

Επικαιροποιημένα Θέματα Παθολογικής Ανατομικής

*Περιοδική ηλεκτρονική έκδοση Α΄ Εργαστηρίου
Παθολογικής Ανατομικής Ιατρικής Σχολής
ΕΚΠΑ «Λαϊκού» Γ.Ν.Α*



Αθήνα, Απρίλιος 2021



ΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΤΟΥ ΠΛΑΚΩΔΟΥΣ ΕΠΙΘΗΛΙΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ (SQUAMOUS INTRAEPITHELIAL LESIONS)

Δήμητρα Γρηγοριάδου¹, Ιωάννης-Χριστόφορος Κουρτέσης¹, Παρασκευή
Αλεξάνδρου¹, Ευαγγελία Κάβουρα²

¹ Α' Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ – Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»

² Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, Γενική και Γυναικολογική κλινική, Ιασώ

Εισαγωγή - Ορολογία

Με τον όρο ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις του πλακώδους επιθηλίου (squamous intraepithelial lesions, SIL) ορίζονται οι δυσπλαστικές αλλοιώσεις του πλακώδους επιθηλίου του τραχήλου. Είναι αρκετά συχνές βλάβες, τις οποίες ο γενικός παθολογοανατόμος συχνά καλείται να διαφοροδιαγνώσει από άλλες καλοήθεις ή κακοήθεις καταστάσεις.

Πρόκειται, ουσιαστικά, για αλλοιώσεις που είναι αποτέλεσμα διαταραχής ή απώλειας της ωρίμανσης των κυττάρων του πλακώδους επιθηλίου του εξωτραχήλου. Οι βλάβες αυτές αφορούν, στο μεγαλύτερο ποσοστό, το επιθήλιο της ζώνης μετάπτωσης (transformation zone), όπου το μονόστιβο αδενικό επιθήλιο του ενδοτραχήλου μεταχωρεί στο πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο του εξωτραχήλου.

Το σύγχρονο διβάθμιο σύστημα κατά Bethesda, που προτάθηκε από το LAST (Lower Anogenital Squamous Terminology) project το 2012, κατηγοριοποιεί τις βλάβες αυτές, ανάλογα με το βαθμό της δυσπλασίας, σε χαμηλόβαθμες (low-grade squamous intraepithelial lesions, LSIL) και υψηλόβαθμες (high-grade squamous intraepithelial lesions, HSIL). Το παλαιότερα χρησιμοποιούμενο τριβάθμιο σύστημα

κατά CIN έχει εναρμονιστεί με το παρόν διβάθμιο σύστημα, καθώς οι βλάβες που παλαιότερα εντάσσονταν στην κατηγορία CIN 1 αντιστοιχούν σε αυτές που σήμερα κατηγοριοποιούνται ως LSIL, ενώ οι βλάβες που εντάσσονταν στις κατηγορίες CIN 2 και CIN 3 σήμερα συμπεριλαμβάνονται αμφότερες στην κατηγορία HSIL. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι κατευθυντήριες οδηγίες του LAST project βρίσκονται, επί του παρόντος, σε φάση επαναπροσδιορισμού (CAP 2021).

Η κατάταξη Bethesda παρουσιάζει αρκετά πλεονεκτήματα σε σχέση με το παλαιότερο σύστημα κατά CIN, καθώς:

- αντιπροσωπεύει καλύτερα την βιολογική συμπεριφορά των προκαρκινικών αλλοιώσεων του τραχήλου της μήτρας, καθώς οι LSIL γενικά αντιπροσωπεύουν αυτοπεριοριζόμενες ιικές λοιμώξεις, ενώ οι HSIL συνιστούν προκαρκινικές καταστάσεις με υψηλό δυναμικό μετάπτωσης σε διηθητικό καρκίνωμα

- η παλαιότερη διάγνωση της CIN 2 είναι σε μεγάλο βαθμό υποκειμενική, καθ' ότι έχει πτωχή αναπαραγωγιμότητα και αφορά μάλλον σε ένα σύνολο αλλοιώσεων που εμπίπτουν στις κατηγορίες CIN 1 και CIN 3.

Χαμηλόβαθμη ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση του πλακώδους επιθηλίου (Low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL)

Οι χαμηλόβαθμες ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις του πλακώδους επιθηλίου (Low-grade squamous intraepithelial lesions, LSIL) περιλαμβάνουν τόσο επίπεδες (CIN 1), όσο και σπανιότερες εξωφυτικές βλάβες (οξυτενές κονδύλωμα τραχήλου, condyloma acuminatum). Είναι το αποτέλεσμα παραγωγικών λοιμώξεων από τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV), στις οποίες παράγονται μεγάλα ποσά ιικών σωματιδίων που προκαλούν μικροσκοπικά ορατές μεταβολές στο πλακώδες επιθήλιο, συχνά με τάση να υποστρέφουν αυτομάτως.

Το εξωφυτικό κονδύλωμα είναι μία καλοήθης μυρμηκιδώδης αλλοίωση που οφείλεται αποκλειστικά σε χαμηλού κινδύνου στελέχη HPV, συχνότερα στους τύπους

6 και 11. Δεν ενέχει κίνδυνο εξέλιξης σε διηθητικό καρκίνωμα, και γι' αυτό αντιμετωπίζεται ως μεμονωμένη λοίμωξη. Είναι πολύ σπανιότερο από την αντίστοιχη αλλοίωση (οξυτενές κονδύλωμα) του αιδοίου.

Οι, κατά πολύ συχνότερες, επίπεδες αλλοιώσεις (παλαιότερα CIN 1 ή “επίπεδο κονδύλωμα”) χαρακτηρίζονται από κοιλοκυτταρική ατυπία του επιθηλίου, το οποίο στερείται ουσιωδών μακροσκοπικών αλλοιώσεων. Οι βλάβες αυτές μπορούν να προκληθούν τόσο από χαμηλού όσο και από υψηλού κινδύνου στελέχη HPV.

Επιδημιολογικά – κλινικά στοιχεία

Οι LSIL αφορούν κυρίως γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, με αιχμή επίπτωσης στην 3η δεκαετία, ενώ η επίπτωσή τους μειώνεται με την ηλικία (λιγότερο από 0,1% των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών εμφανίζουν LSIL σε τεστ Παπανικολάου). Ο κίνδυνος εξέλιξης σε διηθητικό καρκίνωμα είναι εξαιρετικά χαμηλός.

