

Carlo Della Rocca

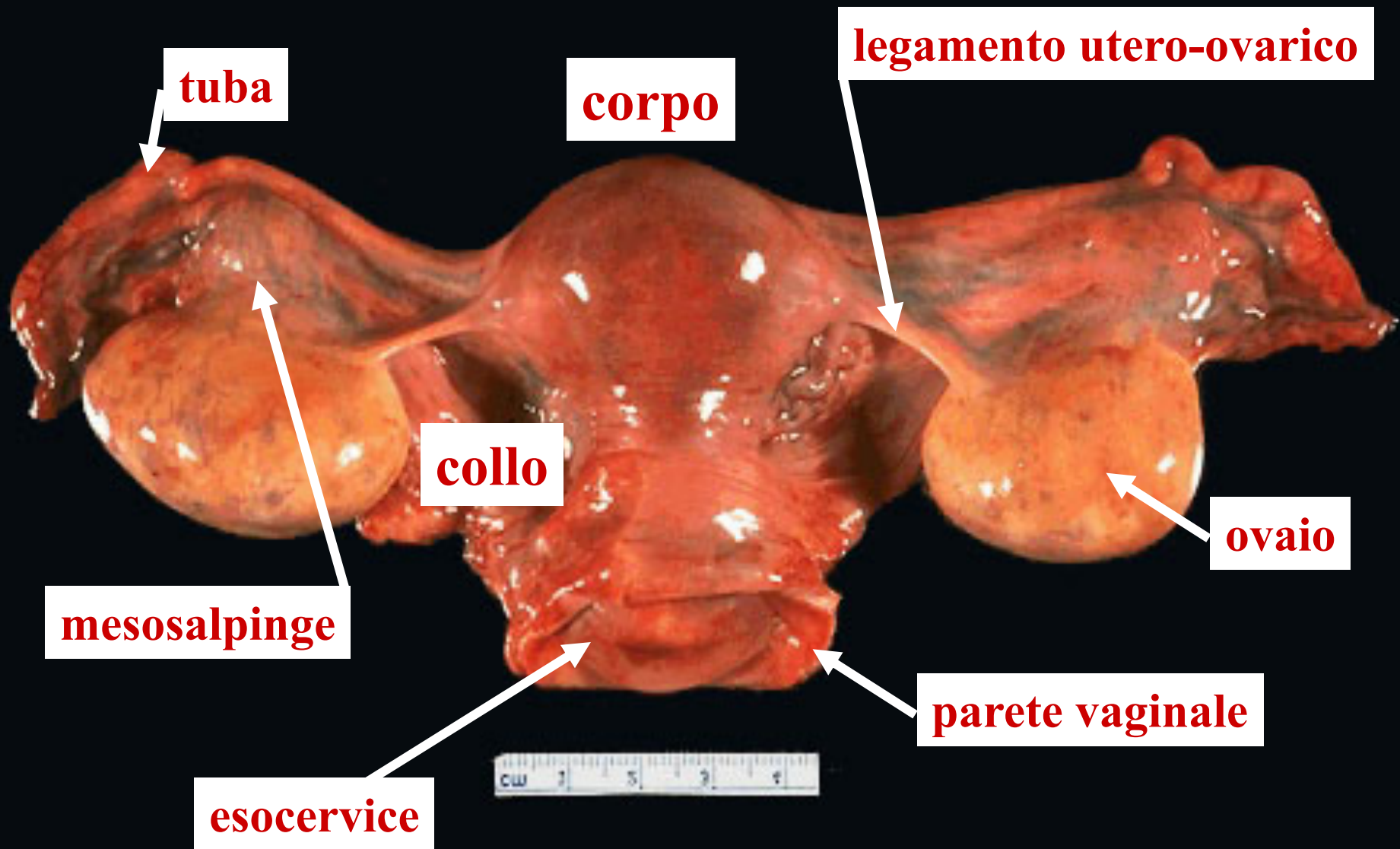
carlo.dellarocca@uniroma1.it

+393356159270

Patologia della cervice uterina
di interesse anatomopatologico

Carlo Della Rocca

Utero, tube e ovaie di una giovane nullipara



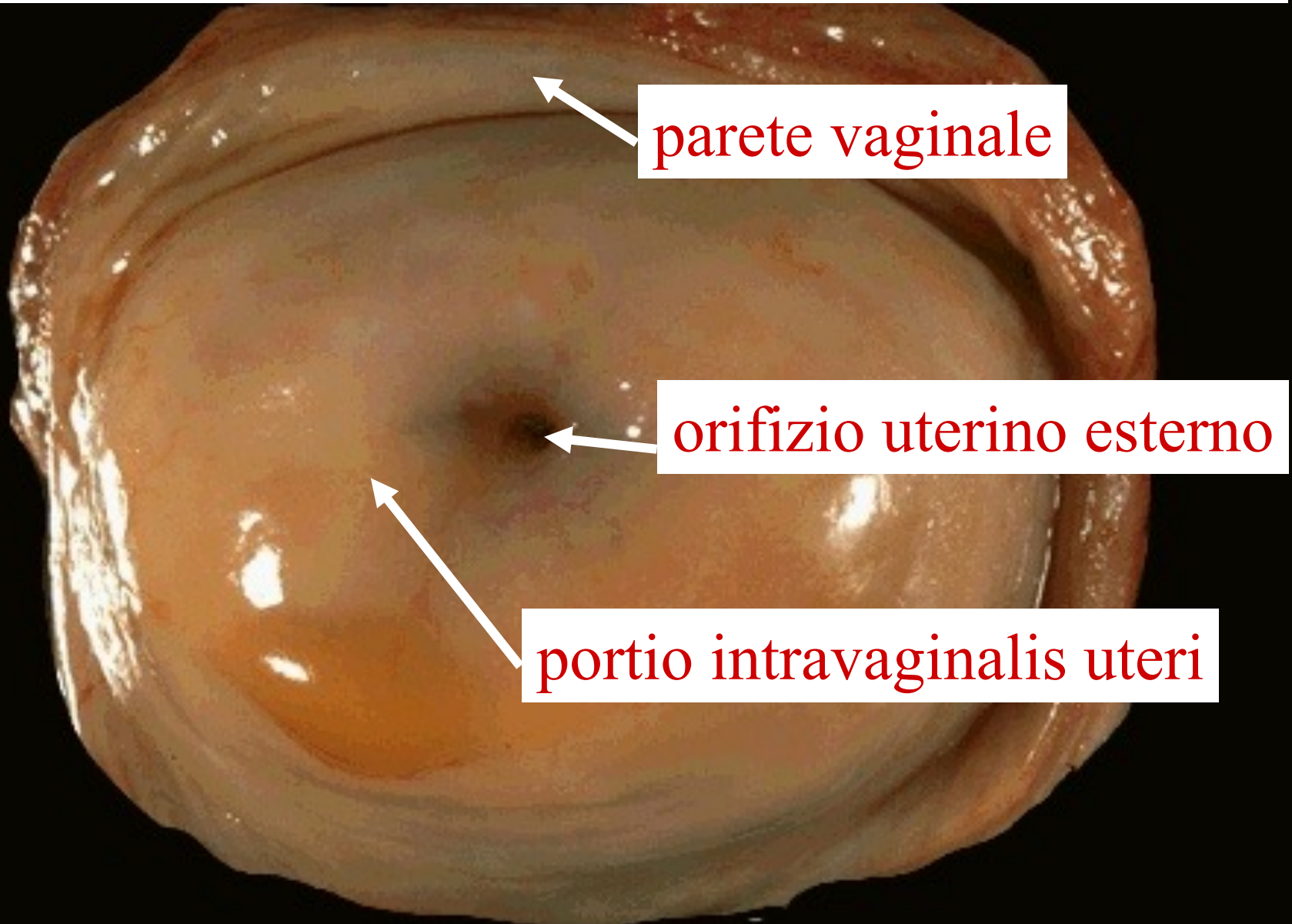
Pluripara in età perimenopausale. Le dimensioni dell' utero sono aumentate, quelle delle ovaie ridotte.



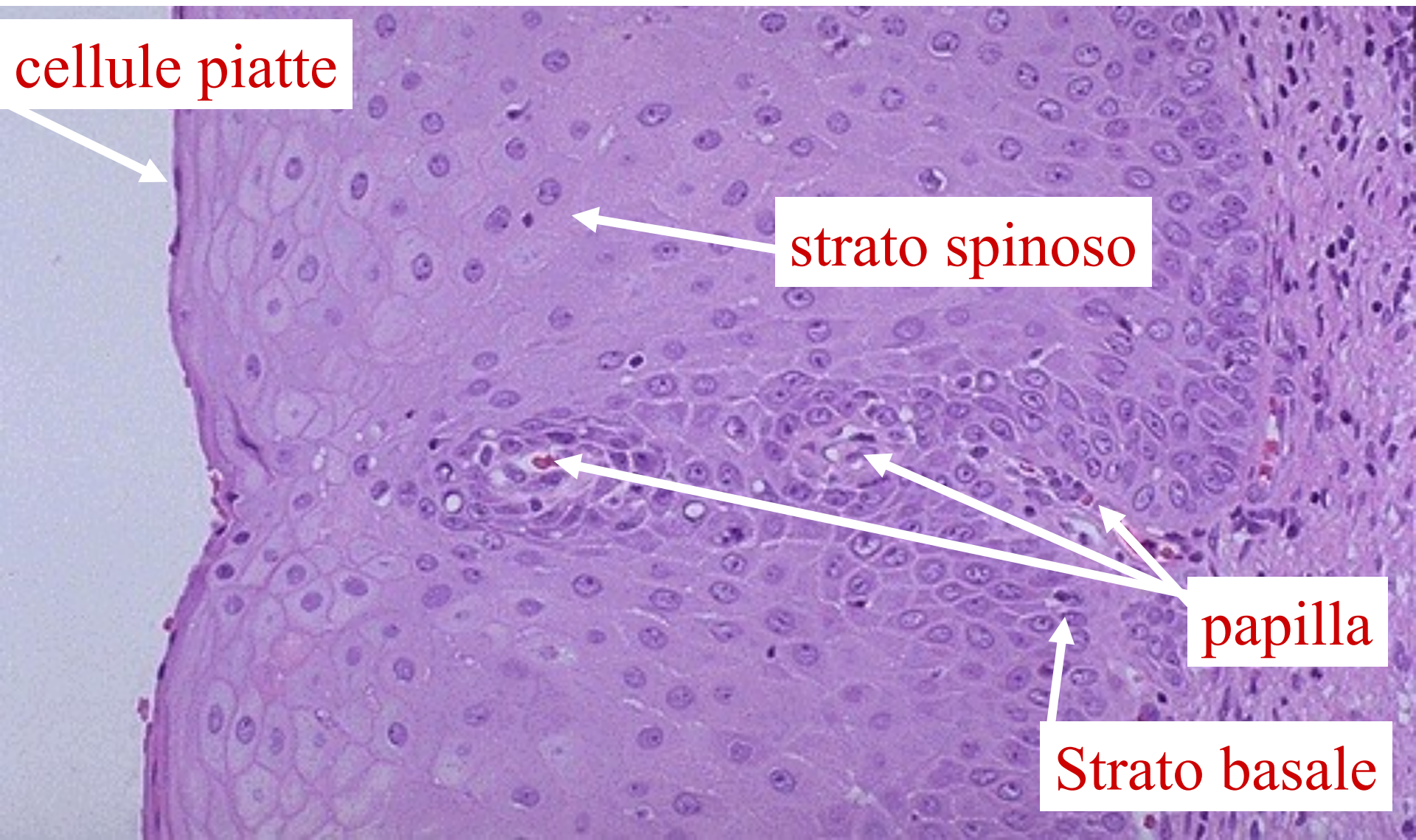
Donna in postmenopausa. Notare l'atrofia dell'utero e delle ovaie



Aspetto macroscopico della cervice uterina di una giovane nullipara.



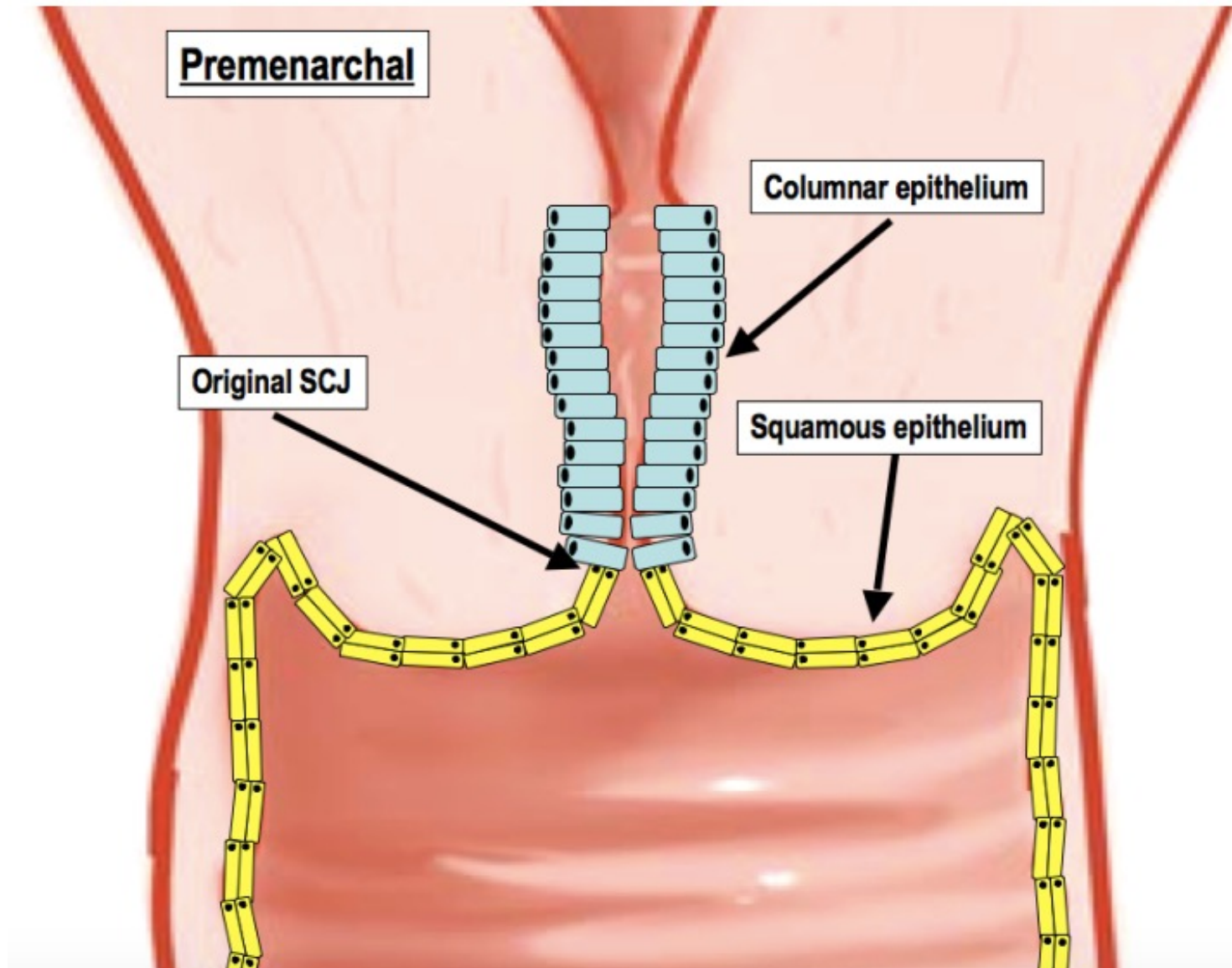
Epitelio squamoso non cheratinizzante dell'
esocervice uterina.
Le cellule maturano dalla base verso la superficie.



