



# Bethesda klassifikation

*'Oversat' af*

*Preben Sandahl og Marianne Lidang december 2007*

**High-grade squamous intraepithelial lesion = HSIL**

Planocellulært karcinom

*Billeder fra: Billeder fra: <http://nih.techriver.net/>*

# Anvendte cytologiske klassifikationer i Danmark

## Pladeepitelcelleforandringer

Modifieret Histologi klassifikation (WHO)	normal	atypi	let dysplasi/ koilocytose (CIN I)	moderat dysplasi (CIN II)	svær dysplasi CIN III)	carcinoma in situ (CIN III)	plano-cellulært karcinom
Andet dansk system	normal	atypi		malignitetssuspekterede celler			
<b>Det nye: Bethesda 2001</b>	normal	ASC-US ASC-H	LSIL	HSIL			plano-cellulært karcinom

## Cylinderepitelcelleforandringer

Anvendt klassifikation	normal	atypiske cylinderepitelceller	adenokarcinom in situ	adenokarcinom (endocervikalt, endometrie, extrauterint)
<b>Det nye: Bethesda 2001</b>	normal	AGC	AIS	adenokarcinom (endocervikalt, endometrie, extrauterint)

# High-grade squamous intraepithelial lesion = **HSIL**

- 'Indeholder' forandringer der svarer til moderat (CIN 2) og svær dysplasi (CIN 3), CIS (CIN 3)

# High-grade squamous intraepithelial lesion = **HSIL**

- Celler er mindre og mindre 'modne' end celler i LSIL
- Forekommer enkeltvis, i flager, eller i syncytielle aggregater
- Hyperkromatiske cellegrupper skal undersøges nøje
- Forskellige cellestørrelser fra LSIL størrelse til meget små basalcelle type størrelse
- Cytoplasma udseende variabelt: modent/umodent, keratiniserende

# HSIL

- Kernehyperkromasi ledsaget af kernepleomorfi
- Øget kerne/cytoplasmaratio, men kernestørrelsen kan være meget mindre end ved LSIL
- Kernen udgør  $>1/2$  af cellens areal
- Kromatinet fint eller groft granulært, ensartet fordelt
- Kernemembran irregulær ofte med indkærvninger
- Nukleoler kan ses



# HSIL

## Væskebaseret teknik

- Ofte enkelte lignende celler
- Evt. få abnorme celler
- Nogle celler fra HSIL mangler hyperkromasi, men har høj kerne/cytoplasma ratio og irregulær kernemembran

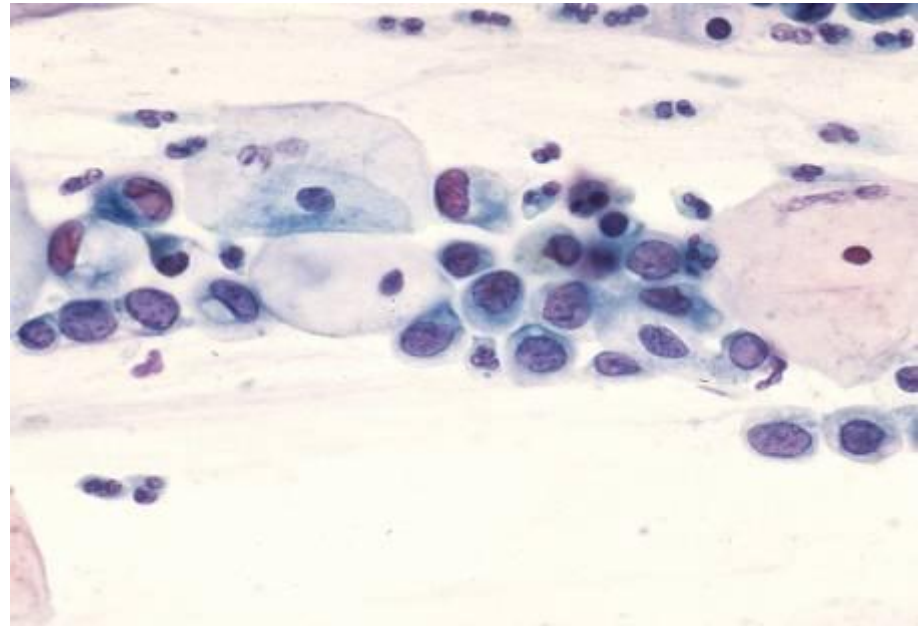
# HSIL

## Diagnoser efter mikroskopi (*skal anvendes*)

- Topografi
  - Cytologi, cervix T8X310 (ved rutine screeningsprøver)
  - Cytologi, vagina T8X210
  - Cytologi, endocervix T8X320
  
- Morfologi
  - HSIL – Svær grad af pladeepitelforandring M67017
  
- Kode for opfølgning
  - ÆAAX15 Gynækologisk specialundersøgelse inden 3 måneder tilrådes

# HSIL

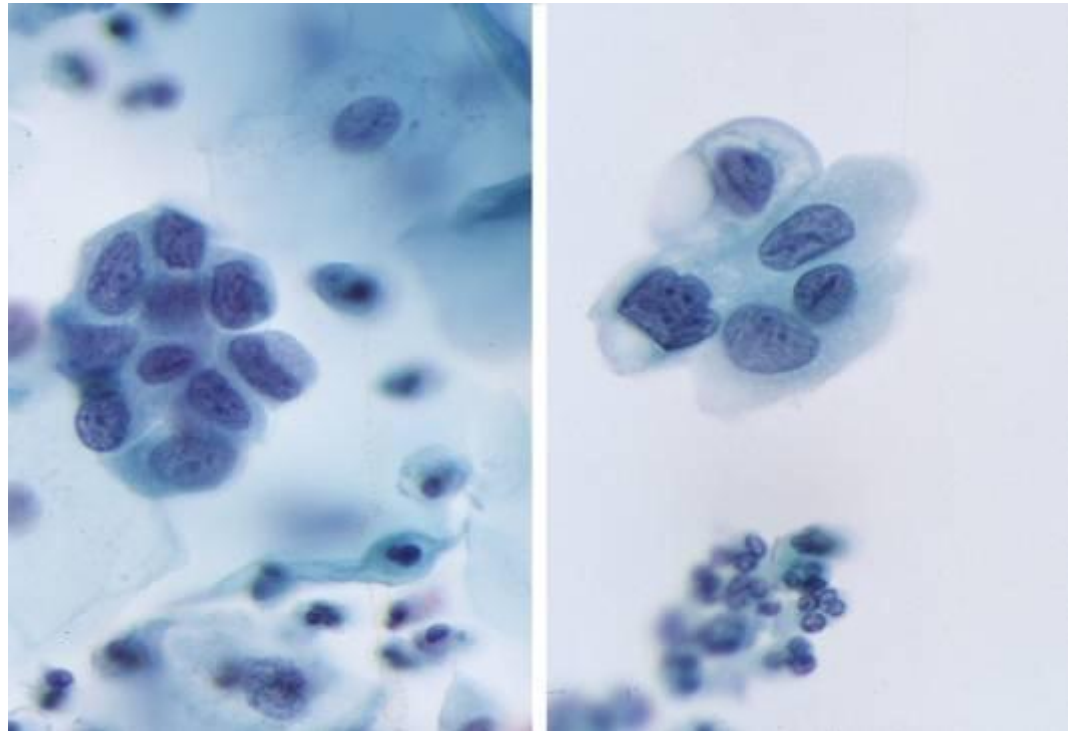
- UST
- Løst aggregat af celler med nogen variation i størrelse og K/C ratio  
Irregulære kernemembraner og kromatinstruktur
- Differentialdiagnose: metaplasi
- Follow-up: CIN 3





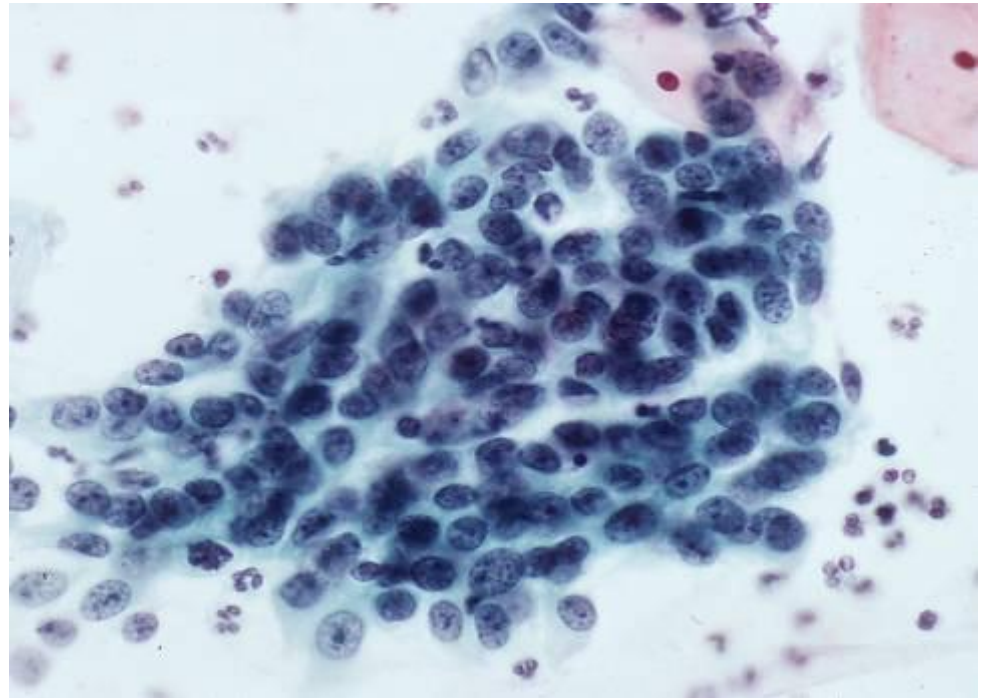
# HSIL

- VBT
- Irregulær kernemembran og abnormt fordelt kromatin
- Hyperkromasi ikke så fremtrædende som ved UST



