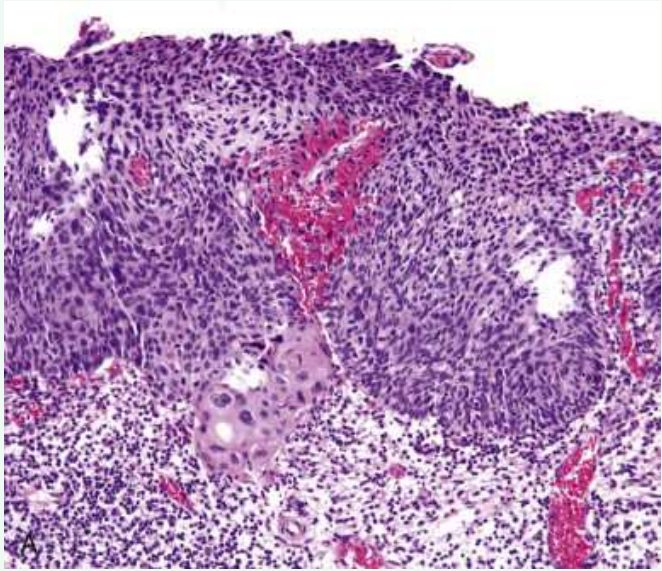
NON CHERATINIZZANTE

- composto da cellule poligonali che presentano cheratinizzazione in singole cellule e ponti intercellulari focali, in assenza di perle cornee
- pleomorfismo cellulare e nucleare più evidente
- mitosi numerose

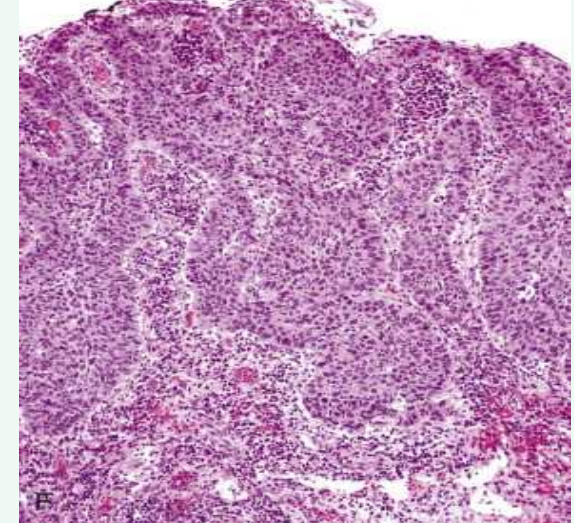
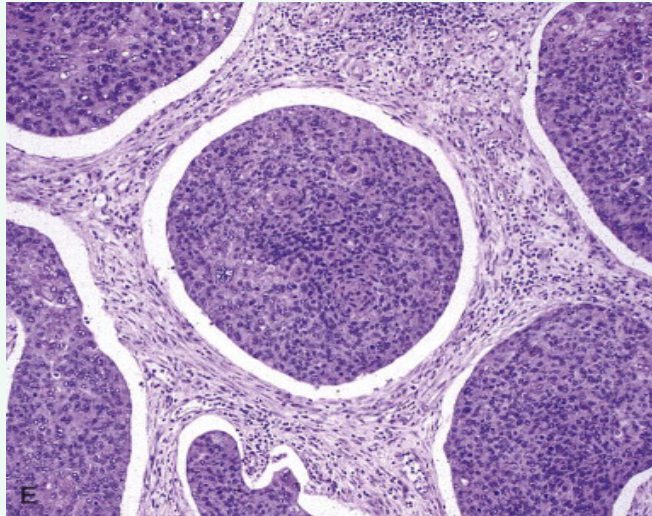
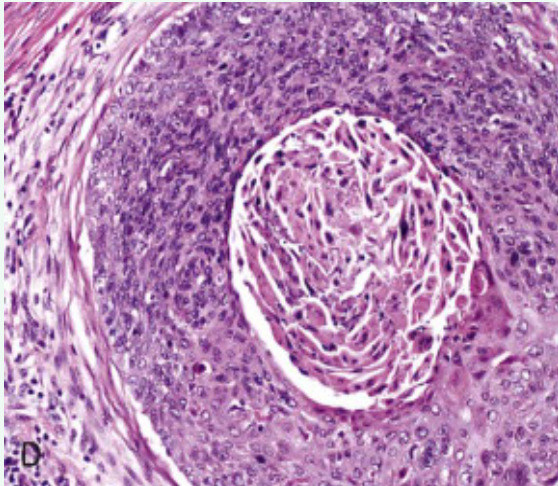
Lo **stroma interposto** tra le isole di cellule carcinomatose presenta:

- infiltrazione flogistica prevalentemente linfocitaria e plasmacellulare
- reazione desmoplastica: iperplasia dei fibroblasti
- edema stromale

CARCINOMI INVASIVI



Perdita polarità e maturazione, desmoplasia, pseudoghiandole con desmoplasia



CARCINOSI DEI LINFATICI

INVASIONE

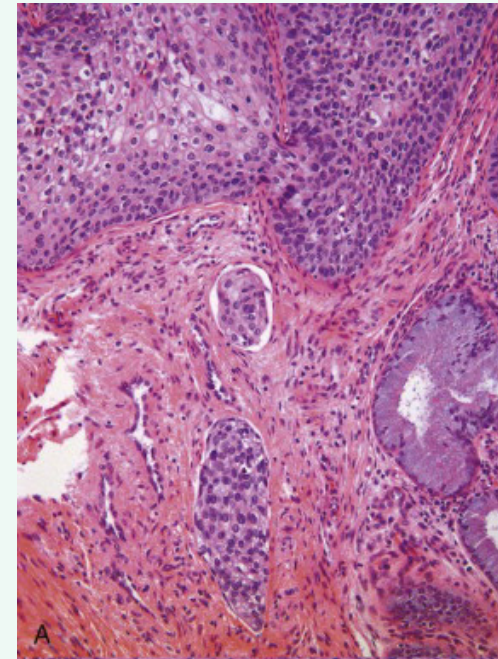
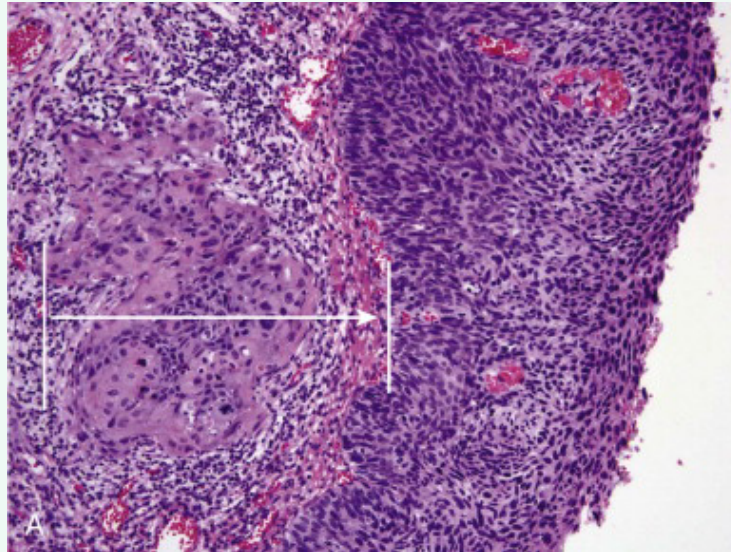


Table 13-13 -- Follow-up of Stage IA cervical cancer^[313]

Stage	Definition	Positive Nodes	Recurrences	Deaths (%)
1A1	<1 mm	0.07	0.38	0.07
	1 to 2.9 mm	1.9	1.5	0.5
1A2	3 to 5 mm	7.8	4.5	2.4

Table 13-14 -- Frequency of CLSI, nodal involvement, and recurrence risk

Capillary-Lymphatic Space Invasion (CLSI)	Depth of Invasion		
	<1 mm	1 to 2.9 mm	3 to 5 mm
Frequency	4.4%	16.4%	19.7%
Recurrence risk	Present	3.1%	15.7%
	Absent	0.6%	1.7%
Nodal involvement	Present	8.2%	7.5%
	Absent	0.8%	8.3%

Table 13-15 -- Categories of squamous carcinoma

Squamous cell carcinoma
Large cell keratinizing (well-differentiated)
Large cell nonkeratinizing (moderately differentiated)
Small cell nonkeratinizing (poorly differentiated)
Lymphoepithelial-like carcinoma
Spindle cell (sarcomatoid) carcinoma
Verrucopapillary carcinomas
Papillary (squamo-transitional) carcinoma
Verrucous carcinoma (rare)*
Condylomatous carcinoma*

Basaloid carcinomas^(†)

*In young women, an extensive (giant) condyloma must be excluded.

† May be associated with adenoid basal and adenoid cystic carcinomas, as well as carcinosarcomas.

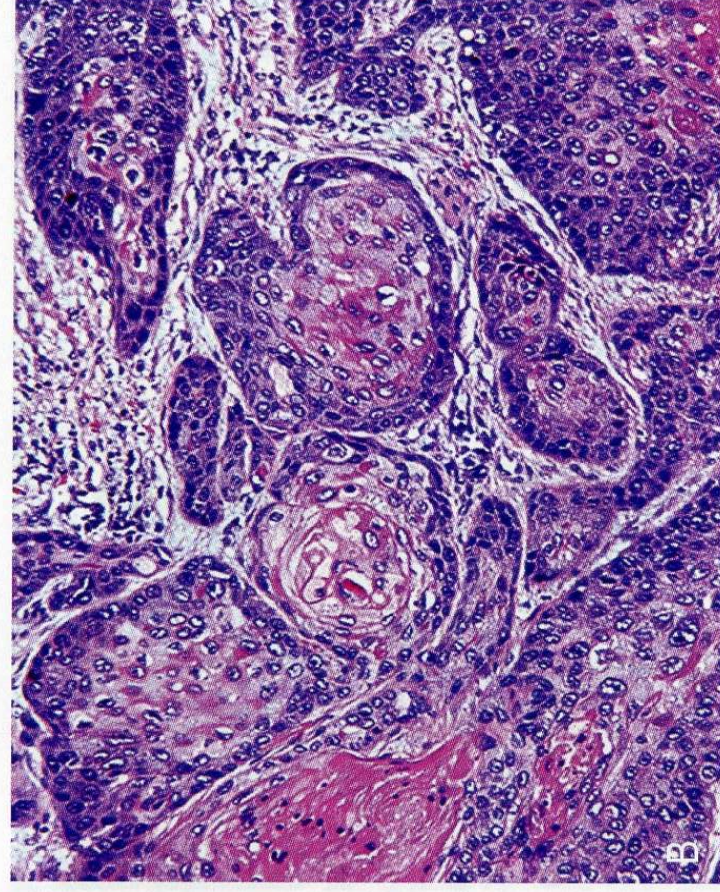
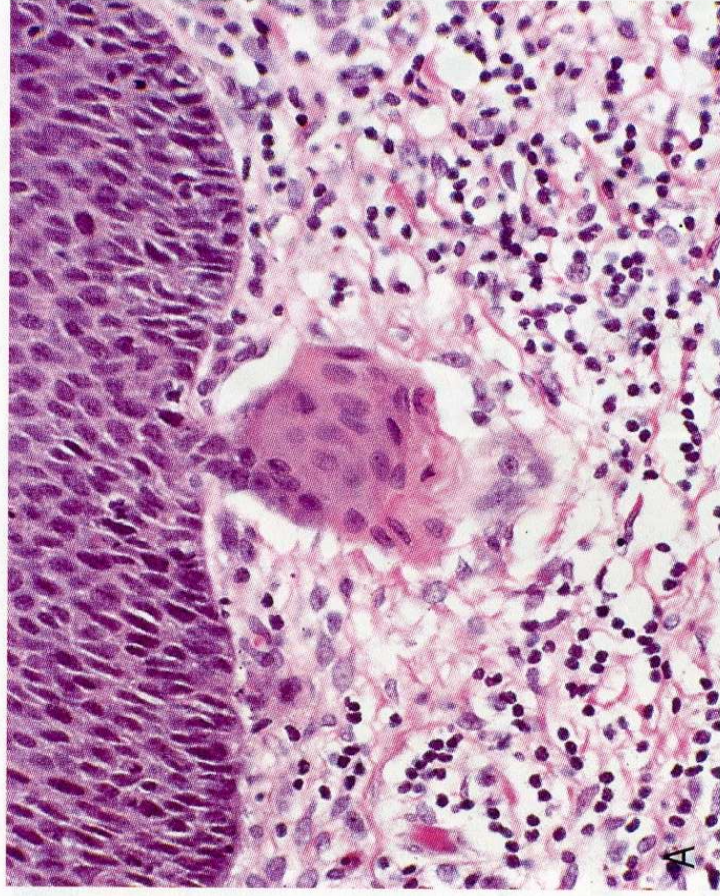
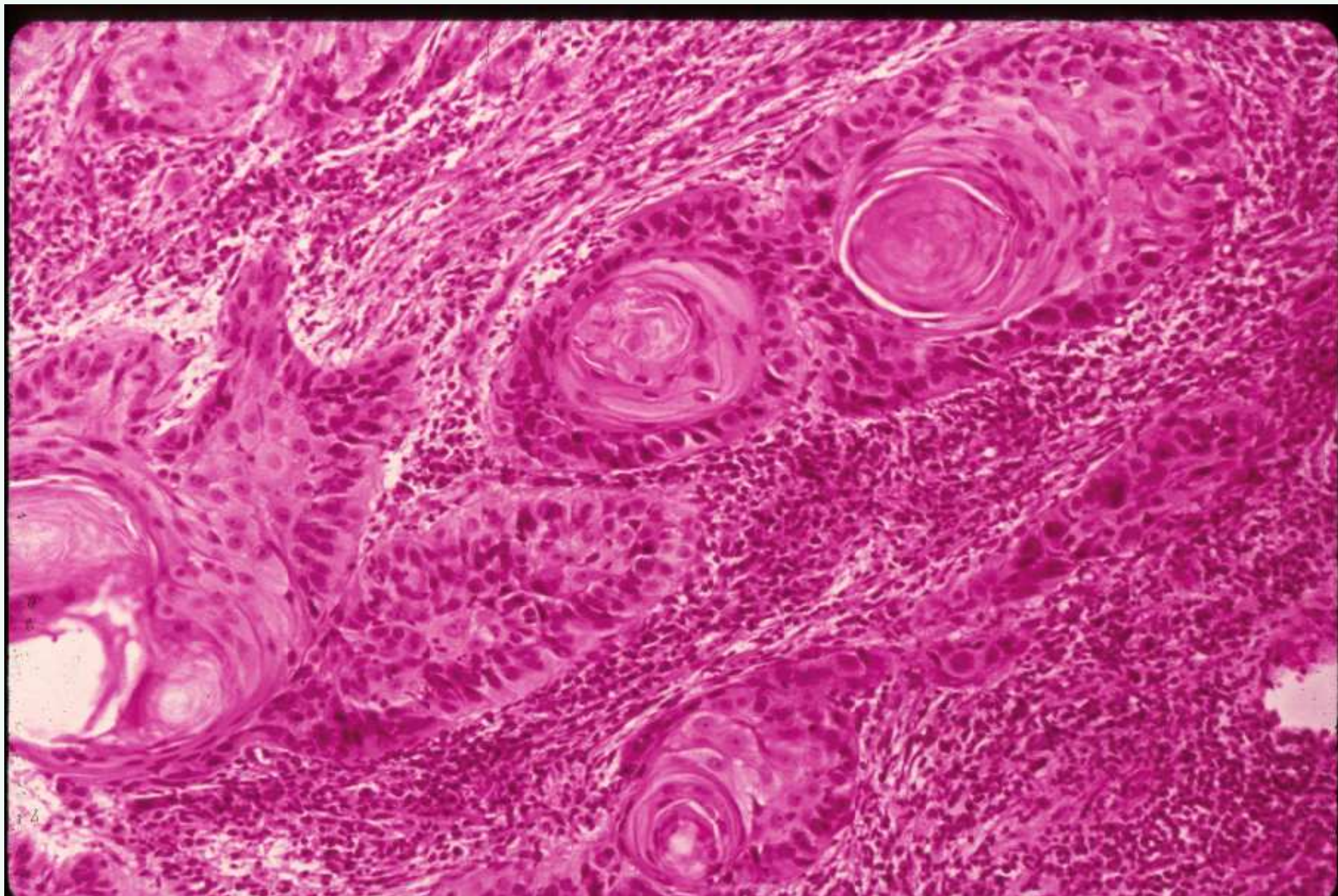
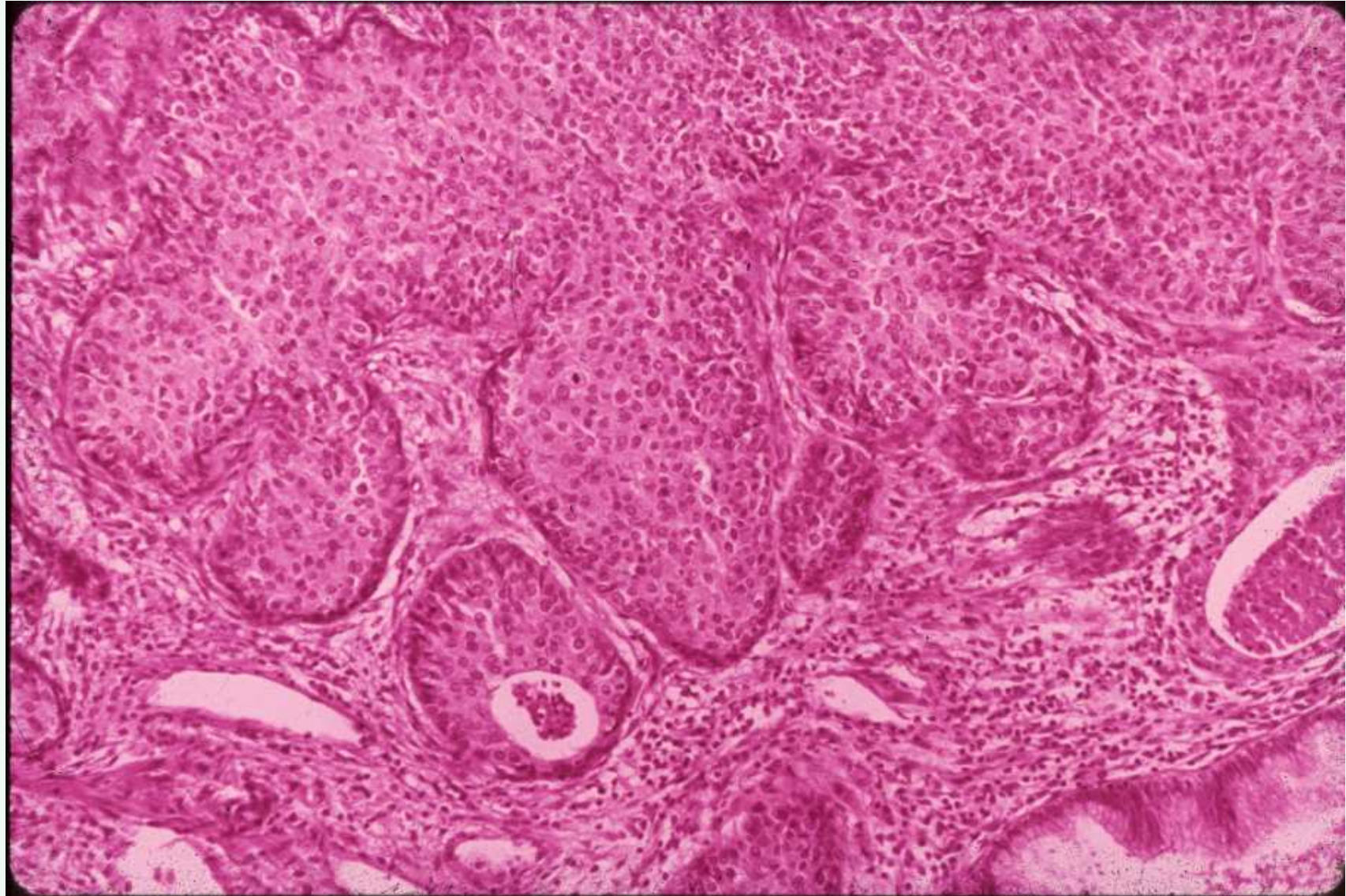


FIGURA 22.19 Carcinoma a cellule squamose della cervice. **A.** Carcinoma a cellule squamose microinvasivo con nido invasivo che penetra attraverso la membrana basale della HSIL. **B.** Carcinoma a cellule squamose invasivo.