Giunzione squamo-colonnare, tra epitelio squamocellulare dell' esocervice ed epitelio mucinoso dell' endocervice

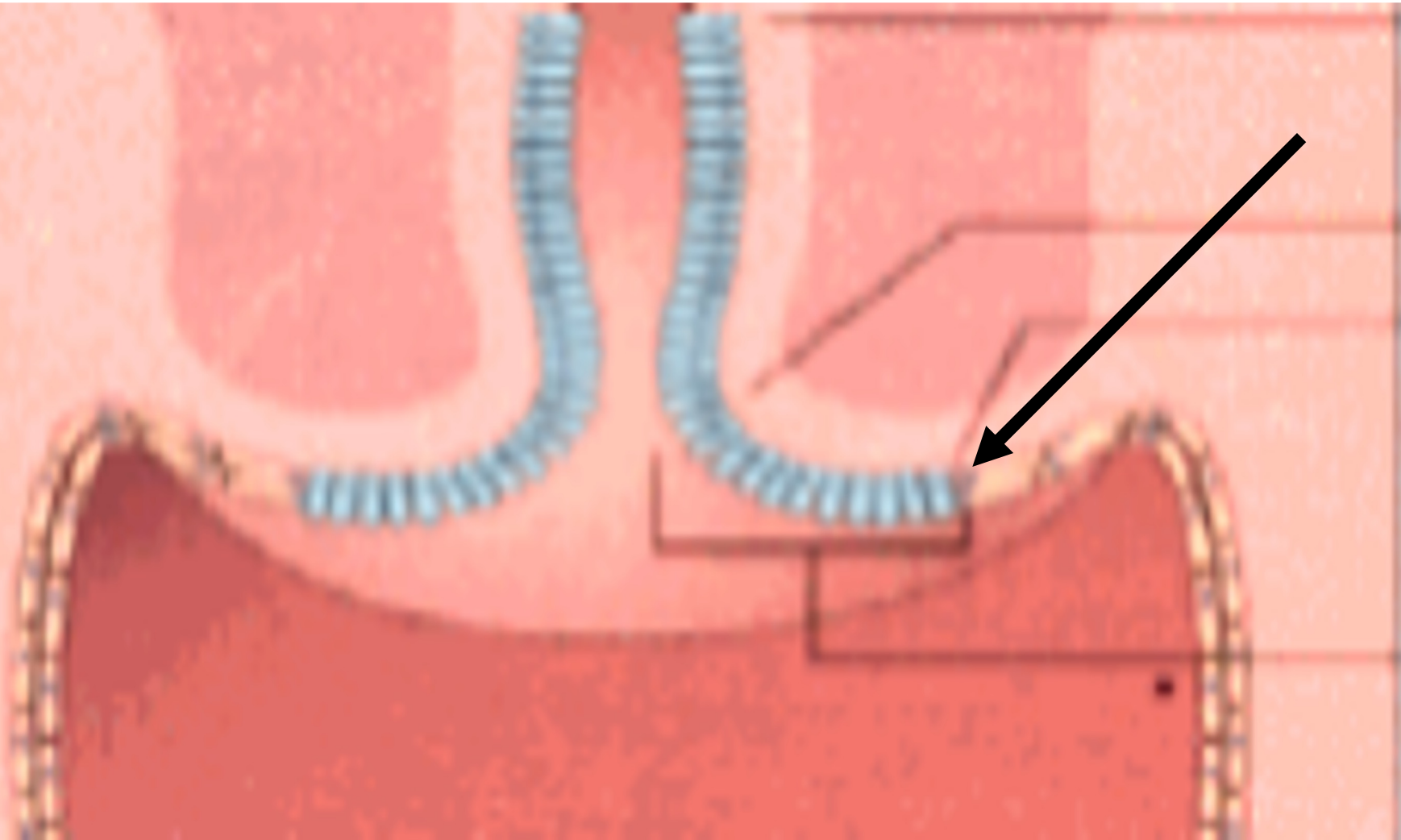


La posizione della giunzione squamo-colonnare è variabile:



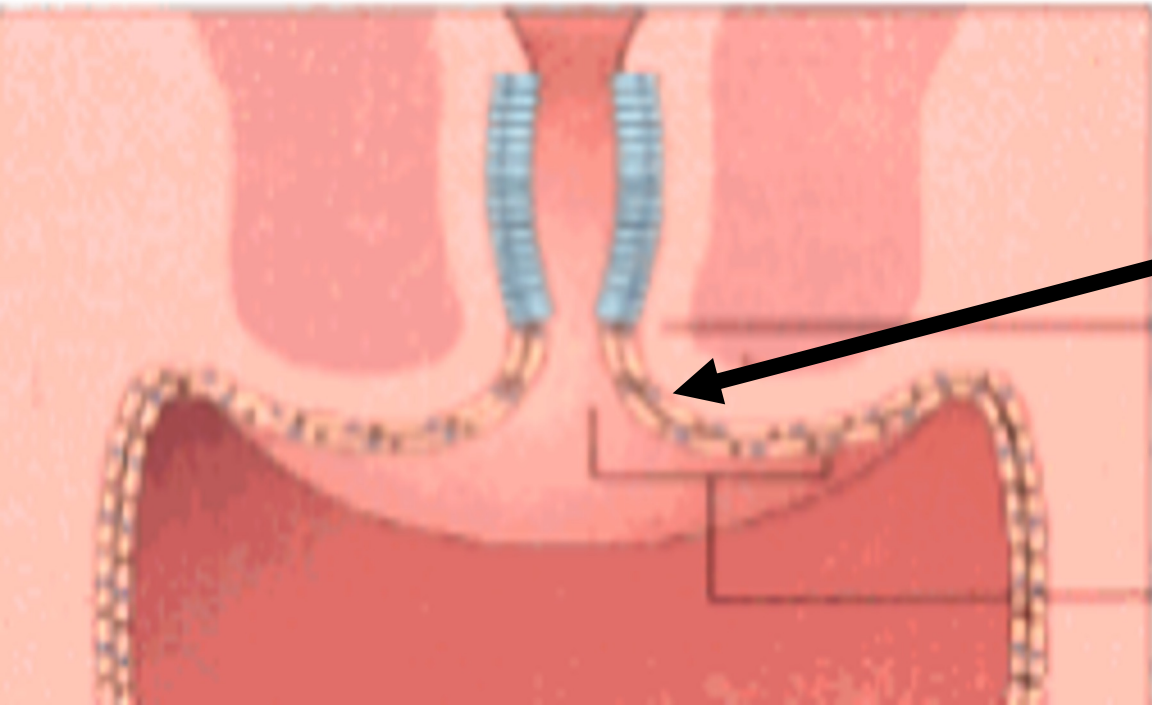


nella donna adulta l'endocervice si sposta verso il basso trascinandosi dietro la giunzione, che viene così a trovarsi esposta all'esterno: ectropion





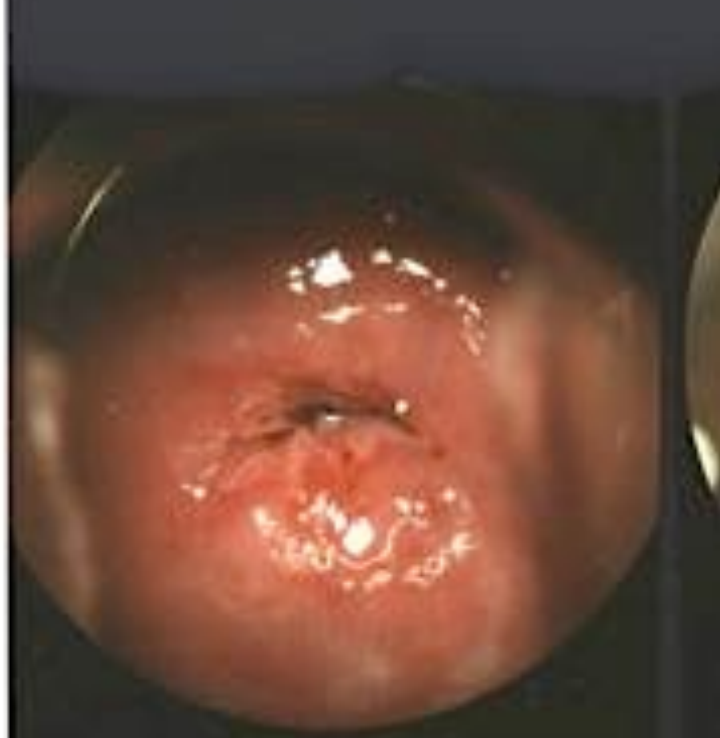
In seguito, processi di metaplasia squamosa dell'epitelio cilindrico esposto, e di espansione verso l'alto dell'epitelio epidermoide, riportano la giunzione al suo posto di origine lasciando una zona di epitelio squamocellulare neoformato che viene detta zona di trasformazione



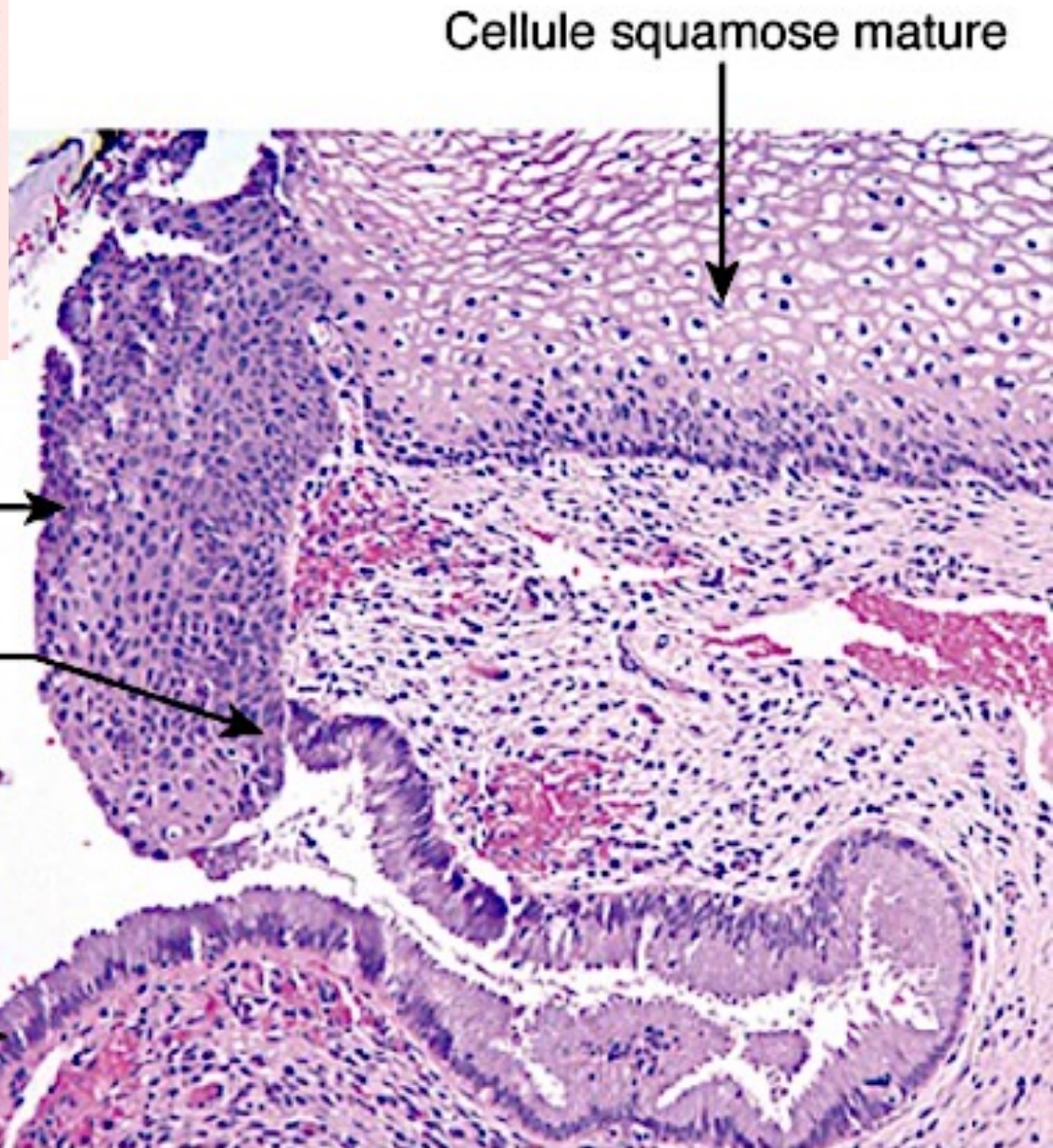
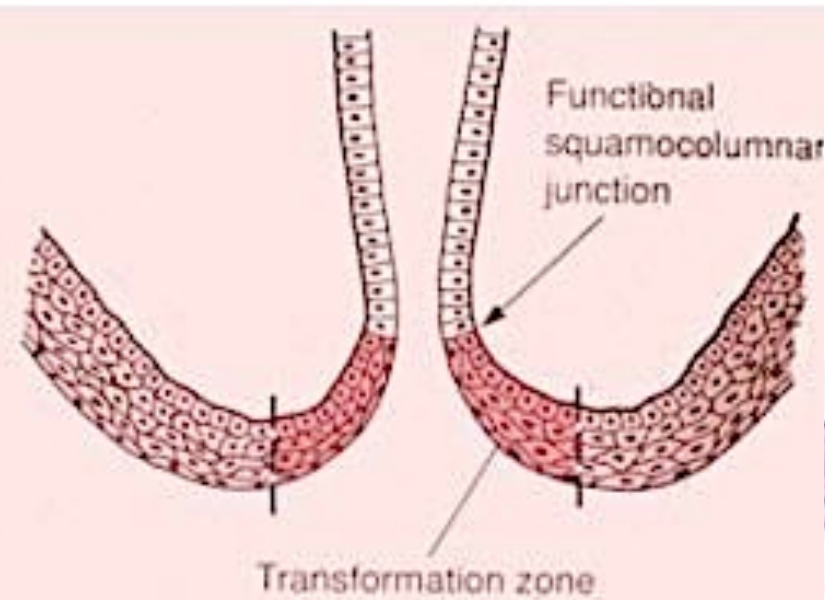
qui origina il carcinoma



