

ANATOMIA PATOLOGICA PRIMA LEZIONE 16/04/2020

Vedete qui un elenco degli utenti dell'anatomia patologica, cosa che talvolta può sembrare scontata. Può trattarsi di pazienti interni, ovvero ricoverati in ospedale, oppure di pazienti ambulatoriali (ambulatori ospedalieri) ma anche pazienti che provengono da ambulatori esterni. Ad esempio lesioni cancerose o precancerose del cavo orale di pazienti che vengono da studi odontoiatrici. Vi sono poi delle aliquote che derivano da centri di convenzione.

L'anatomia patologica si suddivide in una sezione di citopatologia e una di istopatologia.

La citopatologia svolge un grande ruolo in sede di screening, basta pensare alle patologie dell'apparato genitale femminile, come cancro della cervice uterina, ma svolge anche un ruolo nella valutazione del follow up di pazienti che sono stati sottoposti ad intervento chirurgico e che possono però presentare recidive in zone non facilmente accessibili all'esame istopatologico. La citopatologia da sola non riesce però a fornire un esame definitivo per quel che riguarda la definizione della lesione patologica perché ha dei limiti ovvero si esaminano delle cellule isolate dalla lesione di provenienza, quindi non potrà dirci se il tumore è in situ o infiltrante, neanche informazioni delle cellule tumorali con il loro microambiente ovvero macrofagi, strutture vascolari.

Tutti questi limiti vengono superati dall'istopatologia che permette di effettuare un esame di tessuti in cui siano facilmente identificabili tutte le sue componenti, quindi rivestimenti epiteliali e anche lo stroma con le loro popolazioni cellulari sia immunitaria fibroblastica ecc. Il materiale più comune sottoposto ad esame istologico è la biopsia. Le biopsie possono essere di varie tipologie. La biopsia possono essere di tipo incisionale ed escissionale.

**TIPI DI BIOPSIA
ISTOLOGICA**

- **INCISIONALE** è asportata solo una parte della lesione (procedura strettamente diagnostica).
• In genere per lesioni grandi o dei tessuti molli
- **ESCISSIONALE**: è asportata tutta la lesione con una rima di tessuto normale
• (funzione diagnostica e terapeutica).
• Per lesioni di piccole dimensioni e lesioni cutanee)

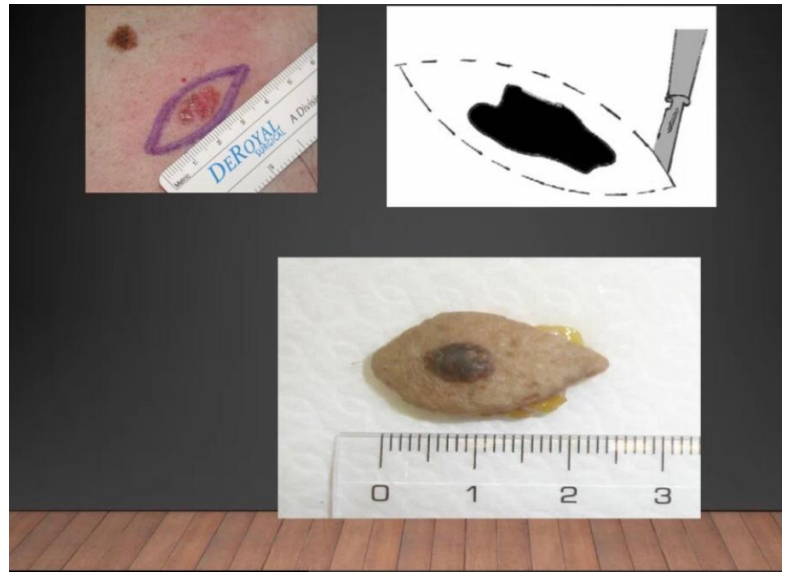


La biopsia incisionale ci consente di osservare solo una piccola parte di una lesione, quindi non può coprire tutti i quesiti che vengono posti quando si richiede un esame prognostico. Ci serve solo per fare una diagnosi istopatologica compiuta che consenta al chirurgo di scegliere il migliore intervento da effettuare successivamente. Ad esempio per una lesione di grosse dimensioni, come i grossi nevi melanocitici, facciamo una biopsia

incisionale per capire se vi è una parte della lesione potenzialmente maligna, oppure piccole biopsie che permettano al chirurgo di capire con che tipo di lesione si ha a che fare. Ovviamente quando possibile dobbiamo preferire una biopsia escissionale che deve comprendere anche margini di tessuto sano. Essa risulta diagnostica e terapeutica perché con un solo atto chirurgico siamo riusciti ad esportare l'intera lesione, saremo ricaduti in tessuto sano periferico e dunque la storia clinica della lesione sarà conclusa perché avendo asportato la lesione insieme a margini di tessuto sano essa non si ripresenterà più in quella zona.

