

**ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ – ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ –
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΤΡΑΧΗΛΟΥ
ΜΗΤΡΑΣ**

Ι. Γ. Παναγιωτίδης

Αν. Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α.

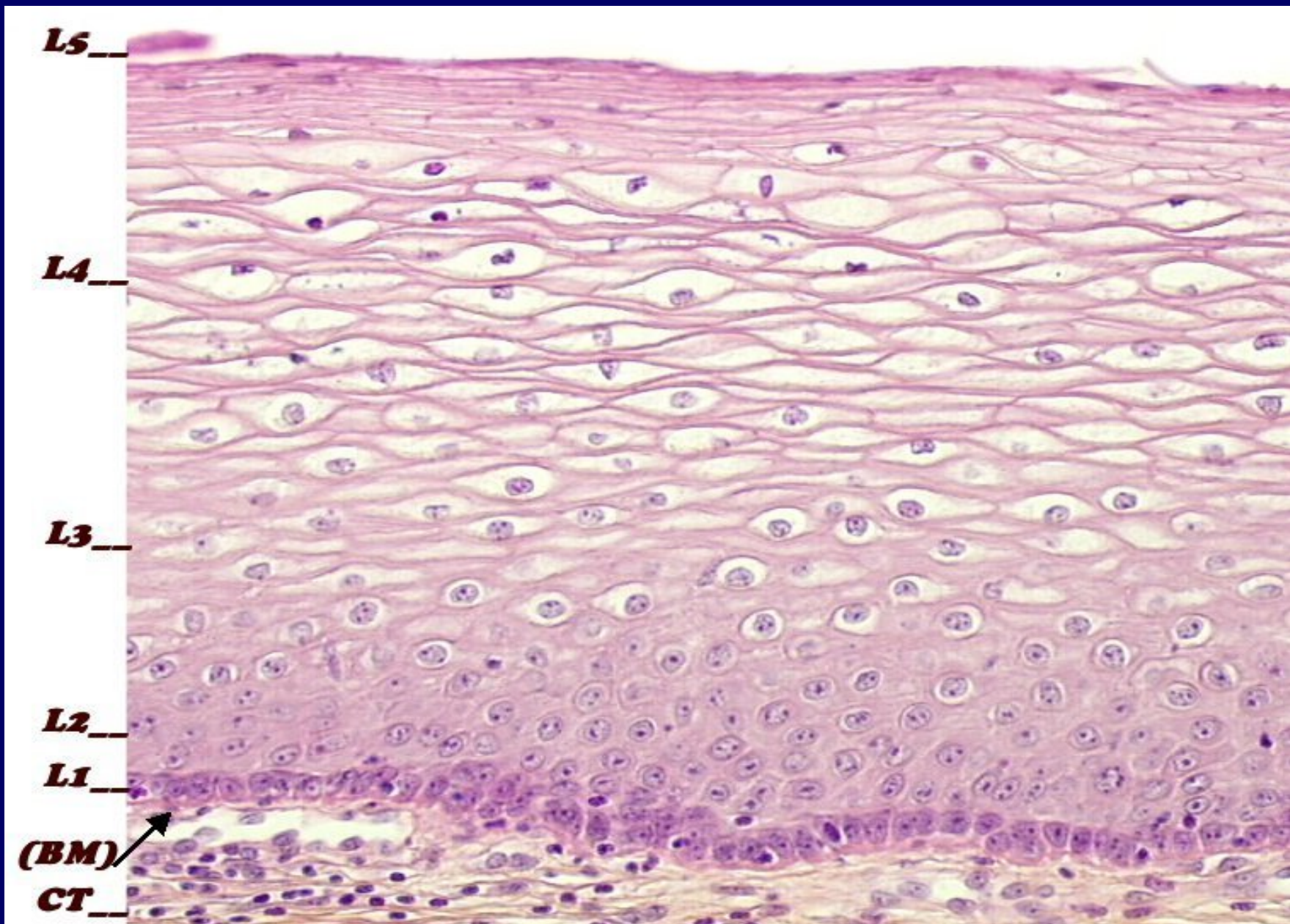
**Διευθυντής Β΄ Εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής
Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α. (Π.Γ.Ν. «Αττικόν»)**

ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ

- 6^η εβδομάδα: παραμεσονεφρικοί (Müller) πόροι άμφω
- σύμφυση ουραίου τμήματος: γεννητικός ή μητροκολεϊκός σωλήνας (μήτρα και άνω τριτημόριο κόλπου)