Large transformation zone



Small transformation zone



Le cellule squamose immature sono le più suscettibili all'infezione da HPV, che è la causa più frequente di carcinoma della cervice uterina

Cellule squamose immature

Giunzione squamo-colonnare

Cellule ghiandolari colonnari

Tumori dell' utero

- Tumori della cervice uterina
 - Carcinoma squamocellulare
 - Adenocarcinoma
 - Carcinoma adenosquamoso
- Tumori del corpo dell' utero
 - Tumori dell' endometrio
 - Tumori del miometrio
 - Tumori misti mulleriani e mesenchimali

CARCINOMA SQUAMOCELLULARE DELLA CERVICE UTERINA

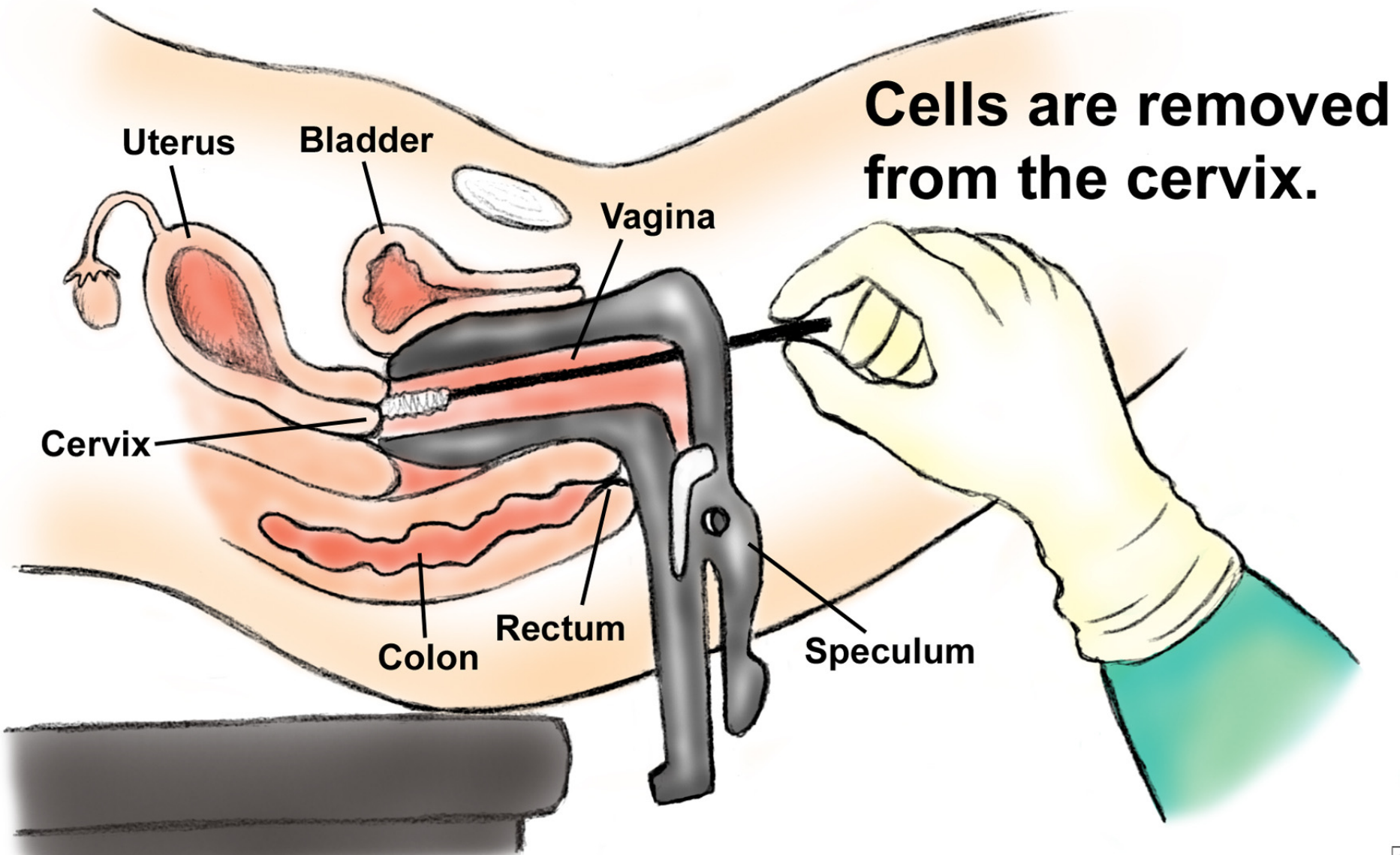
A livello mondiale, il carcinoma cervicale è la terza neoplasia più frequente nelle donne, con una stima di 530.000 nuovi casi nel 2008, oltre la metà dei quali fatale. Negli Stati Uniti, nel 2008 hanno ricevuto una diagnosi di cancro cervicale 12.410 donne e 4000 sono morte per questa malattia. Cinquanta anni fa il carcinoma della cervice era considerato la principale causa di morte per tumore nelle donne negli Stati Uniti, ma il tasso di mortalità si è ridotto di due terzi e questa neoplasia si è attestata attualmente alla tredicesima posizione come causa di morte per cancro.

Gli HPV (virus a DNA) ad alto rischio il fattore più importante nello sviluppo del carcinoma cervicale. Sono 15 gli HPV ad alto rischio attualmente identificati, ma HPV-16 da solo è responsabile di circa il 60% dei casi di cancro della cervice, mentre HPV-18 è associato a un ulteriore 10% dei casi; altri sierotipi di HPV contribuiscono ciascuno a meno del 5% dei casi.

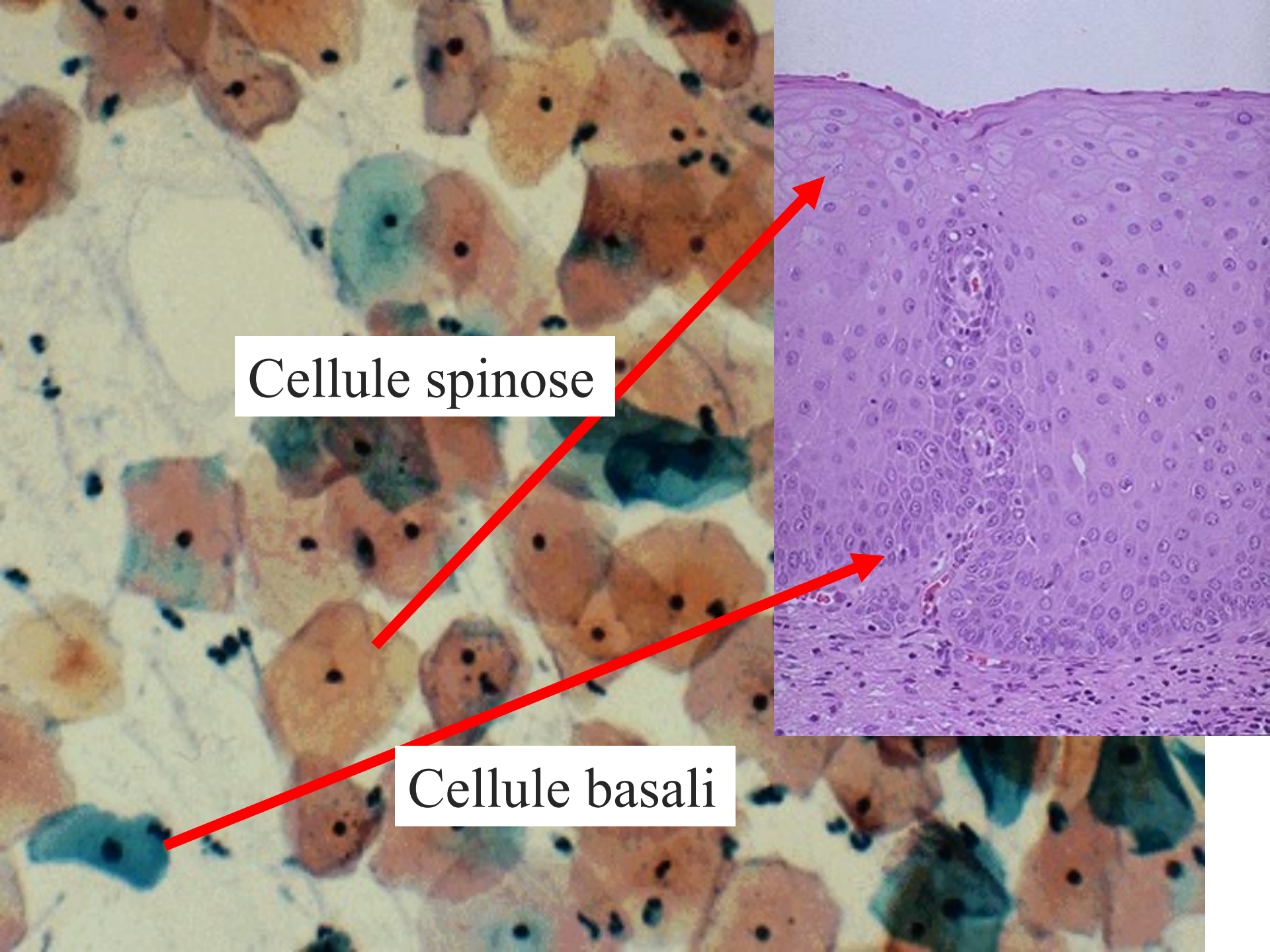
La capacità di agire da carcinogeno dipende dalle proteine virali E6 ed E7, che interferiscono con l'attività di proteine con funzione di oncosoppressori. Sebbene l'HPV infetti le cellule squamose immature, la replicazione virale avviene nelle cellule squamose in maturazione. Normalmente, queste cellule più mature si arrestano nella fase G1 del ciclo cellulare; tuttavia, quando infettate dall'HPV, esse continuano a progredire attivamente attraverso il ciclo cellulare.

Nonostante non vi siano dubbi sul ruolo dell'HPV quale fattore eziologico comune del cancro della cervice, esso non è sufficiente per provocarlo. Questa conclusione è confermata dal fatto che un'alta percentuale di giovani donne viene infettata con uno o più sierotipi di HPV durante gli anni della vita fertile, ma solo poche sviluppano un cancro. Pertanto altri fattori (esposizione a co-cancerogeni e stato immunitario dell'ospite) influenzano la regressione o la persistenza dell'infezione da HPV, e infine l'eventuale progressione neoplastica.

L' introduzione del test citologico di screening di Papanicolau ha ridotto nettamente l' incidenza delle forme invasive del cancro, aumentando la frequenza di diagnosi dei precursori: cervical intraepithelial neoplasia (CIN).



Cells are removed from the cervix.



Cellule spinose

Cellule basali

- L'efficacia preventiva dell'esame di Papanicolau deriva dal fatto che la maggioranza dei carcinomi della cervice uterina è preceduta da lesioni precancerose.
- Queste sono caratterizzate da un continuum di alterazioni morfologiche con una storia naturale di circa 20 anni dall'inizio della trasformazione allo sviluppo di forme invasive.
- La classificazione delle lesioni precancerose è da sempre motivo di intensi dibattiti: per decenni ha prevalso la classificazione CIN (Cervical Intraepithelial Neoplasia).