Nella biopsia escissionale devono esserci almeno 2mm visibili di epitelio sano intorno alla lesione, si va disegnare la losanga di escissione e ad approfondire l'escissione asportando il derma e il tessuto sottocutaneo adiposo nel caso della cute, nel caso della mucosa orale il corion perché dobbiamo considerare la possibilità che la lesione si spinge ben oltre il piano epiteliale fino al derma o al corion. La via preferibile di escissione è la lama del bisturi perché il bisturi elettrico o il laser potrebbero creare degli artefatti al margine di tessuto sano.

QUINDI RICAPITOLANDO: quando si effettua un'escissione bisogna rimuovere tutta la lesione includendo porzioni di tessuto sano, altrimenti si compie un grosso errore!!!



Ci sono poi delle biopsie particolari che non si eseguono per lama ma per via endoscopica come quella gastrica o quella del colon, possono essere eseguite nelle vie aeree superiori ed inferiori e all'apparato urogenitale. Sono ovviamente biopsie di dimensioni ridotte

Esistono poi le biopsie istologiche effettuate per ago e da non confondere con le biopsie per ago sottile, ovvero ago aspirato, che ci consentono di avere prelievo citologico. Queste sono infatti biopsie che utilizzano aghi spessi e consentono l'asportazione di cilindri di tessuto di calibro variabile in base al parenchima da studiare, molto sottili per la prostata e il rene, di dimensione maggiori per il fegato, di spessore variabili per la cute, di calibro maggiore per il midollo.

Oltre alle biopsie vi è la quota di diagnostica effettuata sui campioni operatori: quelli freschi continuano a mostrare le caratteristiche che avevano in vivo, ad esempio colore roseo intenso dovuto all'emoglobina, la consistenza che sarà elastica per il fegato, duro elastica per le strutture con un'elevata parete muscolare come per l'utero che viene qui rappresentato che presenta dei noduli benigni di tessuto muscolare (leiomiomi).

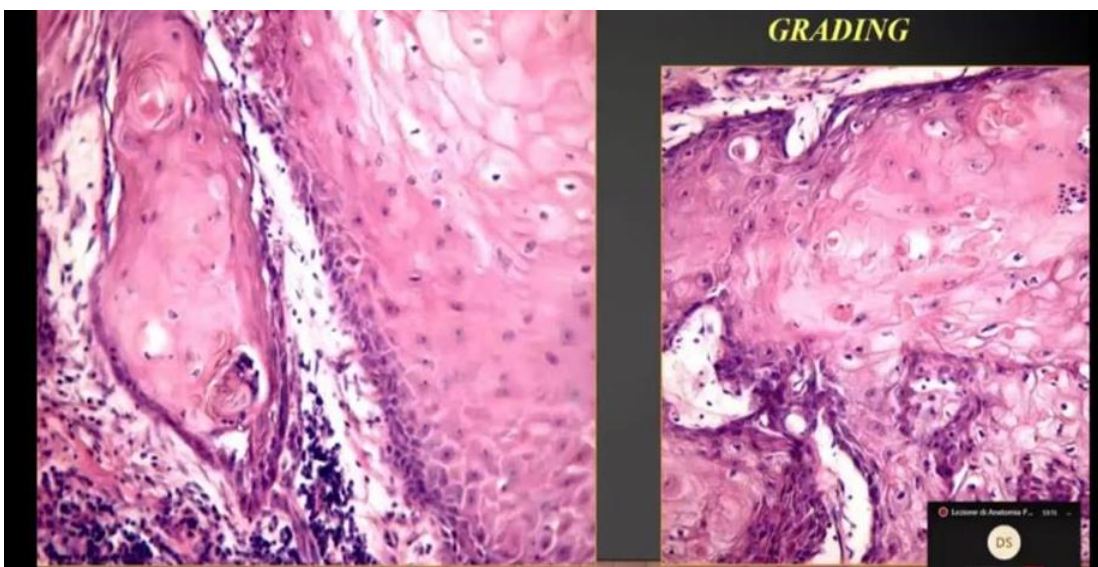
Quest'altro è l'aspetto dell'utero dopo fissazione in formalina. La fissazione è un processo

indispensabile per allestire un preparato istopatologico perché permette l'immortalizzazione del tessuto evitando l'autolisi che si avrebbe se l'organo rimanesse esposto alle condizioni ambientali. La prima cosa che sparisce di un campione fissato con formalina è il colore, la formalina denatura infatti la emoglobina e dunque scompare il colore roseo, inoltre questo organo risulterà molto più rigido dell'organo pervenuto dalla sala operatoria.