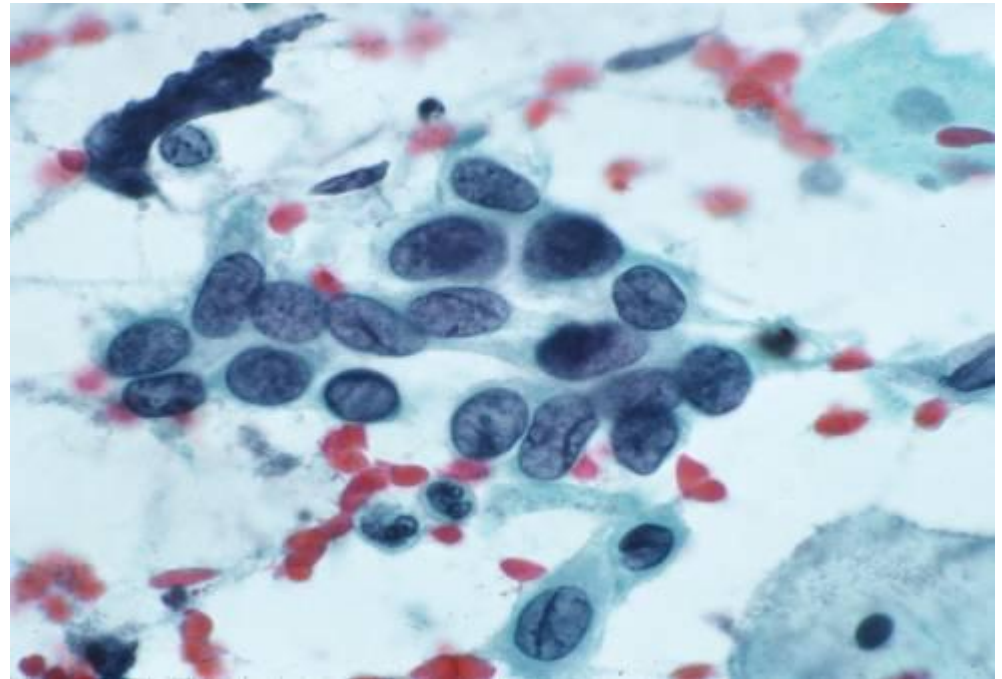
# HSIL

- UST  
42 årig kvinde
- Syncytielt lejrede celler med sparsomt cytoplasma  
Kernerne er hyperkromatiske med groft granulær kromatinstruktur
- Nukleoler kan ses ved HSIL især ved kryptforandringer



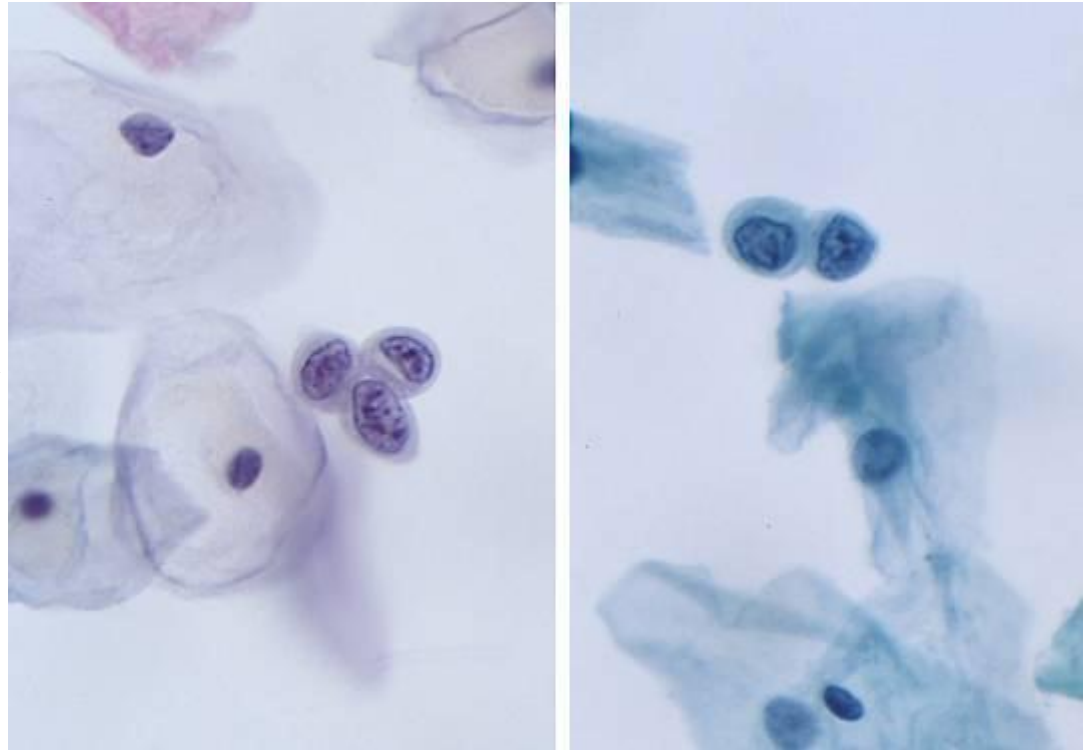
# HSIL

- UST
- Syncytielt lejrede celler med sparsomt cytoplasma  
Kernerne er ovale, hyperkromatiske med indkærvninger



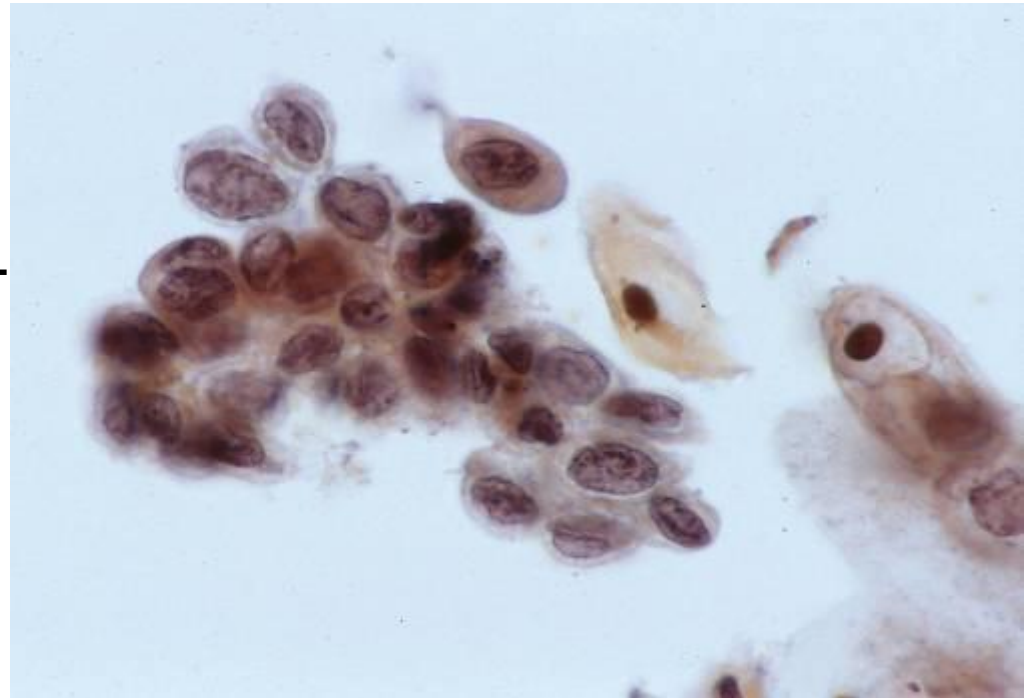
# HSIL

- VBT  
29 årig kvinde
- Få abnorme celler,  
som opfylder kriterier  
for HSIL
- Follow-up: CIN 3