Κλινικά, η LSIL είναι ασυμπτωματική, ενώ η υποψία τίθεται με κολποσκόπηση. Τα κυριότερα κολποσκοπικά ευρήματα είναι η λευκοπλακία και η ανάδειξη λευκαζουσών περιοχών στη ζώνη μετάπτωσης, μετά από επάλειψη 5% οξικού οξέος (acetowhite lesions). Το σπάνιο εξωφυτικό κονδύλωμα (condyloma acuminatum) μπορεί να αναγνωριστεί κολποσκοπικά ως μια πολυποειδής ή θηλωματώδης βλάβη της οποίας η μέγιστη διάμετρος μπορεί να υπερβαίνει τα 2 εκατοστά.

Ιστολογικά ευρήματα

Μικροσκοπικά, οι επίπεδες χαμηλόβαθμες ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις χαρακτηρίζονται από αυξημένη κυτταροβρίθεια, ακάνθωση και ποικίλου βαθμού διαταραχή της ωρίμανσης του επιθηλίου. Οι σχετιζόμενες με HPV κυτταρολογικές αλλοιώσεις περιλαμβάνουν τόσο κυτταροπλασματικές όσο και πυρηνικές μεταβολές.

Οι κυριότερες κυτταρολογικές αλλοιώσεις είναι οι εξής:

- περιπυρηνική διαύγαση (άλως), με συμπύκνωση του κυτταροπλάσματος στην περιφέρεια του κυττάρου,
- καρυομεγαλία,
- ανώμαλη πυρηνική μεμβράνη [οι πυρήνες συχνά προσλαμβάνουν “ρετινοειδή όψη” (raisinoid nuclei)],
- αδρή χρωματίνη,
- πυρηνική υπερχρωμασία,
- πολυπυρήνωση.

Τα κυτταρολογικά αυτά χαρακτηριστικά είναι παθογνωμονικά της λοίμωξης από HPV και αποκαλούνται κοιλοκυτταρική ατυπία ή κοιλοκυττάρωση. Οι κοιλοκυτταρικές αλλοιώσεις αφορούν στο ανώτερο ήμισυ του πλακώδους επιθηλίου.

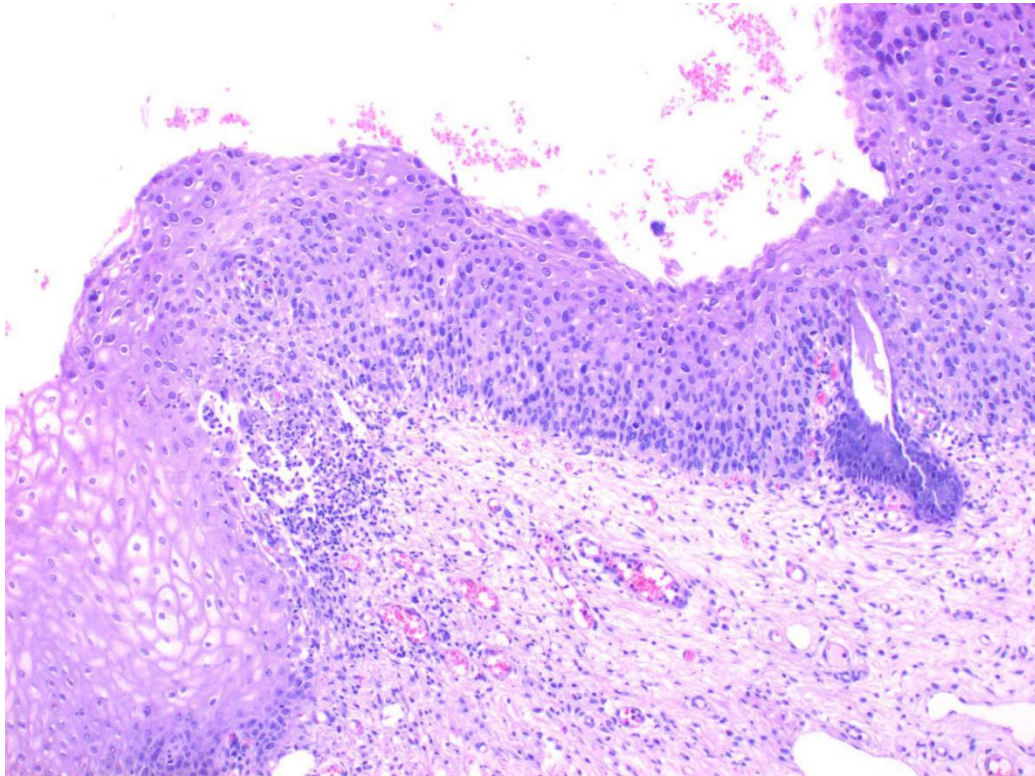
Είναι σημαντικό να επισημάνουμε ότι στις χαμηλόβαθμες SIL η ωρίμανση του επιθηλίου διατηρείται σε μεγάλο βαθμό, και οι δυσπλαστικές αλλοιώσεις είναι ήπιες και περιορίζονται στο κατώτερο τριτημόριο του πάχους του πλακώδους επιθηλίου (“πεπαχυσμένη βασική στιβάδα”). Αυτές συνίστανται σε:

- “συνωστισμό” (crowding) των πυρήνων,
- ήπιες διαταραχές πολικότητας,
- αυξημένη αναλογία πυρήνα-κυτταροπλάσματος με καρυομεγαλία και πυρηνική υπερχρωμασία,
- ανώμαλη πυρηνική μεμβράνη,
- αδρή και ανομοιόμορφα κατανεμημένη χρωματίνη.

Οι μιτώσεις, εάν υπάρχουν, περιορίζονται στους βασικούς και παραβασικούς κυτταρικούς στοίχους.

Αξίζει να επισημανθεί το γεγονός ότι τόσο οι χαμηλόβαθμες, όσο και οι υψηλόβαθμες SIL χαρακτηρίζονται από απουσία προβάλλοντος πυρηνίου.

Παράδειγμα LSIL απεικονίζεται στην **εικόνα 1**.