Quello che vedete qui in basso a destra è un occhio: vedete il bulbo oculare e l'emergenza del nervo ottico, tutto quello che vi è intorno è una lesione maligna fortemente pigmentata di solito legata alla cute, ovvero un melanoma, questo perché i melanociti si trovano fisiologicamente non solo nella giunzione tra epidermide e derma e nelle mucosa a livello della membrana basale tra epitelio e corion, ma si trovano anche a livello delle meningi e a livello della coroide, dell'iride dove assolvono la stessa funzione di protezione nei confronti delle radiazioni ultraviolette.

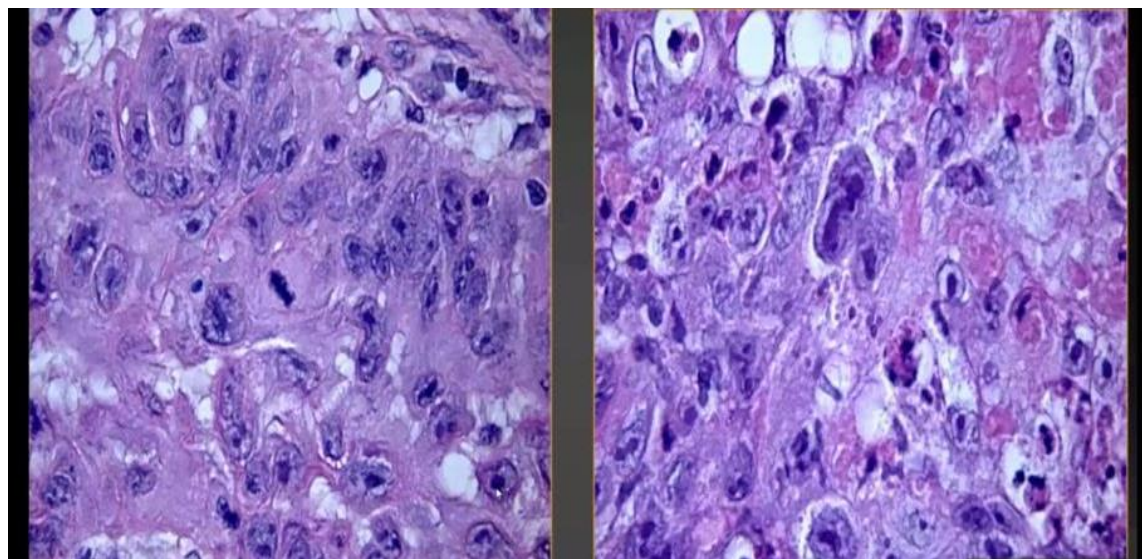
L'anatomia patologica ha a che fare soprattutto con i carcinomi, dunque la diagnosi istopatologica deve essere aggiornata alle migliori classificazioni e deve essere soprattutto biologicamente e clinicamente rilevante. Questo perché sulle caratteristiche istopatologica di un tessuto si imposta la terapia post chirurgica di un carcinoma. Questo vale per tutti i tipi di carcinomi, mammario a anche quello del cavo orale, ricordiamo che il carcinoma squamoso della lingua da solo è responsabile del 50% delle morti per carcinoma del cavo orale a livello internazionale.



Quello che da sempre si è fatto basandosi solo sull'ematossilina ed eosina è di dare un'idea di quanto una neoplasia è differente rispetto al tessuto di partenza. Qui vi è carcinoma squamoso