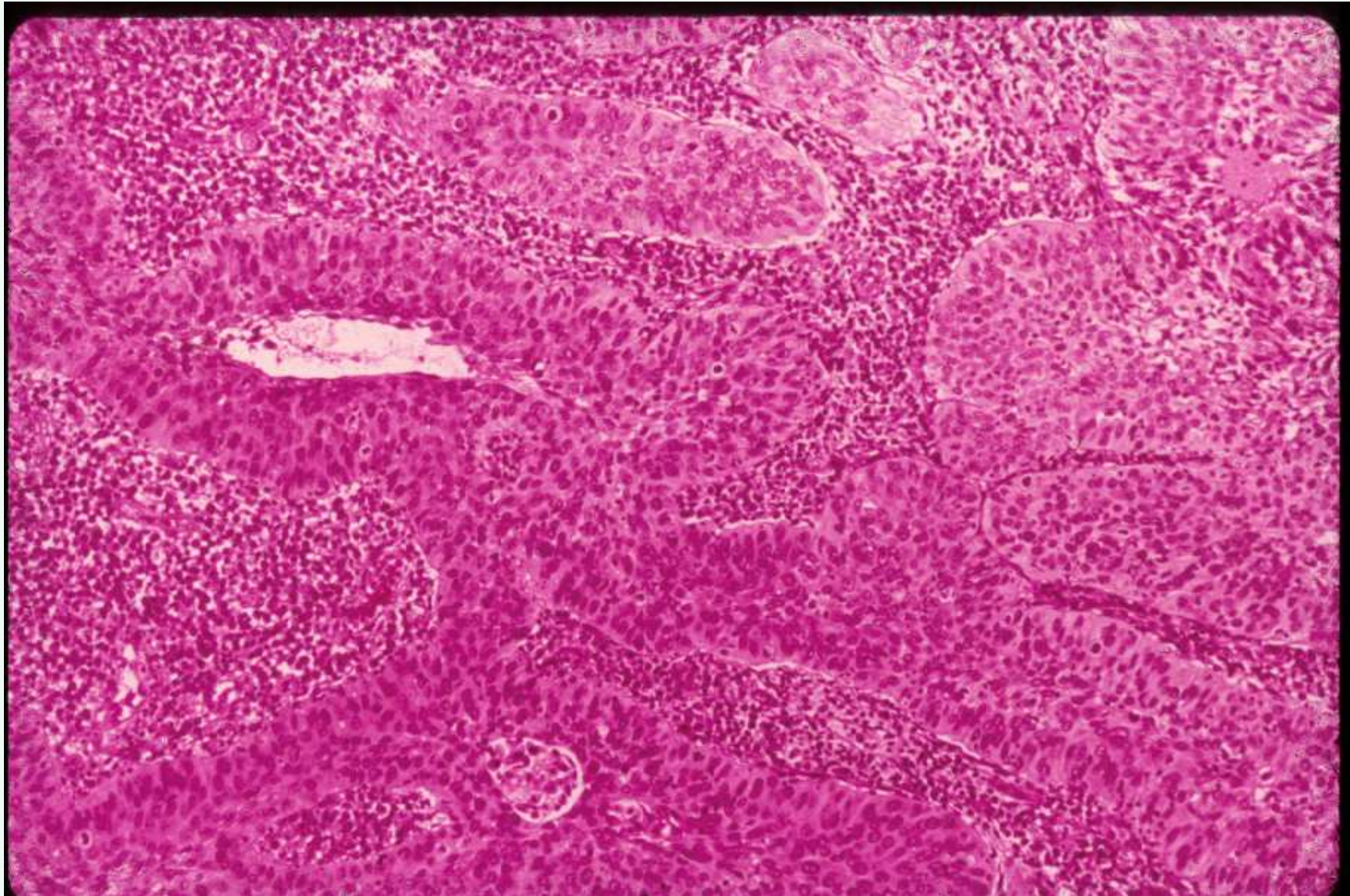
Carcinoma squamoso cheratinizzante infiltrante

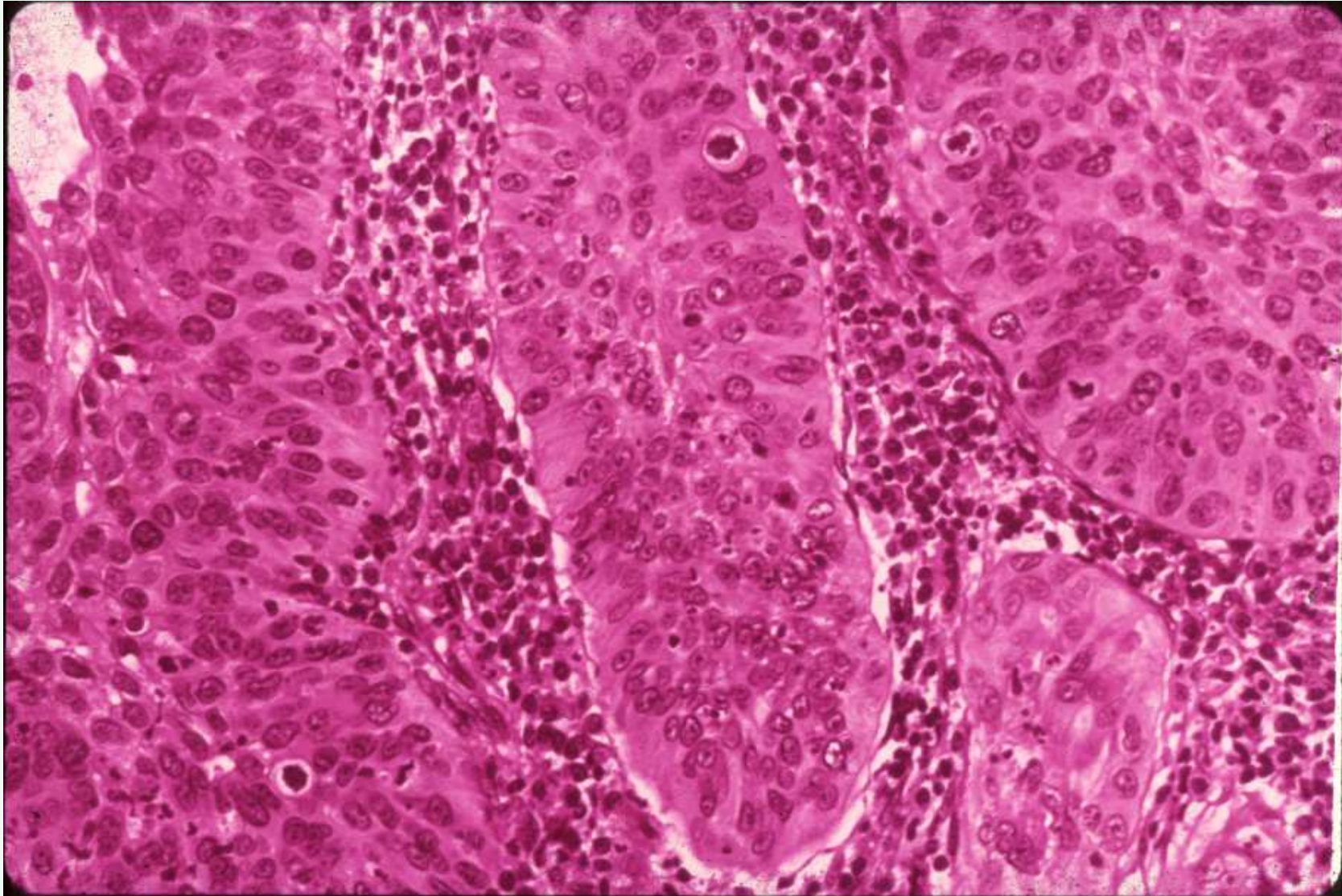


Carcinoma squamoso non cheratinizzante infiltrante



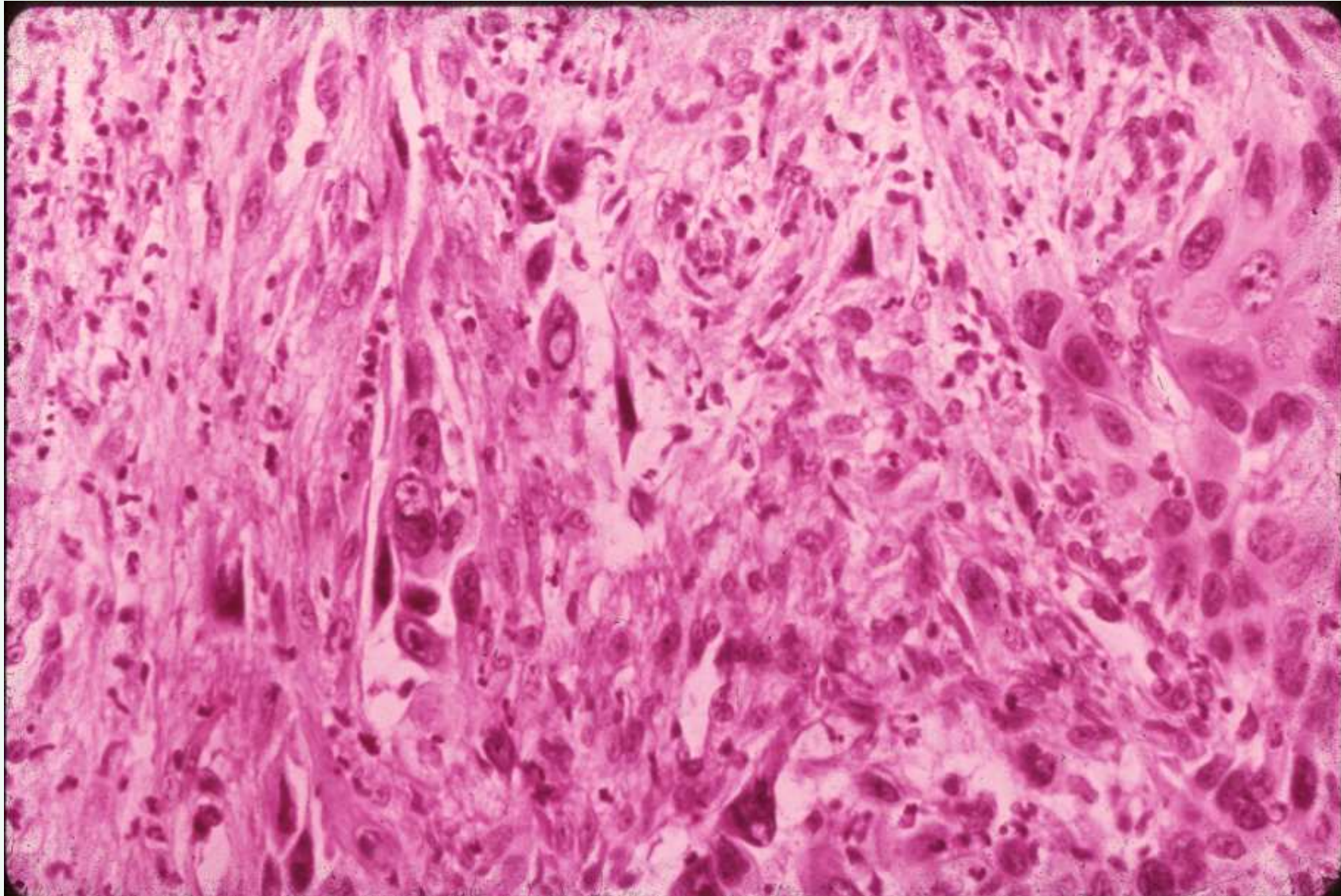
Carcinoma a cellule piatte non cheratinizzante infiltrante





**Carcinoma squamoso non cheratinizzante
(maggiore ingrandimento)**

Carcinoma squamoso scarsamente differenziato (a cellule fusate e bizzarre)



LINFO-EPITELIALE

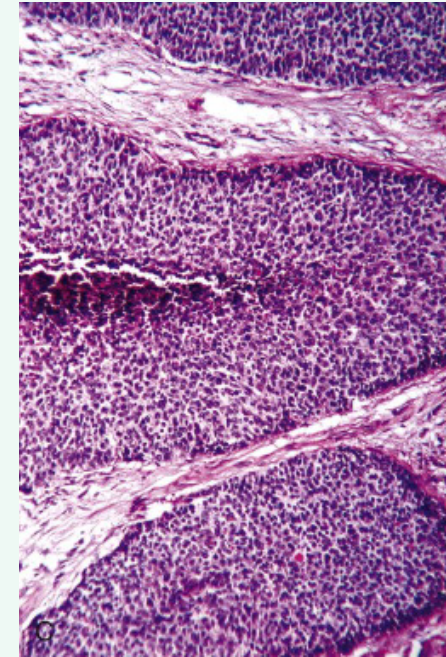
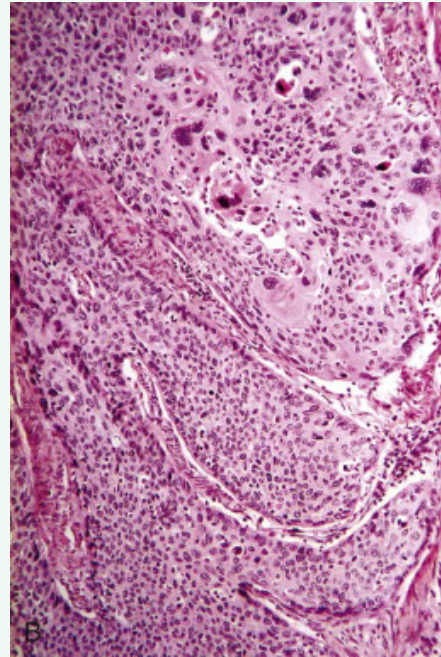
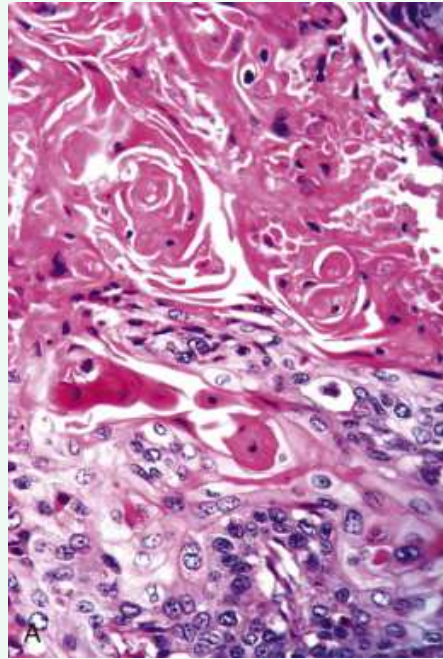
Composto da isole a margini mal definiti di cellule scarsamente differenziate su uno sfondo con intensa infiltrazione linfocitaria

Le cellule tumorali hanno nuclei vescicolosi uniformi con nucleolo prominente e moderata quantità di citoplasma lievemente eosinofilo, a margini citoplasmatici indistinti che determinano un aspetto “sinciziale”

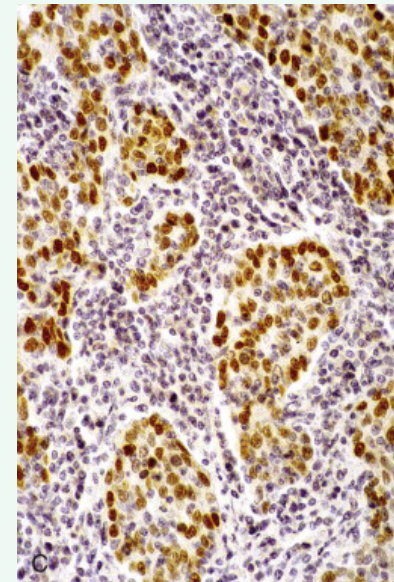
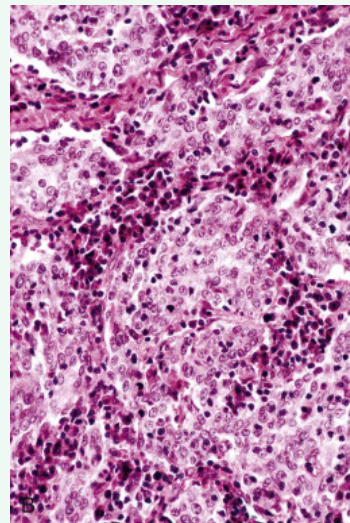
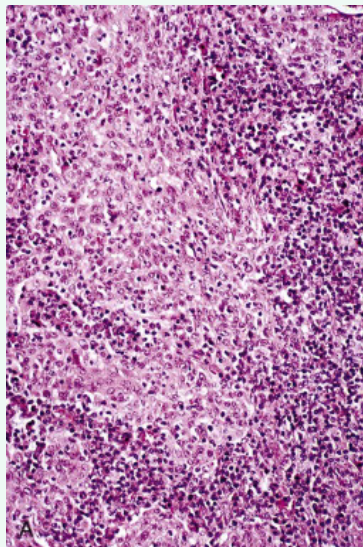
Linfociti sono prevalentemente di tipo T => prognosi favorevole

Associato a EBV nei paesi asiatici non in quelli occidentali

CARCINOMA A CELLULE SQUAMOSE INFILTRANTE



CA LINFOEPITELIALE LIKE



VERRUCOSO

Carcinoma squamoso altamente differenziato a superficie verrucosa, ipercheratosica, ondulata, formata da ampie papille senza asse fibro-vascolare

Invade lo stroma sottostante con grossi gettoni a crescita espansiva

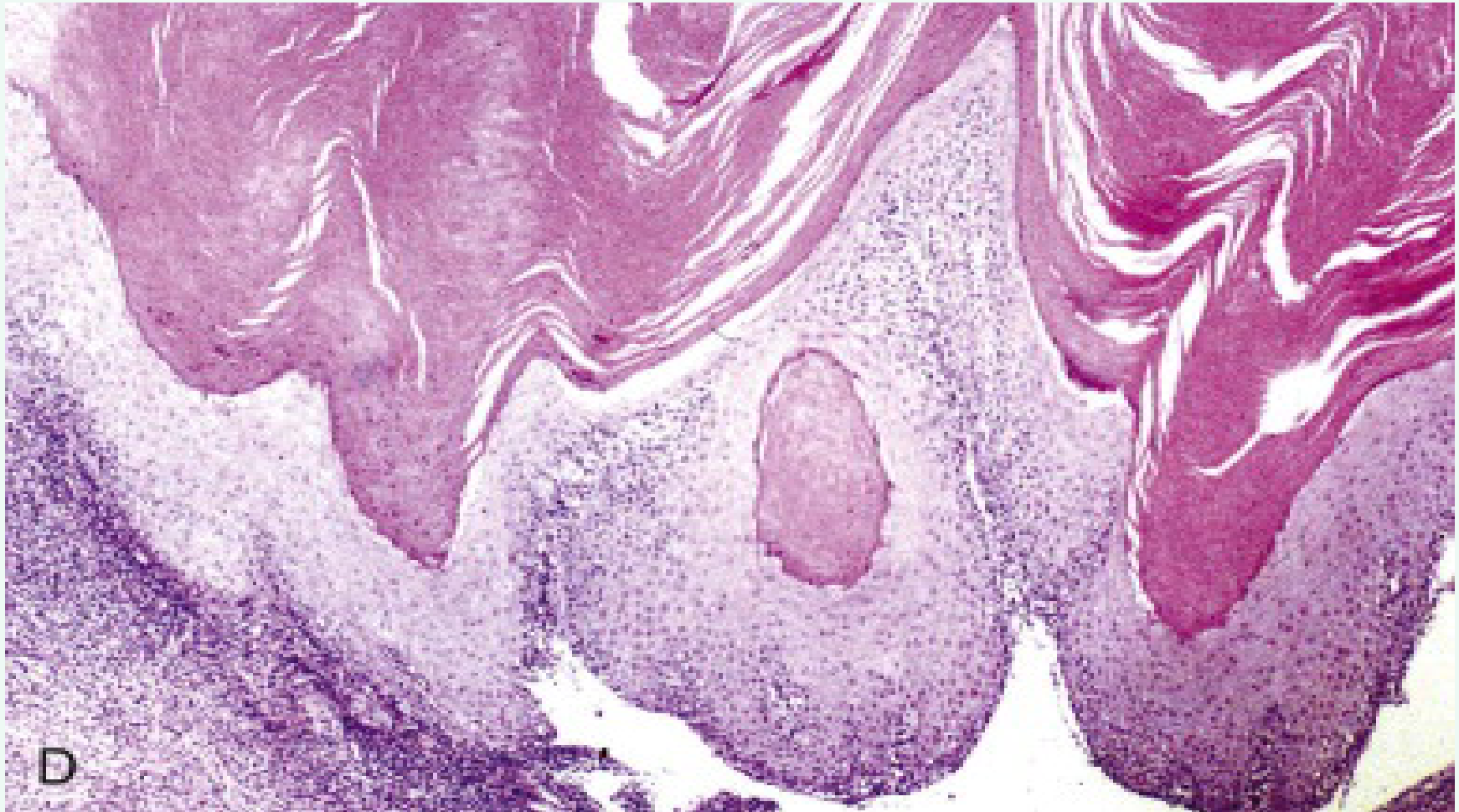
Le cellule hanno abbondante citoplasma

I nuclei presentano solo minime atipie

Non evidente correlazione con HPV (non si osservano coilociti)