Εικ. 1. LSIL (CIN 1) με αλλοιώσεις κοιλοκυττάρωσης στις ανώτερες στιβάδες του επιθηλίου. HSIL (CIN 2) με διαταραχή της ωρίμανσης σε όλο το πάχος του επιθηλίου (δεξιό μέρος της εικόνας) (A&H, x100).

Ανοσοϊστοχημικά ευρήματα

Ανοσοϊστοχημικά, ο δείκτης p16, που σχετίζεται με την HPV λοίμωξη, μπορεί να μην εκφράζεται ή να εμφανίζει ποικίλα πρότυπα έκφρασης, τα κυριότερα εκ των οποίων είναι το εστιακά θετικό (patchy), το ζωνοειδές (band-like) και το *ασυνεχές*, περιοριζόμενα κυρίως στο κατώτερο τριτημόριο του πλακώδους επιθηλίου.

Διαφορική διάγνωση

Στη διαφορική διάγνωση των LSIL, συμπεριλαμβάνονται τα ακόλουθα:

- Η *γλυκογονίαση* στο πλαίσιο της φυσιολογικής ωρίμανσης του πλακώδους επιθηλίου του τραχήλου μπορεί να ομοιάζει με αλλοιώσεις κοίλοκυττάρωσης. Ωστόσο, σε περιπτώσεις φυσιολογικής γλυκογονίασης, η κυτταροπλασματική άλως έχει ομαλό περίγραμμα και οι πυρήνες παρ' ότι υπερχρωματικοί, είναι μικροί και μονόμορφοι (pyknotic nuclei) και δεν εμφανίζουν τα πυρηνικά χαρακτηριστικά που αναφέρθηκαν παραπάνω. Τα κύτταρα εμφανίζουν επίσης το χαρακτηριστικό αρχιτεκτονικό πρότυπο δίκην φράχτη ή καλαθιού (picket fence/basket weave pattern).

- Η *αντιδραστική ατυπία/ατυπία αποκατάστασης* προσομοιάζει με αλλοιώσεις κοίλοκυττάρωσης και χαρακτηρίζεται από μη ειδική περιτυρηνική διαύγαση. Η αντιδραστική ατυπία συναντάται σε λοιμώξεις της περιοχής του τραχήλου (καντιντίαση, τριχομονάδα, χλαμύδια) ή σε μη ειδικές οξείες ή χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις, και τα κύρια ιστολογικά χαρακτηριστικά της είναι η σπογγίωση, η καρυομεγαλία, η πυρηνική υπερχρωμασία και ενίοτε το προβάλλον πυρήνιο. Ωστόσο, οι πυρήνες δεν «συνωστίζονται» και παρουσιάζουν καλή οργάνωση και πολικότητα. Η ατυπία αποκατάστασης αφορά σε περιπτώσεις προηγηθείσης ακτινοβολίας/βιοψίας, ενώ μπορεί να παρατηρηθεί ακόμα και σε θέσεις εξέλκωσης ή διάβρωσης της περιοχής. Ιστολογικά χαρακτηρίζεται από ικανό πυρηνικό πλειομορφισμό και απουσία αυξημένου αριθμού μιτώσεων ή «συνωστισμού» των πυρήνων. Σε δύσκολα διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα, ο δείκτης p16 μπορεί να αποβεί χρήσιμος, καθώς δεν εκφράζεται σε περιπτώσεις αναγεννητικής/αντιδραστικής ατυπίας. Παράδειγμα αντιδραστικής ατυπίας φαίνεται στην **εικόνα 2**.

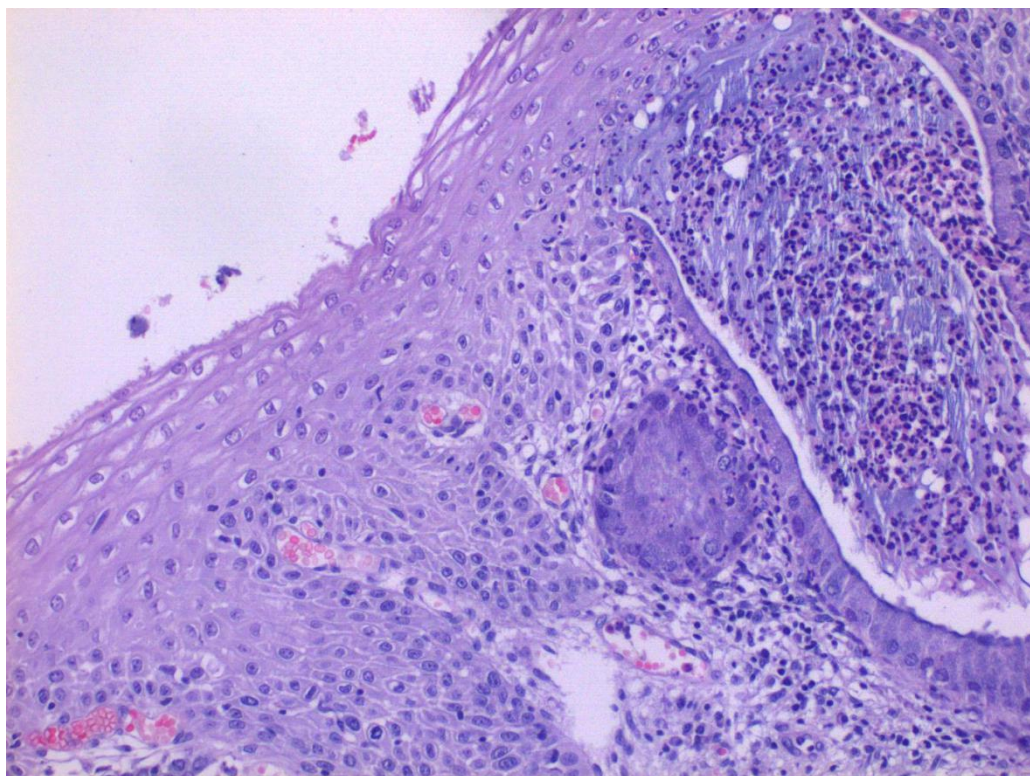
- Η *θηλώδης άωρη μετάπλαση (papillary immature metaplasia)* είναι μια κατάσταση που συνδέεται αιτιολογικά με χαμηλού κινδύνου στελέχη HPV και μπορεί να προσομοιάζει με κονδύλωμα/LSIL. Χαρακτηρίζεται από διαταραχές της ωρίμανσης του επιθηλίου (άωρο επιθήλιο), με διατήρηση, συνήθως, ενός

επιφανειακού στοίχου κυλινδρικών κυττάρων, ενώ χαρακτηριστικό εύρημα αποτελεί ο σχηματισμός ινοαγγειακών αξόνων (slender papillae).