ΕΞΩΤΡΑΧΗΛΟΣ

- πολύστιβο πλακώδες, μη κερατινοποιούμενο επιθήλιο
- οιστρογονοεξαρτωμένη ωρίμανση (αμέσως μετά τον τοκετό, ενεργός φάση ζωής, ενδογενής [λ.χ. νεοπλάσματα ωοθήκης ή επινεφριδίων] ή εξωγενής [φαρμακευτικά σκευάσματα] οιστρογονισμός)
- *βασική* στιβάδα (1-2 στρώματα): πυρηνοκινησίες (ελάχιστες, τυπικές)
- *μέση ή σπογγώδης* στιβάδα (κατώτερο τμήμα [*παραβασική*], ανώτερο τμήμα [*ενδιάμεση*]: έναρξη συσσωρεύσεως γλυκογόνου)
- *επιπολής* στιβάδα (διαυγές κυτταρόπλασμα [*δ/δ*: κοιλοκύτταρα HPV])

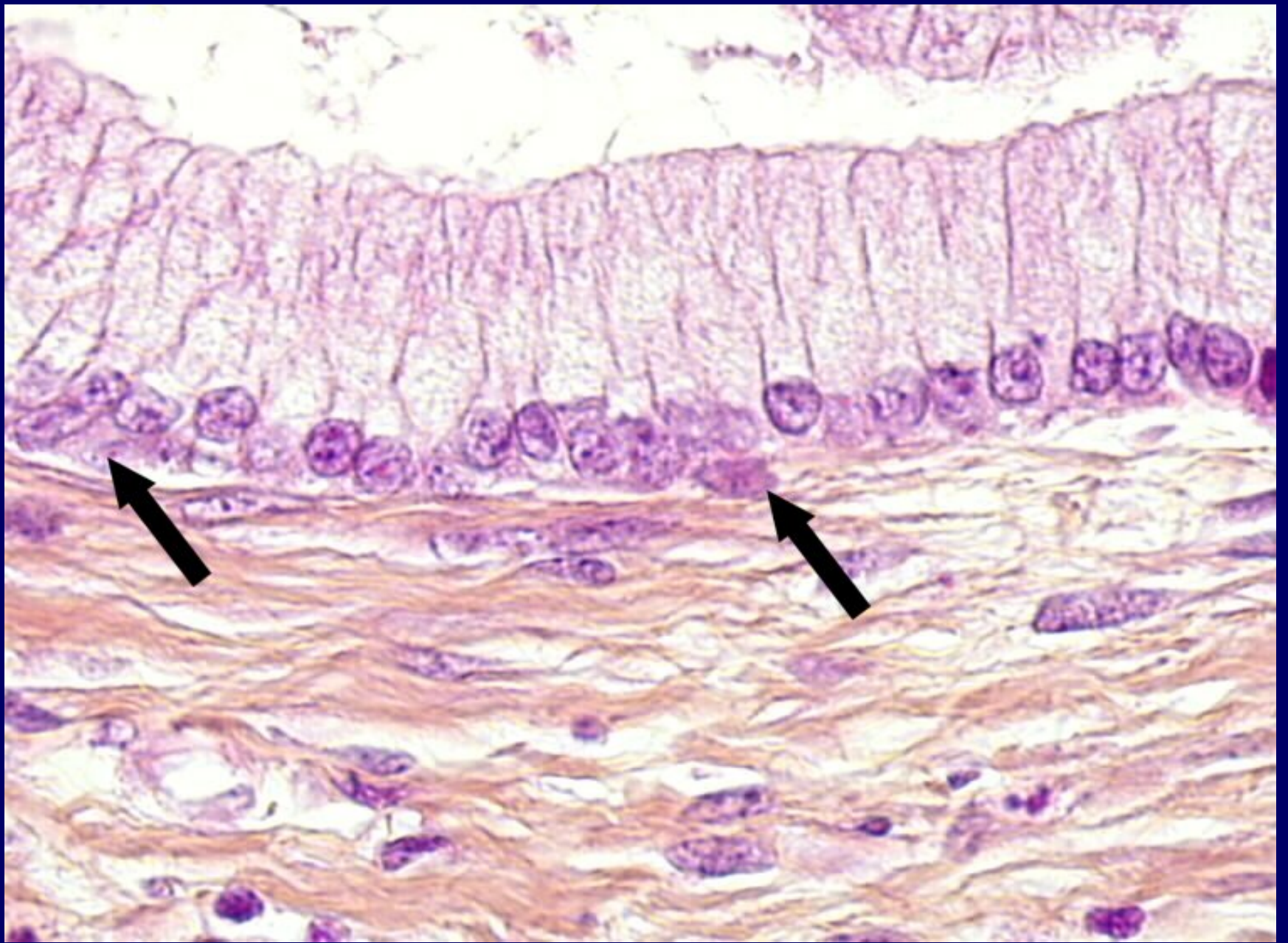


ΕΞΩΤΡΑΧΗΛΟΣ

- μεταβολή επιθηλίου κατά τον καταμήνιο κύκλο: σχετική ελάττωση πάχους επιπολής στιβάδος κατά την β' φάση (προγεστερόνη)
- μετεμμηνοπαυσιακή ατροφία: απουσία ωριμάνσεως (δ/δ : CIN)
- ενδοκρινή, μελανοκύτταρα (βασική στιβάδα), κύτταρα Langerhans