Tende a recidivare localmente dopo escissione ma non metastatizza

CARCINOMA VERRUCOSO



SQUAMO-TRANSIZIONALE

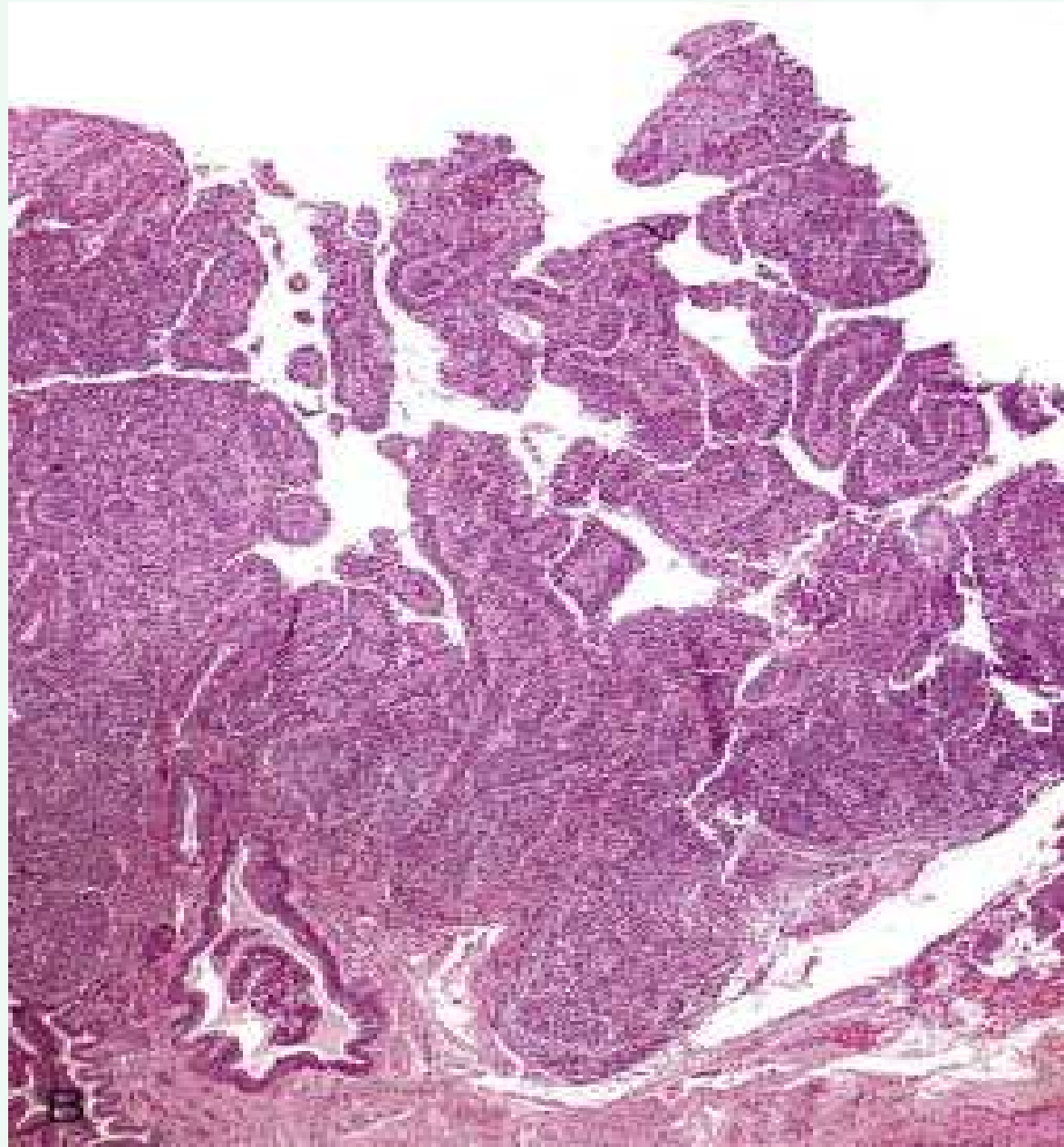
raro, simile al carcinoma uroteliale descritto nella vescica

puro o associato a differenziazione squamosa maligna

architettura papillare con assi fibro-vascolari rivestiti da epitelio simile a CIN 3

associato a HPV 16 e presenza di perdita allelica del cromosoma 3p ma infrequente perdita di 9 suggeriscono sia più simile a carcinoma squamoso della cervice che ad un tumore uroteliale della vescica anche se è positivo alle citocheratine 7 piuttosto che alle 20

SQUAMO-TRANSIZIONALE



CONDILOMATOSO (WARTY)

Caratterizzato da aspetto condilomatoso, cheratinizzante, e da cellule con aspetto di coilociti

Associato a HPV alto rischio

PAPILLARE

Ampie papille con asse fibroso rivestite da epitelio simile a CIN mentre la componente invasiva ha aspetto di carcinoma squamoso tipico

Positivo per HPV 16

Scarsa cheratinizzazione e assenza di aspetti morfologici di infezione da HPV

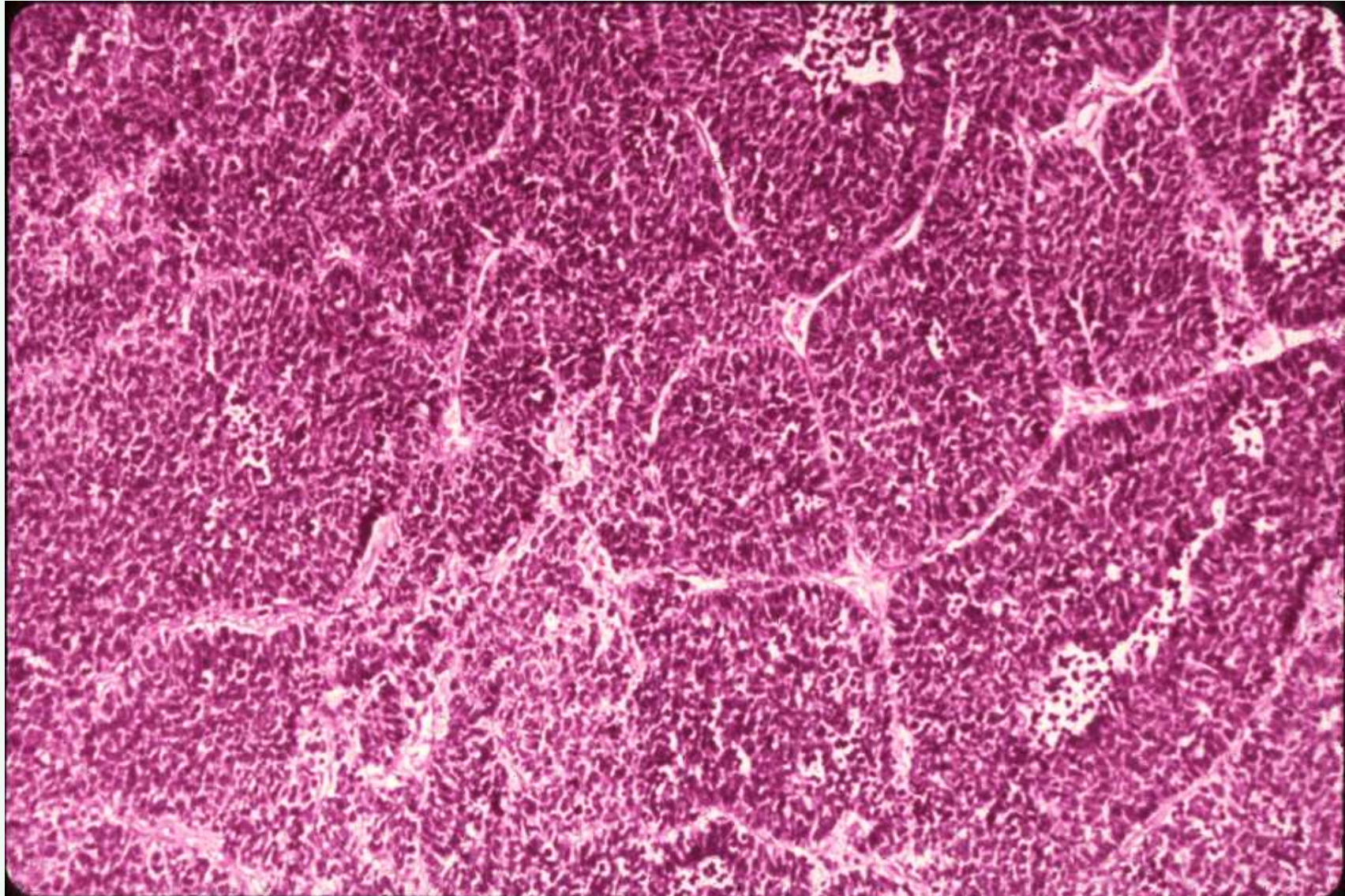
BASALOIDE

Carcinoma a cellule squamose composto da nidi di cellule squamose immature di tipo basale con scarso citoplasma che assomigliano alle cellule del carcinoma a cellule squamose in situ

Può essere presente focale cheratinizzazione al centro dei nidi, ma sono assenti le perle cornee

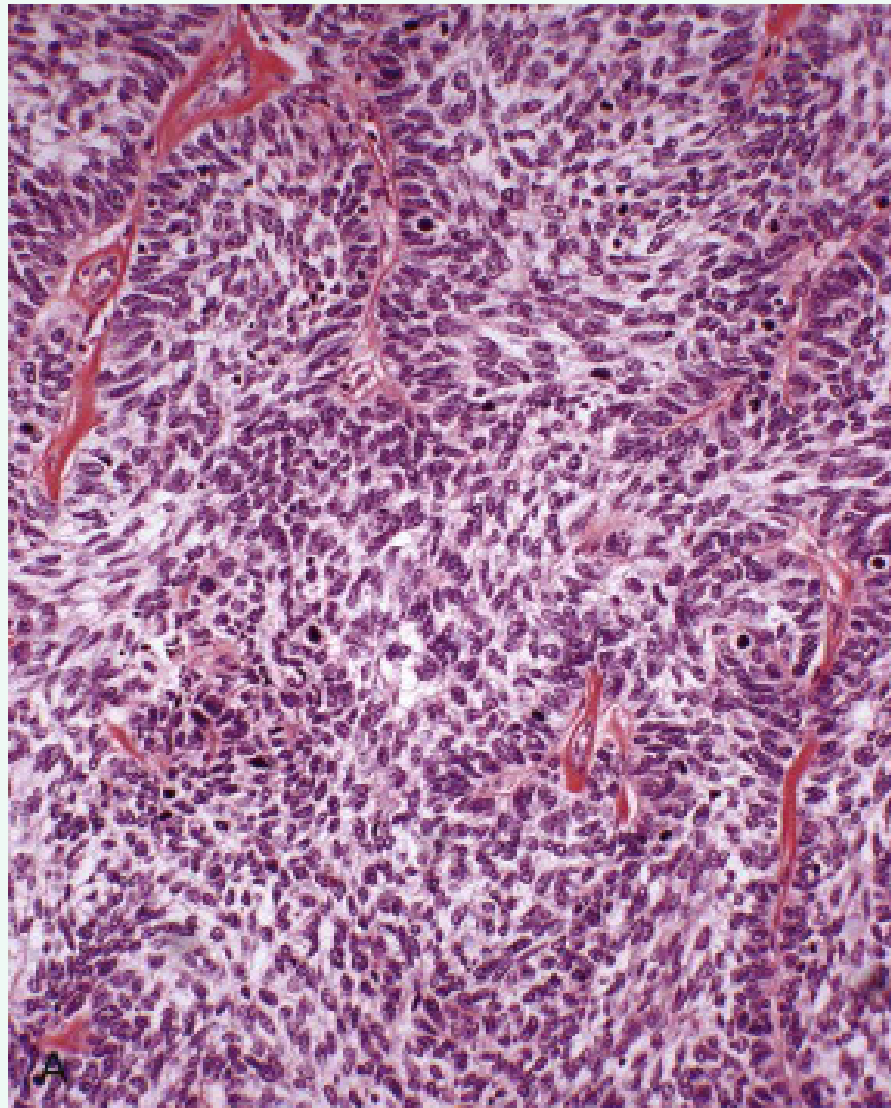
Nella vulva associato ad infezione da HPV 16

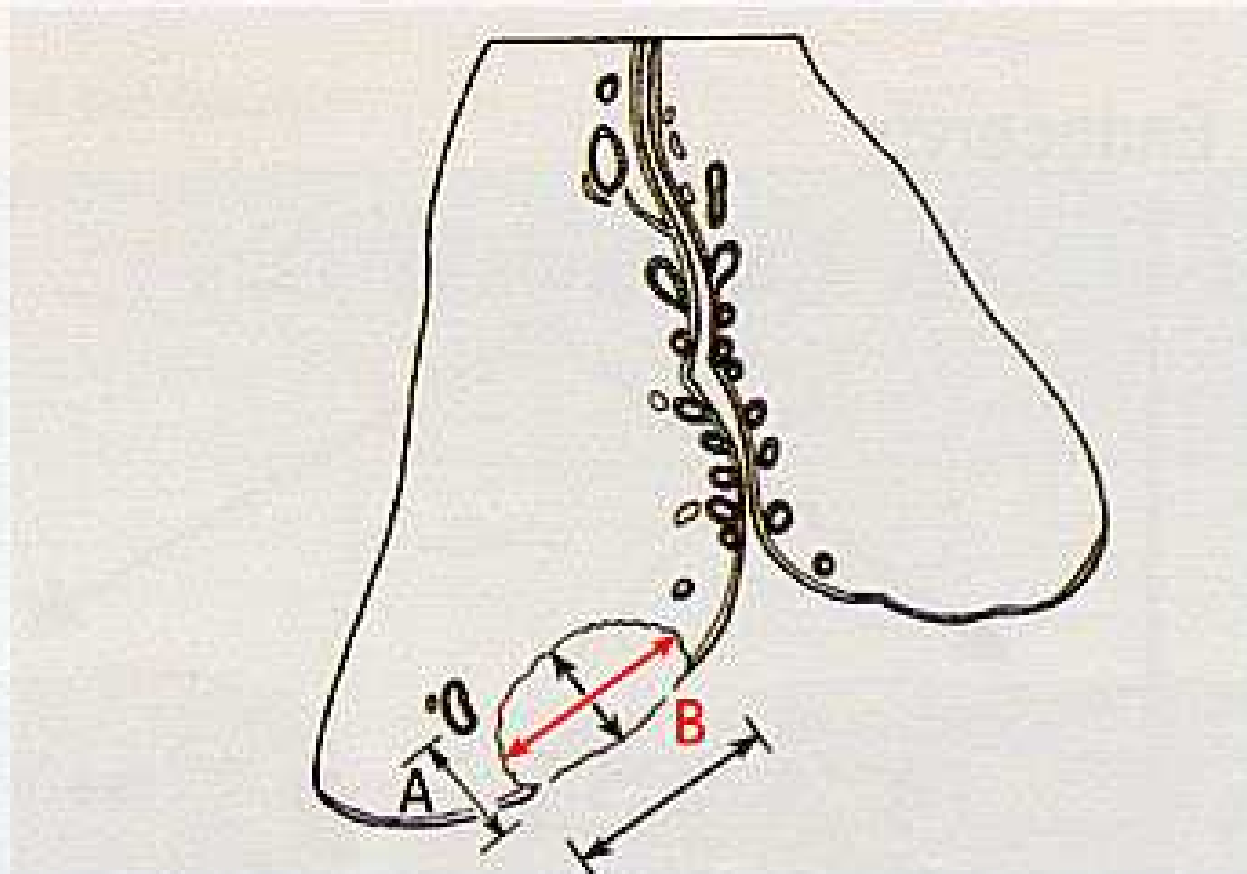
Variante di carcinoma squamoso molto aggressivo



Carcinoma squamoso basaloide infiltrante

CARCINOMA BASALOIDE





1A diagnosi istologica

Fig. 5.10 Schematic representation of the FIGO definition of stage 1A carcinoma of the cervix.
A: Depth of invasion no greater than 5 mm;
B: Horizontal spread 7 mm or less.

STADIAZIONE - OUTCOME

Table 13-11 -- Staging of cervical squamous carcinoma (FIGO)^[234,235,312]

Stage I	Tumor is strictly confined to cervix
IA	Preclinical carcinomas of cervix diagnosed only by microscopy; all gross lesions even with superficial invasion are stage IB cancers, invasion is limited to measured stromal invasion with maximum depth of 5 mm and no wider than 7 mm
IA1	Stromal invasion no greater than 3 mm and no wider than 7 mm*
IA2	Maximum depth of invasion of stroma greater than 3 mm and no greater than 5 mm taken from base of epithelium, either surface or glandular, from which it originates; horizontal invasion not more than 7 mm
IB	Clinical lesions confined to the cervix or preclinical lesions greater than stage IA
IB1	Clinical lesion no longer than 4 cm in size
IB2	Clinical lesion greater than 4 cm in size
Stage II	Extension beyond cervix but not to pelvic wall; involves vagina but not the lower third
IIA	Involves vagina, but not lower third; no obvious extension to parametria
IIB	Involves vagina, but not lower third; obvious parametrial involvement
Stage III	Extension to pelvic wall; on rectal exam, no cancer-free space between tumor and pelvic wall; involves lower third of vagina
IIIA	No extension to pelvic side wall
IIIB	Extension to pelvic side wall
Stage IV	Extension beyond true pelvis or involvement of bladder or rectal mucosa
	Bullous edema does not permit a case to be assigned to stage IV

FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics.

Table 13-12 -- Stage-specific frequency, mean age, and outcome of cervical carcinoma^[313]

Stage	Percentage	Mean Age	5-Year Survival (%)
IA1	(4.4)	44.5	99
IA2	(3.2)	44.6	97
IB	(39)	48.6	80
IIA	(6.9)	55.5	66
IIB	(2.2)	53.7	64
IIIA	(1.5)	63.0	33
IIIB	(19.8)	56.4	39
IVA	(2.5)	60.1	17
IVB	(1.7)	58.1	9

TNM and FIGO classification of carcinomas of the uterine cervix

TNM classification^{1,2}

T – Primary Tumour

FIGO

Categories Stages

TX	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
Tis	Carcinoma in situ (preinvasive carcinoma)
T1	Cervical carcinoma confined to uterus (extension to corpus should be disregarded)
T1a	Invasive carcinoma diagnosed only by microscopy. All macroscopically visible lesions - even with superficial invasion - are T1b/Stage IB
T1a1	Stromal invasion no greater than 3.0 mm in depth and 7.0 mm or less in horizontal spread
T1a2	Stromal invasion more than 3.0 mm and not more than 5.0 mm with a horizontal spread 7.0 mm or less

Note: The depth of invasion should not be more than 5 mm taken from the base of the epithelium, either surface or glandular, from which it originates. The depth of invasion is defined as the measurement of the tumour from the epithelial-stromal junction of the adjacent most superficial epithelial papilla to the deepest point of invasion. Vascular space involvement, venous or lymphatic, does not affect classification.