- Διαφορική διάγνωση *LSIL/HSIL*. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η *LSIL* χαρακτηρίζεται από διατήρηση της ωρίμανσης του επιθηλίου στα ανώτερα δύο τριτημόρια και από αλλοιώσεις κοιλοκυττάρωσης στους επιφανειακούς κυτταρικούς στοίχους. Οι δυσπλαστικές αλλοιώσεις είναι ελάχιστες και περιορίζονται στο κατώτερο τριτημόριο του επιθηλίου. Ευρήματα που συνηγορούν υπέρ της *HSIL* είναι η παρουσία ευμεγέθους πυρήνα (x3 φορές το μέγεθος των παραβασικών κυττάρων), η διαταραχή της κυτταρικής οργάνωσης και πολικότητας στα κατώτερα και ανώτερα τριτημόρια του επιθηλίου, καθώς και η παρουσία μιτώσεων, εν μέρει άτυπων, στο ανώτερο ήμισυ του πάχους του επιθηλίου.

Πρόγνωση – Θεραπεία

Η πλειοψηφία των *LSIL* αυτοπεριορίζεται σε διάστημα ενός έτους. Σε ένα ποσοστό 15% οι βλάβες μπορεί να είναι επίμονες, με ένα πολύ μικρό ποσοστό να εξελίσσεται σε *HSIL*. Η αντιμετώπιση των *LSIL* είναι συντηρητική και περιλαμβάνει την τακτική παρακολούθηση με κολποσκοπικό και κυτταρολογικό έλεγχο, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις συνιστάται ο μοριακός έλεγχος του HPV.



Εικ. 2. Αντιδραστική ατυπία του πλακώδους επιθηλίου (A&H, x400).

Υψηλόβαθμη ενδοεπιθηλιακή βλάβη του πλακώδους επιθηλίου (High-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)

Επιδημιολογικά – κλινικά στοιχεία

Η υψηλόβαθμη ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση του πλακώδους επιθηλίου (high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL) είναι μία σχετικά συχνή αλλοίωση, με επίπτωση έως 31 στις 100.000 γυναίκες. Περίπου 0,8 % των επιχρισμάτων κατά Παπανικολάου παρουσιάζουν HSIL. Εμφανίζεται σε ελαφρώς μεγαλύτερη ηλικία από ότι η LSIL, με υψηλότερο επιπολασμό σε γυναίκες 35-39 ετών. Υπολογίζεται ότι ο κίνδυνος μετάπτωσης σε διηθητικό πλακώδες καρκίνωμα του τραχήλου είναι 0,5-1% ανά έτος.

Κλινικά η αλλοίωση είναι ασυμπτωματική, ενώ η υποψία τίθεται κολποσκοπικά. Τα ευρήματα της κολποσκόπησης, εκτός από την προαναφερθείσα λευκοπλακία και

τις λευκάζουσες περιοχές του επιθηλίου μετά από επάλειψη 5% οξικού οξέος (acetowhite lesions), περιλαμβάνουν εικόνα μωσαϊκού, καθώς και αγγειακής διάστιξης, ευρήματα που αποδίδονται σε αγγειακές διαταραχές.

Ιστολογικά ευρήματα

Μικροσκοπικά, το κύριο χαρακτηριστικό των HSIL είναι η δυσπλασία ή η διαταραχή της ωρίμανσης, η οποία αφορά τόσο στα κατώτερα, όσο και στα ανώτερα τριτημόρια του πλακώδους επιθηλίου.

Αρχιτεκτονικά τα δυσπλαστικά κύτταρα παρουσιάζουν:

- συγκυτιακό πρότυπο ανάπτυξης με ασαφή κυτταρικά όρια,
- απώλεια της πολικότητας, η οποία είναι εντονότερη στις βασικές και παραβασικές στιβάδες.

Οι κύριες *κυτταρολογικές* αλλοιώσεις είναι:

- αυξημένη αναλογία πυρήνα-κυτταροπλάσματος,
- καρυομεγαλία,
- πυρηνική υπερχρωμασία,
- ανώμαλη πυρηνική μεμβράνη,
- αδρή και ανομοιόμορφα κατανεμημένη χρωματίνη,
- απουσία προβάλλοντος πυρηνίου,
- μιτωτική δραστηριότητα που αφορά και το ανώτερο ήμισυ του πάχους του επιθηλίου, σε αντίθεση με ό,τι συμβαίνει σε χαμηλόβαθμες ενδοεπιθηλιακές βλάβες, όπου περιορίζεται στο κατώτερο ήμισυ. Άτυπες μιτώσεις μπορεί να συνυπάρχουν.

Αξίζει να σημειωθεί ότι στις HSIL, σε αντίθεση με τις LSIL, οι κοιλοκυτταρικές αλλοιώσεις *απουσιάζουν ή είναι ελάχιστες*.

Παράδειγμα HSIL φαίνεται στις **εικόνες 3 έως 5**.

Είναι σκόπιμο να επισημανθούν τα παρακάτω στοιχεία:

- Υπάρχουν και κάποιες άλλες σπάνιες ποικιλίες HSIL, όπως το HSIL που μιμείται χαμηλόβαθμη δυσπλασία (low grade-like HSIL, deceiving dysplasia).

- Αν και στην πλειοψηφία των HSIL, τα κύτταρα εμφανίζουν κάποιου βαθμού πυρηνικό πλειομορφισμό, σε ορισμένες περιπτώσεις οι πυρήνες μπορεί να είναι περισσότερο μονόμορφοι. Ωστόσο, ακόμη και σε αυτές τις περιπτώσεις, αναγνωρίζεται “συνωστισμός” των πυρήνων, απώλεια της οργάνωσης και ωρίμανσης, υψηλή αναλογία πυρήνα-κυτταροπλάσματος, πυρηνική υπερχρωμασία και αυξημένη μιτωτική δραστηριότητα.