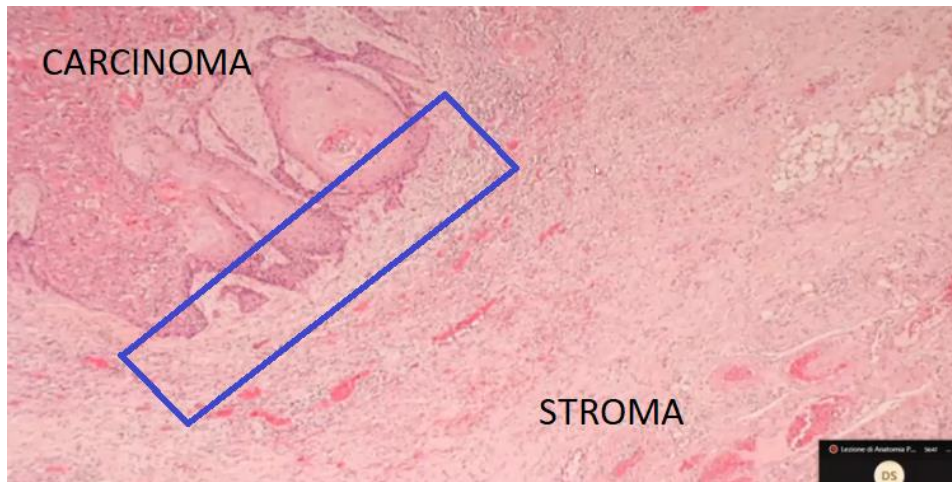
affianco ad epitelio normale del cavo orale. In questo caso le differenze sono minime e bisogna cercarle: differenze fra nuclei, attività mitotica e disordine architetturale.

In questo altro caso invece si tratta sempre carcinoma squamoso ma la differenza con l'epitelio di origine è evidente: nuclei maligni non più regolari ma angolati con elevata attività mitotica, con nucleoli di dimensioni aberranti ed eosinofili. Questo ci fa capire che si tratta di una lesione



con quasi nessuna differenziazione in senso epiteliale, e quindi il GRADING è elevato e il tumore è molto aggressivo.

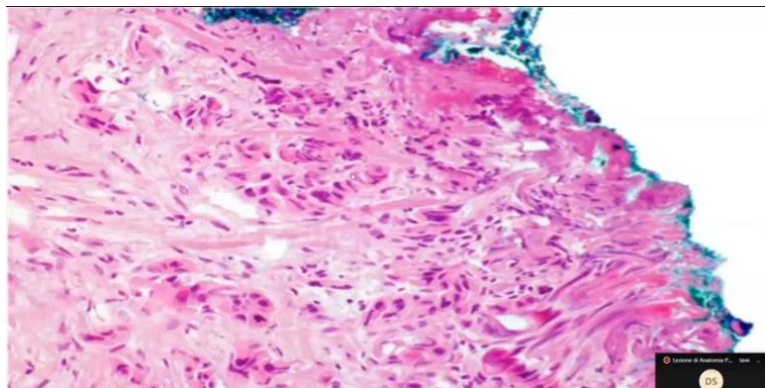
Tuttavia, il GRADING da solo non è sufficiente a caratterizzare l'aggressività di una neoplasia, che dipende anche da un altro fattore, che è il **PATTERN DI INVASIONE** (cioè come infiltra, come invade lo stroma che lo circonda?). Questo a destra è l'immagine di un carcinoma squamoso ben differenziato: possiamo notare in alto a sinistra l'epitelio canceroso, in basso a destra lo stroma nel quale il cancro si fa spazio, e nel rettangolo blu il "fronte d'invasione"; nel suddetto caso il fronte d'invasione è piatto, al punto che potremmo quasi delimitarlo con una linea continua.



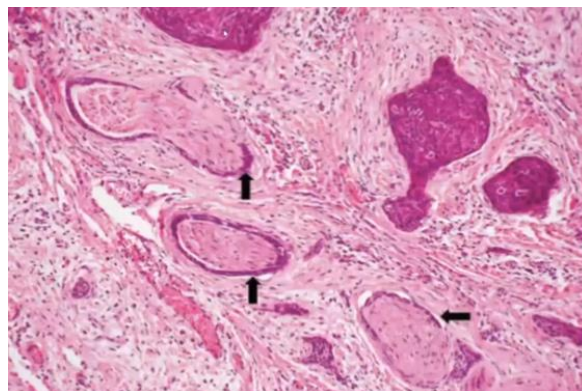
Se osserviamo un fronte d'invasione piatto, non dobbiamo pensare che il tumore non stia invadendo lo stroma, ma che lo sta facendo in maniera non molto marcata, ovvero ci mette molto tempo per avanzare (per comprendere meglio quest'immagine, la prof paragona il carcinoma alle testuggini delle legioni romane che, compatti, avanzavano contro il nemico, alias stroma, così da rendere difficile l'interazione tra i soldati della testuggine e il nemico). In sintesi possiamo dire che in questo caso l'avanzamento del tumore è **compatto e lento**.