T1b	IB	Clinically visible lesion confined to the cervix or microscopic lesion greater than T1a2/IA2
T1b1	IB1	Clinically visible lesion 4.0 cm or less in greatest dimension
T1b2	IB2	Clinically visible lesion more than 4 cm in greatest dimension
T2	II	Tumour invades beyond uterus but not to pelvic wall or to lower third of the vagina
T2a	IIA	Without parametrial invasion
T2b	IIB	With parametrial invasion
T3	III	Tumour extends to pelvic wall, involves lower third of vagina, or causes hydronephrosis or non-functioning kidney

T3a	IIIA	Tumour involves lower third of vagina, no extension to pelvic wall
T3b	IIIB	Tumour extends to pelvic wall or causes hydronephrosis or non-functioning kidney
T4	IVA	Tumour invades mucosa of bladder or rectum or extends beyond true pelvis

Note: The presence of bullous oedema is not sufficient to classify a tumour as T4.

M1 Distant metastasis

N – Regional Lymph Nodes³

NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis

M – Distant Metastasis

MX	Distant metastasis cannot be assessed
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

Stage Grouping

Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1a	N0	M0
Stage IA1	T1a1	N0	M0
Stage IA2	T1a2	N0	M0
Stage IB	T1b	N0	M0
Stage IB1	T1b1	N0	M0
Stage IB2	T1b2	N0	M0
Stage IIA	T2a	N0	M0
Stage IIB	T2b	N0	M0
Stage IIIA	T3a	N0	M0
Stage IIIB	T1, T2, T3a	N1	M0
	T3b	Any N	M0
Stage IVA	T4	Any N	M0
Stage IVB	Any T	Any N	M1

¹ (51,2976).

² A help desk for specific questions about the TNM classification is available at <http://nm.uicc.org>.

³ The regional lymph nodes are the paracervical, parametrial, hypogastric (inter-iliac, obturator), common and external iliac, presacral, and lateral sacral nodes.

Table 14.2 -- Bethesda 2001 Pap smear terminology for atypical glandular-appearing cells

Epithelial cell abnormality—Glandular
Atypical glandular cells (specify endocervical, endometrial, or not otherwise specified)
Atypical glandular cells, favor neoplastic (specify endocervical or not otherwise specified)
Endocervical adenocarcinoma in situ (AIS)
Adenocarcinoma, specify as appropriate

Table 14-4 -- Categories of adenocarcinoma of the cervix

Endocervical (mucinous)
Variant: Adenoma malignum (minimal deviation type)
Endometrioid
Variant: Minimal deviation endometrioid type
Intestinal
Adenosquamous
Variants: Glassy cell, clear cell adenosquamous
Well-differentiated villoglandular
Clear cell
Serous
Adenoid basal
Adenoid cystic
Mesonephric
Metastatic adenocarcinoma

WHO 2003

WHO histological classification of tumours of the uterine cervix

Epithelial tumours

Squamous tumours and precursors

Squamous cell carcinoma, not otherwise specified	8070/3
Keratinizing	8071/3
Non-keratinizing	8072/3
Basaloid	8083/3
Verrucous	8051/3
Warty	8051/3
Papillary	8052/3
Lymphoepithelioma-like	8082/3
Squamotransitional	8120/3
Early invasive (microinvasive) squamous cell carcinoma	8076/3
Squamous intraepithelial neoplasia	
Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 3 /	8077/2
squamous cell carcinoma in situ	8070/2
Benign squamous cell lesions	
Condyloma acuminatum	
Squamous papilloma	8052/0
Fibroepithelial polyp	

Glandular tumours and precursors

Adenocarcinoma	8140/3
Mucinous adenocarcinoma	8480/3
Endocervical	8482/3
Intestinal	8144/3
Signet-ring cell	8490/3
Minimal deviation	8480/3
Villoglandular	8262/3
Endometrioid adenocarcinoma	8380/3
Clear cell adenocarcinoma	8310/3
Serous adenocarcinoma	8441/3
Mesonephric adenocarcinoma	9110/3
Early invasive adenocarcinoma	8140/3
Adenocarcinoma in situ	8140/2
Glandular dysplasia	
Benign glandular lesions	
Müllerian papilloma	
Endocervical polyp	

Other epithelial tumours

Adenosquamous carcinoma	8560/3
Glassy cell carcinoma variant	8015/3
Adenoid cystic carcinoma	8200/3
Adenoid basal carcinoma	8098/3

Neuroendocrine tumours

Carcinoid	8240/3
Atypical carcinoid	8249/3
Small cell carcinoma	8041/3
Large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3
Undifferentiated carcinoma	8020/3

Mesenchymal tumours and tumour-like conditions

Leiomyosarcoma	8890/3
Endometrioid stromal sarcoma, low grade	8931/3
Undifferentiated endocervical sarcoma	8805/3
Sarcoma botryoides	8910/3
Alveolar soft part sarcoma	9581/3
Angiosarcoma	9120/3
Malignant peripheral nerve sheath tumour	9540/3
Leiomyoma	8890/0
Genital rhabdomyoma	8905/0
Postoperative spindle cell nodule	

Mixed epithelial and mesenchymal tumours

Carcinosarcoma (malignant müllerian mixed tumour; metaplastic carcinoma)	8980/3
Adenosarcoma	8933/3
Wilms tumour	8960/3
Adenofibroma	9013/0
Adenomyoma	8932/0

Melanocytic tumours

Malignant melanoma	8720/3
Blue naevus	8780/0

Miscellaneous tumours

Tumours of germ cell type	
Yolk sac tumour	9071/3
Dermoid cyst	9084/0
Mature cystic teratoma	9080/0

Lymphoid and haematopoietic tumours

Malignant lymphoma (specify type)	
Leukaemia (specify type)	

Secondary tumours

¹ Morphology code of the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) {921} and the Systematized Nomenclature of Medicine (<http://snomed.org>). Behaviour is coded /0 for benign tumours, /2 for in situ carcinomas and grade 3 intraepithelial neoplasia, /3 for malignant tumours, and /1 for borderline or uncertain behaviour.

² Intraepithelial neoplasia does not have a generic code in ICD-O. ICD-O codes are only available for lesions categorized as squamous intraepithelial neoplasia grade 3 (e.g. cervical intraepithelial neoplasia 3) = 8077/2, squamous cell carcinoma in situ = 8070/2, glandular intraepithelial neoplasia grade 3 = 8148/2 and adenocarcinoma in situ = 8140/2.

ATIPIA GHIANDOLARE

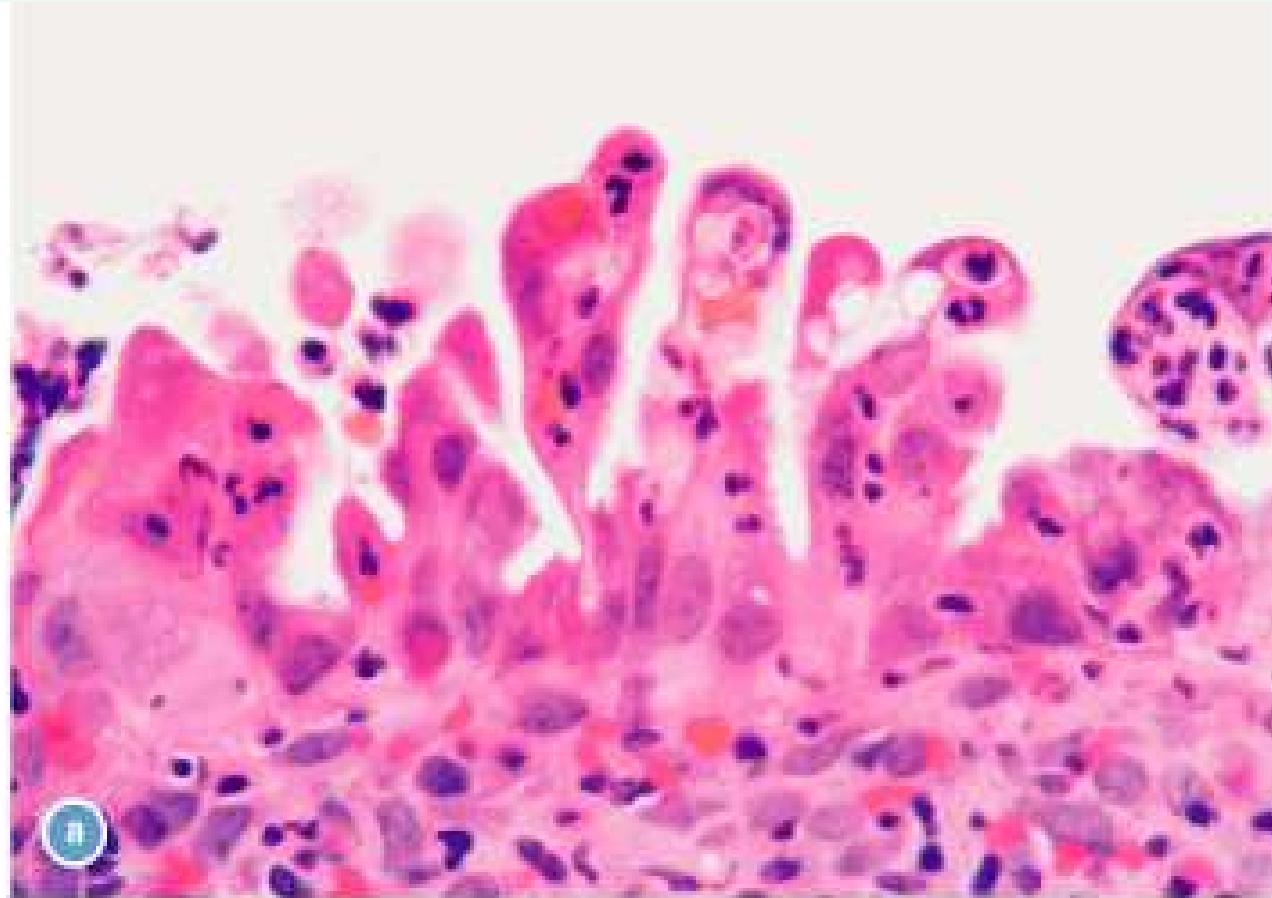
Associata ad infiammazione marcata o dopo irradiazione

L'epitelio che riveste le ghiandole non è stratificato

i nuclei sono ingranditi, pleomorfi, ipercromici e possono presentare nucleoli evidenti

talora si osserva plurinucleazione; le mitosi sono rare

D.D. con displasia ghiandolare ed adenocarcinoma in situ: manca la pseudostratificazione epiteliale, è minore il grado di atipia nucleare, le mitosi sono scarse, la cromatina è omogenea e non grossolana, presenza di nucleoli prominenti



© 2006 Elsevier Inc. Crum CP and Lee KR. *Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology*
Atipie reattive delle cellule ghiandolari endocervicali

DISPLASIA GHIANDOLARE

Non è più usata la definizione di IPERPLASIA ATIPICA

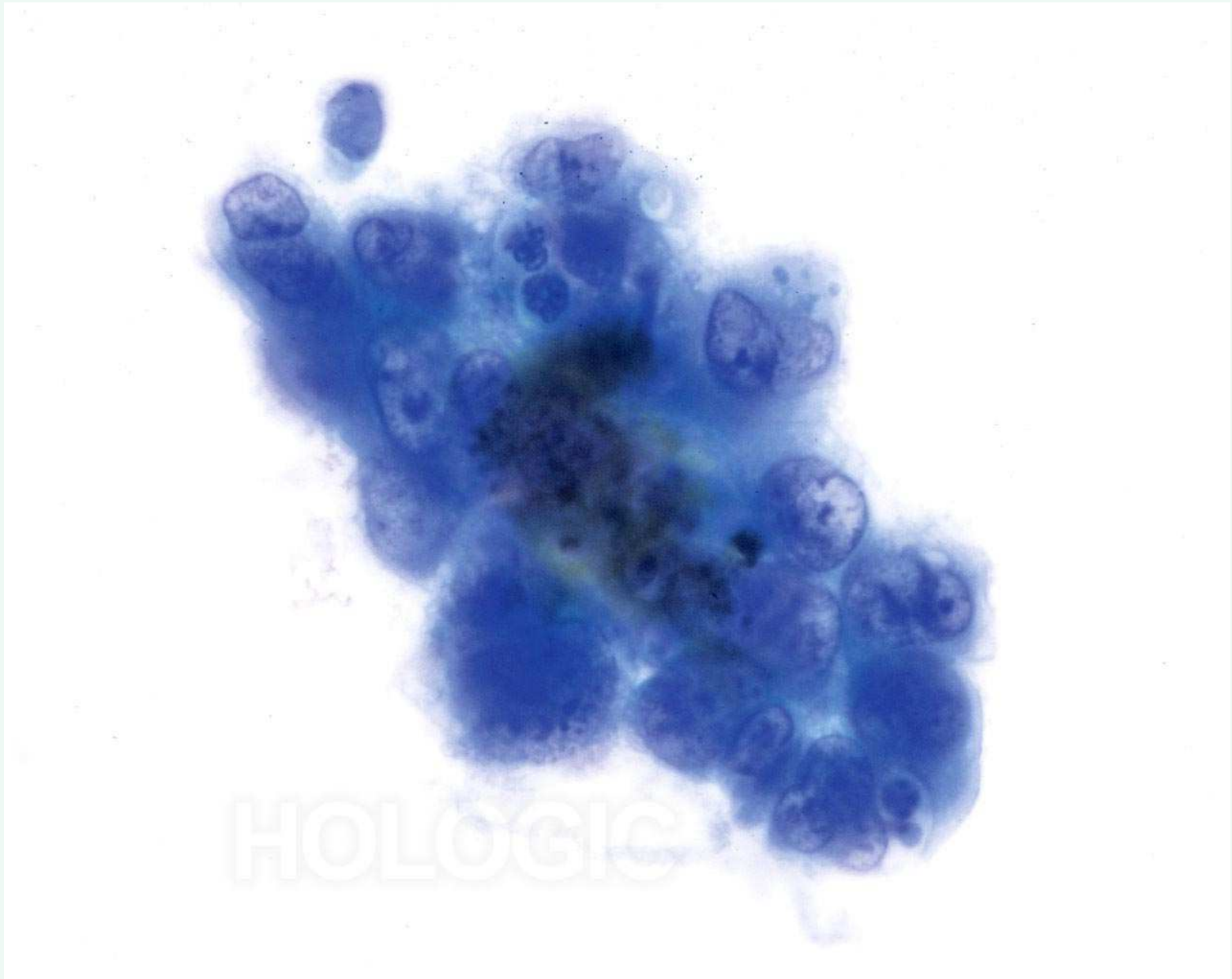
Differisce dall'adenocarcinoma in situ per una minor atipia citologica (nuclei citologicamente non maligni, è minore l'ipercromasia della cromatina e più regolare la sua distribuzione) e per un minor numero di mitosi.

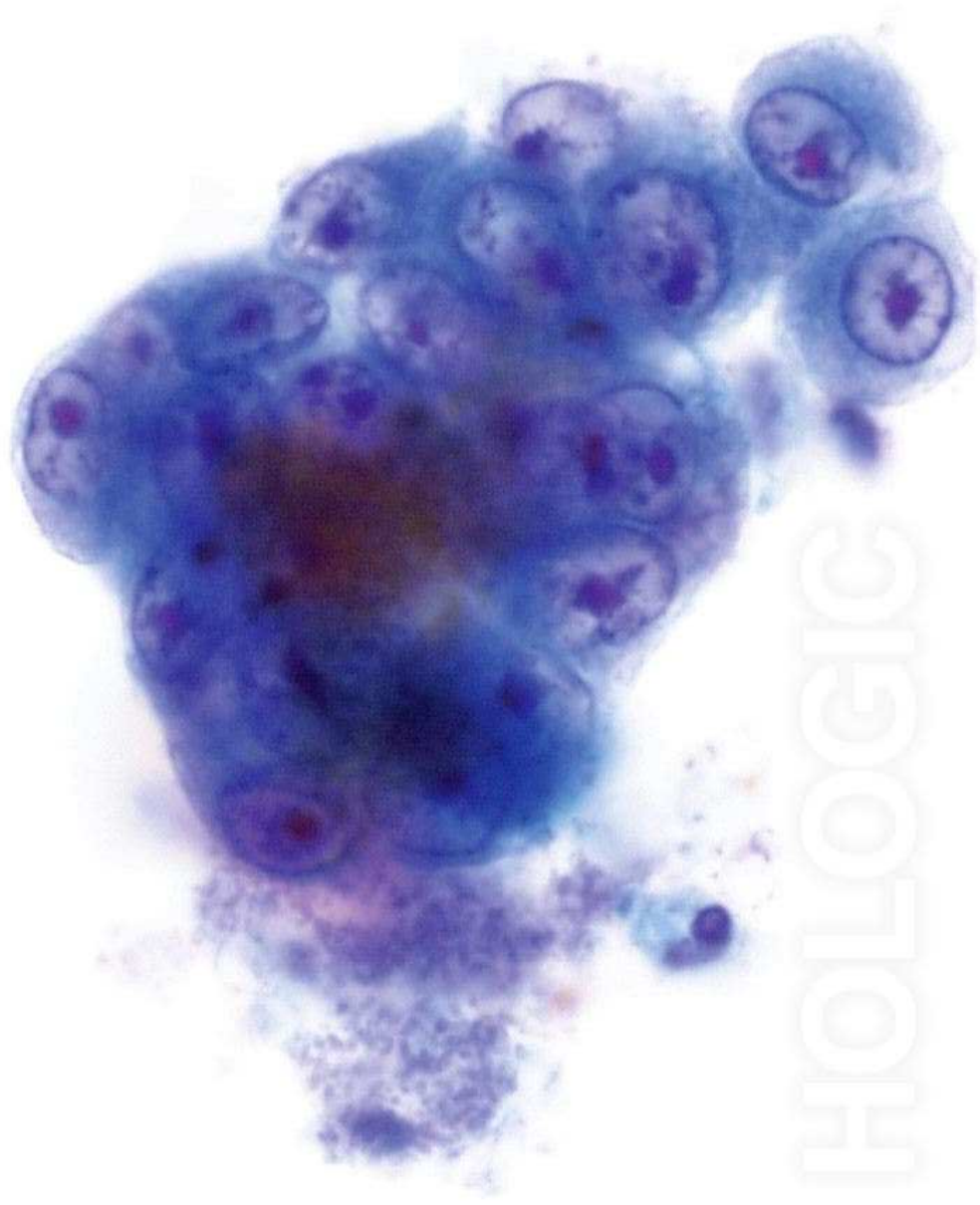
Architetturalmente la pseudostratificazione è minima, ma può anche essere prominente, ma è conservata la polarità e si osserva uniformità nella forma e dimensione delle cellule (scarsa anisocitosi e anisonucleosi).

Possono esserci aspetti cribriformi e micropapillari.

DEFINIZIONE DELLA WHO 2002: lesione ghiandolare caratterizzata da alterazioni nucleari più marcate di quelle dell'atipia ghiandolare e simili a quelle dell'adenocarcinoma in situ.