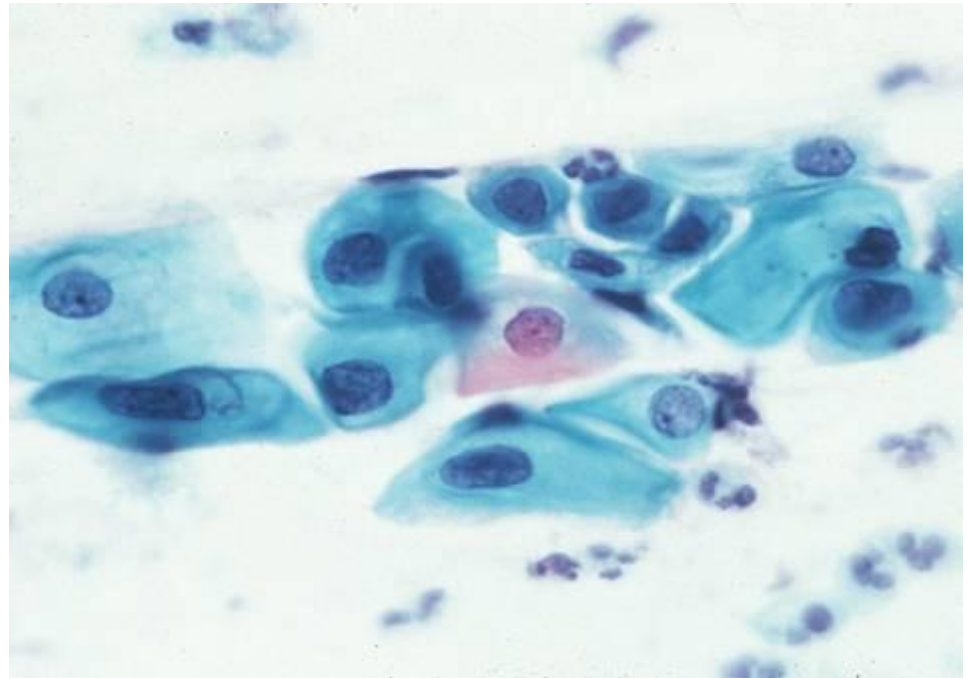
# HSIL

- VBT
- Gruppe af celler fra HSIL med høj K/C ratio og kerneabnormiteter



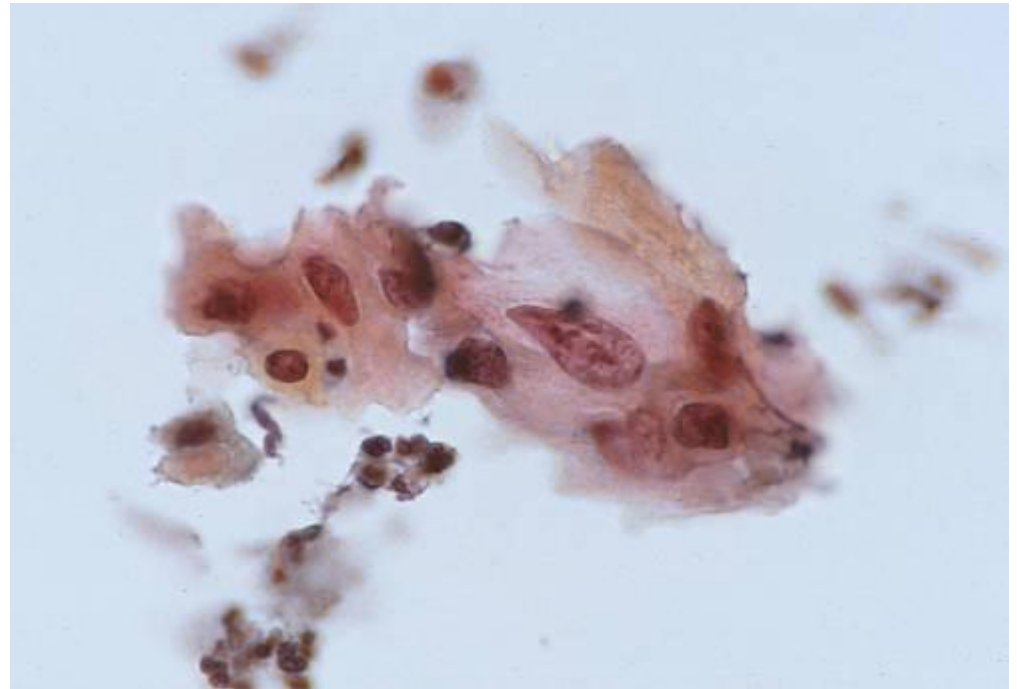
# HSIL?

- UST, 28 årig kvinde
- SIL, grad kan ikke bestemmes
- De fleste celler tyder på LSIL, enkelte atypisk metaplastiske celler i midtlinje øverst, giver anledning til HSIL overvejelse
- Follow-up: CIN 2



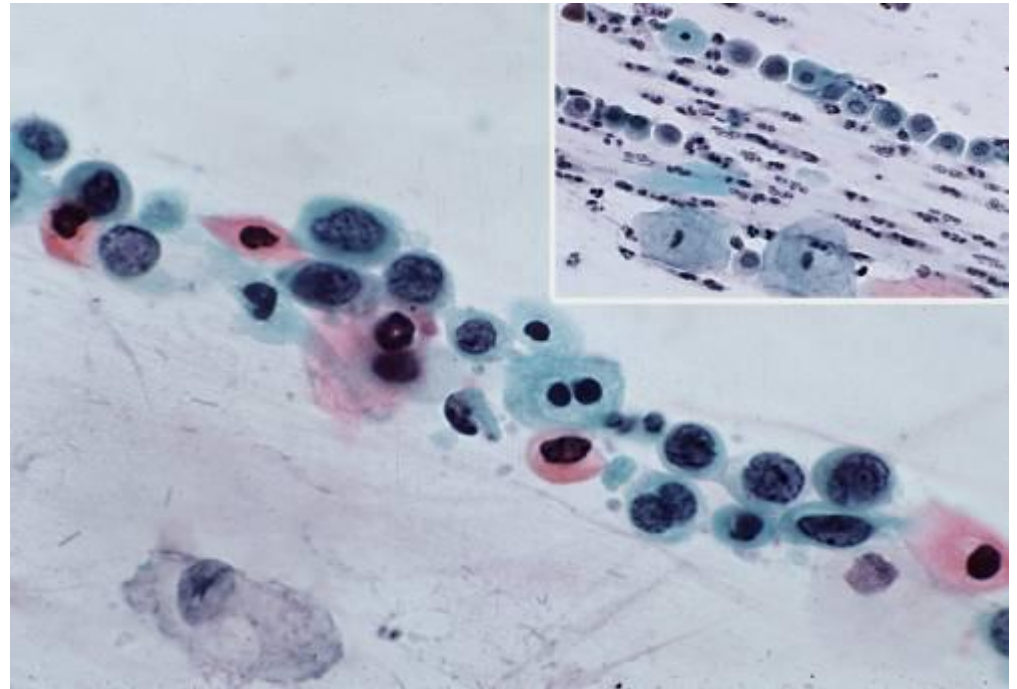
# HSIL

- VBT  
42 årig Q
- Keratiniserende dysplastiske celler med nukleoler. Invasion kan overvejes.
- Follow-up: CIN 3 (keratiniserende)



# HSIL

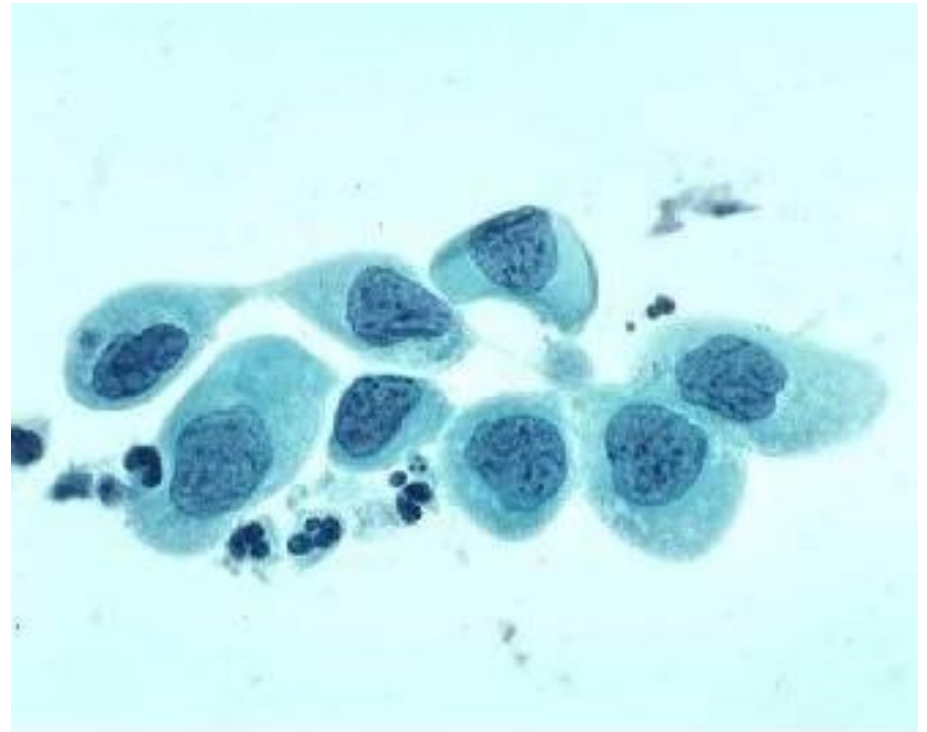
- UST
- Stor forstørrelse: HSIL-celler i slimstrøg
- Differentialdiagnoser: histiocytter eller endocervikale/meta-plastiske celler i slimstrøg