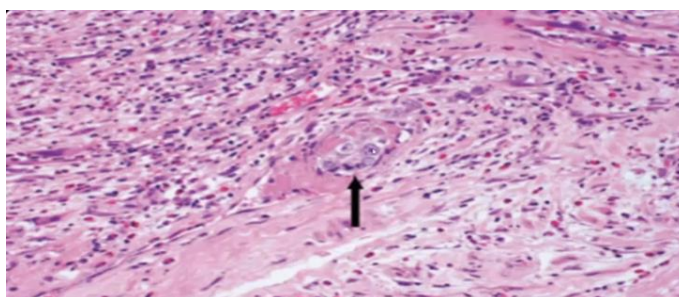
Confrontiamo l'ultima immagine con questa a destra: a destra notiamo filiere di carcinoma squamoso scarsamente differenziato. Entrambe, rispetto all'immagine precedente, invadono in maniera pervasiva e incontrollabile lo stroma, perché sono le singole cellule o le filiere di cellule che si fanno spazio tra le fibre connettivali dello stroma e molto rapidamente riescono a conquistare spazi adiacenti al tumore e quindi la velocità di infiltrazione di queste neoplasie è molto elevata rispetto al caso precedente (fronte compatto vs filiera). Quindi una neoplasia scarsamente differenziata, o anche moderatamente differenziata, ma che infiltrerà a filiera o a cellule singole sarà sicuramente molto più aggressiva rispetto allo stesso tipo di carcinoma squamoso che però infiltra in maniera compatta (secondo elemento rilevato sempre mediante ematossilina eosina)



Terzo elemento rilevato sempre con ematossilina-eosina, è la capacità del tumore di infiltrare i nervi (**NERVE BUMPING**). Vediamo nell'immagine a destra, diversi nervi che sono completamente, o quasi completamente, infiltrati da cellule tumorali: questo fenomeno prende il nome di **infiltrazione perineurale**, e non tutte le neoplasie lo riescono ad effettuare poiché ci vuole un grado di aggressività ancora maggiore rispetto a quello necessario per infiltrare lo stroma ordinario, considerato che i nervi sono separati fisiologicamente dalle fibre collagene dello stroma da una protezione circonferenziale di connettivo lasso (guaina perineurale), che serve a facilitare lo scorrimento del nervo all'interno dello stroma. L'invasione del nervo è responsabile anche della sintomatologia dolorosa perché è un fenomeno che il paziente registra subito come sensazione dolorosa



In quest'altra immagine possiamo notare l'invasione delle cellule neoplastiche nei vasi ematici (si notano cellule tumorali che si "poggiano" proprio sulla parete endoteliale, che è una caratteristica fondamentale per fare diagnosi di emboli endovasali tumorali)



SINTESI DEI PARAMETRI DESCRITTI RILEVATI CON EMATOSSILINA-EOSINA

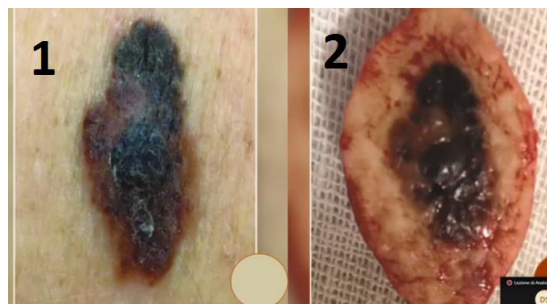
GRADING

PATTERN DI INVASIONE

NERVE BUMPING



Da un punto di vista macroscopico la stessa neoplasia, in questo caso il melanoma, può avere molteplici aspetti: ad esempio, nell'immagine 1 è una lesione piana, maldelimitata, asimmetrica (la parte di destra è diversa da quella di sinistra, la parte di sotto è diversa da quella di sopra), il pigmento è distribuito in maniera disomogenea (aree più chiare e aree più scure). Nell'immagine 2 la lesione è molto pigmentata, al centro è possibile notare **un'area nodulare, che per il melanoma è sempre un pessimo segnale poiché sta ad indicare che la lesione non è più circoscritta all'epidermide, ma si è spinta**



nel derma e forse anche nel tessuto adiposo sottocutaneo, quindi più aree nodulare ci sono e più il melanoma ha avuto occasione si incontrare vasi ematici e linfatici e quindi è in stadio sicuramente più avanzato.