CITOLOGIA ADENOCARCINOMA CERVICE





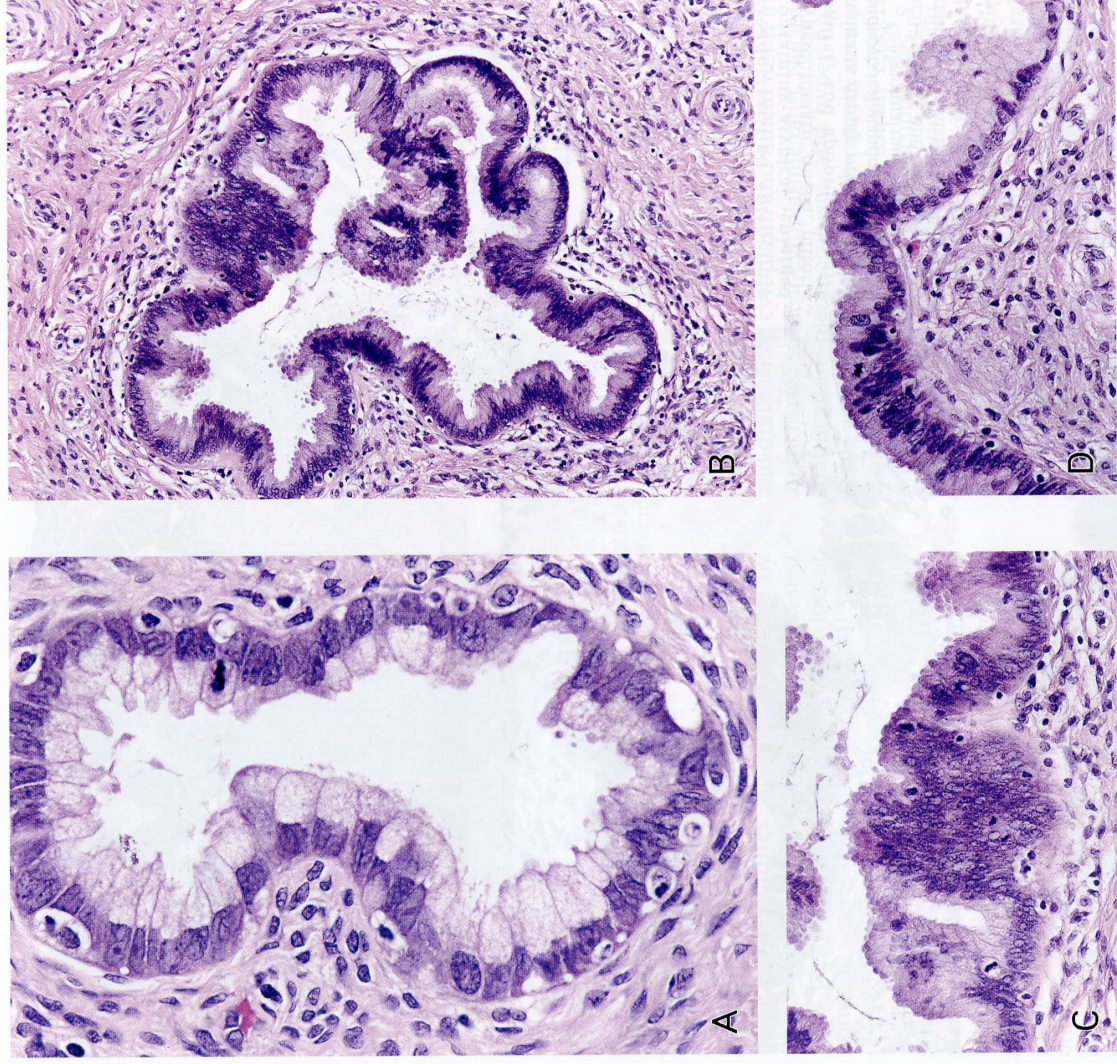


Figure 5-75

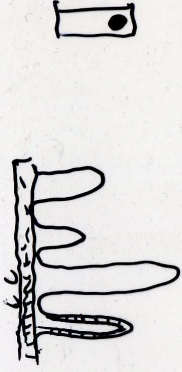
ENDOCERVICAL GLANDULAR ATYPIA, PROBABLY REPRESENTING ADENOCARCINOMA IN SITU

A: A single atypical gland is composed of cells that retain moderate amounts of mucinous cytoplasm but have uniformly enlarged nuclei. Several apoptotic bodies and a mitotic figure are present (follow-up cone biopsy specimen demonstrated AIS).

B: A single gland with a complex profile appears to have cells with greater nuclear enlargement and hyperchromasia than usually evident in normal endocervical glands at low magnification (see C; HSIL was present elsewhere in the specimen, indicating the presence of high-risk HPV).

C: Higher magnification shows that the epithelium is partially pseudostratified, nuclei are crowded and enlarged, and occasional mitotic figures and a few apoptotic bodies are present.

D: Nuclear atypia, one mitotic figure, and a few apoptotic bodies within a portion of an otherwise normal-appearing endocervical gland suggest AIS (only two glands in the cone biopsy specimen exhibited these focal changes; same case as illustrated in figure B).



ADENOCARCINOMA IN SITU

Definizione

Lesione in cui ghiandole normalmente posizionate sono in parte o totalmente sostituite da epitelio citologicamente maligno; se in parte, il confine tra epitelio normale e patologico è netto

Istopatologia

L'epitelio è privo di mucina e può assomigliare all'epitelio endometriale; in alcuni casi le ghiandole sono rivestite da epitelio di tipo intestinale contenente cellule mucipare, neuroendocrine e Paneth.

Le ghiandole neoplastiche non si estendono oltre alle cripte normali più profonde

Pattern cribriforme frequente

L'epitelio è pseudostratificato con l'asse lungo delle cellule perpendicolare alla base; i nuclei sono allungati, pleomorfi, ipercromici ed in posizione basale;

Mitosi frequenti e disposte sul versante luminale; apoptosi prominente

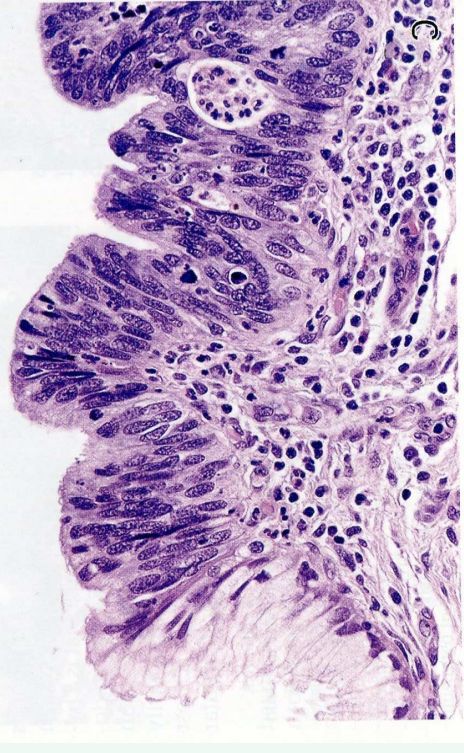
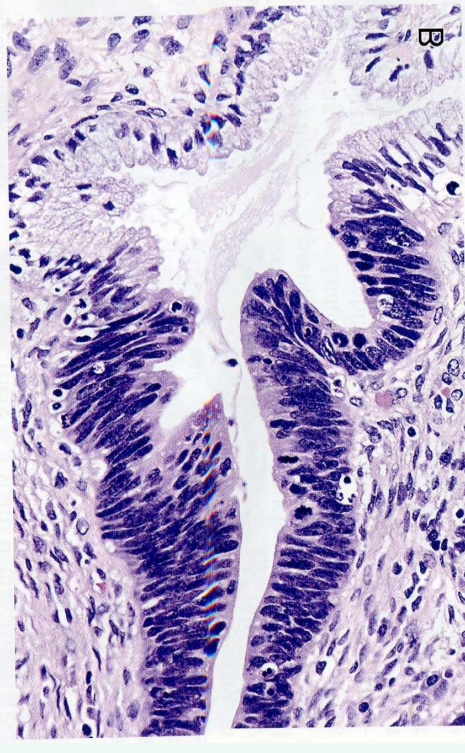
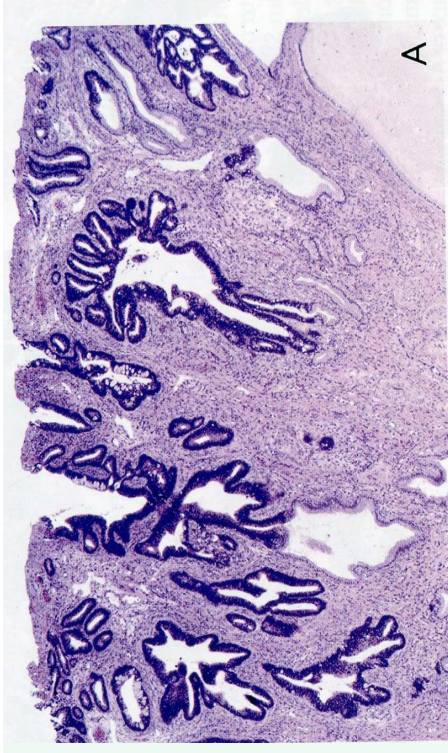
L'epitelio neoplastico è più spesso presente nelle cripte che sulla superficie, con conseguente difficile evidenza alla colposcopia e riscontro allo striscio

Tipi cellulari, in ordine di frequenza: endocervicale, endometrioidale, intestinale; recentemente descritta una variante tubarica;

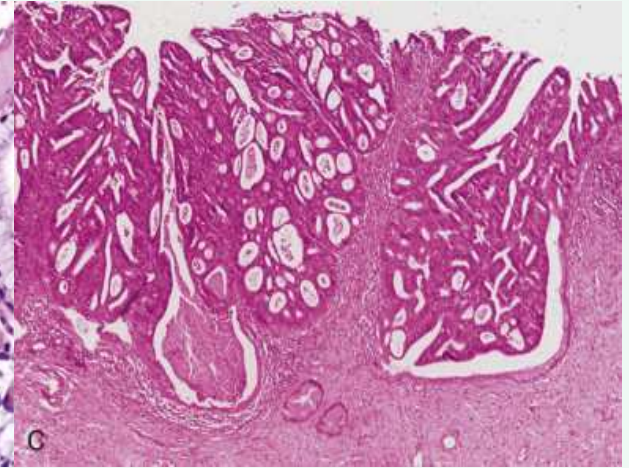
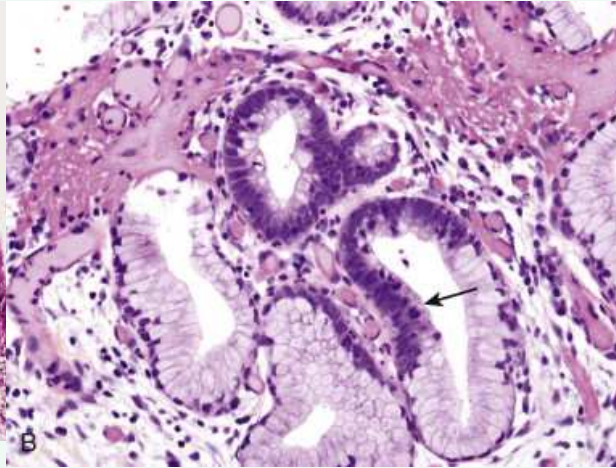
Associazione con CIN nel 50% dei casi

Prognosi

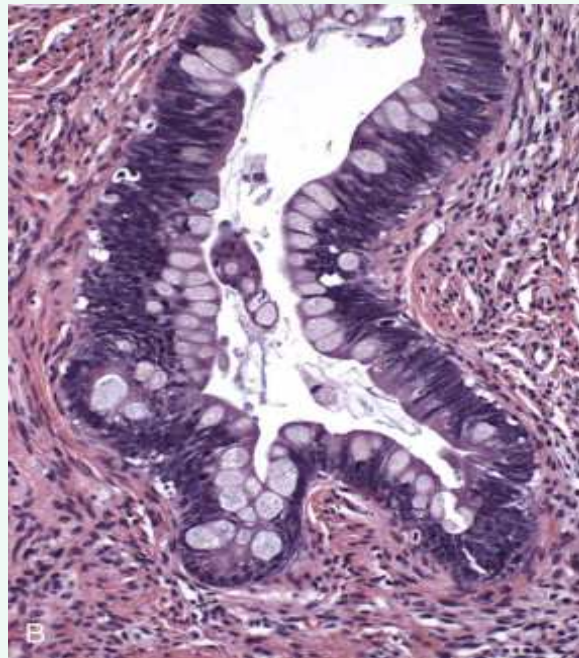
Precanceroso, precede di 10-15 anni la forma infiltrante



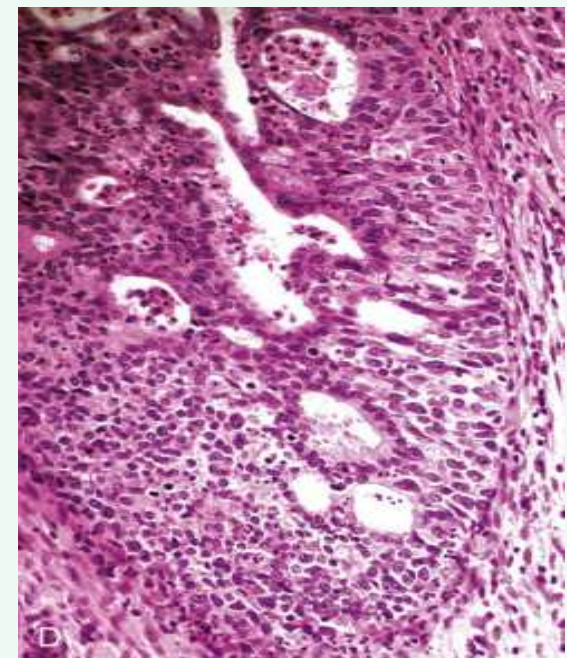
ADENOCARCINOMA IN SITU



TIPO INTESTINALE

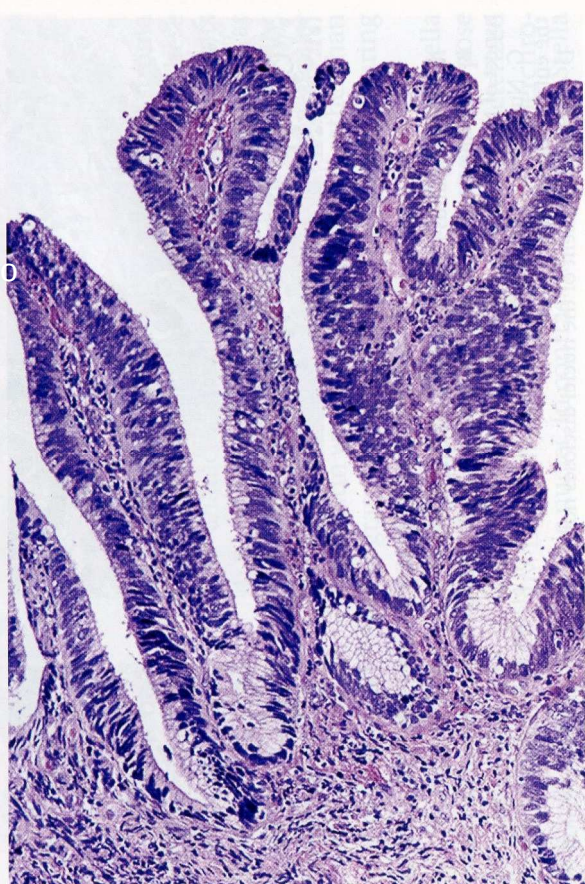


PILORICO

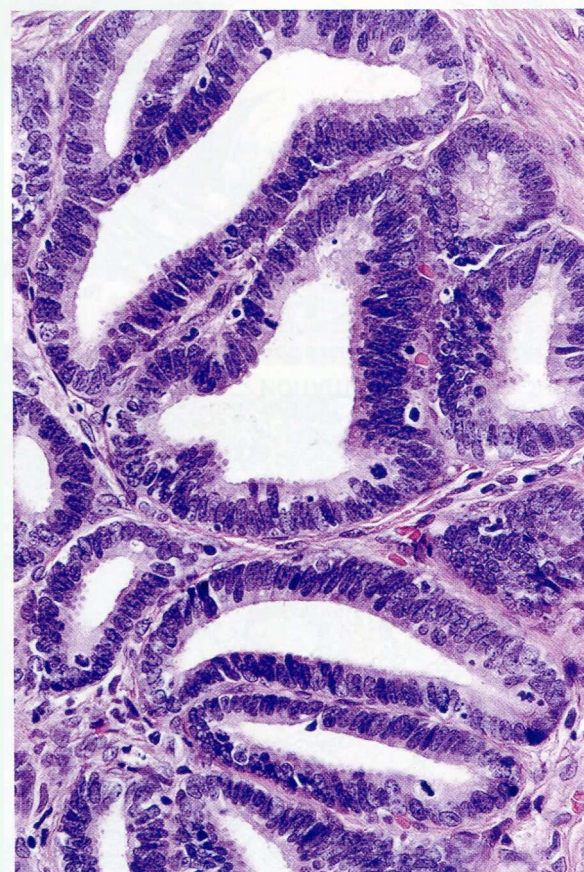


ADENOSQUAMOSO

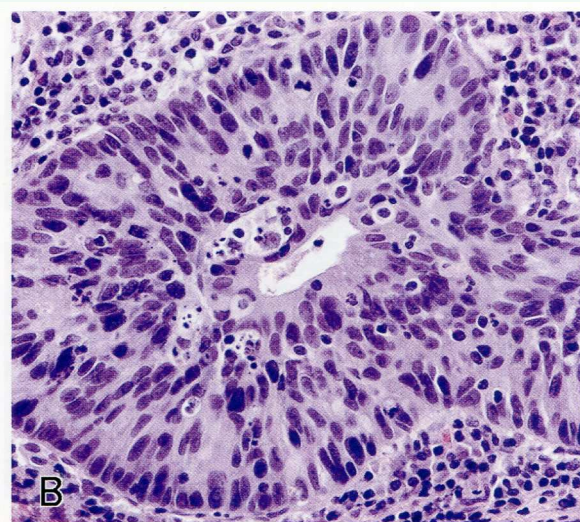
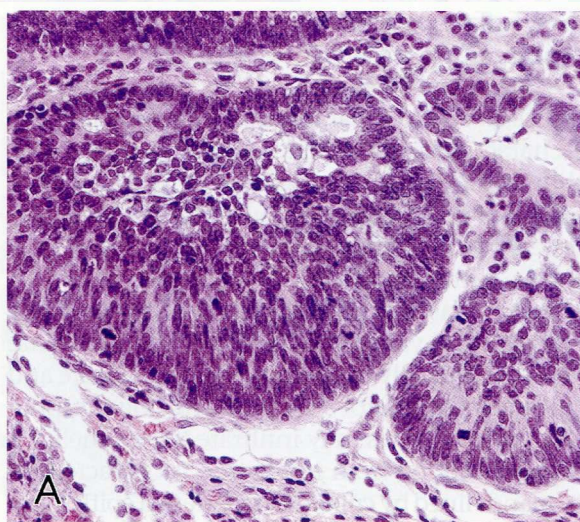
Villoghiandolare



Endometrioide



Adenosquamoso



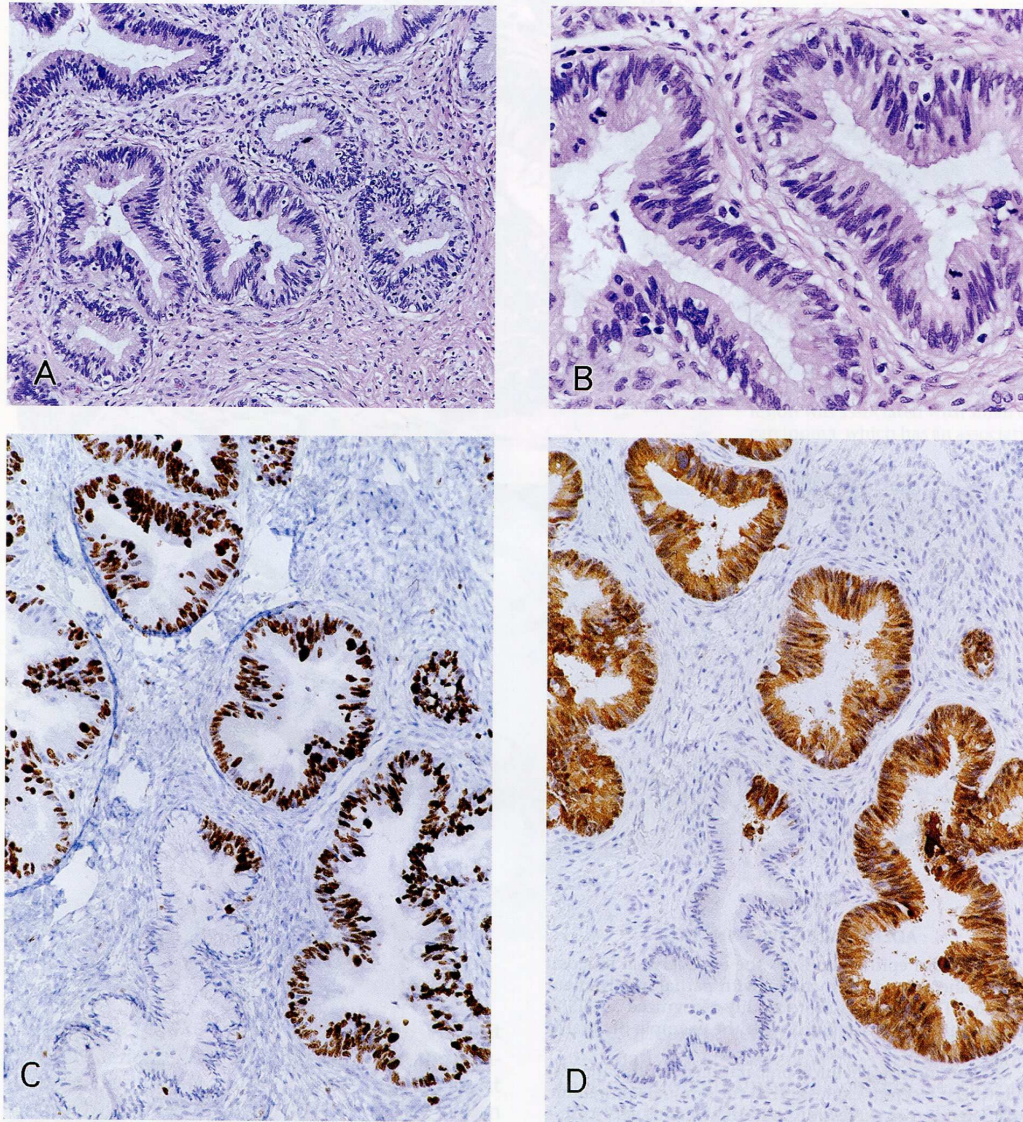


Figure 5-84

ADENOCARCINOMA IN SITU

A: Well-differentiated mucinous type of AIS appears only modestly more atypical than the adjacent normal endocervical gland at low magnification but cytologic and immunohistochemical features confirm the diagnosis (B–D).