ΕΝΔΟΤΡΑΧΗΛΟΣ

- μονόστιβο κυλινδρικό βλεννοπαραγωγό επιθήλιο
- κροσσωτά κύτταρα
- εφεδρικά κύτταρα (αναγέννηση επιθηλίου;)
- ενδοκρινή κύτταρα
- επένδυση επιφανείας και σχισμών («αδένια»): συνήθως < 5 mm, αλλά δυνατόν και μέχρι 1 cm (δ/δ: αδενοκαρκίνωμα «ήσσοнос αποκλίσεως»)



ΕΝΔΟΤΡΑΧΗΛΟΣ

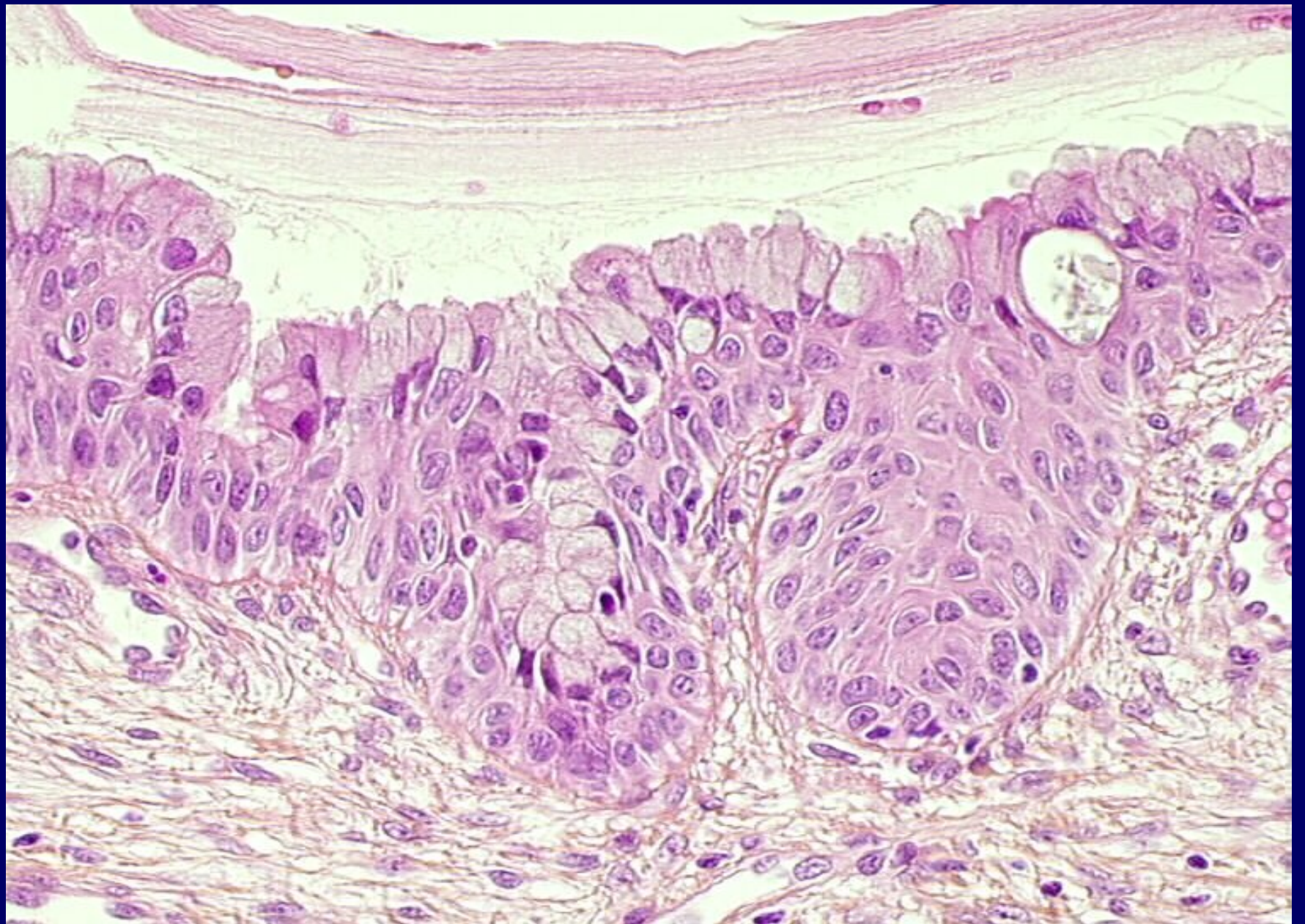
- αβληχρές μορφολογικές / εμφανείς βιοχημικές μεταβολές κατά τον καταμήνιο κύκλο: υδαρής βλέννα στην α΄ φάση, ιξώδης στην β΄ φάση (προγεστερόνη)
- υπερπλασία επιθηλίου (λ.χ. κύηση): σχηματισμός δαιδαλωδών σχισμών (tunnel clusters, αυλοί Fluhmann)