CIN I = displasia lieve

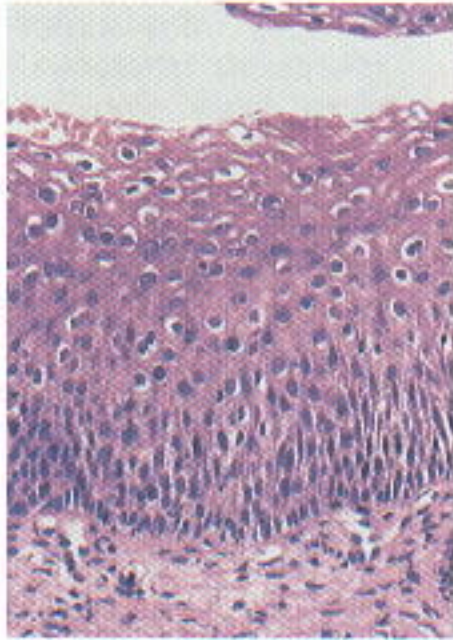
CIN II = displasia moderata

CIN III = displasia grave/carcinoma in situ

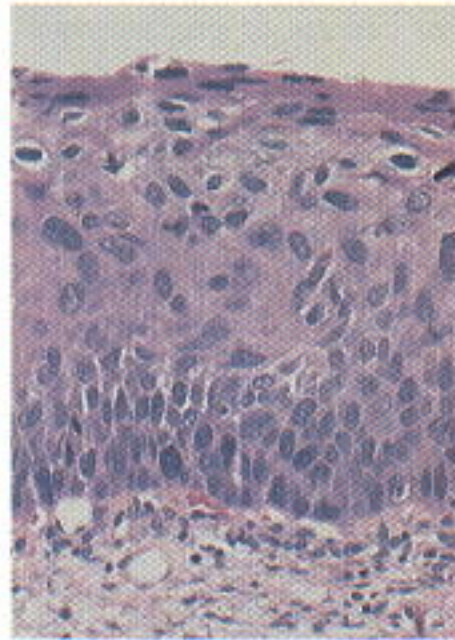
Poiché la decisione in merito alla gestione del paziente comporta due opzioni (follow-up oppure trattamento chirurgico) tale sistema di classificazione a tre gradi è stato di recente semplificato in un sistema a due gradi, in cui la CIN I (che nel 50-60% dei casi regredisce, nel 30% dei casi persiste e solo nel 20% dei casi progredisce) viene rinominata lesione squamosa intraepiteliale di basso grado (low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL), mentre la CIN II e la CIN III vengono combinate in un'unica categoria denominata lesione squamosa intraepiteliale di alto grado (high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)



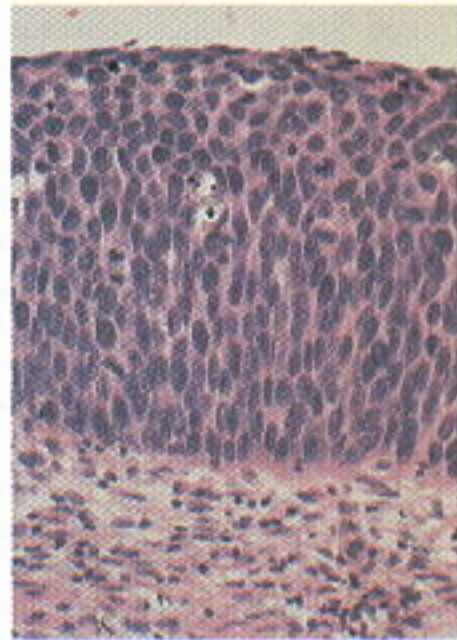
Normal



CIN I



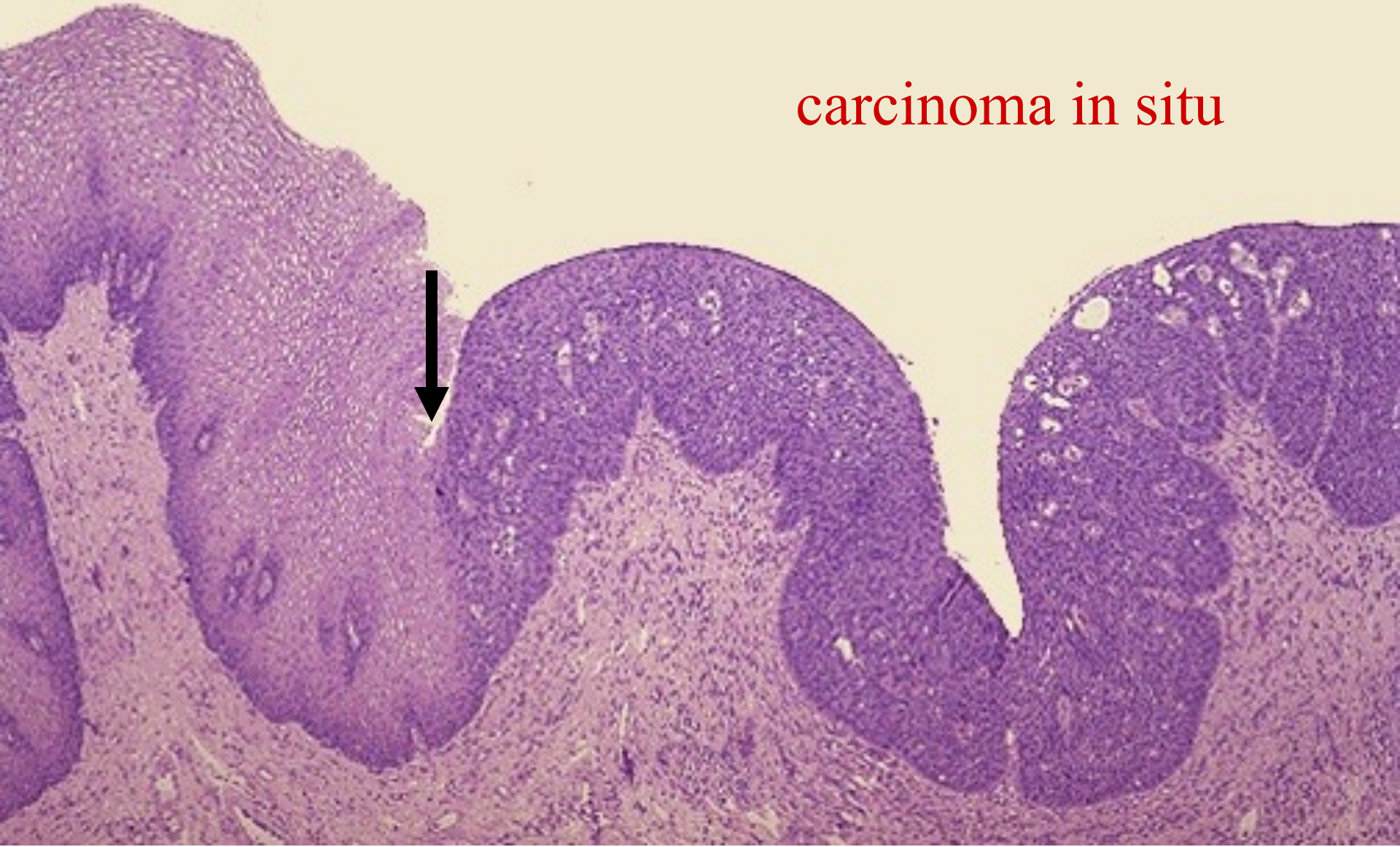
CIN II



CIN III

epitelio normale

carcinoma in situ



Classificazione citologica di Bethesda

LESIONI A BASSO RISCHIO

LOW GRADE SQUAMOUS INTRAEPITHELIAL
LESION

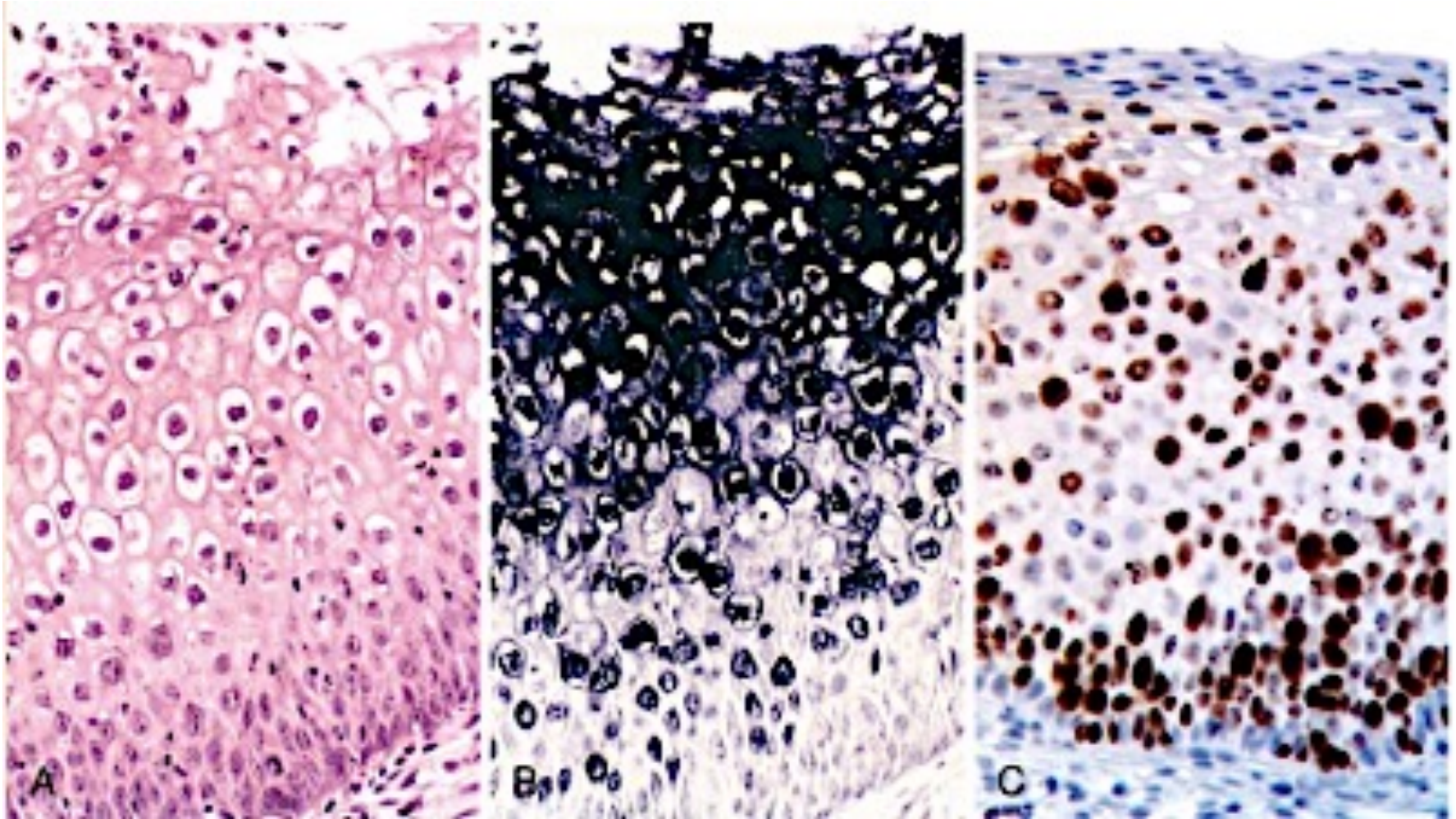
(LSIL = CIN I + lesioni citopatiche da HPV:
coilociti)

LESIONI AD ALTO RISCHIO

HIGH GRADE SQUAMOUS INTRAEPITHELIAL
LESION

(HSIL = CIN II + CIN III/ ca in situ)

LSIL



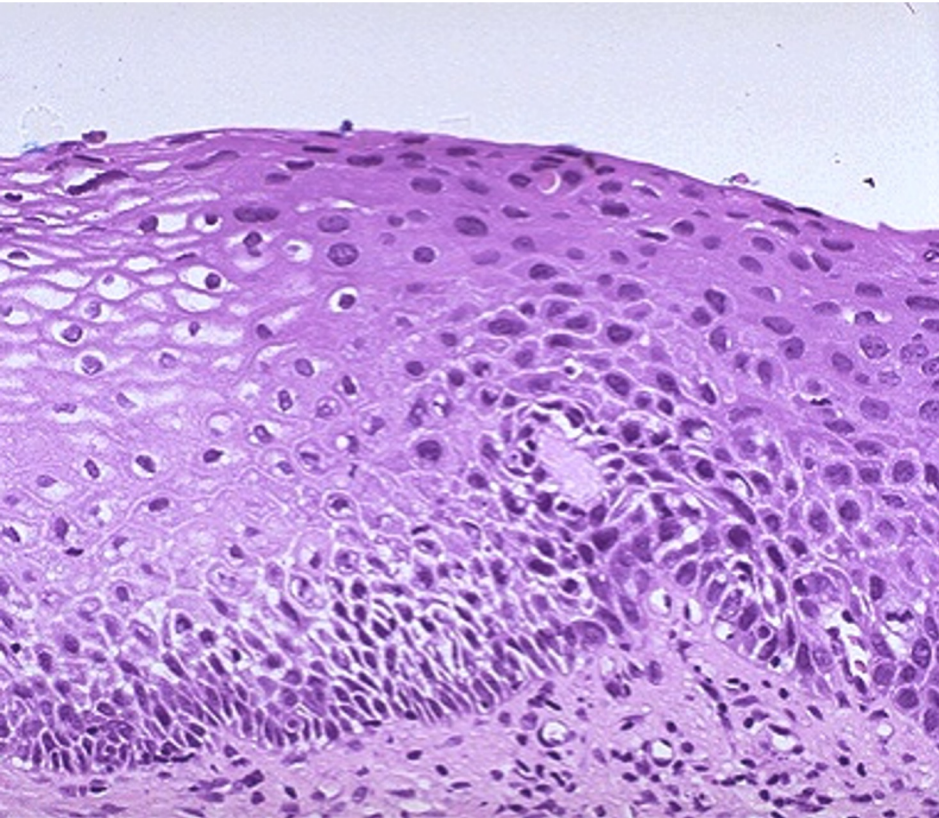
ALTERAZIONI CITOPATICHE
DA VIRUS

IBRIDAZIONE IN
SITU PER HPV

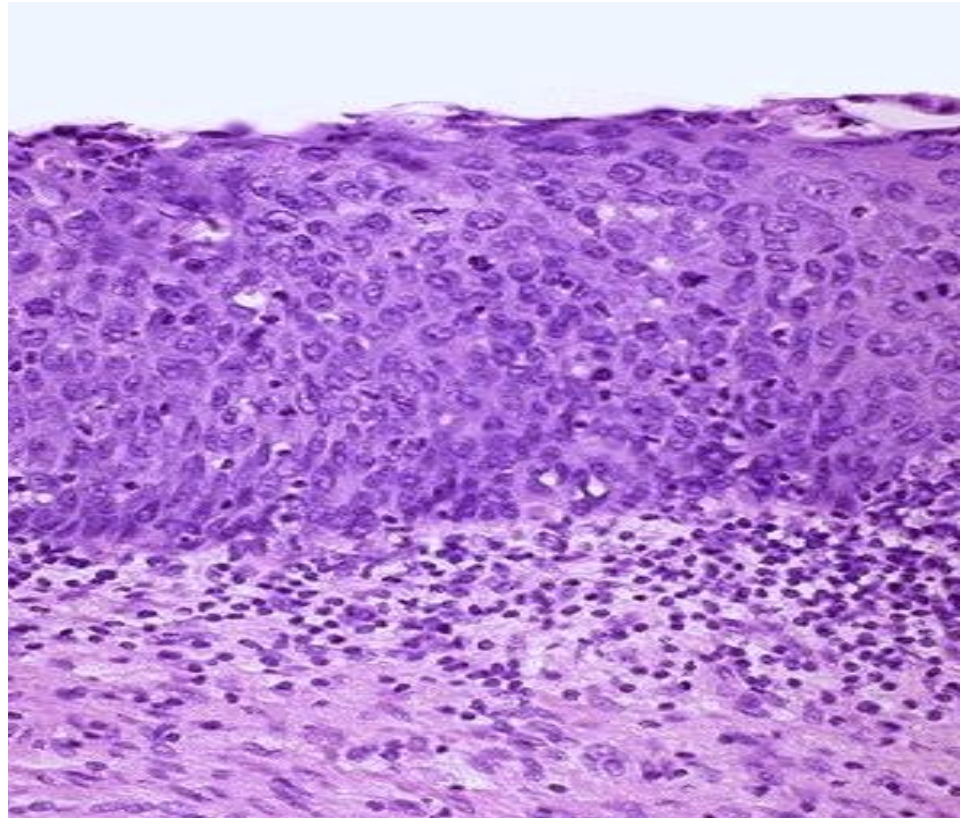
POSITIVITA' DEI
CHERATINOCITI MATURI PER
MARKER DI
PROLIFERAZIONE
CELLULARE (Ki67)