B: Higher magnification of the lesion reveals the requisite cytologic features of AIS.

C: Immunohistochemical stain for Ki-67 demonstrates that the glands of AIS have a significantly increased proliferation index compared with normal glands. A gland partially involved by AIS shows increased proliferative activity only within the lesional portion.

D: Immunohistochemical stain for p16 demonstrates diffuse expression in the glands completely involved by AIS. A gland partially involved by AIS shows p16 expression only within the lesional portion.

Adenocarcinoma mucinoso in situ.

Modesta atipia citologica

C-Incremento dell'indice di attività proliferativa con **Ki-67** in netto contrasto con l'epitelio ghiandolare normale.

D-Diffusa espressione di **p16** nella componente cellulare neoplastica

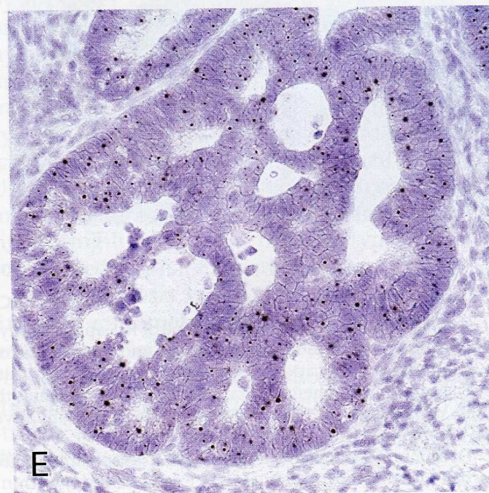
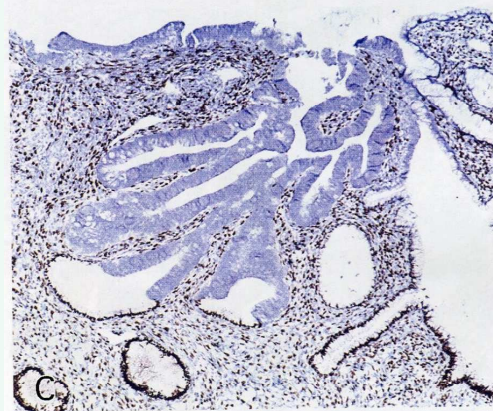
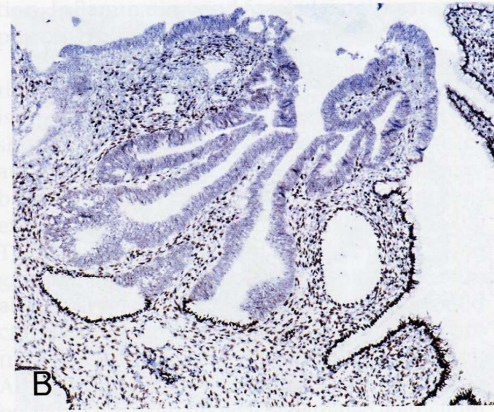
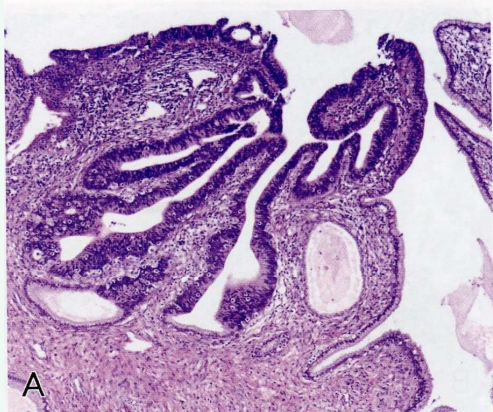


Figure 5-85

ADENOCARCINOMA IN SITU

A: Atypical epithelium lines the endocervical mucosal surface and extends into crypts, with partial involvement of some. This lesion is more readily recognized as AIS at low magnification compared with the example illustrated in figure 5-84A.

B: Immunohistochemical preparation demonstrates loss of estrogen receptor expression in the lesional epithelium, with retention of expression in normal glands and stroma (deeper section of lesion in A).

C: Immunohistochemical preparation demonstrates loss of progesterone receptor expression in the lesional epithelium, with retention of expression in normal glands and stroma (deeper section of lesion in A).

D: Immunohistochemical preparation demonstrates diffuse expression of p16 in the lesional epithelium, with no expression in normal glands (deeper section of lesion in A).

E: In situ hybridization using an HPV 16 probe demonstrates a punctate nuclear reaction product in AIS, indicating the presence of HPV 16 DNA (normal epithelium is negative) (deeper section of lesion in A).

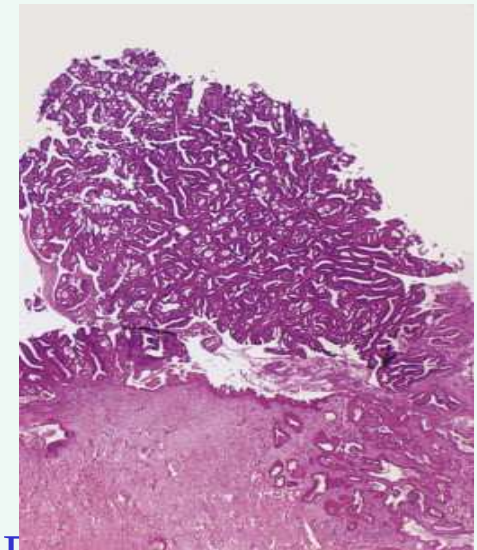
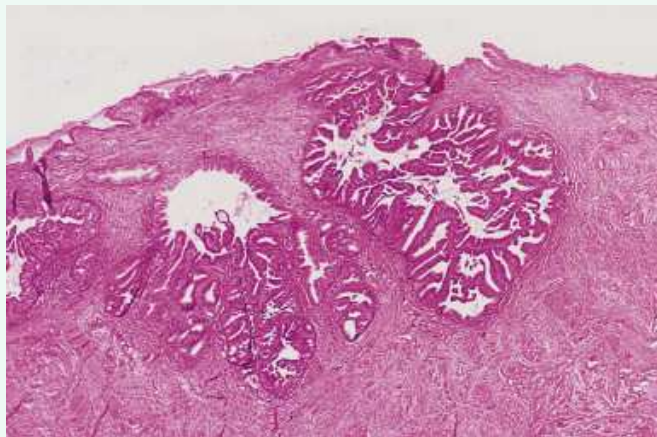
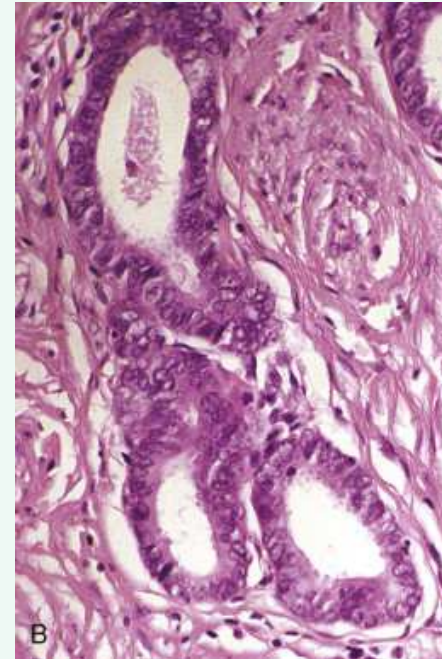
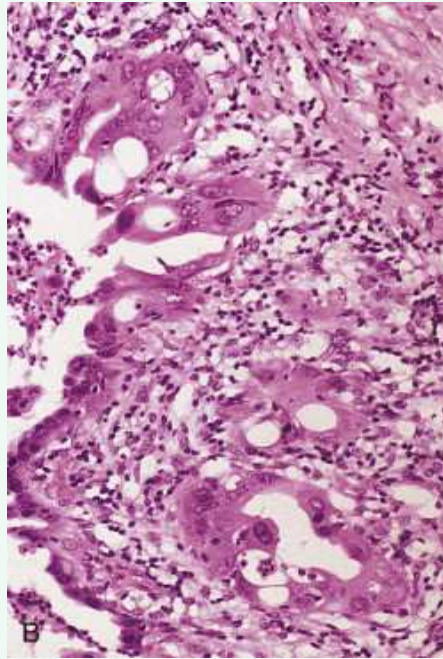
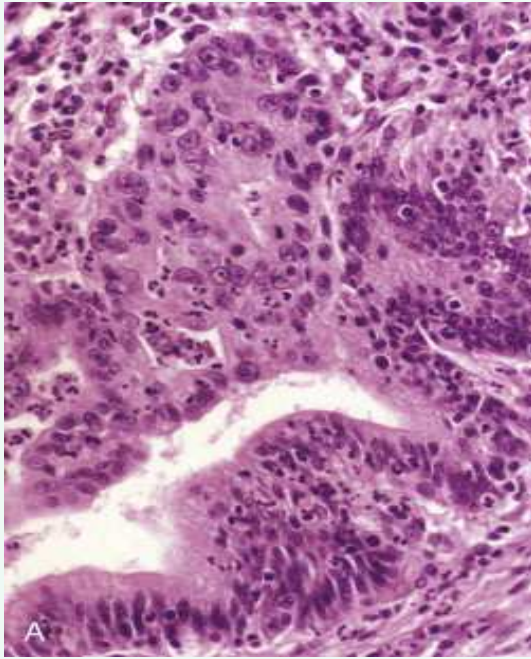
B- Perdita dei recettori per gli estrogeni nell'epitelio neoplastico.

C- Perdita dei recettori per il progesterone nell'epitelio neoplastico

D- Iperespressione di p16 nell'epitelio neoplastico

E- Positività nucleare alla ibridazione in situ per HPV 16 nel tessuto neoplastico

ADENOCARCINOMA IN SITU CON INIZIALE INVASIONE



ADENOCARCINOMA INVASIVO ESPANSIVO o PAPILLARE

ADENOCARCINOMA CERVICALE INFILTRANTE

HPV 16/18 positivo nell'82% dei casi (dei quali il 73% solo HPV 18)
93% HPV pos pazienti <50 aa

L'elevata positività per HPV specialmente in gruppi di età relativamente giovani, riflette il probabile ruolo oncogeno del HPV nell'adenocarcinoma cervicale; l'effetto tumorigenico sulle ghiandole endocervicali è analogo a quello sull'epitelio squamoso.

La presenza di HPV 18 non è correlata alla dimensione, al grado di differenziazione tumorale, né comporta prognosi peggiore.

Cellula di origine: endocervicale pluripotente di riserva
pazienti età media 47-53 aa fattori di rischio simili al cellule piatte

Citotipo

endocervicale

"adenoma malignum" adenocarcinoma a deviazione minima

villo-ghiandolare papillare

intestinale

endometriode

a cellule chiare

sieroso

mesonefrico (da residui mesonefrici nella parete miometriale cervicale)

Adenocarcinoma endocervicale

Quadro macroscopico

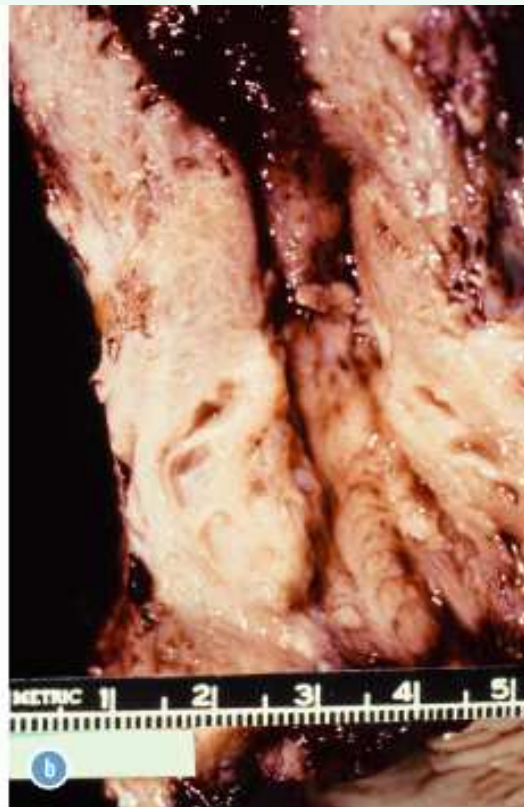
-esofitico, discoide, irregolare



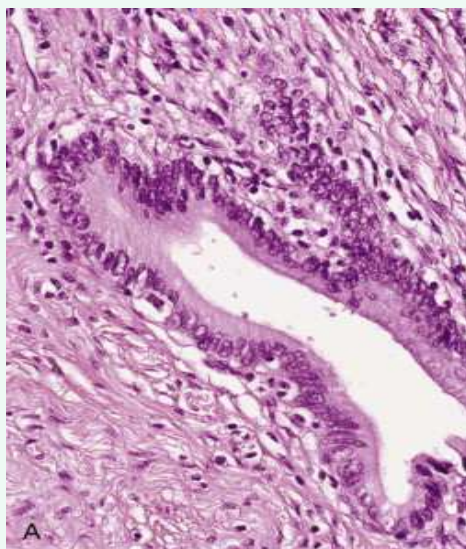
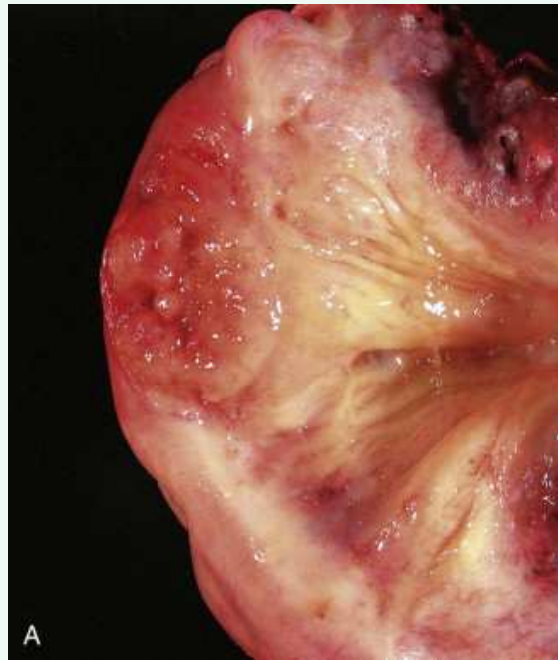
Adenocarcinoma endocervicale

Quadro macroscopico

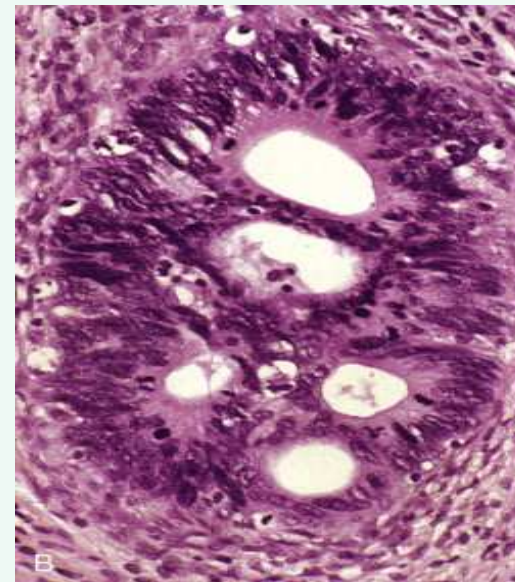
-crescita espansiva con ispessimento ed aumento di consistenza circonferenziale della parete endocervicale



MACRO ADENOCARCINOMA PRECOCE ED AVANZATO



ISTOLOGIA



Aspetto macroscopico

50% esofitico, polipoide o papillare

35% con diffusi allargamento o ulcerazione della cervice

15% non lesione visibile

Istopatologia

Adenocarcinoma mucinoso: cellule contengono muco intracitoplasmatico in quantità variabile

-Endocervicale: 70% degli adenocarcinomi

-le cellule neoplastiche assomigliano a quelle dell'endocervice

-per lo più ben o moderatamente differenziati

-le cellule sono organizzate in pattern complesso (papillare, cribriforme, microghiandolare, microcistico)

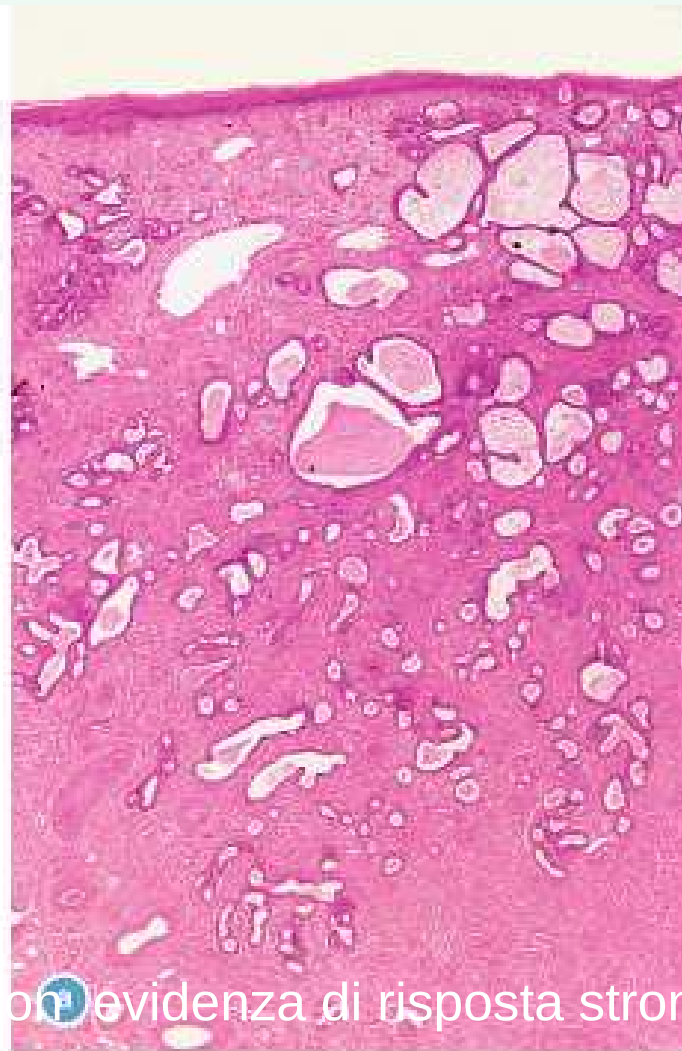
-la reazione desmoplastica dello stroma non è sempre evidente