ΖΩΝΗ ΜΕΤΑΠΤΩΣΕΩΣ

- τοκετός: στον εξωτράχηλο σε 2/3 των νεογνών
- υποχώρηση στον ενδοτράχηλο (μέχρι την εμμηναρχή)
- εκ νέου προβολή στον εξωτράχηλο («εκτρόπιο», μηχανικώς: εξοίδηση χειλέων τραχήλου) → ζώνη μεταπτώσεως (transformation zone, functional squamocolumnar junction)
- προβολή στον εξωτράχηλο: κύηση, λήψη προγεστερόνης

ΖΩΝΗ ΜΕΤΑΠΤΩΣΕΩΣ

- α) επέκταση «δίκην τάπητος» πλακωδών κυττάρων υπό τα κυλινδρικά
- β) πολλαπλασιασμός εφεδρικών κυττάρων και διαφοροποίηση αυτών σε πλακώδη → πλακώδης μετάπλαση / προσωπλασία
- πολυεστιακή → συνένωση εστιών
- άωρο πλακώδες επιθήλιο (δ/δ : CIN II ή III) → ωρίμανση (γλυκογόνο)



ΣΤΡΩΜΑ ΤΡΑΧΗΛΟΥ

- συνδετικός ιστός με ελαστικές ίνες
- βαθμιαία μετάπτωση σε ενδομητρικού τύπου στρώμα (ισθμός)
- λεμφοκύτταρα, ολιγάριθμα λεμφοζίδια, πλασματοκύτταρα (MALT, IgA)
- υπολείμματα μεσонеφρικού πόρου Wolff (δ/δ : αδενοκαρκίνωμα)

ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

- επιθήλιο: προβολή κυλινδρικού επιθηλίου («εκτρόπιο»), άωρη πλακώδης μετάπλαση (δ/δ: CIN)
- στρώμα: κολλαγονόλυση, ↑ βλεννοπολυσακχαριτών, οίδημα, φθαρτοειδής μετατροπή

ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

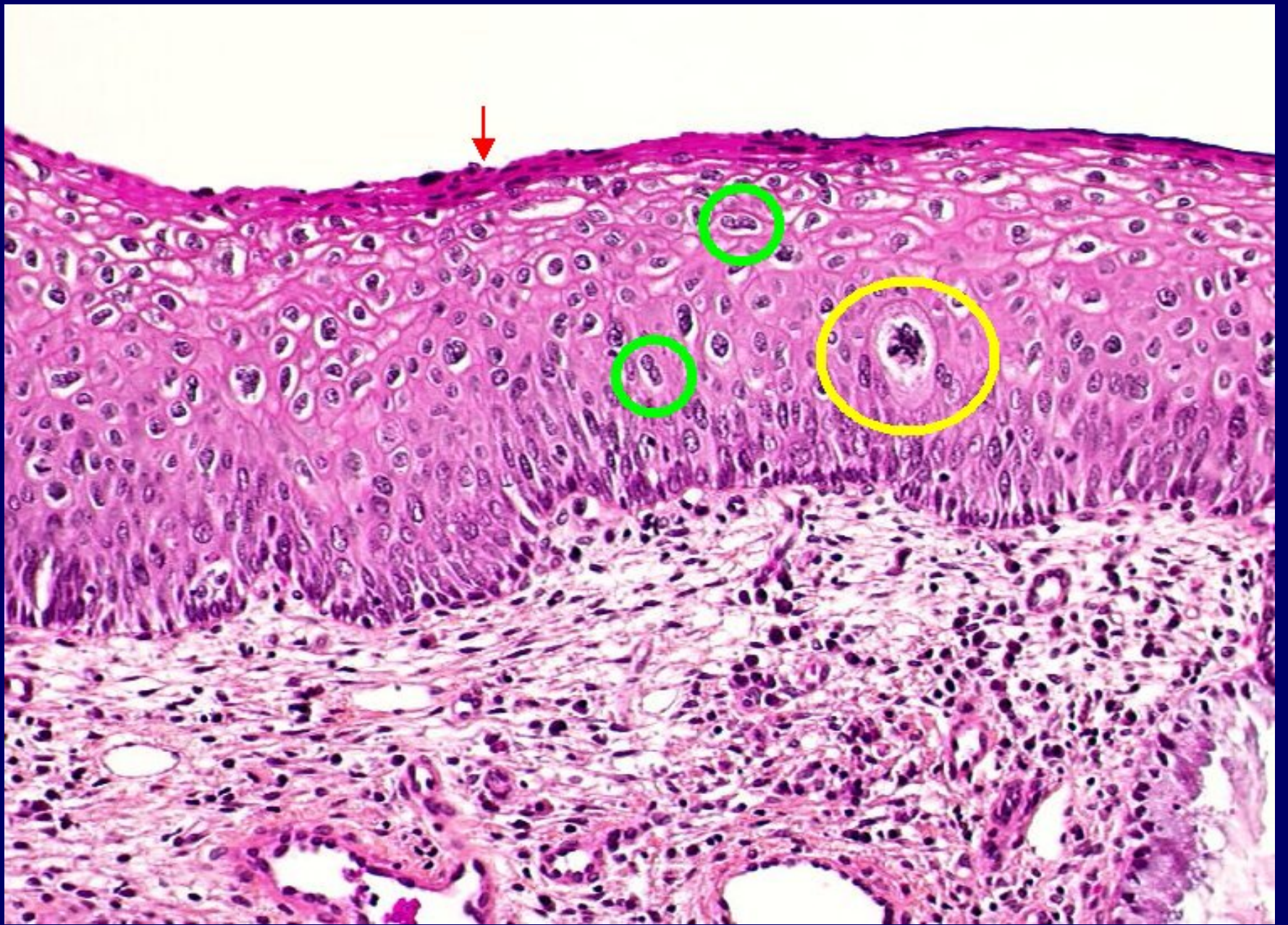
- επικουρία / έλεγχος διαγνωστικών και θεραπευτικών διαδικασιών
- ανοσοϊστοχημική διερεύνηση
- αξιολόγηση νέων δεικτών
- αξιολόγηση αδενικής ατυπίας
- θέσπιση νέων διαγνωστικών κριτηρίων
- αντιμετώπιση ιδιαίτερων ομάδων ασθενών