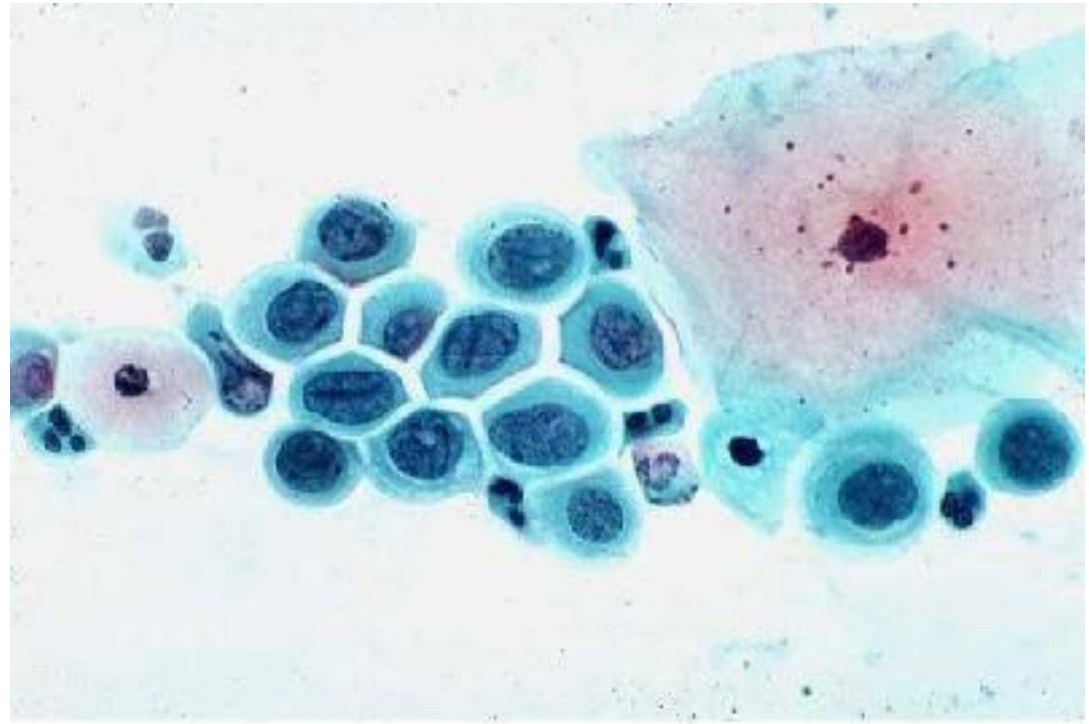
# HSIL

- **UST**
- Sheet af celler med forhøjet K/C ratio, hvor kernerne i flere af cellerne udgør  $>1/2$  af cellens areal  
Kernerne er hyperkromatiske med fin granulær kromatinstruktur med kromocentre
- Pga. af det rigelige veldefinerede cytoplasma svarer forandringerne til moderat dysplasi (CIN2)
- Differentialdiagnose: LSIL



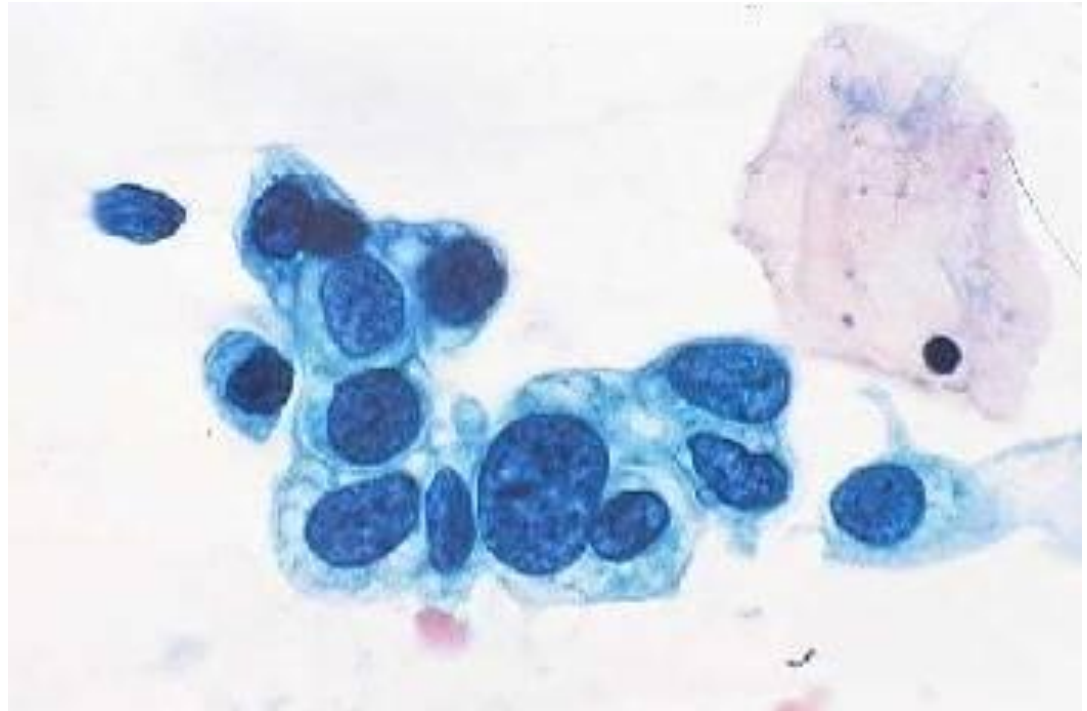
# HSIL

- **UST**
- Metaplastisk udseende celler med forstørrede og hyperkromatiske kerner  
Forhøjet K/C, hvor kernerne udgør  $>1/2$  af cellens areal



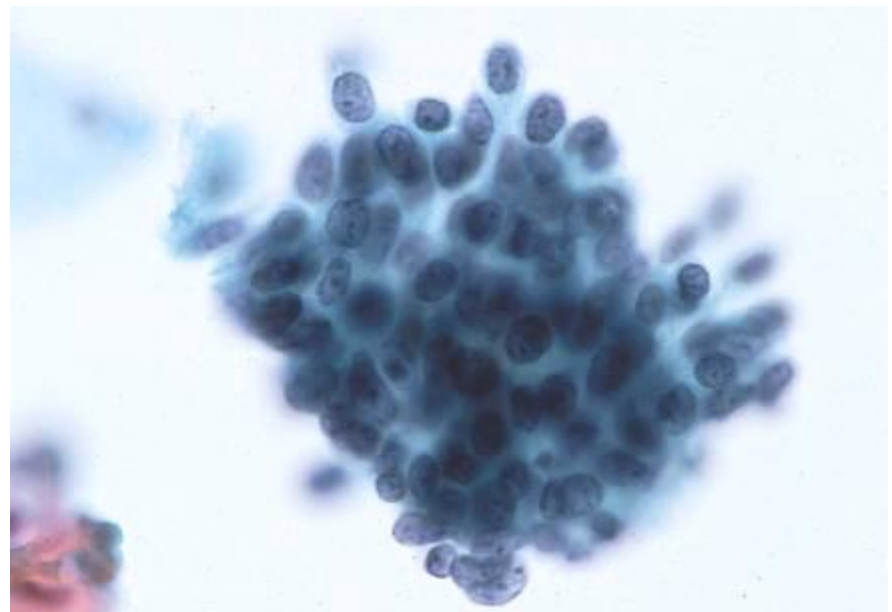
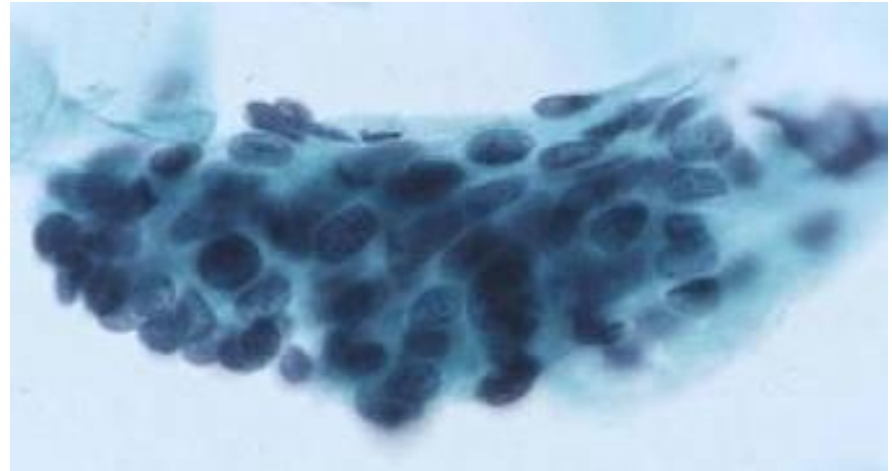
# HSIL