HSIL

CIN II



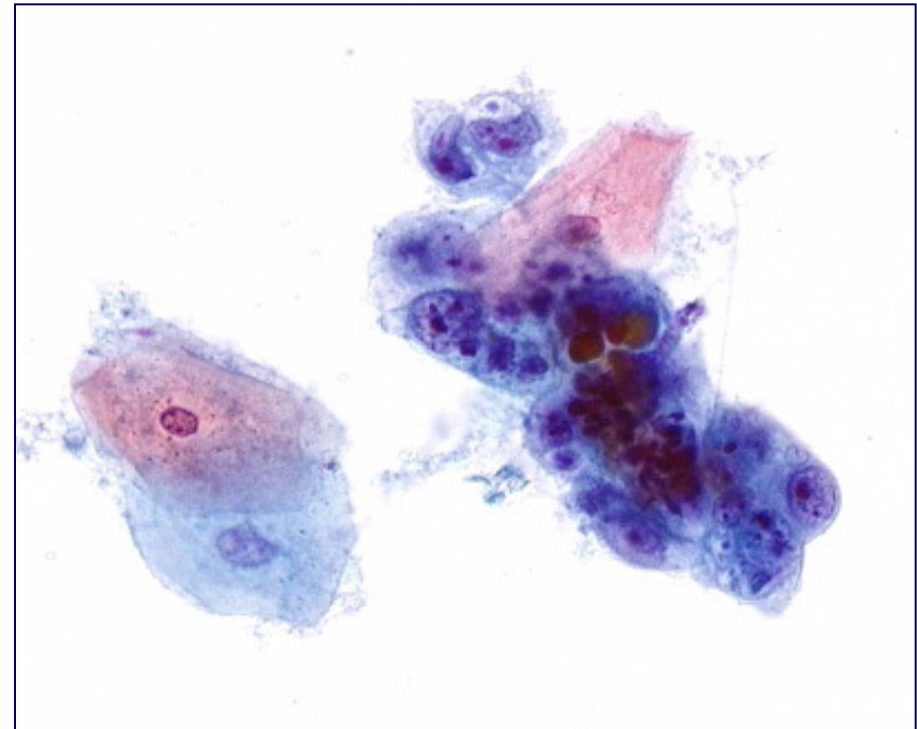
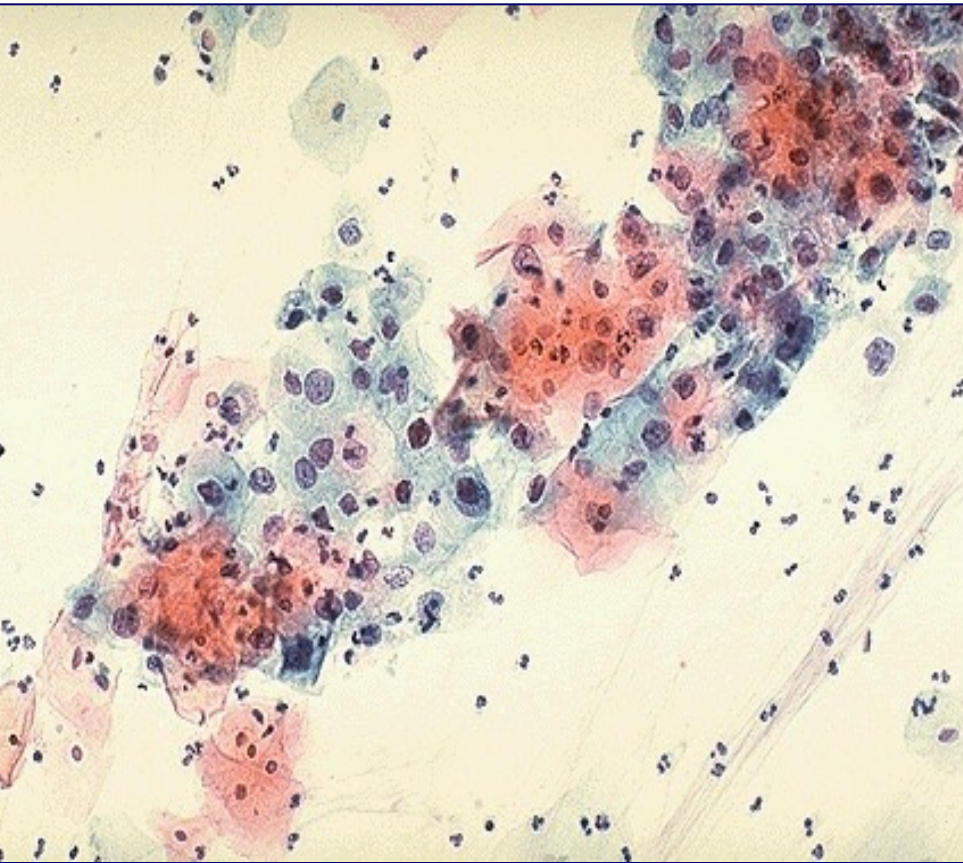
CIN III



HSIL

CIN II

CIN III



Classificazione citologica di Bethesda

TABELLA 16.2 Revised *bethesda* system 2001.

Adeguatezza del campione

- Soddisfacente per una valutazione
- Non soddisfacente per una valutazione (specificare il motivo, per es. cellularità scarsa)

Interpretazione dei risultati

- Negativo per lesioni intraepiteliali o per malignità
- Presenza di cellule epiteliali anormali

Cellule squamose

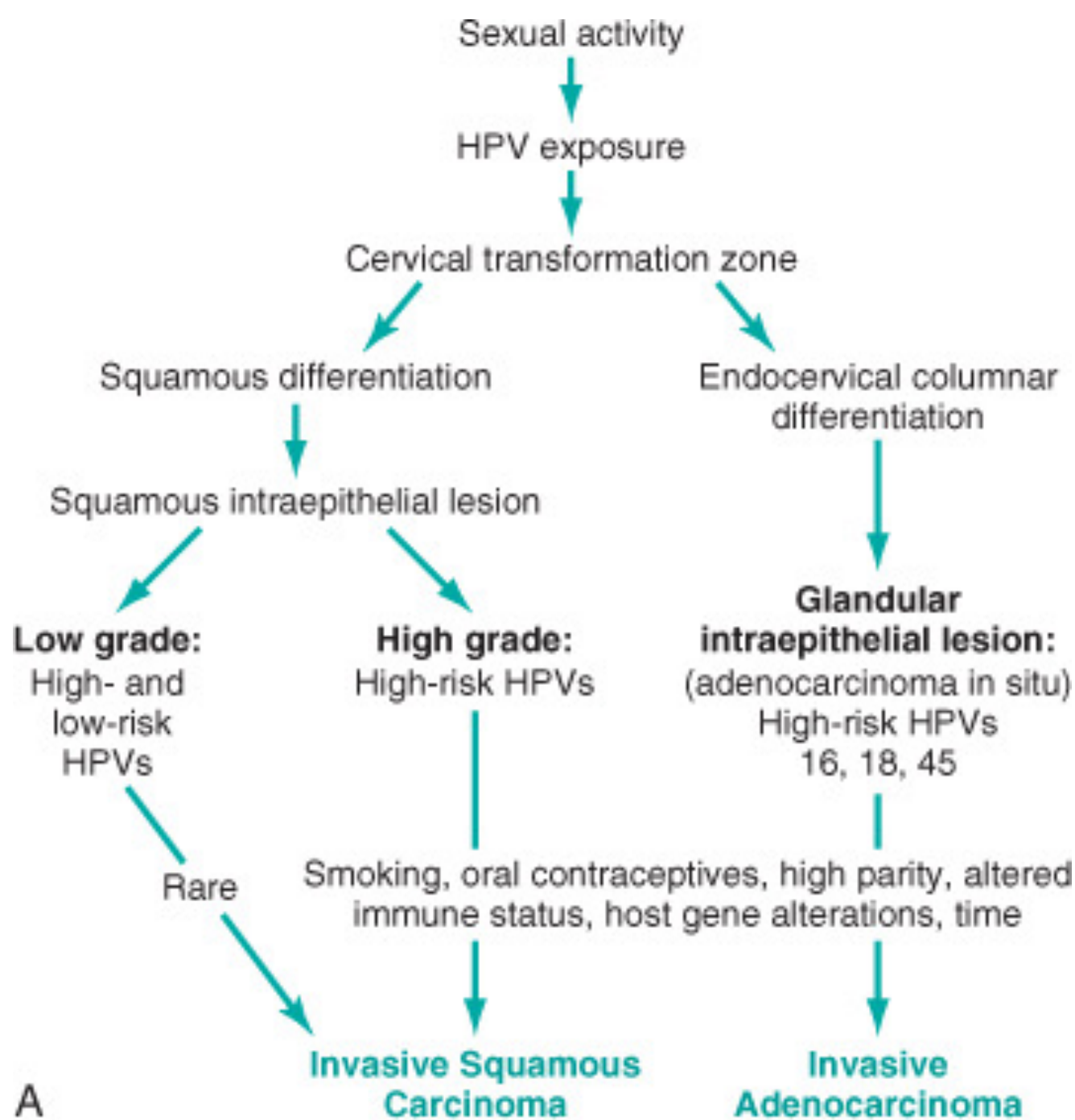
- Cellule squamose atipiche (ASC)
- Cellule squamose di significato indeterminato (ASCUS)
- Cellule squamose atipiche, non si può escludere una lesione epiteliale ad alto grado (ASC H)
- Lesioni intraepiteliali di basso grado: comprende condilomi piani e CIN I
- Lesioni intraepiteliali di alto grado: comprende CIN II e CIN III (o carcinoma *in situ*)
- Carcinoma a cellule squamose

Cellule ghiandolari

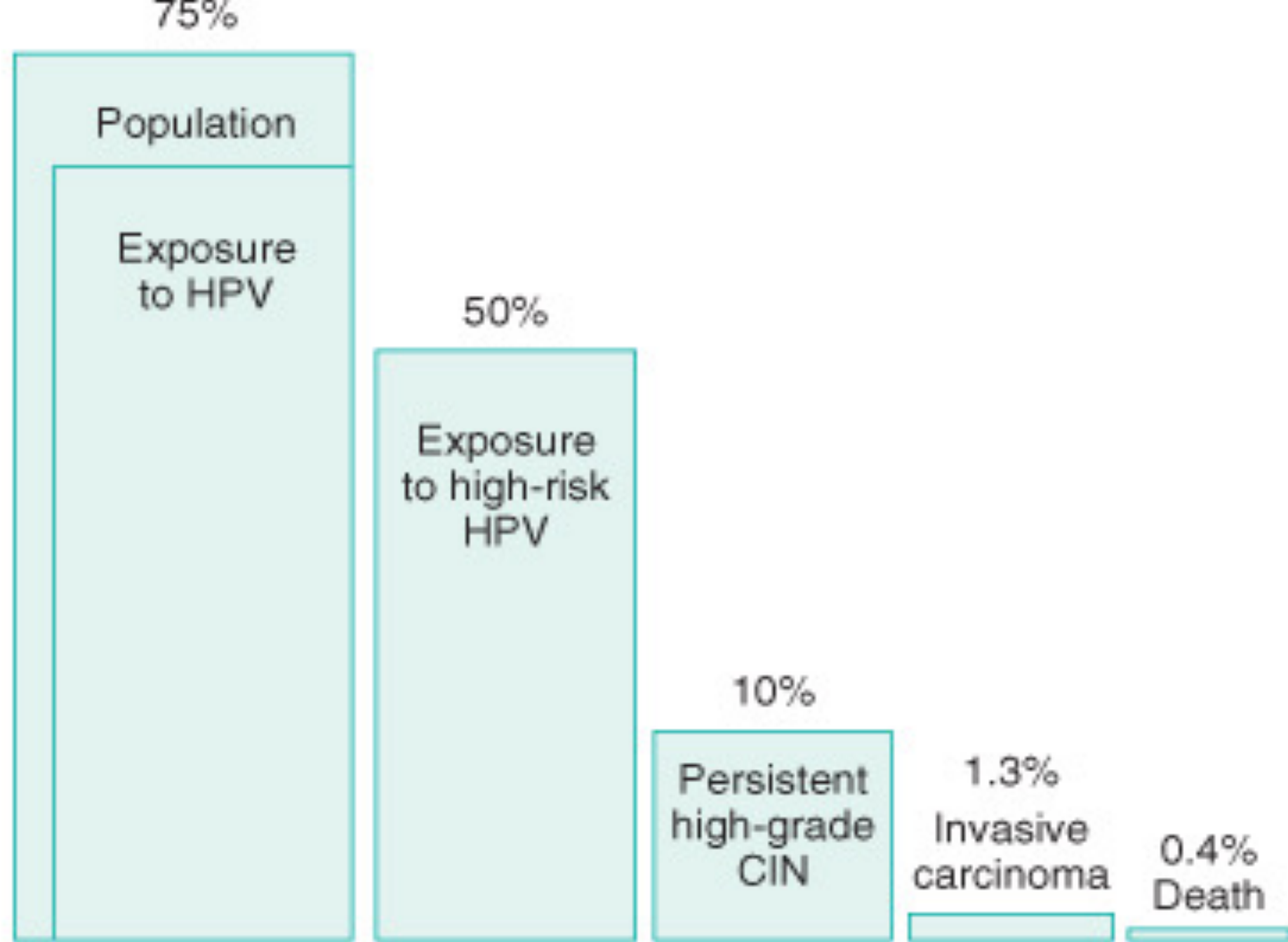
- Cellule ghiandolari atipiche
 - endocervicali
 - endometriali
 - ghiandolari
- Cellule ghiandolari atipiche orientative per neoplasia
 - adenocarcinoma endocervicale *in situ* (AIS)
 - adenocarcinoma
 - altro