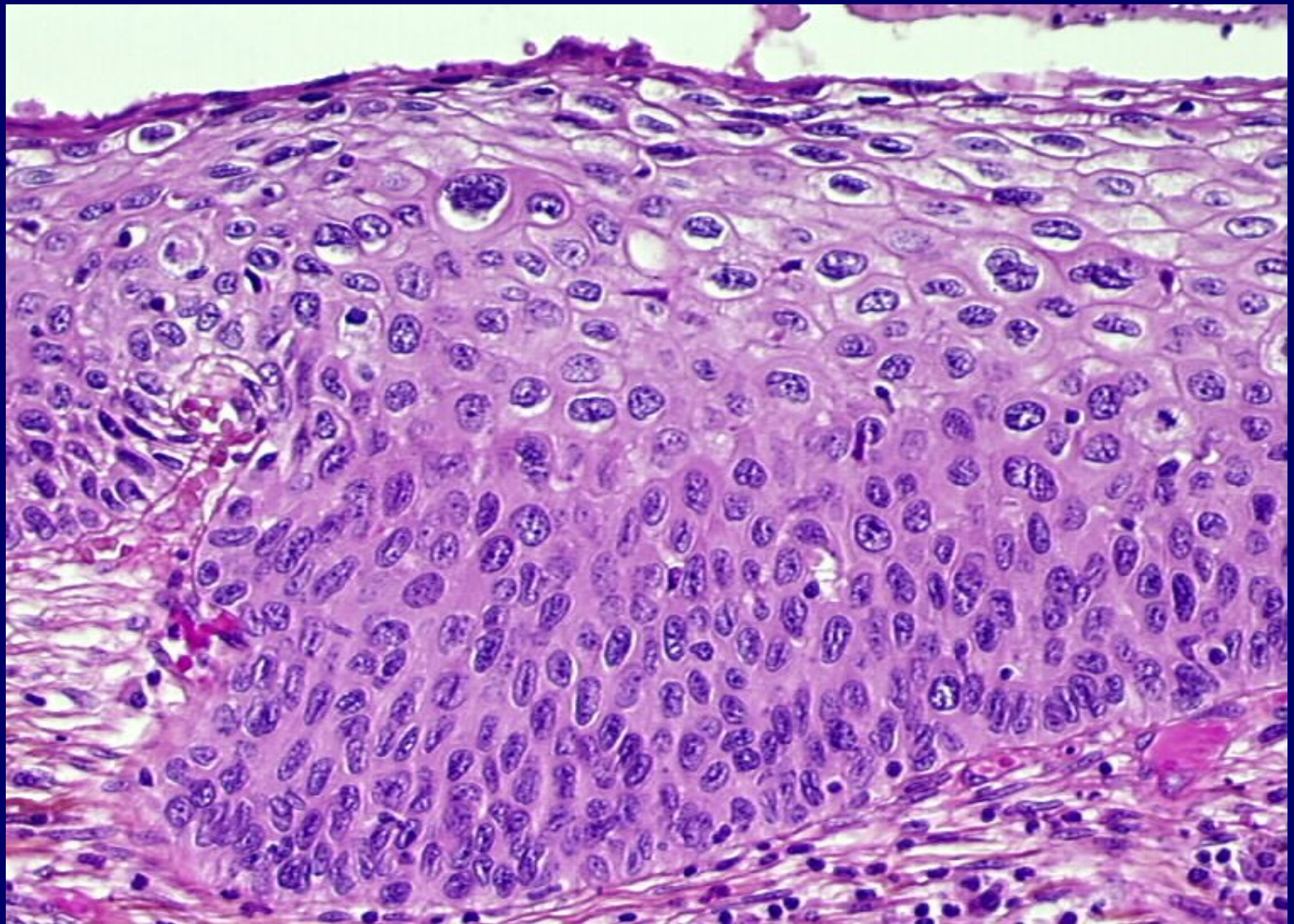
ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