- **UST**
- Cellegruppe med vakuoliseret cytoplasma og forstørrede pleomorfe cellekerner  
Kromatinstrukturen er hyperkromatisk og groft granulær  
Uregelmæssige kernemembraner
- Differentialdiagnose:  
Karcinom  
(ingen nukleoler eller tumordiatese)



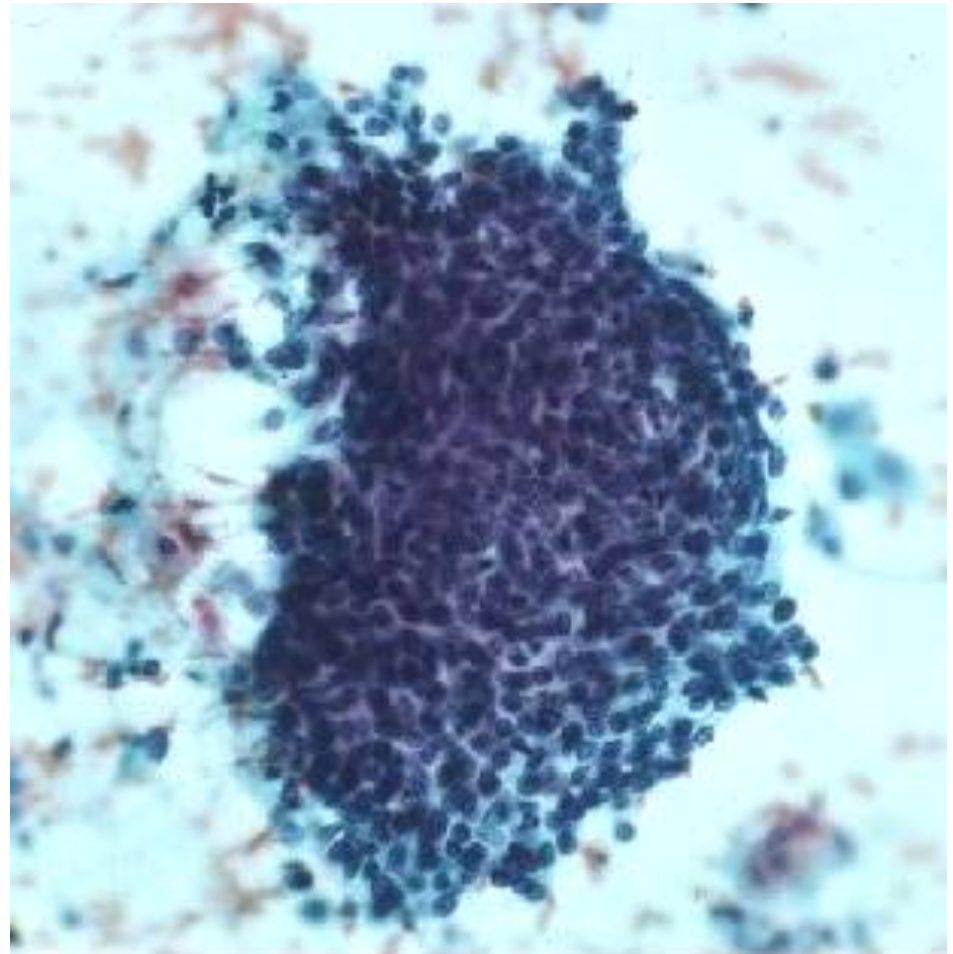
# HSIL

- VBT
- Syncytiel crowded cellegruppe. Ved stor forstørrelse kan ses at kernerne er hyperkromatiske og med en grovere granulær kromatinstruktur, høj K/C ratio og tæt cytoplasma
- Differentialdiagnoser: atrofi/parabasale celler, LUS, og glandulære forandringer  
Enkeltliggende dysplastiske celler kan være en hjælp til korrekt diagnose
- Follow-up:  
Biopsi med CIN 3 (svær dysplasia/CIS)



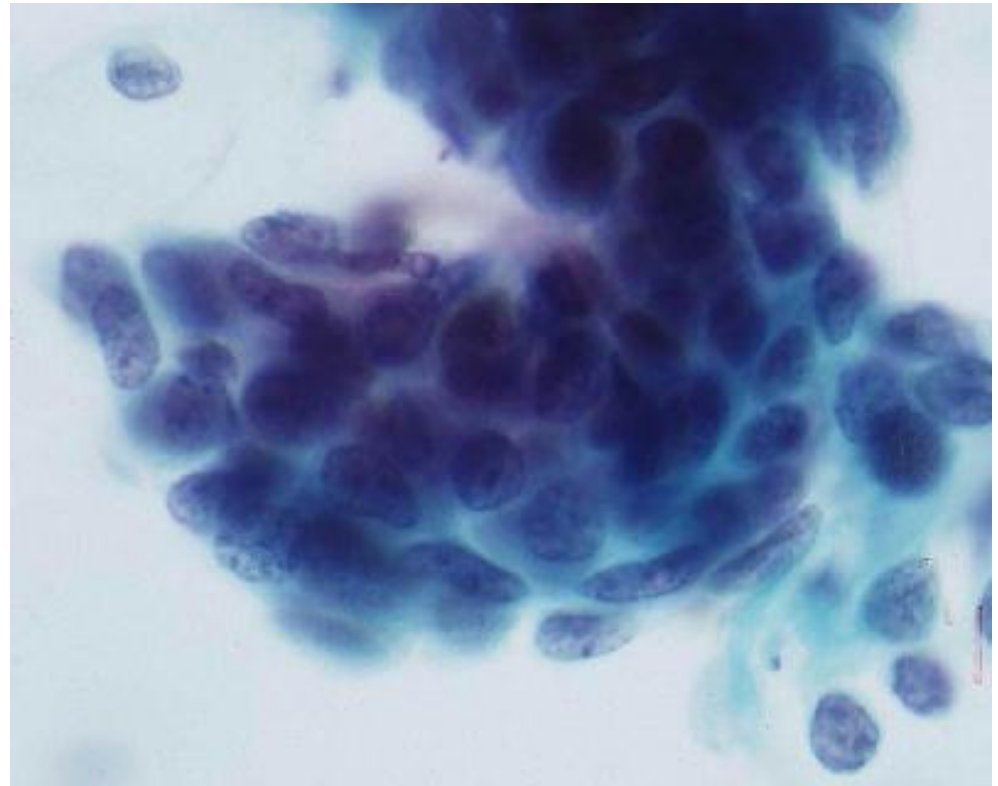
# HSIL

- **UST**  
58 årig, postmenopausal
- Syncytiel, hyperkromatisk crowded cellegruppe.  
Ved stor forstørrelse langs kanten ses kernerne at opfylde kriterierne for HSIL
- Differnetialdiagnose: atrofi, glandulære forandringer (lejring, kerneoverlap, hyperkromasi. Det tætte cytoplasma tyder på pladeepitelforandring)



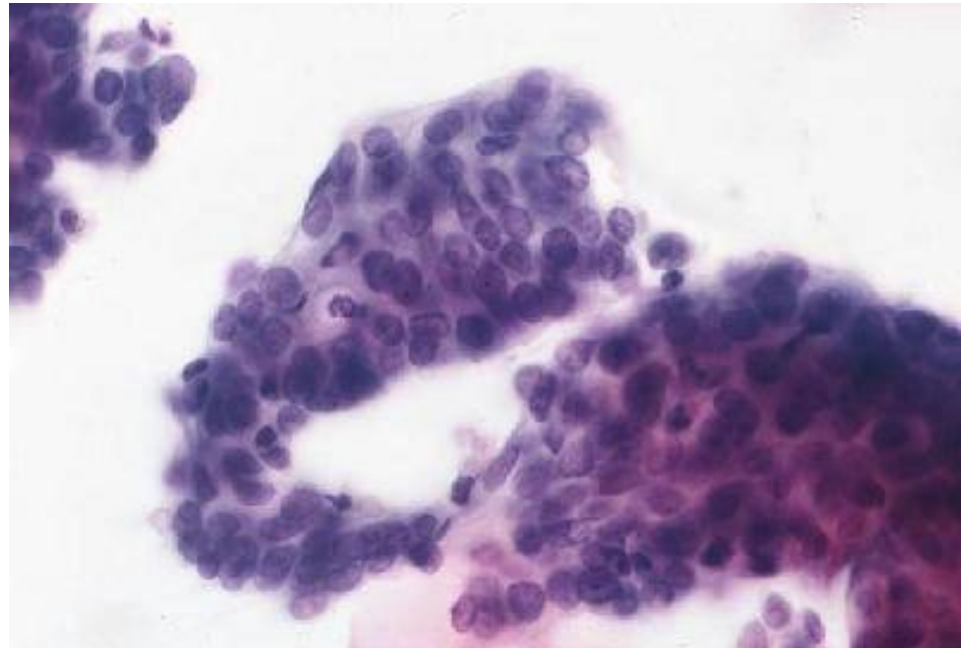
# HSIL

- **VBT**
- Syncytial cellegruppe med forstørrede hyperkromatiske kerner sv. t. en HSIL.  
Der er kryptinvolvering
- Differentialdiagnose: AGC.  
(Cellerne flader ud i kanten af cellegruppen. Der er tab af polaritet centralt i gruppen, hvilket taler for en forandring i pladeepitel