-le cellule sono pseudostratificate, con nuclei basali e citoplasma chiaro contenente mucina; evidente atipia nucleare con variazione di dimensione, cromatina in zolle e prominenti nucleoli

-mitosi numerose

-il muco può essere presente in laghi nello stroma (aspetto colloide)

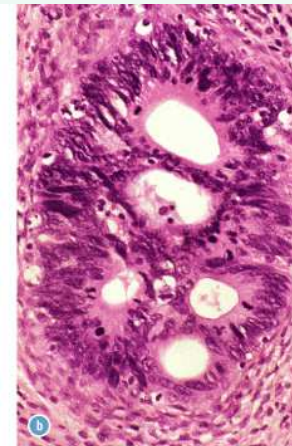
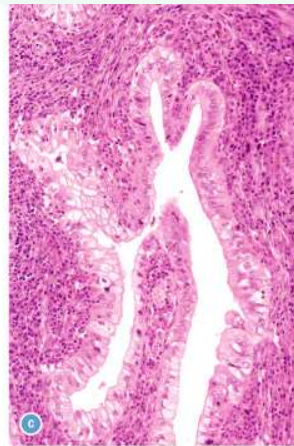
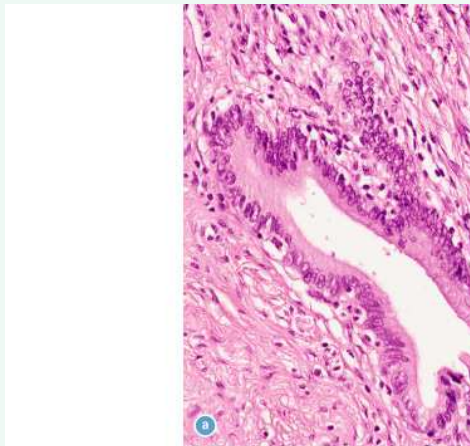
Adenocarcinoma di tipo endocervicale infiltrante lo stroma Quadro microscopico



on evidenza di risposta strom

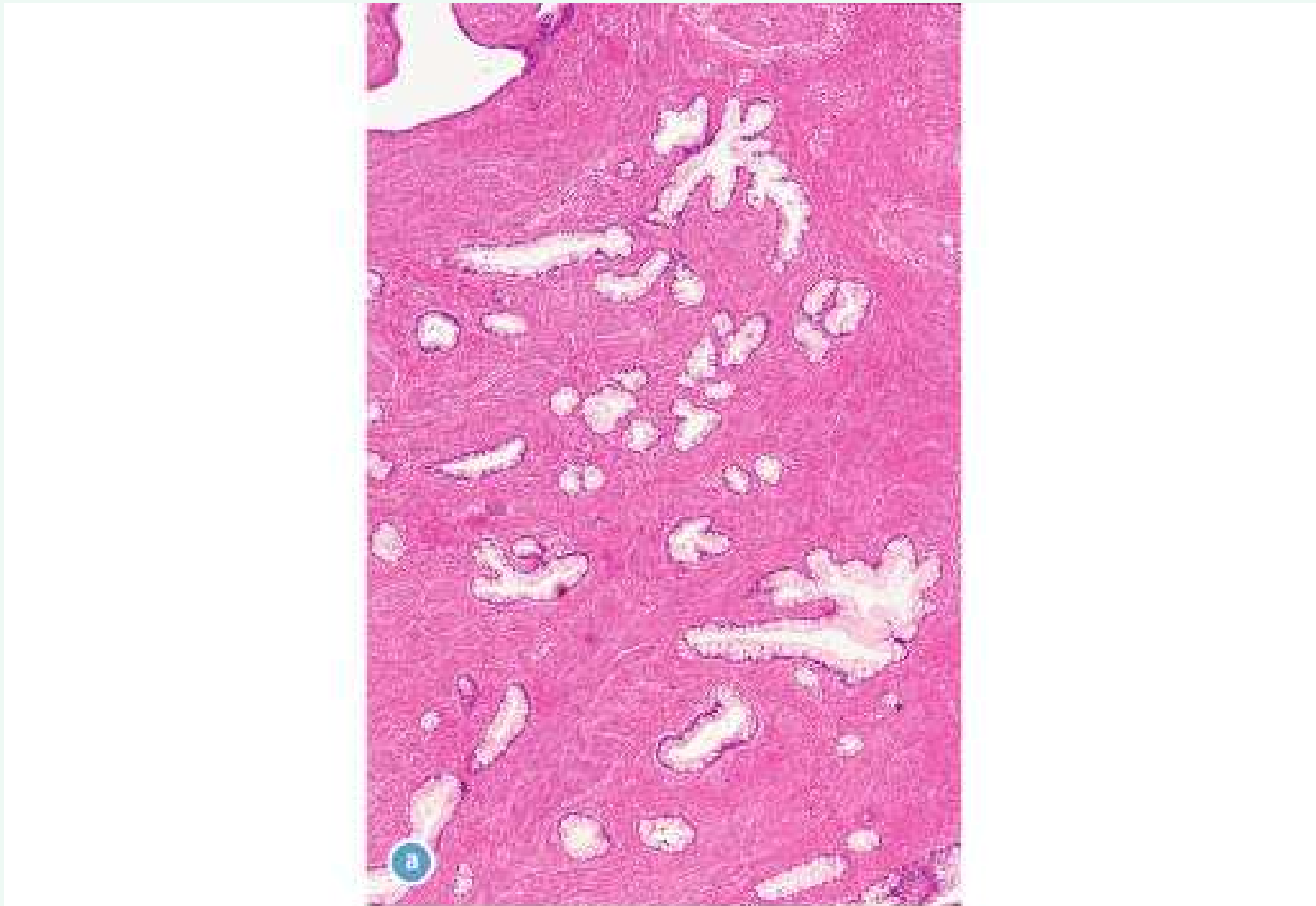
Quadro microscopico

- A) Ghiandole irregolari angolate rivestite da epitelio colonnare a citoplasma eosinofilo
- B) Ghiandole irregolari rivestite da cellule colonnari chiare con muco
- C) Architettura cribriforme, cellule colonnari con numerose mitosi atipiche e apoptosi basali



Adenocarcinoma a deviazione minima / Adenoma malignum

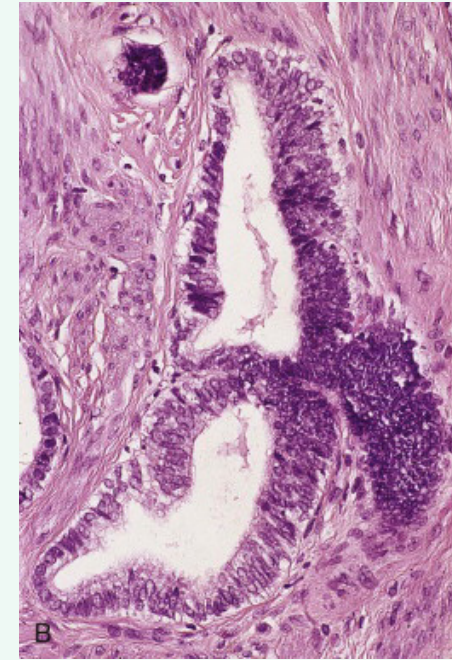
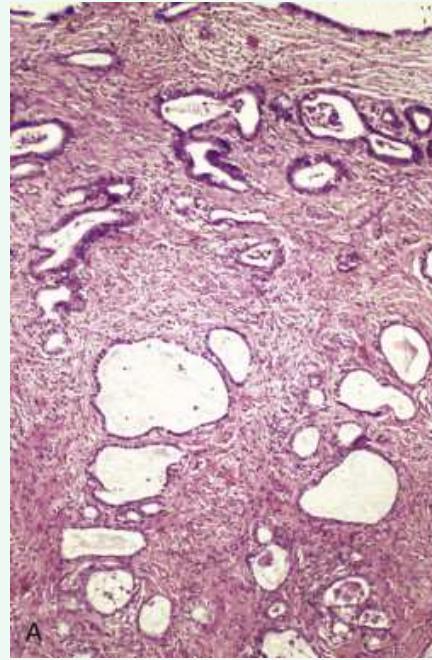
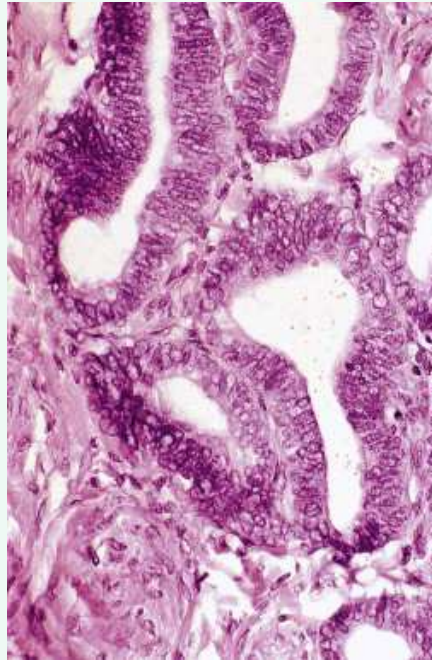
Ghiandole lievemente irregolari infiltrano lo stroma senza reazione stromale



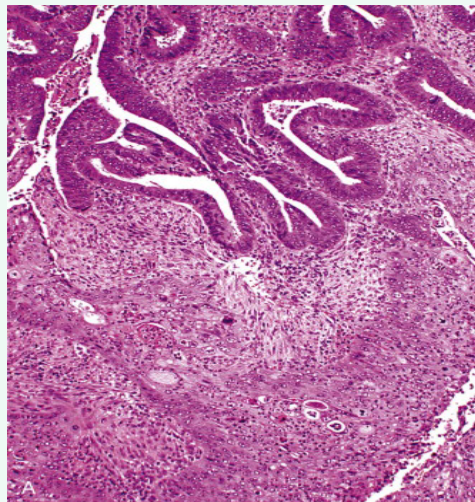
ADENOCARCINOMA ENDOMETRIOIDE

A

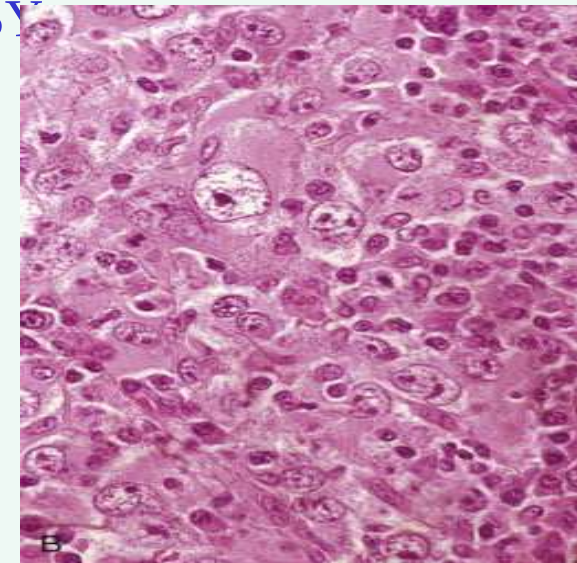
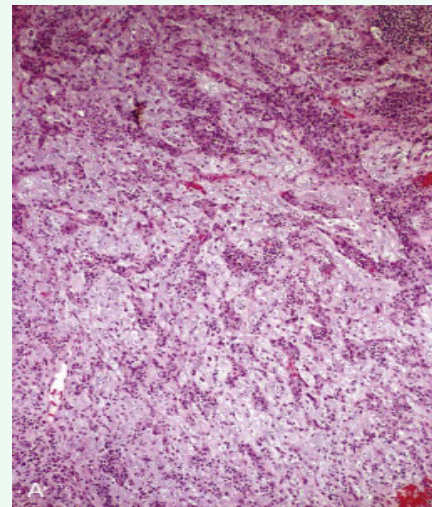
DEVIAZIONE MINIMA



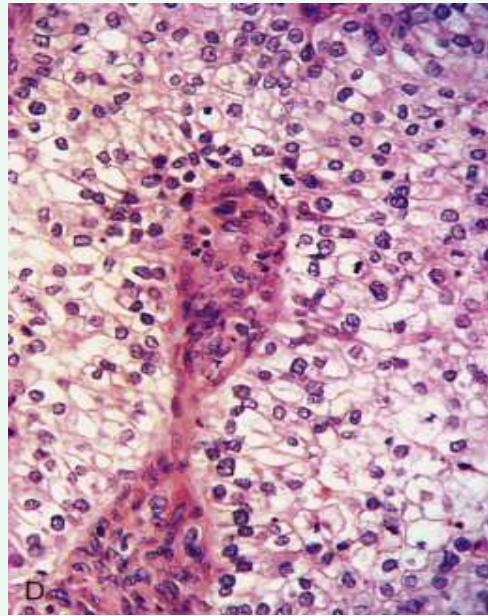
ADENOSQUAMOSO



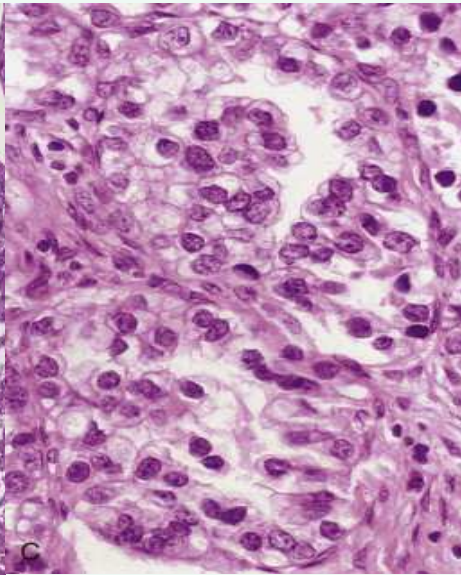
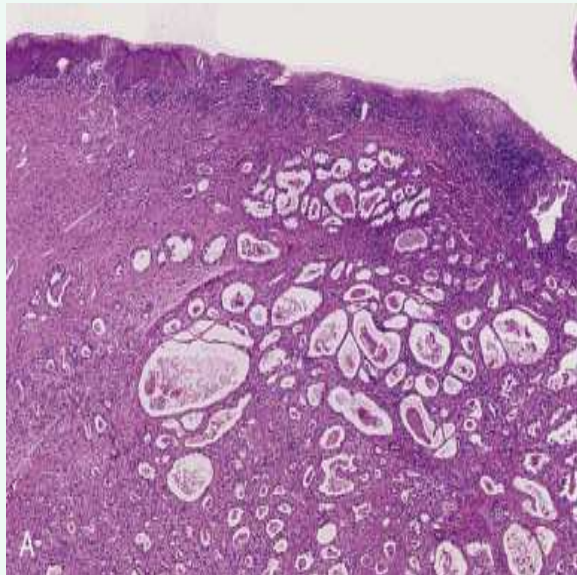
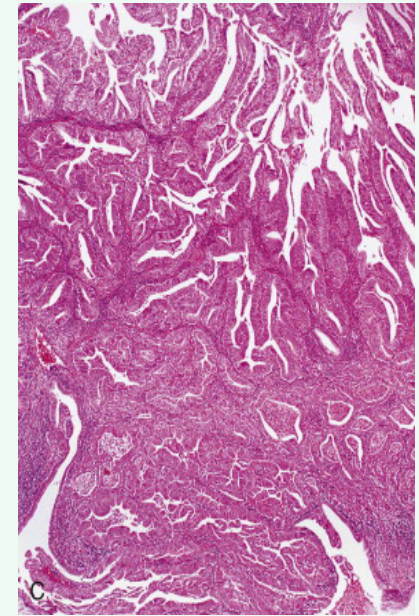
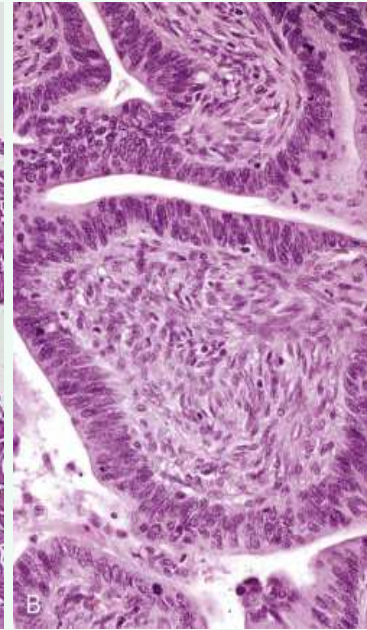
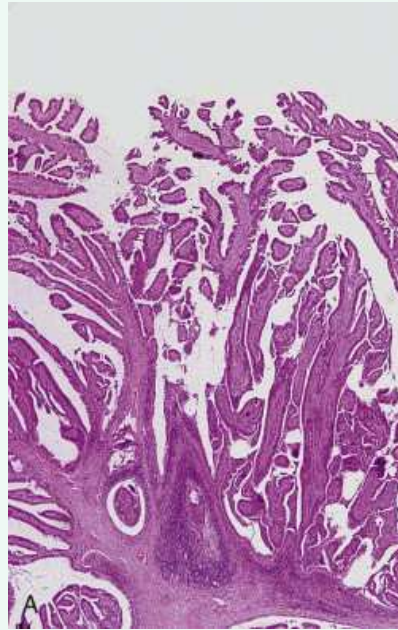
CA CELLULE GLASSY



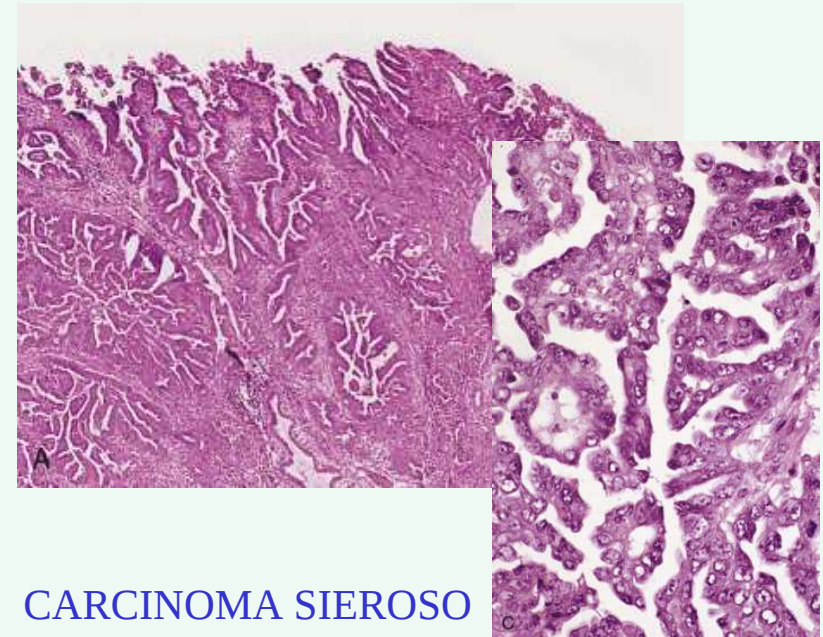
CA. ADENOSQUAMOSO
CELLULE CHIARE



ADENOCARCINOMA VILLOGLIANDOLARE



CARCINOMA CELLULE CHIARE



CARCINOMA SIEROSO

Adenocarcinoma mucinoso

Altre varianti

-a cellule castonate: raro informa pura, aree focali in adenoca mucinoso scarsamente differenziato

-a deviazione minima: raro, è un carcinoma molto ben differenziato in cui è difficile distinguere le ghiandole neoplastiche da quelle normali; sinonimo di *adenoma malignum*; d.d. ghiandole angolate, a disposizione disordinata, che si estendono oltre il livello profondo delle ghiandole endocervicali normali (diagnosi non possibile su biopsia!!!), ricerca della scarsa reazione desmoplastica; frequente la diffusione vascolare e perineurale; infiltrazione trasmurale/parametricale e miometricale nel 40% dei casi; mutazione somatica del gene STK11-gene soppressore tumorale in cromosoma 19p 13.3 (gene della sindr. Peutz-Jeghers)