- Ειδικότητα της μετά κολποσκόπηση βιοψίας: 98%
- Ευαισθησία της μετά κολποσκόπηση βιοψίας: 84%
- «Η θετική προγνωστική αξία της δοκιμασίας αρχικού ελέγχου (first level screening) είναι αντιστρόφως ανάλογη του ποσοστού ψευδώς θετικών ιστολογικών εκθέσεων»
“New Technologies for Cervical Cancer Trial”,
Dalla Palma P et al, *Am J Clin Pathol* 2008; 129: 75

ΕΝΔΟΕΠΙΘΗΛΙΑΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΠΛΑΚΩΔΟΥΣ ΕΠΙΘΗΛΙΟΥ

- Williams (1886): πρώτη αναφορά
- Cullen (1900): πρώτη ιστολογική περιγραφή
- Schottländer & Kermauner (1912), Broders (1930): *in situ* καρκίνωμα
- Papanicolaou & Traut (1943): φάσμα εξελίξεως
- Reagan (1956): *δυσπλασία*
- TeLinde (1957), Koss (1963): εξέλιξη σε διηθητικό καρκίνωμα
- Richart (1973): *ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία τραχήλου (CIN1,2,3)*
- Luff (1992): σύστημα Bethesda (*LSIL, HSIL*)





ΕΝΔΟΕΠΙΘΗΛΙΑΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΑΔΕΝΙΚΟΥ ΕΠΙΘΗΛΙΟΥ

- Friedell & McKay (1953): πρώτη αναφορά *in situ* αδενοκαρκινώματος
- Gloor & Hurlimann (1986): ενδοεπιθηλιακή αδενική νεοπλασία (CGIN1,2,3)
- Σήμερα: ατυπία ενδοτραχηλικού αδενικού επιθηλίου (ECGA)

ΑΚΑΝΘΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ (ΜΑΛΠΙΓΙΑΚΟ, ΑΠΟ ΠΛΑΚΩΔΗ ΚΥΤΤΑΡΑ) ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ

- $\approx 80\%$ των καρκινωμάτων
- διαβάθμιση (grading): όπως σπουδήποτε αλλού (τριβάθμιο σύστημα)
- ατρακτοκυτταρικό (δ/δ από σάρκωμα: panCK, EMA)
- ακροχορδονώδες (! βιοψία)
- κονδυλωματώδες (τυπικό, αλλά με κοιλοκύτταρα)
- θηλώδες ή μεταβατικού τύπου (! βιοψία, δ/δ από ουροθηλιακό ca)
- λεμφοεπιθηλιακό (Άπω Ανατολή, EBV)