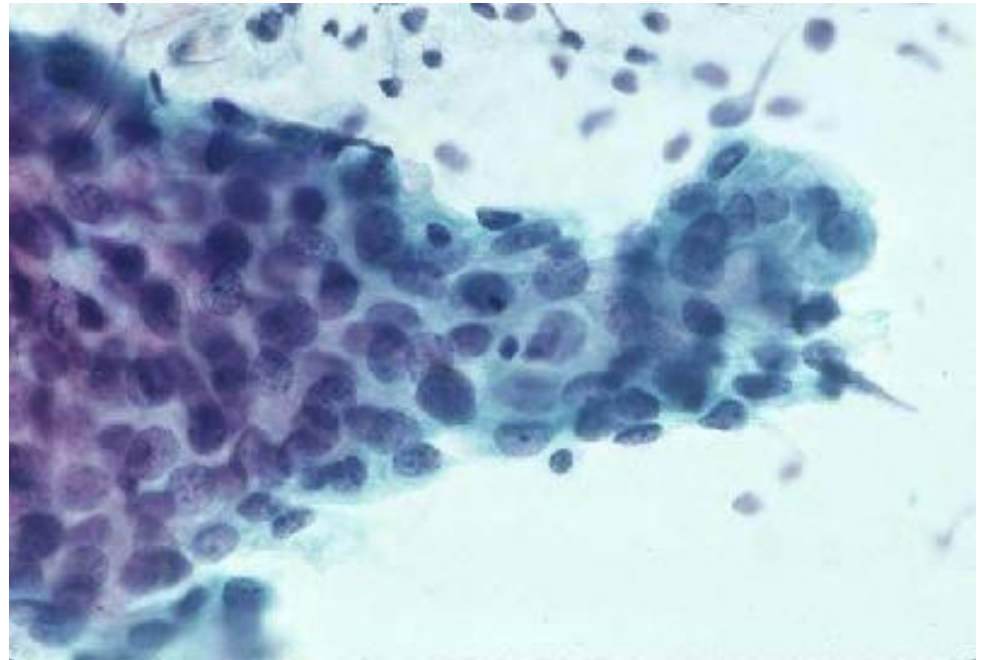
# HSIL i krypt

- **UST**
- **Klinik:** 36 årig kvinde, tidligere abnormt smear
- **Vurdering:**  
HSIL i krypt
- **Cytomorfologiske kriterier:**  
Denne store cellegruppe, der præges af overlappende kerner, høj K/C ratio, og kerner med fint til groft granulært kromatin, repræsenterer en HSIL.
- **Uddybende:**  
Manglende forekomst af cylinderepitelceller med excentriske kerner skal udelukke en endocervikal cylinderepitel forandring.



# HSIL, i krypter

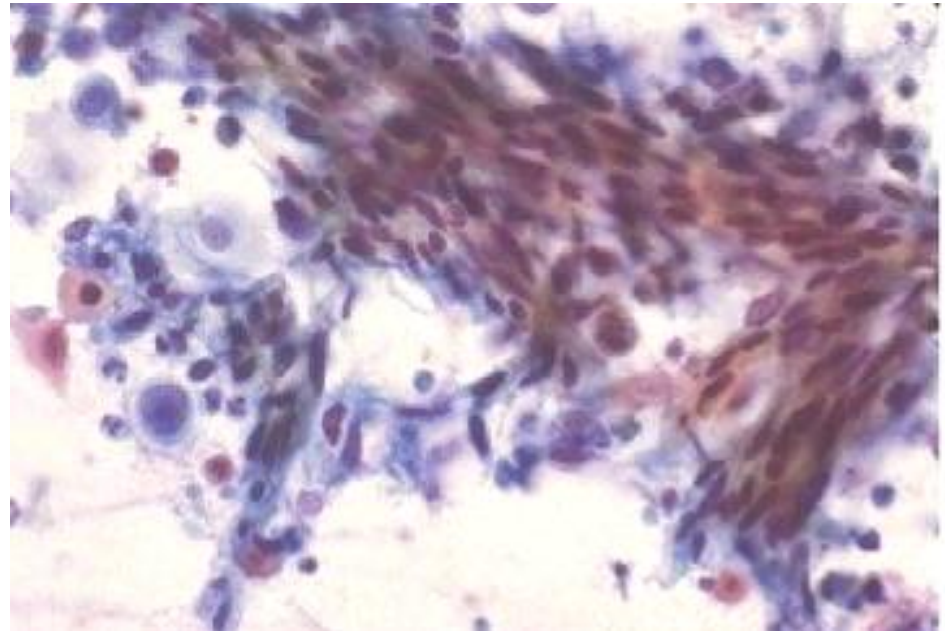
- **UST**
- **Klinik:**  
30 årig kvinde med AGC i tidligere smear
- **Vurdering:**  
HSIL med udbredning i krypter
- **Cytomorfologiske kriterier:**  
Yderst til højre i kanten ses endocervikale celler. Til sammenligning ses cellerne i venstre side af gruppen store, med overlappende hyperkromatiske kerner. Når HSIL involverer krypter kan de udvise træk, der overlapper med AIS.
- **Uddybning:**  
HSIL med kryptudbredning kaldes ofte AGC eller opfattes som endocervikal neoplas. Se efter isolerede abnorme pladeepitelceller, et fund der taler for forandring i pladeepitel.





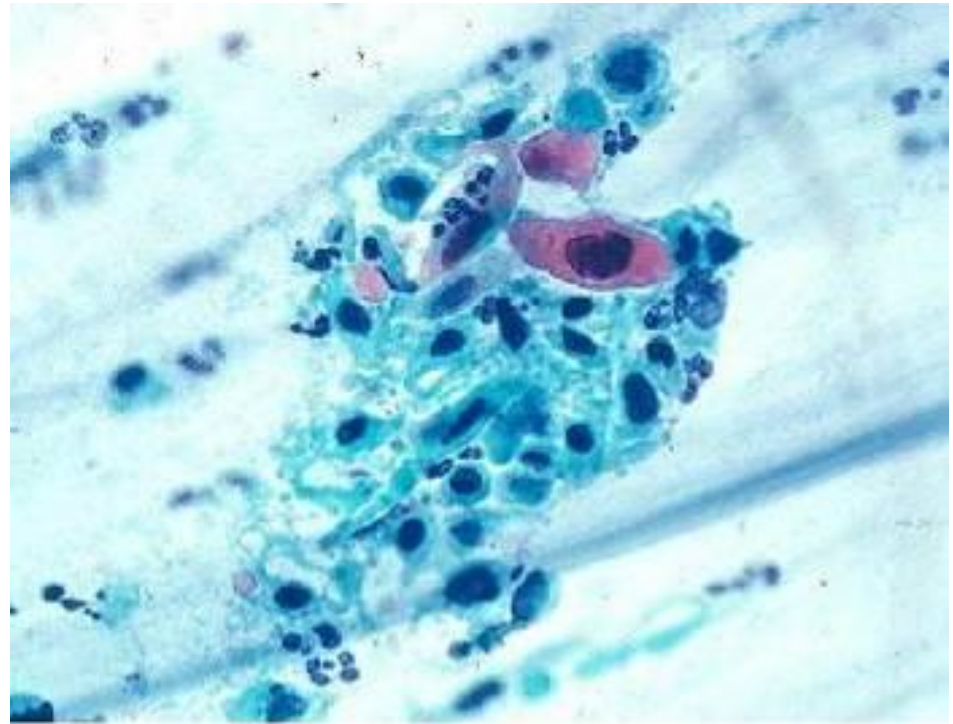
# HSIL suspekt for invasion

- **UST**
- **Klinik:** 47 år, HIV+
- **Vurdering:** HSIL, invasion?
- **Cytomorfologiske kriterier:**  
Talrige abnorme celler med varierende størrelse og form. Kernerne varierer fra runde til ovale til spindelformede. Denne type pleomorfi kan tyde på invasivt karcinom. Dog, manglende nukleoler og nekrose er foreneligt med CIS.
- **Uddybende:**  
Skellen mellem CIS of karcinom kan være vanskelig, når der er talrige pleomorfe celler.
- **Follow-up:**  
CIS med kryptinvolvering, ingen invasion