-villo-ghiandolare: papille complesse nella parte superficiale e ghiandole nella parte invasiva, rivestite da epitelio moderatamente o ben differenziato, con scarso muco intracitoplasmatico

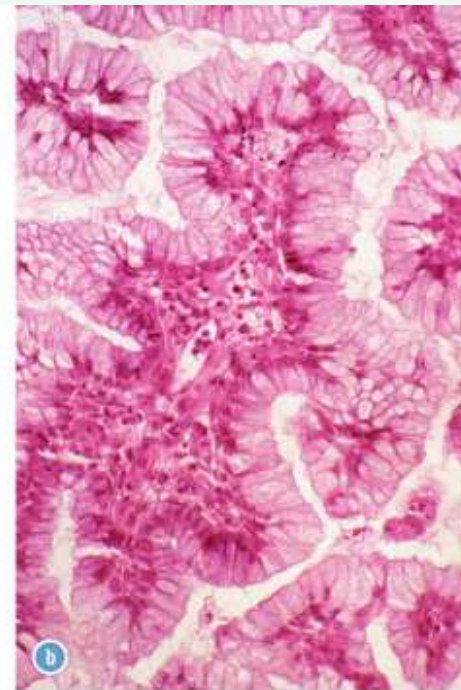
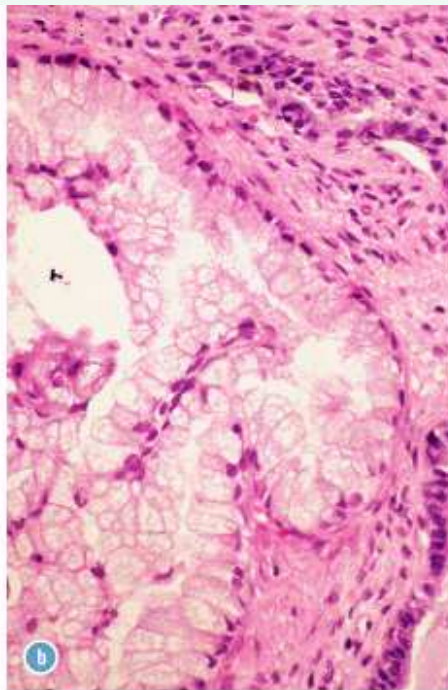
-Intestinale: sembra l'adenocarcinoma del grosso intestino

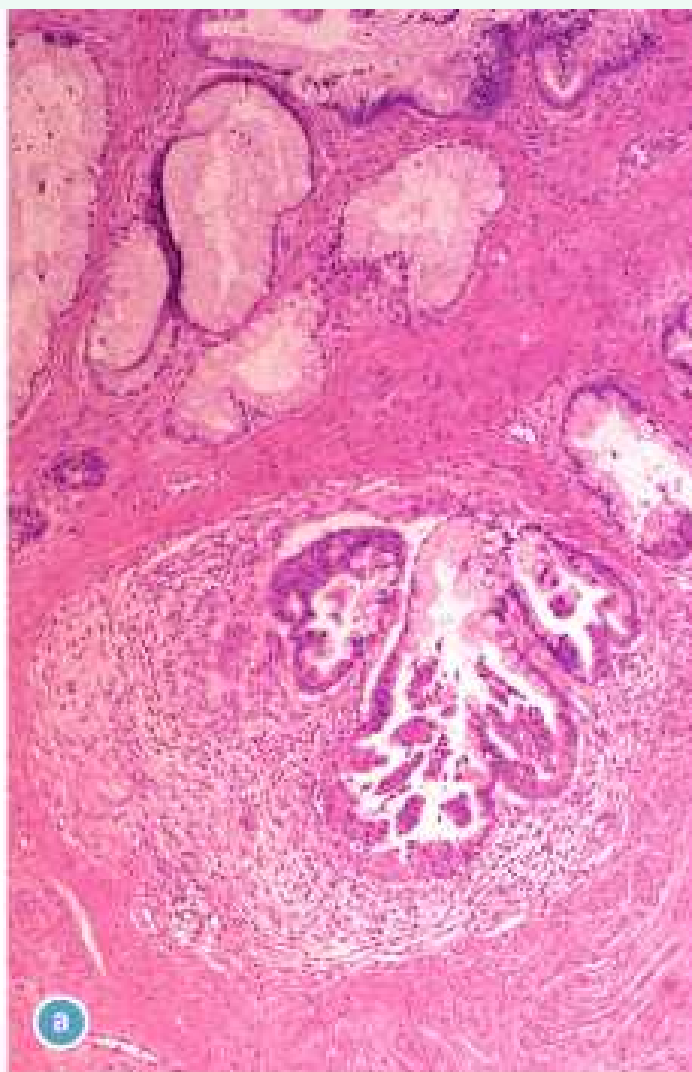
Adenoma maligno

Cellule con abbondante muco intracitoplasmatico, nuclei lievemente ingranditi e piccoli nucleoli

Difficile distinzione dalle ghiandole e cellule endocervicali normali

Criterio diagnostico per d.d.: interessamento dello stroma profondo, al di sotto del comparto normalmente occupato dalle ghiandole normali





© 2006 Elsevier Inc. Crum CP and Lee KR. *Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology*

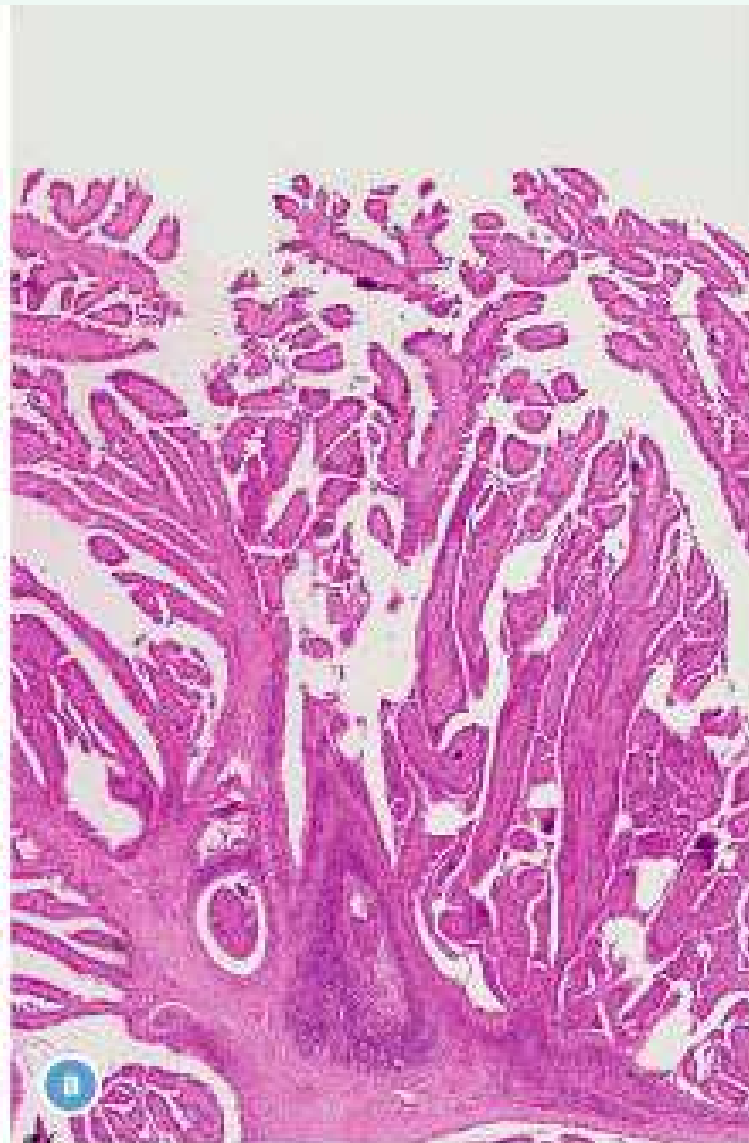
Reazione desmoplastica dello stroma attorno ad una ghiandola

Adenocarcinoma mucinoso

Altre varianti

- a cellule castonate: raro informa pura, aree focali in adenoca mucinoso scarsamente differenziato
- a deviazione minima: raro, è un carcinoma molto ben differenziato in cui è difficile distinguere le ghiandole neoplastiche da quelle normali; sinonimo di *adenoma malignum*; d.d. ghiandole angolate, a disposizione disordinata, che si estendono oltre il livello profondo delle ghiandole endocervicali normali (diagnosi non possibile su biopsia!!!), ricerca della scarsa reazione desmoplastica; frequente la diffusione vascolare e perineurale; infiltrazione trasmurale/parametricale e miometricale nel 40% dei casi; mutazione somatica del gene STK11-gene soppressore tumorale in cromosoma 19p 13.3 (gene della sindr. Peutz-Jeghers)
- villo-ghiandolare: papille complesse nella parte superficiale e ghiandole nella parte invasiva, rivestite da epitelio moderatamente o ben differenziato, con scarso muco intracitoplasmatico
- Intestinale*: sembra l'adenocarcinoma del grosso intestino

Adenocarcinoma villo-ghiandolare



Adenocarcinoma endometrioido

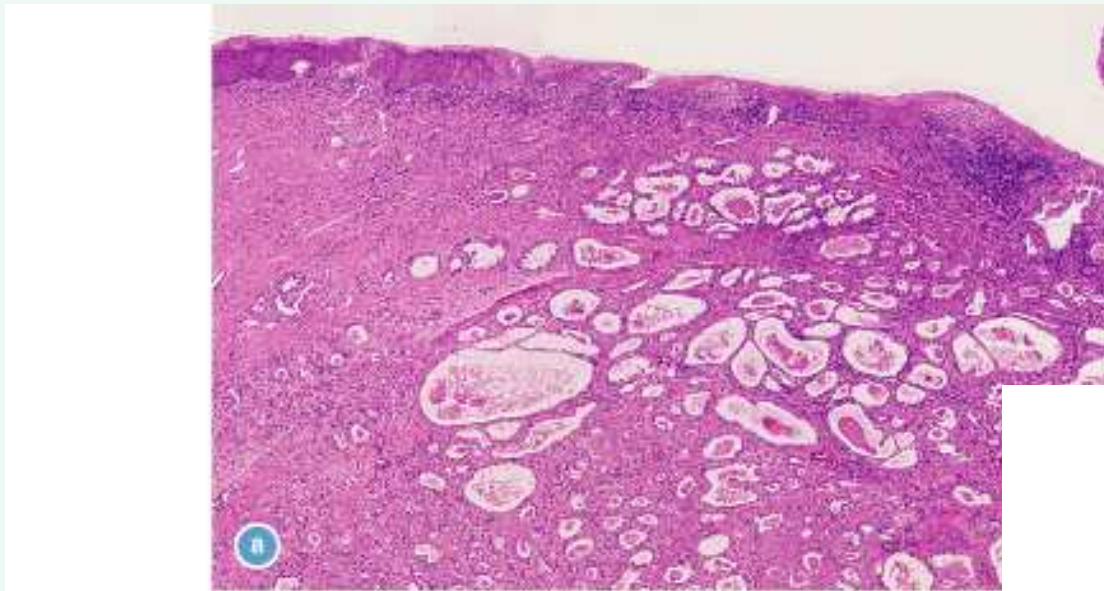
30% degli adenocarcinomi della endocervice

Ha l'aspetto istologico degli adenocarcinomi endometrioidi dell'endometrio → **Valutare se è un'estensione alla cervice di un adenocarcinoma del corpo uterino!!!** → d.d. con immunoistochimica (negativi con vimentina e per i recettori per gli estrogeni e positivi con CEA)

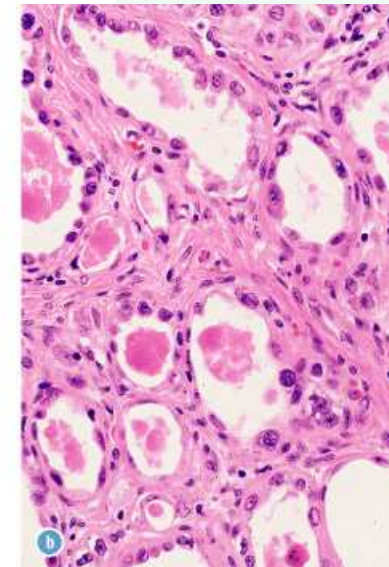


Altri istotipi meno frequenti

-adenocarcinoma a cellule chiare: cellule a chiodo di calzolaio arrangiate in pattern solido, tubulo-cistico o papillare; associazione con esposizione in utero in giovani donne a diethylstilbestrolo; picco in post-menopausa



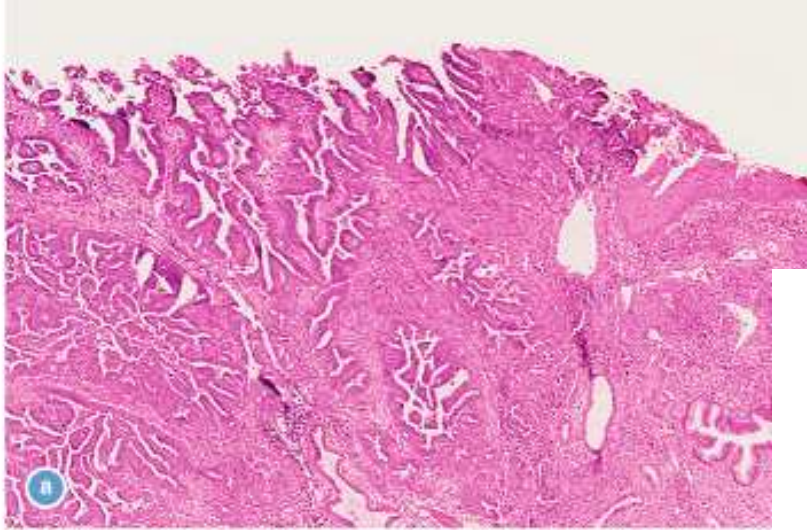
© 2006 Elsevier Inc. Crum CP and Lee KR. *Diagnostic Gynecologic and*



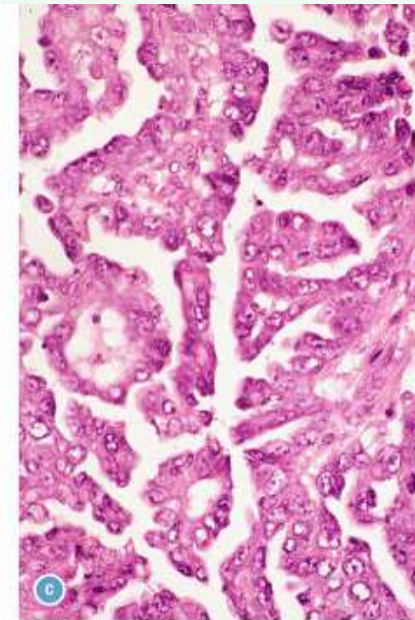
© 2006 Elsevier Inc. Crum CP and Lee KR. *Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology*

Altri istotipi meno frequenti

-adenocarcinoma sieroso: papille complesse e corpi psammomatosi



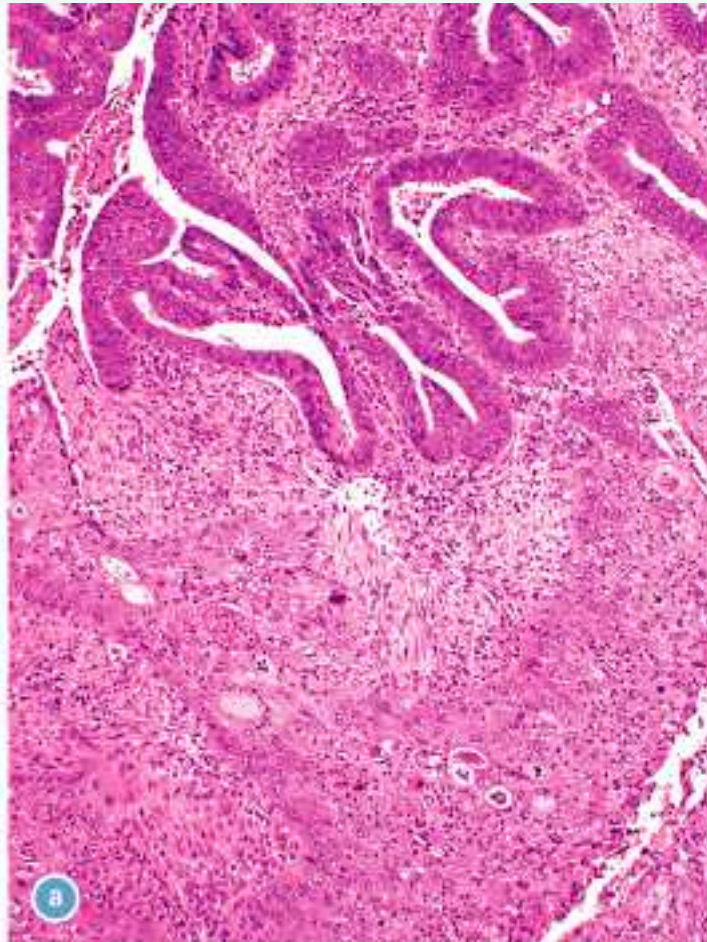
© 2006 Elsevier Inc. Crum CP and Lee KR. *Diagnostic Gynecologic and O*



© 2006 Elsevier Inc. Crum CP and Lee KR. *Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology*

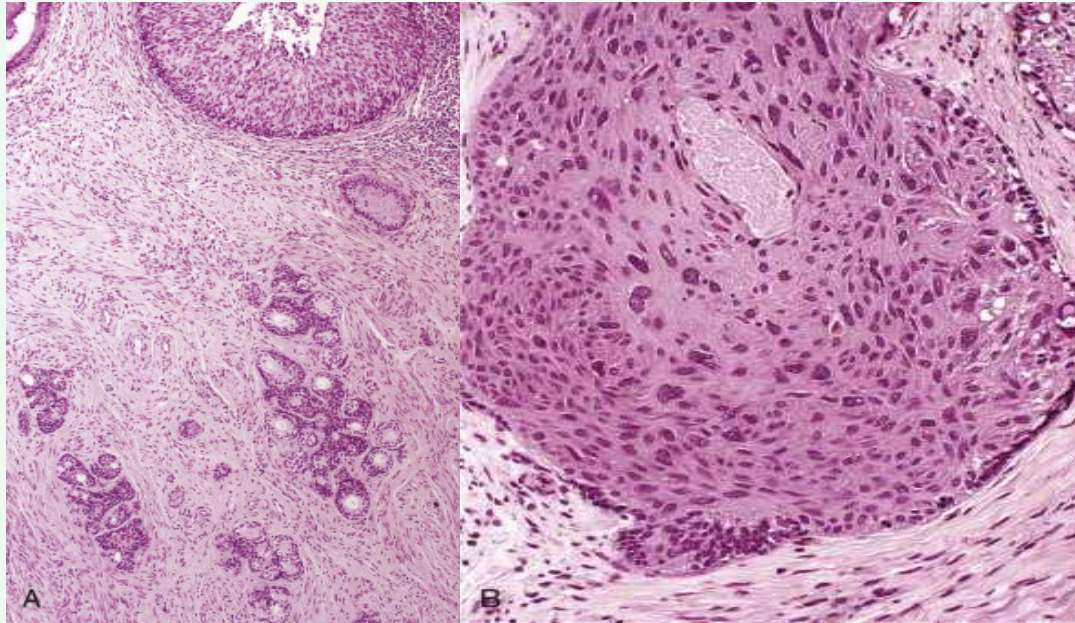
-adenocarcinoma mesonefrico: dai residui del dotto mesonefrico, nella parete posteriore e laterale, sviluppo spesso circonferenziale; ghiandole tubulari con cellule cubiche e secreto ialino intraluminale

Carcinoma adeno-squamoso



© 2006 Elsevier Inc. Crum CP and Lee KR. *Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology*

CARCINOMA BASALE ADENOIDE



CARCINOMA ADENOIDEDECISTICO