ΜΙΚΡΟΔΙΗΘΗΤΙΚΟ ΑΚΑΝΘΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ

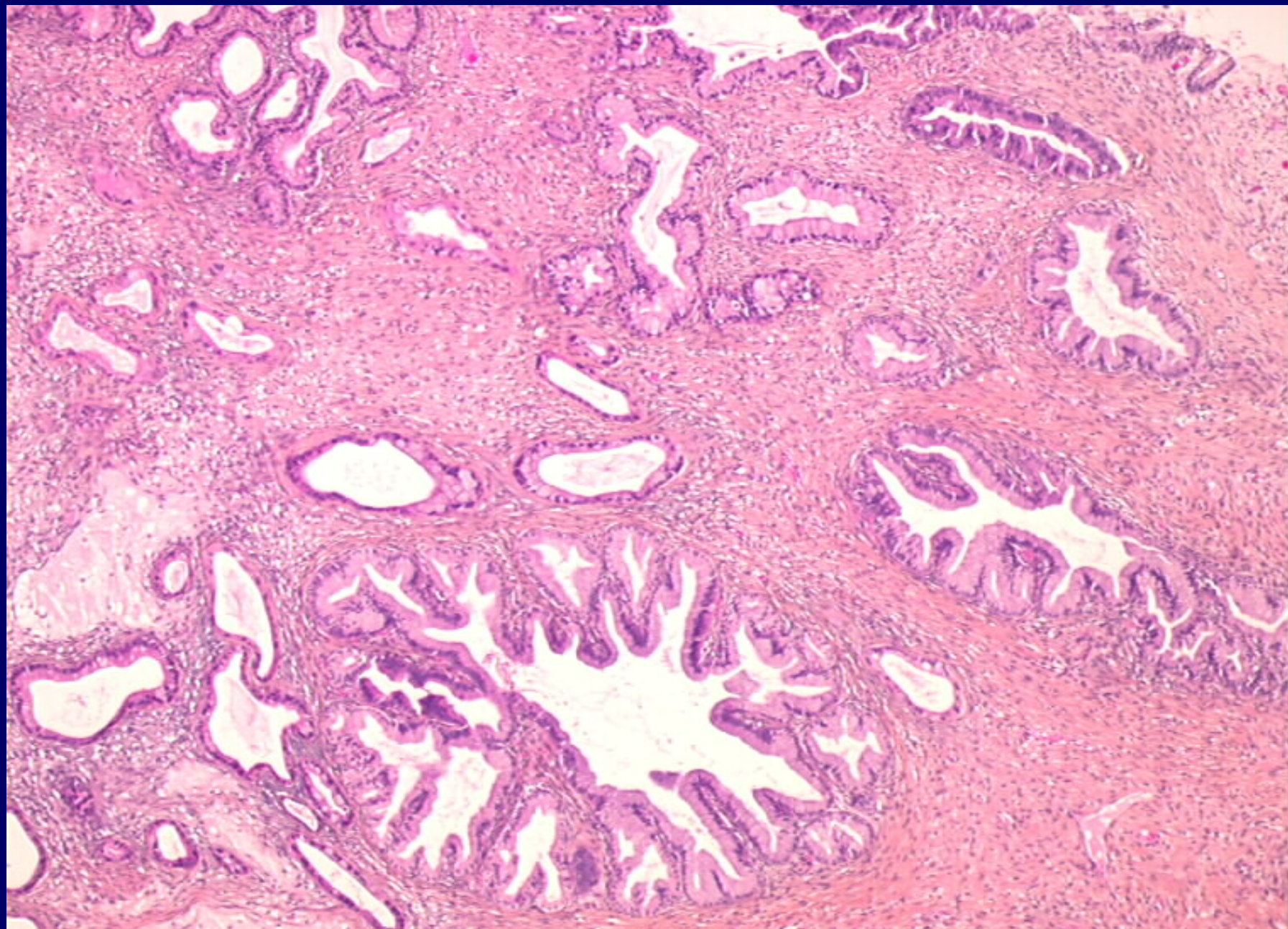
- Mestwerdt (1947): πρώτη αναφορά
- *FIGO stage IA1*: βάθος $\leq 3\text{mm}$, επιφάνεια $\leq 7\text{mm}$
- *FIGO stage IA2*: $3\text{ mm} \leq \text{βάθος} \leq 5\text{mm}$, επιφάνεια $\leq 7\text{mm}$
- *SGO USA*: βάθος $\leq 3\text{mm}$
- ΔΕΝ είναι χαρακτηρισμός επί βιοπτικού υλικού!

ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑ

- βλεννώδες (~55%), ενδομητριοειδές (~30%), ...
- βλεννώδες: ενδοτραχηλικού τύπου, εντερικού (colonic), τύπου με κύτταρα «εν είδει σφραγιστήρος δακτυλίου» (signet-ring)
- δ/δ από ενδομητριοειδές: p16 (έντονη ομότιμη), HPV(+), ER(-), PR(-), Vimentin(-), αλλά... ΠΡΟΣΟΧΗ στα ca του ισθμού!!
- ενδομητριοειδές, διαυγοκυτταρικό, ορώδες θηλώδες, λαχνοσωληνώδες: όπως τα αντίστοιχα του ενδομητρίου (U/S, κλασματική απόξεση)

ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΗΣΣΟΝΟΣ ΑΠΟΚΛΙΣΕΩΣ (MINIMAL DEVIATION)

- ενδοτραχηλικά αδένια σε βάθος > 5-7 mm
- οξύαιγμα, πυρηνοκινησίες
- δ/δ από φυσιολογικό ενδοτραχηλικό επιθήλιο: ER(-), PR(-), CEA(+)
- p16(-) → ενδεχομένως ΟΧΙ συσχετισμός με HPV
- σύνδρομο Peutz-Jeghers (*STK11 [19p]*): μελανωτικές κηλίδες περιστοματικού δέρματος, χειλέων και στοματικού βλεννογόνου, αμαρτωματώδεις πολύποδες ΓΕΣ (λεπτό!), ↑ ΓΕΣ και μαστού, όγκοι ωοθήκης (sex cord tumours with annular tubules).