CIN e Carcinoma infiltrante

- Picco di incidenza
 - CIN: 30 anni
 - Carcinoma infiltrante: 45 anni
- Fattori di rischio:
 - inizio precoce attività sessuale;
 - molteplicità partner maschili;
 - partner con molte partner femminili;
 - infezione da HPV

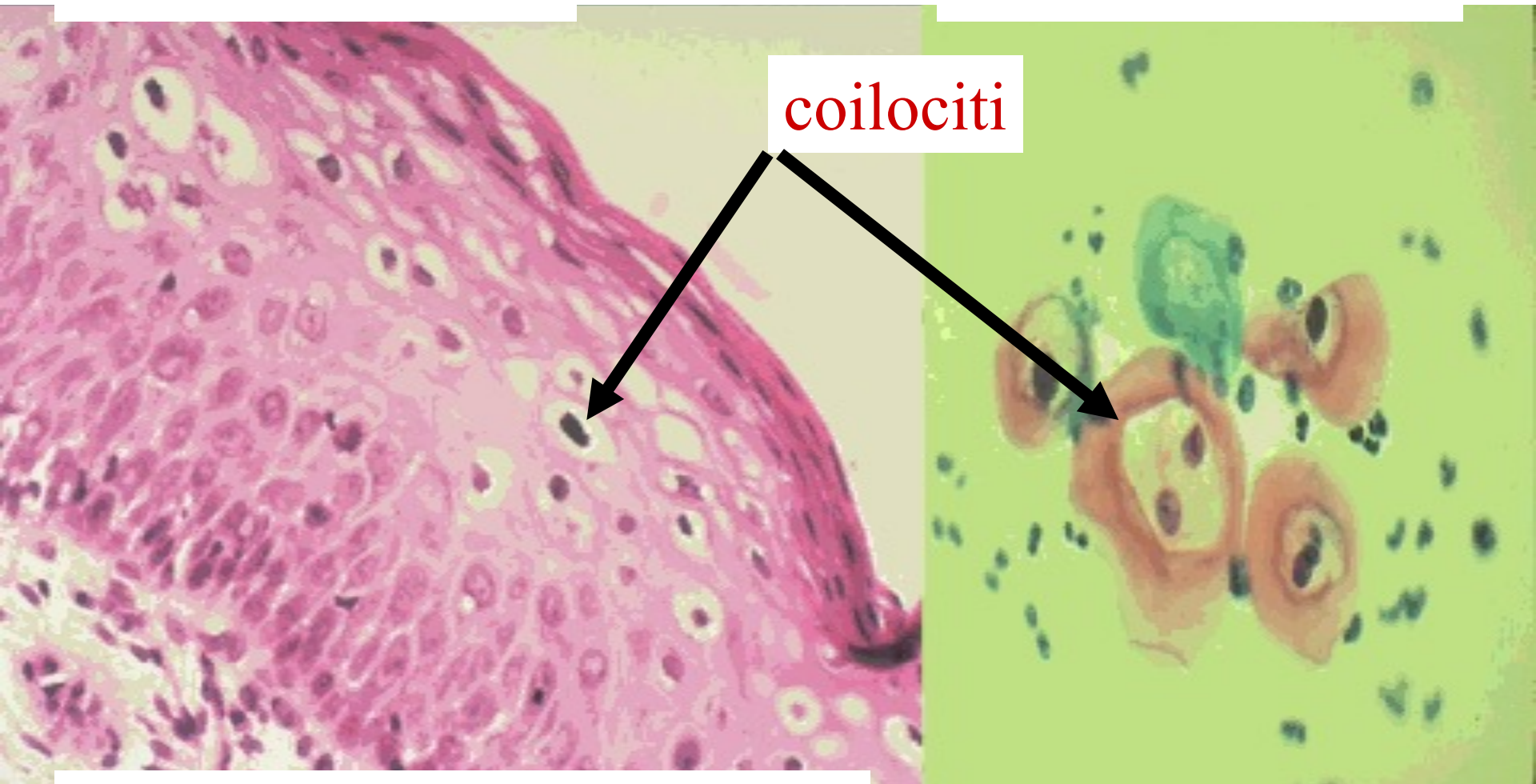


B



CIN I

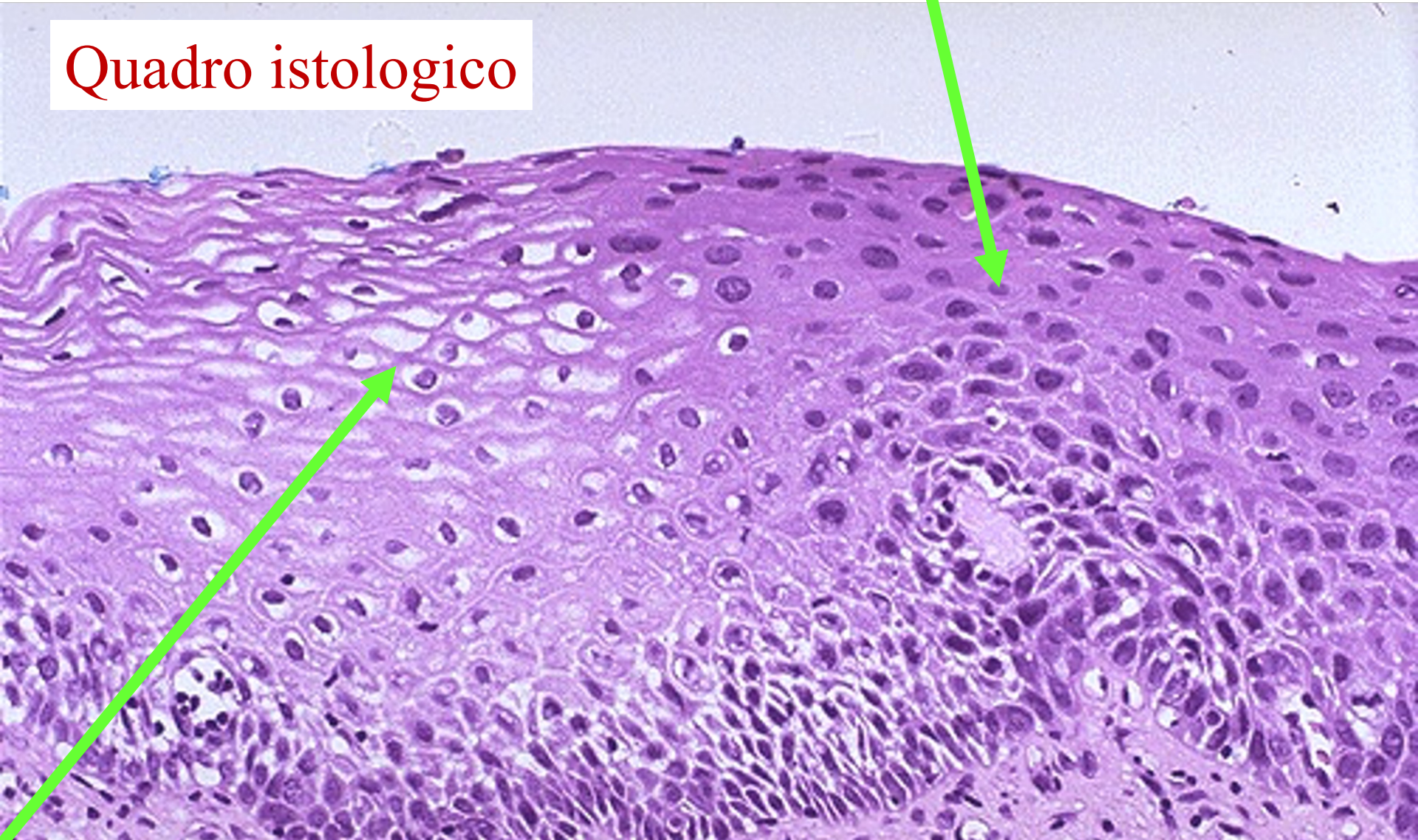
LSIL



CIN II

Quadro istologico

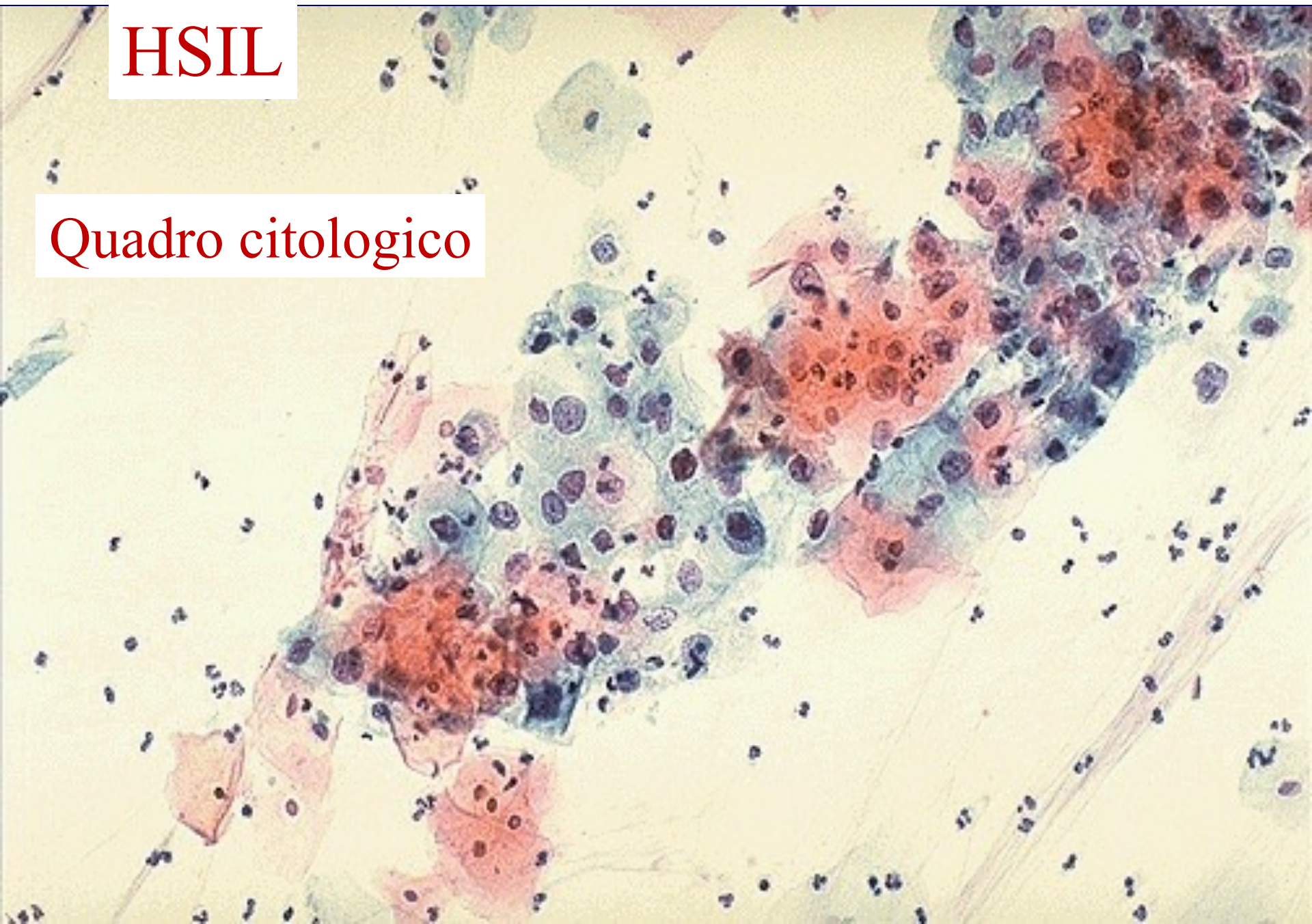
Epitelio displastico



Epitelio che matura

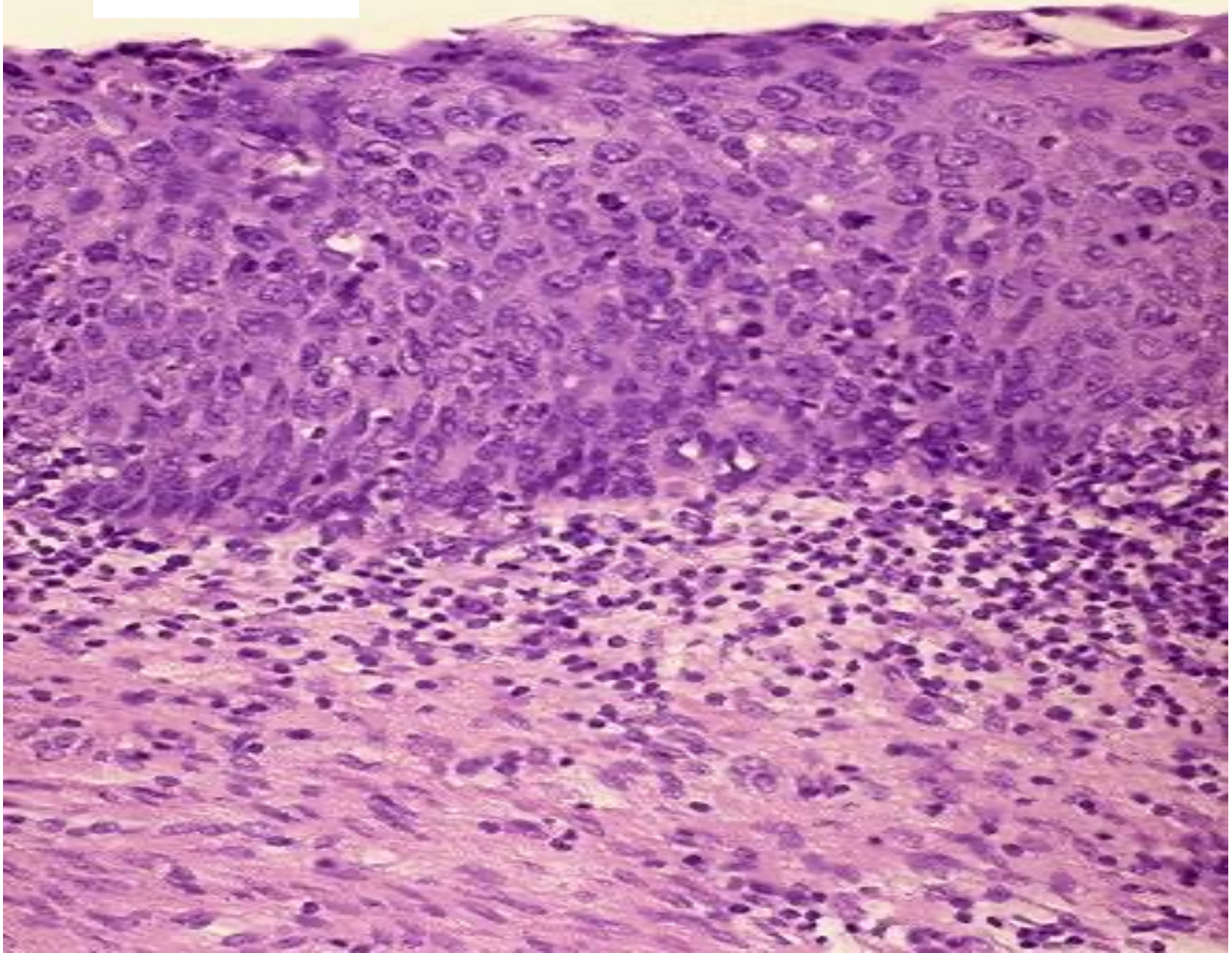
HSIL

Quadro citologico



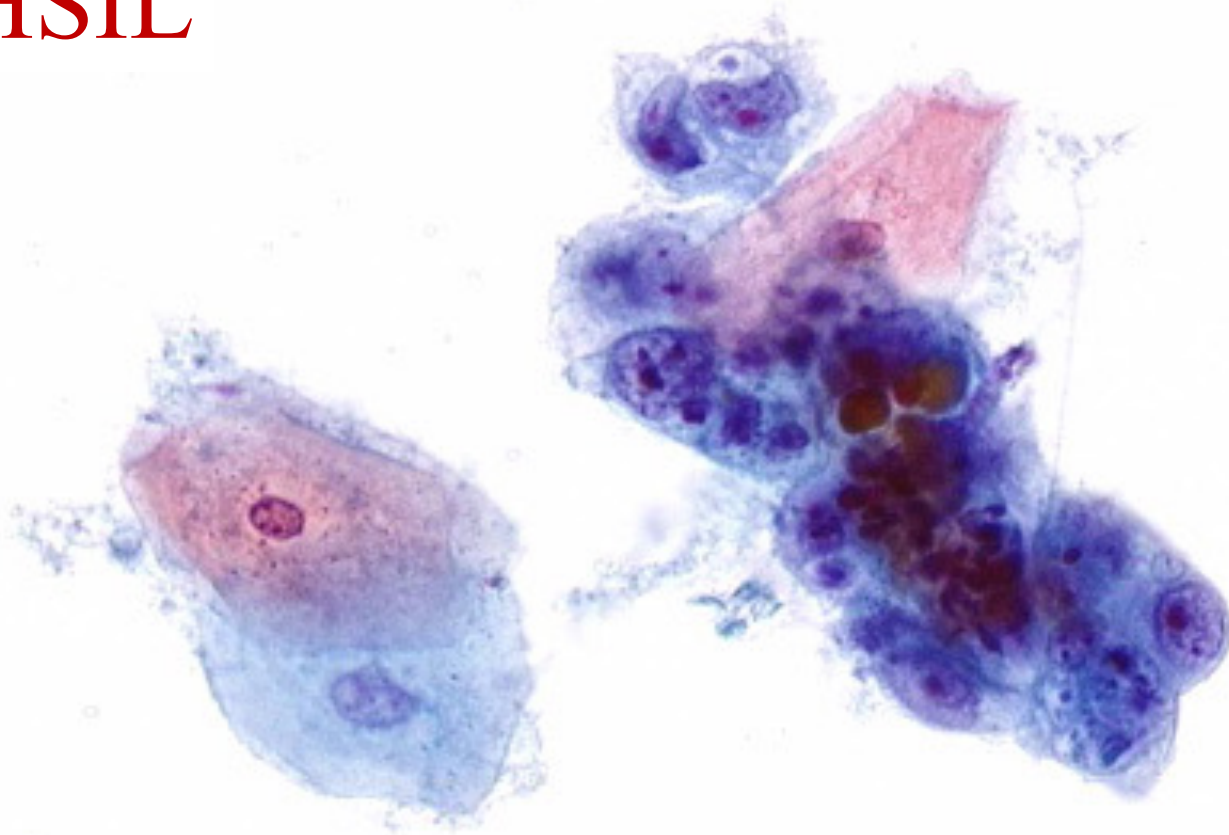
CIN III

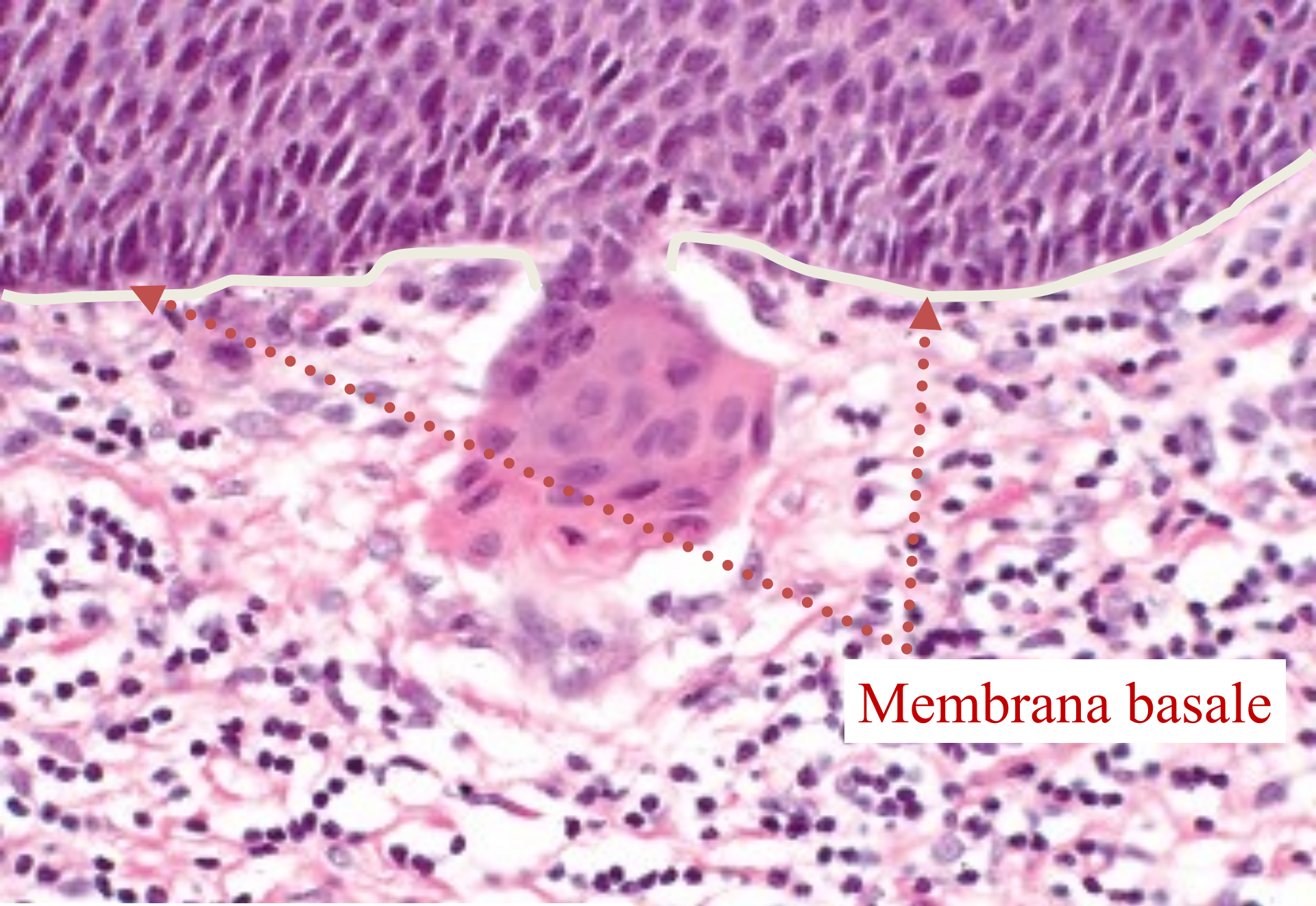
Quadro istologico



Quadro citologico

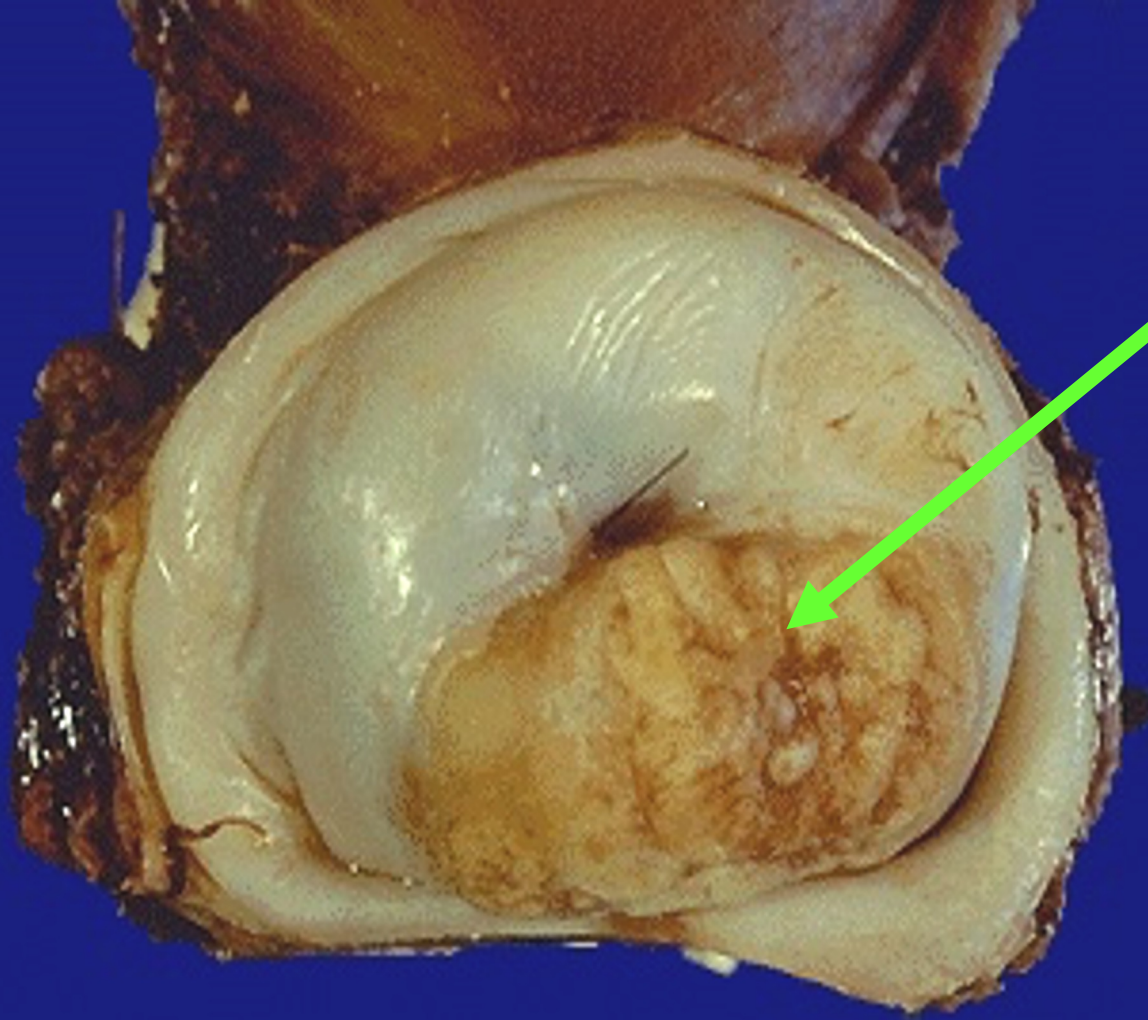
HSIL





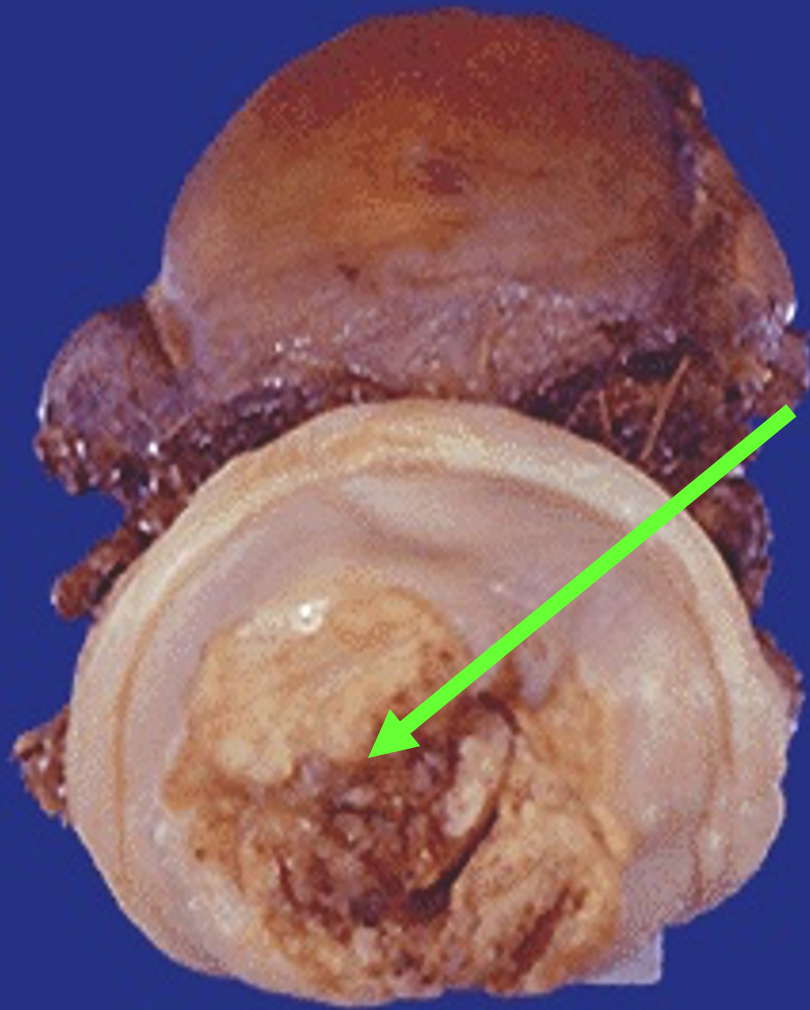
Membrana basale

Carcinoma microinvasivo



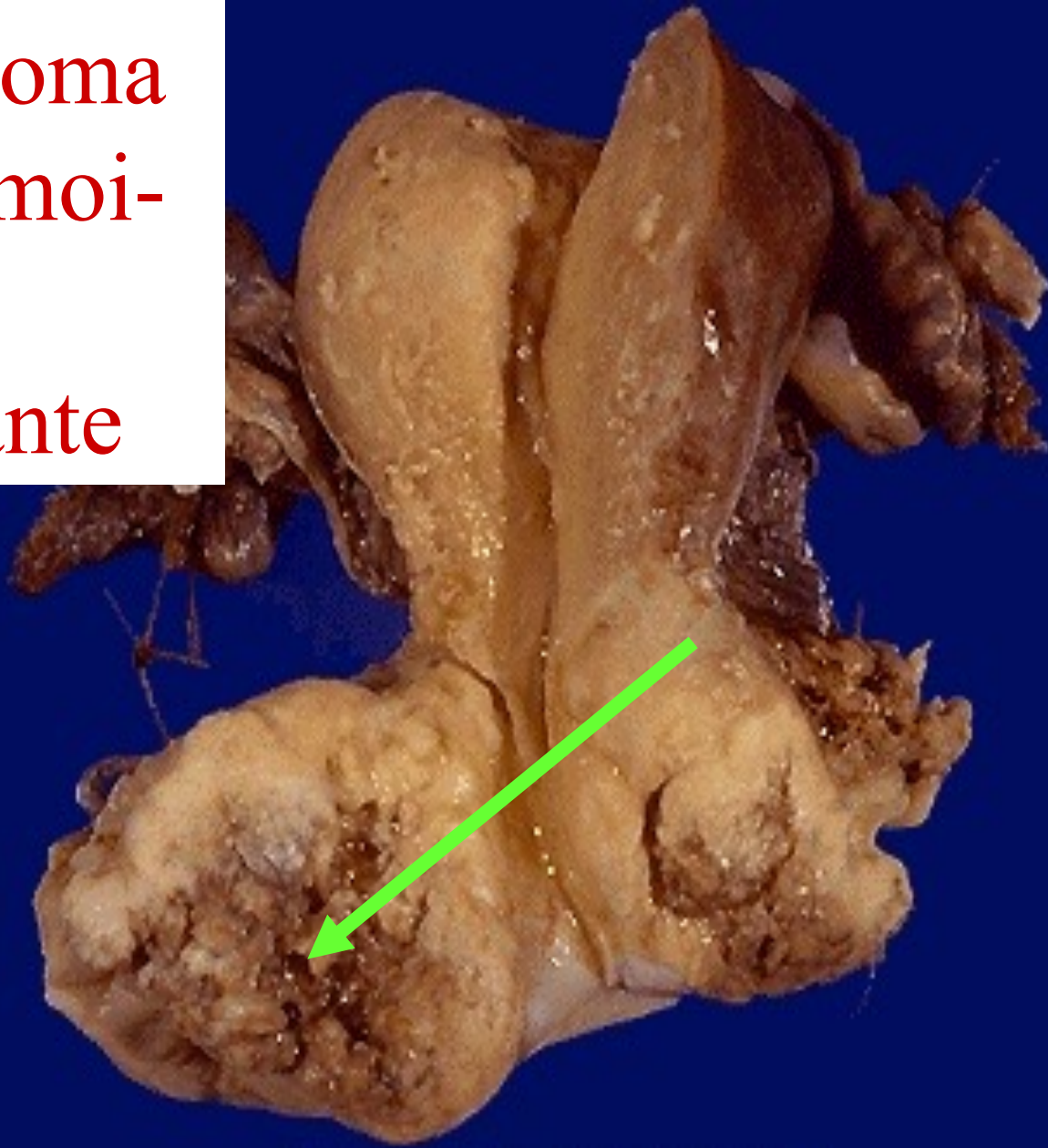
Carcinoma epidermoidale infiltrante



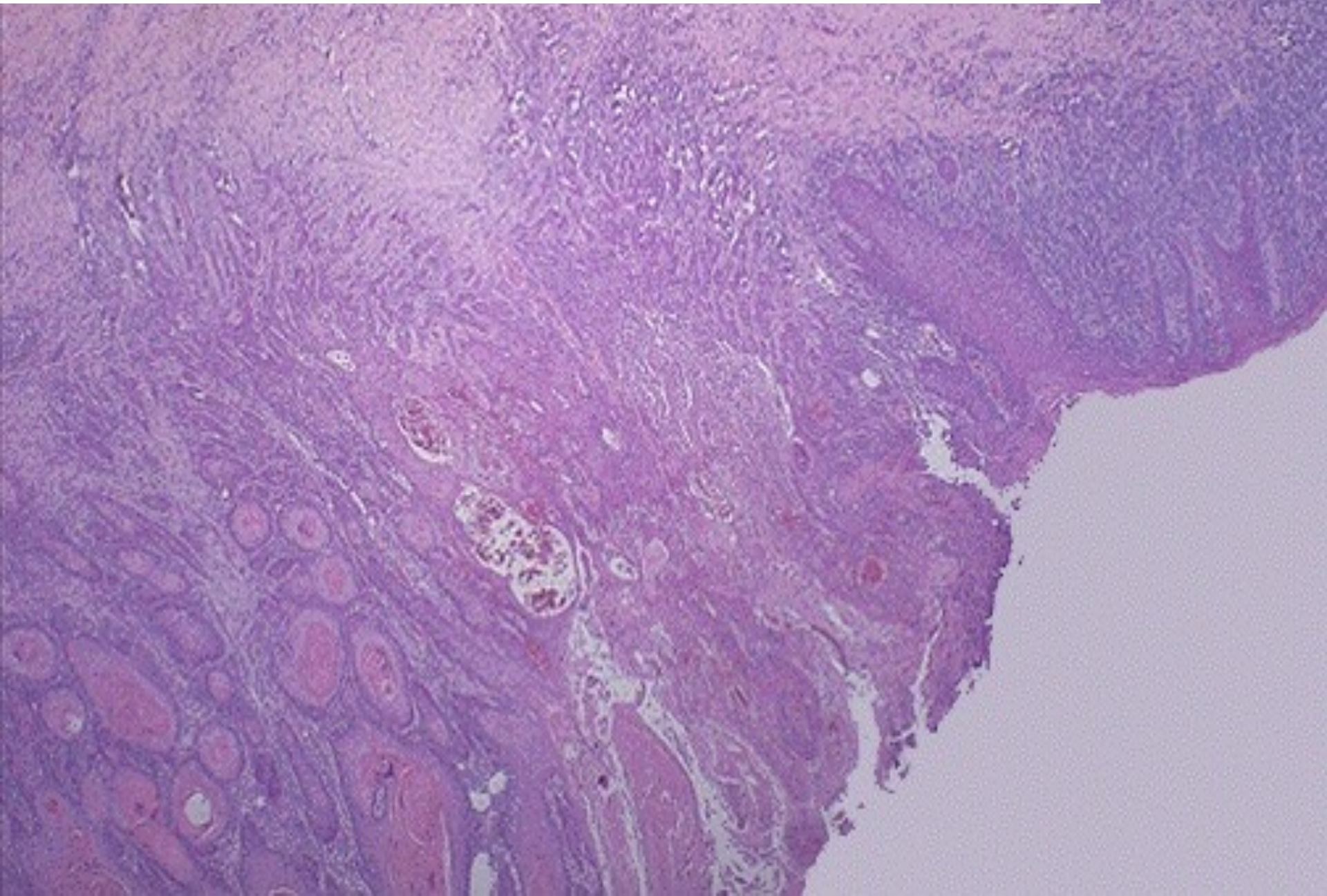


Carcinoma epidermoidale infiltrante

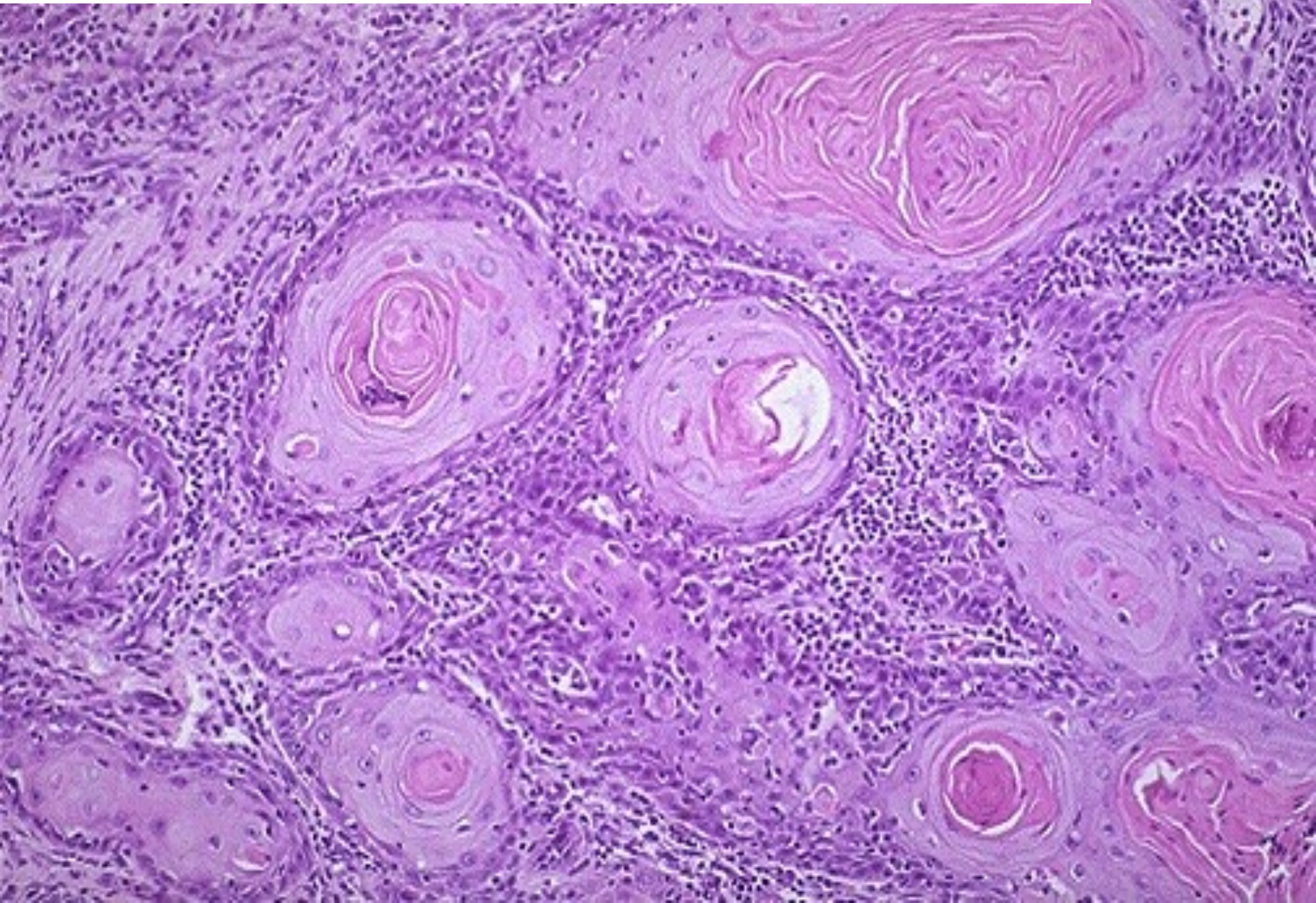
Carcinoma
epidermoide
infiltrante



Carcinoma epidermoidale infiltrante