# HSIL suspekt for invasion

- UST
- **Klinik:** 71 år postmenopausal kvinde
- **Vurdering:** HSIL, suspekt for invasion
- **Cytomorphologiske kriterier:**  
Pladeepitelceller med irregulære hyperkromatiske kerner og høj K/C ratio. Der er nogen nekrotisk cellulært debris i baggrunden, som giver anledning til invasionsovervejelser
- **Uddybning: HSIL der involverer krypter kan blive nekrotiske, når krypterne okkluderes:**  
I UST kan nekrotisk debris ses som fokale aggregater (oftest sammen med abnorme celler) i en ellers øvrigt ren baggrund. Til forskel fra nekrotisk debris blandet med degenereret blod og inflammation som det ses ved tumordiatese ved invasive forandringer.
- **Follow-up:**  
HSIL der involverer okkluderede krypter med fokal epitelial nekrose, men uden invasion





# Planocellulært karcinom

- En malign tumor med planocellulær uddifferentiering
- Bethesda underinddeler ikke de planocellulære karcinomer, da det ofte er blandet type, men beskriver dem dog separat i keratiniserende og ikke-keratiniserende

# Planocellulært karcinom

## Diagnoser efter mikroskopi (*skal anvendes*)

### ■ Topografi

- Cytologi, cervix T8X310 (ved rutine screeningsprøver)
- Cytologi, vagina T8X210
- Cytologi, endocervix T8X320

### ■ Morfologi

- Planocellulært karcinom M80703

### ■ Kode for opfølgning

- ÆAAX15 Gynækologisk specialundersøgelse inden 3 måneder tilrådes

# Keratiniserende planocellulært karcinom

- Ofte få enkeltlejrede celler
- Stor variation i cellestørrelse og form med 'haler' og spindelceller med orangeofilt cytoplasma
- Stor kernestørrelsesvariation, irregulære membraner, talrige opaque kerner ses
- Når kromatinet er synligt ses det groft granulært, irregulært fordelt med parakromatin opklaring
- Makronukleoler kan ses
- Ledsagende tegn på keratinisering (hyperkeratose/atypisk parakeratose) kan ses
- Tumordiatese kan forekomme

# Keratiniserende planocellulært karcinom, VBT

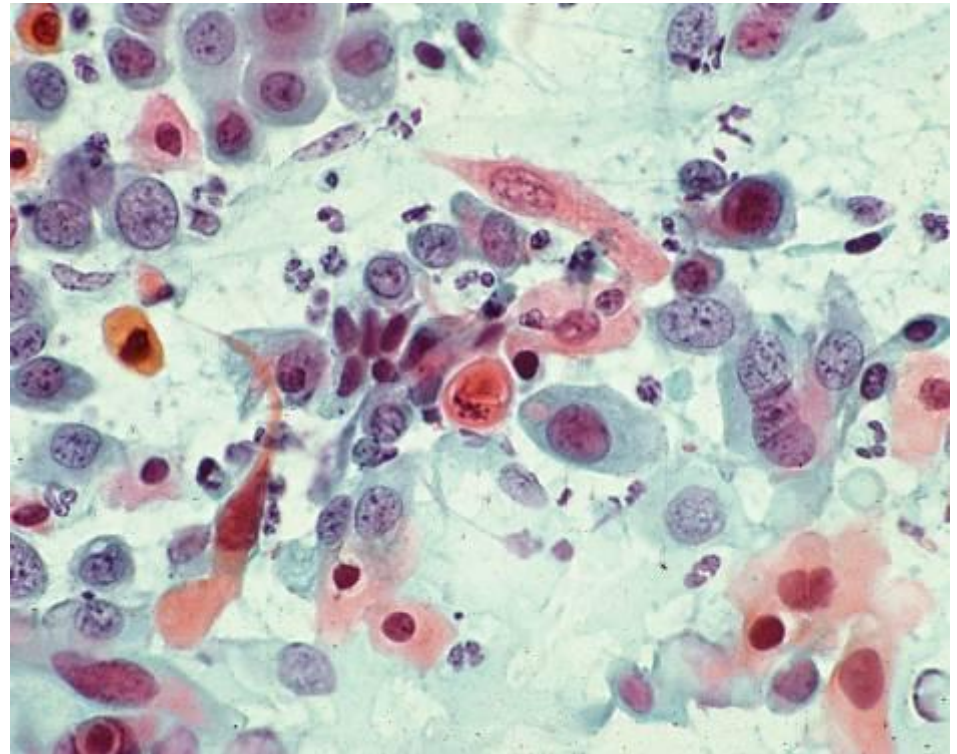
- Er ofte karakteriseret ved færre tumorceller
- Afrunding af celler/cellegrupper kan imitere glandulære træk
- Mere diskret tumordiatese, clinging diatese samler sig i kanten af cellegrupper

# Ikke-keratiniserende planocellulært karcinom

- Celler enkeltvis eller i syncytielle aggregater
- Cellerne ofte mindre end ved HSIL, men udviser de fleste træk som ved HSIL
- Kerner med irregulært fordelt groft klumpet kromatin
- Tumordiatese af nekrotisk debris og gammelt blod ofte til stede
- Storcellet variant kan indeholde celler med makronukleoler og basofilt cytoplasma

# Planocellulært karcinom

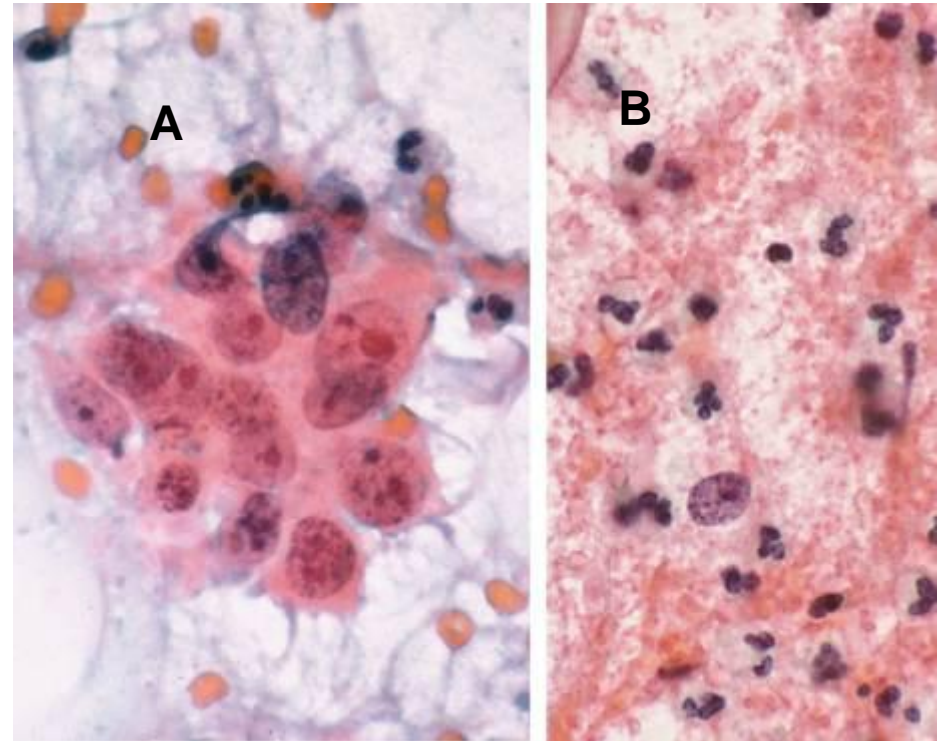
- **UST**
- **Klinik:** 45 år
- **Vurdering:**  
Planocellulært karcinom
- **Cytomorfologiske kriterier:**  
pleomorfe dysplastiske  
pladeepitelceller
- keratinisering og  
'haletudse'celler