ΑΔΕΝΟΠΛΑΚΩΔΕΣ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ

- 5-20% καρκινωμάτων
- κανών του Fox: «όσο χαμηλότερα διαφοροποιημένο, τόσο πιθανότερα αδеноπλακώδες» → ιστοχημικές χρώσεις βλέννης
- καρκίνωμα από *υαλώδη κύτταρα (glassy cell)*: ~1%, εκσεσημασμένη ατυπία!

ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ

- ανοσοϊστοχημεία: χρωμογρανίνη Α, συναπτοφυσίνη, CD56, CD57, PGP9.5, ...
- καρκινοειδές: σπανιότατο!
- άτυπο καρκινοειδές (ΑΔ ΝΕ καρκίνωμα): νέκρωση, >5-10 πυρηνοκινησίες/10HPF
- ΝΕ καρκίνωμα εκ μεγάλων κυττάρων: >10 πυρηνοκινησίες/10HPF, εμφανές πυρήνιο
- ΧΔ ΝΕ καρκίνωμα («μικροκυτταρικό»): όπως το αντίστοιχο του πνεύμονος (εάν ΝΕ δείκτες [-] → ΧΔ SCC ή βασικοκυτταρικό)

ΑΛΛΑ ΚΑΚΟΗΘΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ

- λευχαιμίες / λεμφώματα (πρωτοπαθή ή μη)
- σπίλοι (κυανούς στρώματος), κακοήθη μελανώματα
- κατά συνέχειαν ιστού διήθηση: ουροδόχος κύστη, παχύ έντερο
- μεταστάσεις: μαστός, στόμαχος, ωοθήκη, ...

ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΙΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ

p16/INK4A:

- διάχυτη έντονη (+) σε CIN2/3 και SCC, αλλά ΠΡΟΣΟΧΗ στην αξιολόγηση
Mulvany NJ, *Pathology* 2008; 40: 335
- (-) σε υπερπλασία εφεδρικών κυττάρων, μικροαδενική υπερπλασία ή ενεργό τραχηλίτιδα, αλλά (+) μόνο σε 37,75% (30/80) CIN1, οι (-) CIN1 δεν σχετίζονται με HR-HPV
Redman R, *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 795
- ανοσοχρώση για p16 αποκαλύπτει μη ορατές σε χρώση A/H αλλοιώσεις σε (+) HR-HPV
Ordi J., *Int J Gynecol Pathol* 2009; 28: 90

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΝΕΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ

BD ProExC

{

topoisomerase IIa

minichromosome maintenance protein-2

- αξιόπιστος δείκτης HSIL (CIN2/3): 92% έντονα θετική χρώση σε εν τω βάθει και επιπολής ημιμόριο πλακώδους επιθηλίου (48% CIN1, 25% κ.φ. [κυρίως σε άωρη πλακώδη μετάπλαση])
Badr RE, *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 899
- ταυτόχρονη ανοσοχρώση για BD ProExC, p16 και Ki67 για διάκριση LSIL από HSIL: ειδικότητα 98%, ευαισθησία 35%, PPV 93%, NPV 67%
Walts AE, *Hum Pathol* 2009; 40: 957

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΝΕΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ

BD ProExC { topoisomerase IIa
minichromosome maintenance protein-2

- 89% ευαισθησία / 100% ειδικότητα (HSIL vs πλακώδης μετάπλαση), 93% ευαισθησία / 100% ειδικότητα (in situ αδενοκαρκίνωμα vs αντιδραστικές αλλοιώσεις ενδοτραχηλικού επιθηλίου)
Sanati S, *Int J Gynec Pathol* 2010; 29: 79
- ταυτόχρονη ανοσοχρώση για p16 και BDProExC επιβεβαιώνουν την διάγνωση HSIL στην ιστολογική, αλλά όχι στο Pap test
Oberger TN, *Diagn Cytopathol* 2010; 38: 564

ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΟΙΟΤΗΤΟΣ

Αποτελεί η ιστολογική εξέταση το απόλυτο μέτρο συγκρίσεως (*gold standard*);

- σπανιότατα ιστολογική HSIL έπεται μια ιστολογικής LSIL: απαραίτητη εν προκειμένω η ανασκόπηση των πλακιδίων (Brigham and Women's [Harvard], Η.Π.Α.)
Chen EY, *Mod Pathol* 2010; 23: 1045

ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΟΥ ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΟΥ

«Κακοὶ μάρτυρες ἀνθρώποισιν ὀφθαλμοὶ καὶ ὄτα, βαρβάρους νόας ἔχόντων»

Ἡράκλειτος, *Περὶ τοῦ παντός*, IV