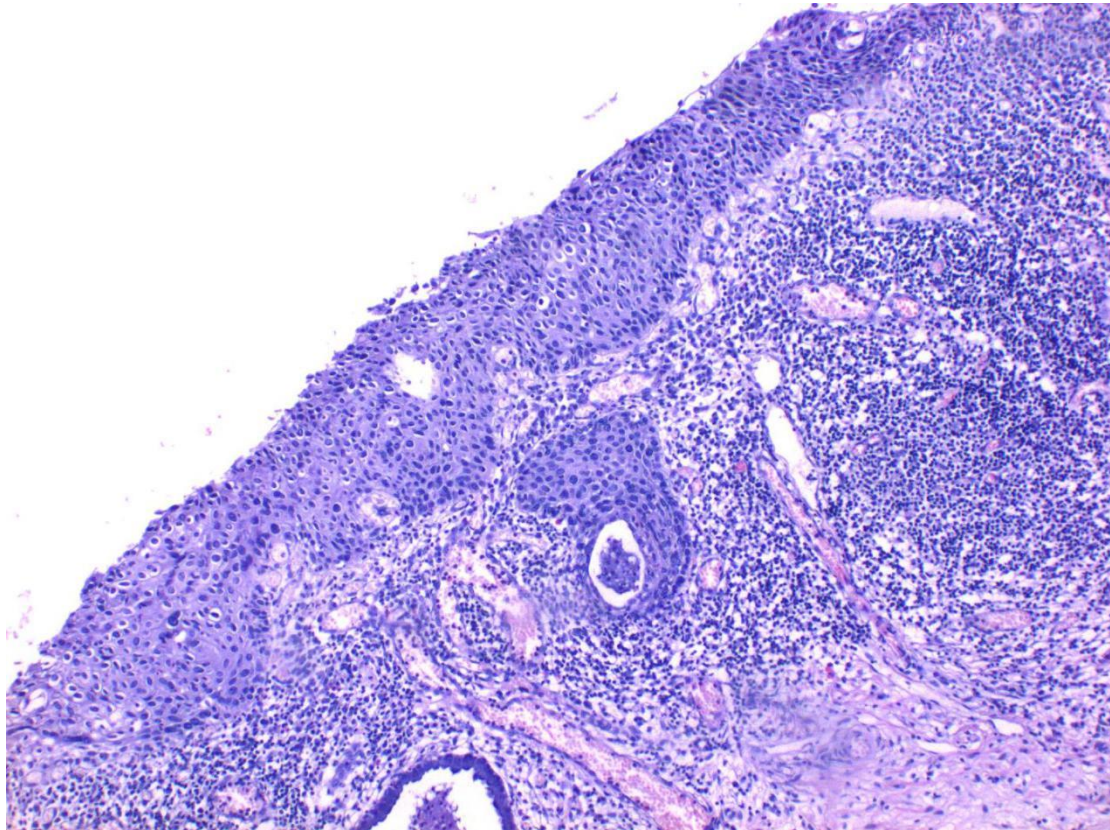
- Ενίοτε, η HSIL εμφανίζεται σε πλακώδες επιθήλιο που έχει ήδη υποστεί άωρη πλακώδη μετάπλαση. Οι περιπτώσεις αυτές αναφέρονται στη βιβλιογραφία ως “άτυπη άωρη πλακώδης μετάπλαση” ή “άωρη μεταπλαστική HSIL”.

- Όπως έχει αναφερθεί, σύμφωνα με το διβάθμιο σύστημα ταξινόμησης κατά Bethesda, οι υψηλόβαθμες ενδοεπιθηλιακές βλάβες συμπεριλαμβάνουν τις κατηγορίες CIN 2 και CIN 3 του παλαιότερα χρησιμοποιούμενου τριβάθμιου συστήματος ταξινόμησης. Η διάκριση μεταξύ των δύο αυτών βαθμίδων, αν και συχνά επισφαλής, βασίζεται στην έκταση που καταλαμβάνουν οι δυσπλαστικές αλλοιώσεις του πλακώδους επιθηλίου. Στη CIN 2, η δυσπλασία αφορά τα δύο κατώτερα τριτημόρια του πάχους του επιθηλίου, με διατήρηση της ωρίμανσης στην επιφάνεια, με ή χωρίς κοιλοκυττάρωση. Αντίθετα, στη CIN 3 υπάρχει απώλεια της ωρίμανσης στο σύνολο του πάχους του επιθηλίου, συνήθως με την παρουσία μιας επιφανειακής στιβάδας παρακερατωσικών κυττάρων.

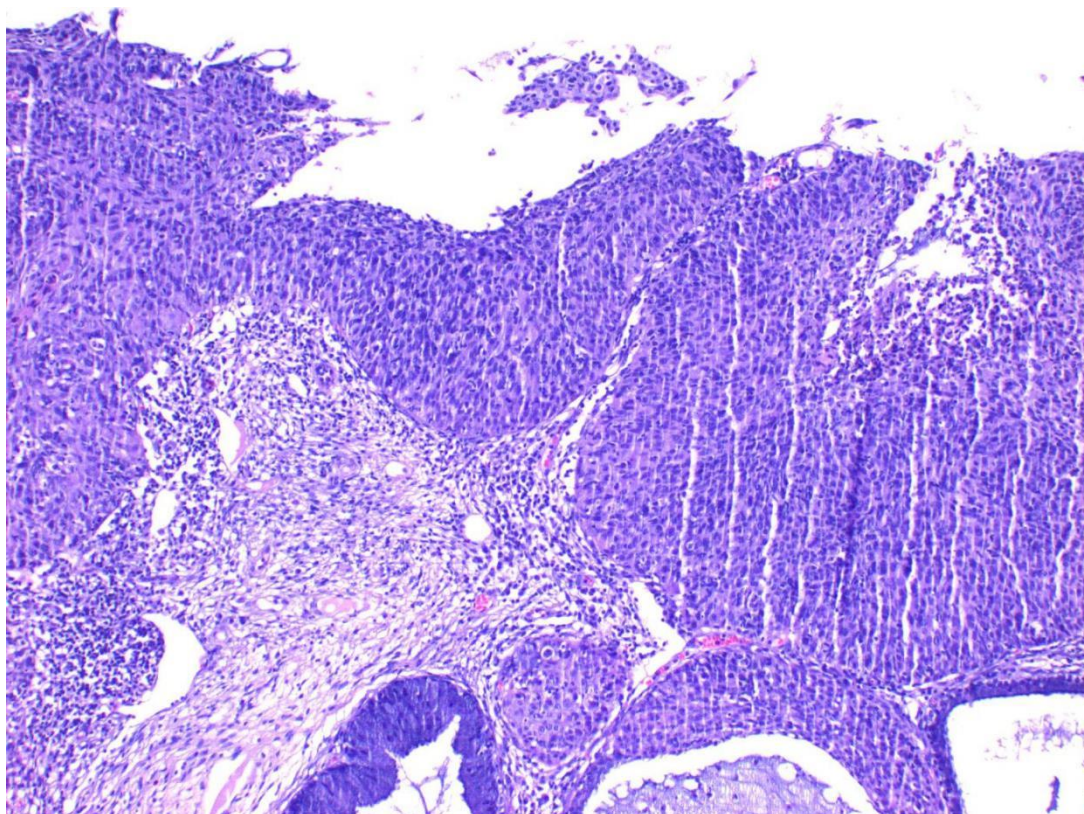
- Σε περιπτώσεις βιοπτικού υλικού με HSIL που αφορά έφηβες ή νέες γυναίκες, κάτω των 26 ετών, κρίνεται σκόπιμο να αναφέρεται στην ιστολογική έκθεση και ο