Carcinoma epidermoidale infiltrante



Carcinoma della cervice uterina

Stadiazione

Stadio 0: carcinoma in situ

Stadio I: tumore confinato alla cervice

Stadio II: tumore esteso oltre la cervice ma non alla parete pelvica

Stadio III: tumore infiltrante la parete pelvica o il terzo inferiore della vagina o associato ad idronefrosi o a rene non funzionante

Stadio IV: tumore esteso oltre la pelvi o coinvolgimento mucosa rettale o vescicale (biopsia)

Carcinoma della cervice uterina

Stadiazione FIGO

TABELLA 16.3 Stadiazione clinicochirurgica del carcinoma della cervice uterina secondo la FIGO (1994).

Stadio 0	Carcinoma intraepiteliale
Stadio I	Carcinoma confinato alla cervice uterina
IA	Carcinoma invasivo identificato microscopicamente
IA 1	Invasione profonda dello stroma non superiore a 3 mm ed estensione orizzontale non più ampia di 7mm
IA 2	Invasione profonda dello stroma compresa fra 3 e 5 mm ed estensione orizzontale non più ampia di 7mm
IB	Lesioni cliniche confinate al collo o lesioni precliniche di dimensioni superiori a quelle dello stadio IA 2
IB 1	Lesioni cliniche di dimensioni inferiori a 4 cm
IB 2	Lesioni cliniche di dimensioni superiori a 4 cm
Stadio II	Carcinoma esteso oltre la cervice, ma non nel pavimento pelvico
IIA	Non coinvolgimento del parametrio
IIB	Coinvolgimento del parametrio
Stadio III	Carcinoma esteso al pavimento pelvico o al terzo inferiore della vagina
IIIA	Non estensione nel pavimento pelvico, ma nel terzo inferiore della vagina
IIIB	Estensione al pavimento pelvico o perdita della funzionalità renale
Stadio IV	Estensione oltre la pelvi o coinvolgimento clinico della mucosa della vescica o del retto
IVA	Metastasi negli organi adiacenti
IVB	Metastasi a distanza.

Altri carcinomi della cervice

L' adenocarcinoma prende origine dalla porzione intracervicale dell' epitelio, è molto meno frequente, può passare per una forma in situ, ed ha comportamento analogo al carcinoma epidermoide.

- Il carcinoma adenosquamoso ha prognosi peggiore del carcinoma squamoso.
- L' adenocarcinoma a cellule chiare non dipende dall' HPV ma dall' esposizione – durante la vita fetale – al dietilstilbesterololo (un farmaco estrogeno-simile)