αντίστοιχος βαθμός κατά CIN, καθ' ότι σε αυτό το ηλικιακό φάσμα η αντιμετώπιση μπορεί να είναι συντηρητική σε περιπτώσεις CIN 2.

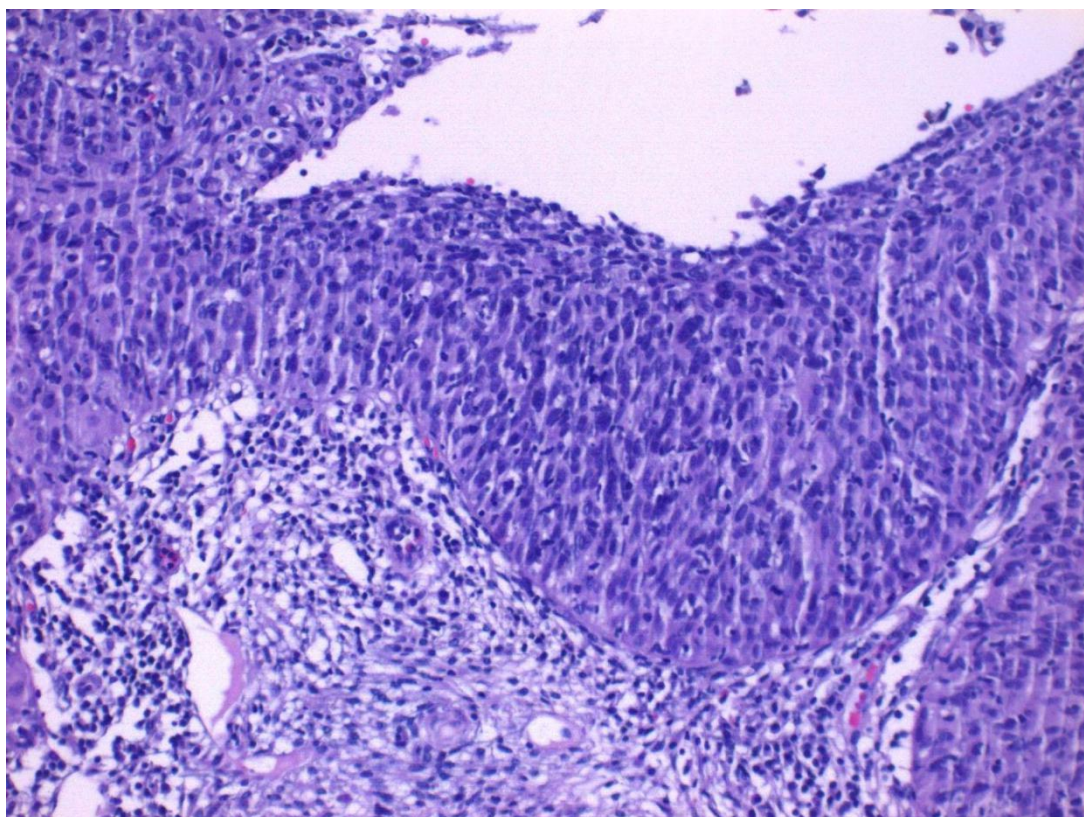
- Στις HSIL του σύγχρονου διβάθμιου συστήματος ταξινόμησης εντάσσεται και το πλακώδες καρκίνωμα in situ.



Εικ. 3. CIN 2 (A&H, x200).



Εικ. 4. CIN 3 (A&H, x200).



Εικ. 5. CIN 3 (A&H, x400).

Ανοσοϊστοχημικά ευρήματα

Ανοσοϊστοχημικά, ο δείκτης p16 μπορεί να βοηθήσει σημαντικά στη στήριξη της διάγνωσης υψηλόβαθμης δυσπλασίας (HSIL). Ο δείκτης αυτός υπερεκφράζεται σε πλακώδη καρκινώματα και υψηλόβαθμες προκαρκινικές αλλοιώσεις του τραχήλου της μήτρας, οι οποίες συνδέονται με αυξημένου κινδύνου στελέχη HPV (16, 18, 31 κ.ά.). Στις αλλοιώσεις αυτές περιλαμβάνεται η HSIL. Ο όρος “υπερέκφραση” περιορίζεται αυστηρά σε περιπτώσεις όπου υπάρχει συνεχής, έντονη κυτταροπλασματική και πυρηνική έκφρασή του στα άωρα κύτταρα (“diffuse block positivity”). Η θετικότητα πρέπει να αφορά τουλάχιστον το κατώτερο τριτημόριο του πάχους του επιθηλίου. Επισημαίνεται ότι αυτό το πρότυπο έκφρασης ενίοτε μπορεί να παρατηρηθεί και σε περιπτώσεις LSIL. Για το λόγο αυτό, η διάγνωση της HSIL βασίζεται κυρίως στη μορφολογία, ενώ ο ρόλος της ανοσοϊστοχημείας είναι κυρίως επικουρικός.

Επιπροσθέτως, ο δείκτης κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki67 μπορεί να αποβεί χρήσιμος στην ανάδειξη των μιτώσεων, καθώς η πυρηνική θετικότητά του αφορά και τις ανώτερες στιβάδες του επιθηλίου.

Διαφορική διάγνωση

Η *διαφορική διάγνωση* των υψηλόβαθμων δυσπλαστικών αλλοιώσεων περιλαμβάνει τις εξής καταστάσεις:

- *Αναγεννητική ατυπία*. Στις περιπτώσεις αναγεννητικής ατυπίας, αναγνωρίζονται άτυπα, βασικοκυτταροειδή κύτταρα στις κατώτερες στιβάδες του επιθηλίου, καθώς και ήπια καρυομεγαλία και πυρηνική ατυπία, προκαλώντας σύγχυση με αληθείς δυσπλαστικές αλλοιώσεις. Χαρακτηριστικά που συνηγορούν υπέρ της αναγεννητικής ατυπίας είναι η παρουσία κάποιου βαθμού ωρίμανσης προς την επιφάνεια και η διατήρηση της πολικότητας στις βασικές στιβάδες, με τα κύτταρα να εμφανίζουν σαφή κυτταρικά όρια, ικανή απόσταση μεταξύ των πυρήνων, καθώς και ομοιομορφία στο μέγεθος και στο σχήμα. Οι πυρήνες εμφανίζουν προβάλλον πυρήνιο και

λεπτοκοκκώδη χρωματίνη, ενώ οι μιτώσεις περιορίζονται στη βασική και παραβασική στιβάδα. Συχνά, παρατηρείται σπογγίωση του επιθηλίου, καθώς και αλλοιώσεις οξείας φλεγμονής. Υπενθυμίζεται ότι ο δείκτης p16 δεν υπερεκφράζεται στην αναγεννητική ατυπία.

- *Ατροφία του πλακώδους επιθηλίου.* Διαφοροδιαγνωστική πρόκληση για τον παθολογοανατόμο αποτελεί και η διάκριση της υψηλόβαθμης δυσπλασίας από αλλοιώσεις ατροφίας του πλακώδους επιθηλίου, σε περιεμμηνοπαυσιακές, μετεμμηνοπαυσιακές ή προεφηβικές καταστάσεις. Στις ανωτέρω περιπτώσεις παρατηρείται διαταραχή της ωρίμανσης του πλακώδους επιθηλίου, η οποία εκφράζεται με ένα ευρύ φάσμα αλλοιώσεων:

α) η τυπική ατροφία χαρακτηρίζεται από ένα λεπτό επιθήλιο, που αποτελείται μόνο από βασικά και παραβασικά κύτταρα με αυξημένο λόγο πυρήνα-κυτταροπλάσματος, τα οποία είναι μονόμορφα, ενώ οι μιτώσεις σπανίζουν,

β) η ατροφία με μερική ωρίμανση, η οποία χαρακτηρίζεται από τη συνύπαρξη επιφανειακών, ώριμων κυττάρων και βασικών/παραβασικών κυττάρων. Τα κύτταρα με γλυκογονίαση παρουσιάζουν ευμεγέθεια πυρήνων και καλή οργάνωση σε όλο το πάχος του επιθηλίου,

γ) η μετεμμηνοπαυσιακή ατυπία ή «ψευδοκοιλοκυττάρωση», η οποία αφορά σε κύτταρα των επιφανειακών στιβάδων, τα οποία χαρακτηρίζονται από ομαλή, στρογγυλή κυτταροπλασματική άλω (“fried-egg appearance”), πυρηνική υπερχρωμασία, πλειομορφισμό και παρουσία διπύρηνων μορφών. Σε δύσκολες περιπτώσεις, μπορεί να βοηθήσει η ανοσοϊστοχημική χρώση για p16 (αρνητικός σε περιπτώσεις ατροφίας) και Ki-67 (σε περιπτώσεις ατροφίας εκφράζεται σε < 20% των κυττάρων του βασικού τριτημορίου του επιθηλίου, σε < 5% των κυττάρων του μέσου τριτημορίου και σε 0% των κυττάρων του άνω τριτημορίου).

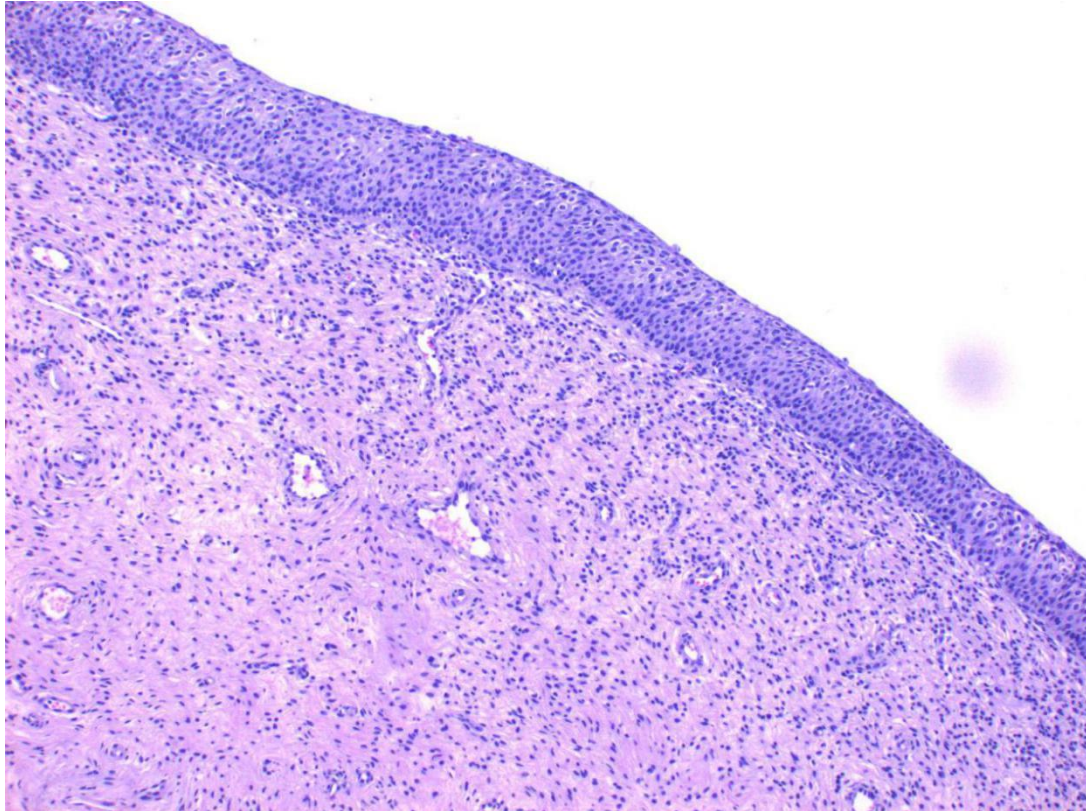
- *Άωρη πλακώδης μετάπλαση.* Η κατάσταση αυτή μιμείται σε σημαντικό βαθμό τις αληθείς δυσπλαστικές αλλοιώσεις, καθ’ ότι άωρα πλακώδη κύτταρα με αυξημένη

αναλογία πυρήνα-κυτταροπλάσματος μπορεί να καταλαμβάνουν το σύνολο σχεδόν του πάχους του επιθηλίου, με κάποιου βαθμού ωρίμανση να διατηρείται προς την επιφάνεια. Ωστόσο, σε αντίθεση με τις HSIL, τα κύτταρα δεν “συνωστίζονται”, παρουσιάζουν καλή πολικότητα, και οι κυτταρικές μεμβράνες είναι καλά διακριτές. Οι πυρήνες είναι ομοιόμορφοι σε μέγεθος και σχήμα, με λεπτοκοκκώδη χρωματίνη και ενίοτε μικρό πυρήνιο. Ένα, ακόμη, μορφολογικό χαρακτηριστικό που βοηθά στη διάκριση μεταξύ των δύο καταστάσεων είναι η παρουσία ενός επιφανειακού στοίχου υπολειμματικών κυλινδρικών κυττάρων, εύρημα χαρακτηριστικό της άωρης πλακώδους μετάπλασης, το οποίο απαντάται σπανιότερα στη HSIL. Τέλος, ο δείκτης p16 σε περιπτώσεις άωρης πλακώδους μετάπλασης παρουσιάζει ασυνεχή ή ασθενή έκφραση ή ανοσοαρνητικότητα, ενώ υπερεκφράζεται σε HSIL, με διάχυτη, συνεχή, έντονη έκφραση.

- *Ουροθηλιακή μετάπλαση.* Η κατάσταση αυτή συναντάται κυρίως σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και μπορεί να προσβάλλει τη ζώνη μετάπτωσης, τον τράχηλο και τον κόλπο. Εξαιτίας της απουσίας ωρίμανσης, της άτυπης εμφάνισης των πυρήνων και της παρουσίας άνω των 10 κυτταρικών στοίχων, ενδέχεται να προκαλείται σύγχυση με HSIL. Ωστόσο, σε περιπτώσεις ουροθηλιακής μετάπλασης, οι πυρήνες επιμηκύνονται προσλαμβάνουν ωοειδές ή ατρακτόμορφο σχήμα, συχνά με παρουσία αυλακώσεων, και τα κύτταρα των επιφανειακών στοίχων παρουσιάζουν οριζόντια διάταξη, παράλληλα προς την επιφάνεια. Επιπρόσθετα, η χρωματίνη είναι λεπτοκοκκώδης και οι μιτώσεις σπάνιες.

- Ο παθολογοανατόμος καλείται συχνά να διαφοροδιαγνώσει περιπτώσεις με εκτεταμένη *επινέμηση των ενδοτραχηλικών αδενίων* από αληθές διηθητικό πλακώδες καρκίνωμα. Η διάκριση αυτή είναι εύκολη στις περιπτώσεις που η επινέμηση είναι τμηματική, όπου παρακείμενα στην HSIL αναγνωρίζεται ενδοτραχηλικό αδενικό επιθήλιο. Στις περιπτώσεις, όμως, που οι πλακώδεις δυσπλαστικές αλλοιώσεις επεκτείνονται και αντικαθιστούν ολόκληρα αδένια, η διάκριση μπορεί να είναι ιδιαίτερα δύσκολη. Μορφολογικά ευρήματα υπέρ της αληθούς διήθησης είναι η παρουσία ενός ανώμαλου, γωνιώδους περιγράμματος, η ασυνέχεια της βασικής

μεμβράνης, η έντονη δεσμοπλαστική ή/και φλεγμονώδης αντίδραση στο συνδετικό υπόστρωμα, και η παράδοξη ωρίμανση/διαφοροποίηση. Η τελευταία χαρακτηρίζεται από κύτταρα με άφθονο ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα και σαφή κυτταρικά όρια, παρά την εν τω βάθει εντόπισή τους. Αντίθετα, σε περιπτώσεις απλής επινέμησης αδενίων, το περίγραμμα είναι ομαλό, η βασική μεμβράνη ακέραιη, και απουσιάζει η δεσμοπλασία και η παράδοξη διαφοροποίηση.



Εικ. 6. Ατροφικό επιθήλιο (A&H, x100).

Πρόγνωση – Θεραπεία

Χωρίς θεραπευτική αντιμετώπιση, ο κίνδυνος μετάπτωσης της HSIL (και ιδιαίτερα της CIN 3) σε διηθητικό πλακώδες καρκίνωμα είναι πολύ μεγαλύτερος από αυτόν της LSIL. Το ποσοστό αυτού του κινδύνου εκτιμάται σε 22-72% [οι μελέτες με μεγαλύτερο χρόνο παρακολούθησης (follow-up) παρουσιάζουν τα υψηλότερα ποσοστά εξαλλαγής]. Η συνιστώμενη αντιμετώπιση μίας ιστολογικά επιβεβαιωμένης

HSIL είναι η χειρουργική αφαίρεση ολόκληρης της ζώνης μετάπτωσης, ενώ η χειρουργική προσέγγιση ποικίλλει (κωνοειδής εκτομή με laser, κωνοειδής εκτομή με αγκύλη διαθερμίας κ.ά.).

Ενδεικτική Βιβλιογραφία

1. Gynecologic Pathology, 2nd edition (2020), M. Nucci, C. Parra-Herran
2. Biopsy Interpretation of the Uterine Cervix and Corpus (2010), A. Malpica, M. T. Deavers, E. Euscher
3. World Health Organisation (WHO) classification of tumours of the female genital tract (2020)