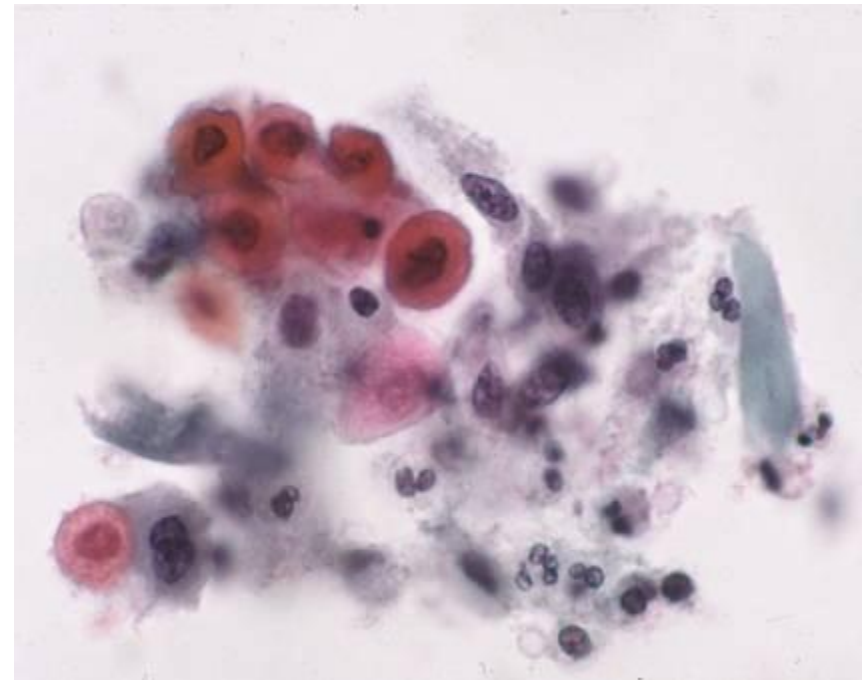
# Planocellulært karcinom

- **UST**
- **Vurdering:** planocelluært karcinom
- **Cytomorfologiske kriterier:**  
A: Cellerne har sparsomt cytoplasma, kerner med irregulært fordelt, groft granulært kromatin og prominente nukleoler  
B: lyseret blod og en nøgen kerne; tumordiatese er tydelig.
- **Uddybning:**  
Invasivt karcinom med prominente nukleoler kan antyde et adenokarcinom, men i dette tilfælde er centralt lokaliserede kerner og fladt arrangement af celler foreneligt med planocellulært karcinom.



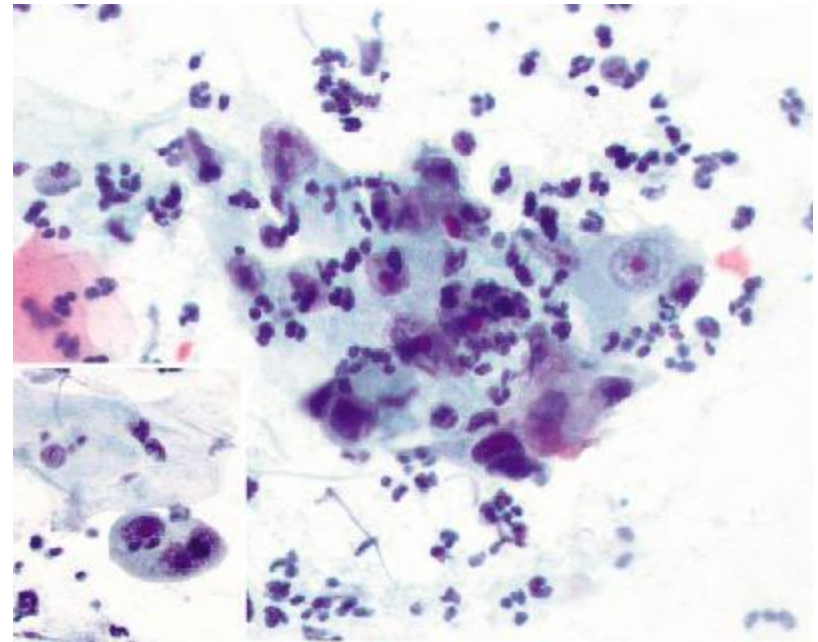
# Planocellulært karcinom clinging diatese

- VBT
- Klinik: 68 år
- **Vurdering:**  
Planocellulært karcinom, clinging (klæbende) diatese
- **Cytomorfologiske kriterier:**  
Tumor diatese, cellulær pleomorfi, tegn på keratinisering.
- **Uddybende:**  
Tumordiatese kan være mere diskret i VBT med tendens til at samle sig i randen af cellegrupper.
- **Follow-up:**  
Planocellulært karcinom



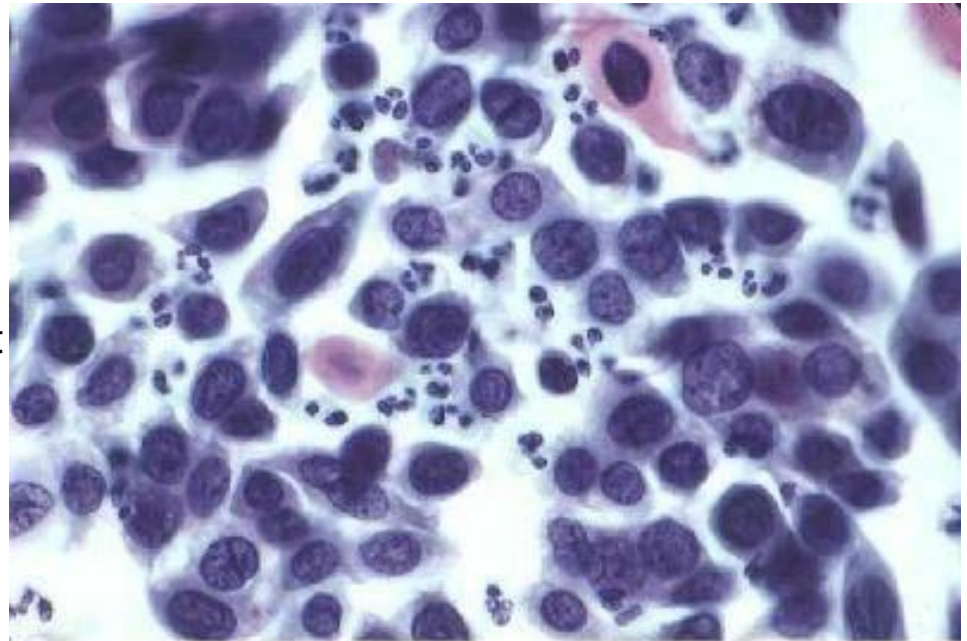
# Planocellulært karcinom

- **UST**
- **Vurdering:**  
Planocellulært karcinom, ikke-keratiniserende
- **Cytomorfologiske kriterier:**  
Det ikke-keratiniserende planocellulære karcinom, "storcellet variant," udviser rigeligt cyanofilt cytoplasma, granulært kromatin og prominente nukleoler.
- **Uddybende:**  
Kompakt cytoplasma, veldefinerede cellegrænser og fladt cellulært arrangement karakteriserer det planocellulære karcinom.



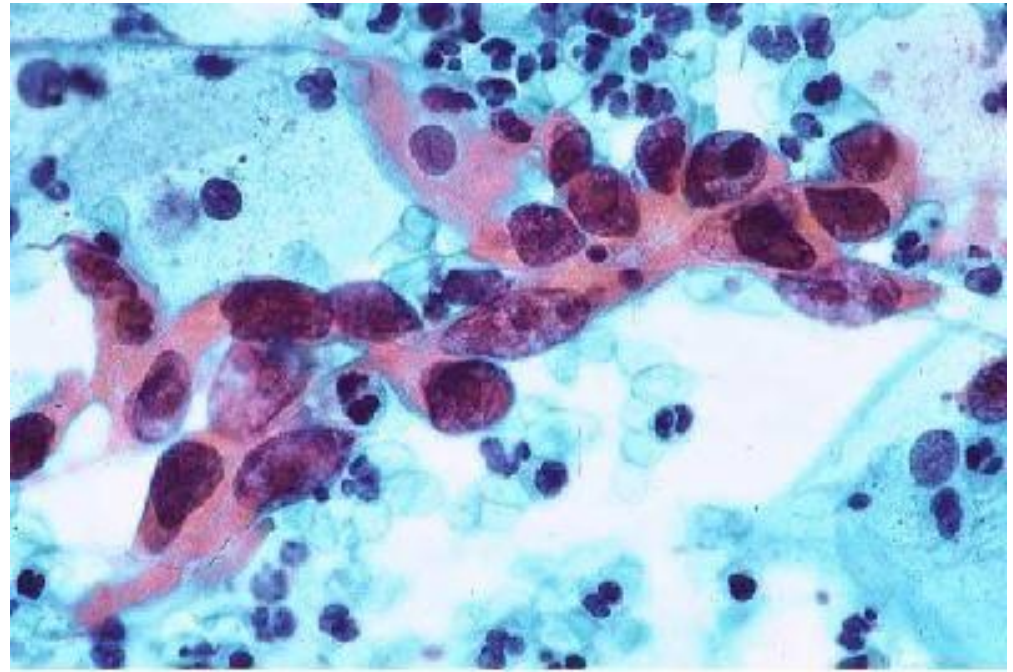
# Planocellulært karcinom

- **UST**
- **Vurdering:**  
Planocellulært karcinom – ikke keratiniserende
- **Cytomorfologiske kriterier:**  
Talrige isolerede celler med kerner med irregulære membraner, uensartet fordelt kromatin og hyperkromasi. Således tegn på HSIL, men nukleoleforekomst og udtalt irregulært fordelt kromatin taler for karcinom. Tumordiatese ses ofte samtidig, dog ikke på billedet.
- **Uddybende:**  
Det er foreslået, at et stort antal isolerede celler kan være et tegn på svær planocellulær forandring.



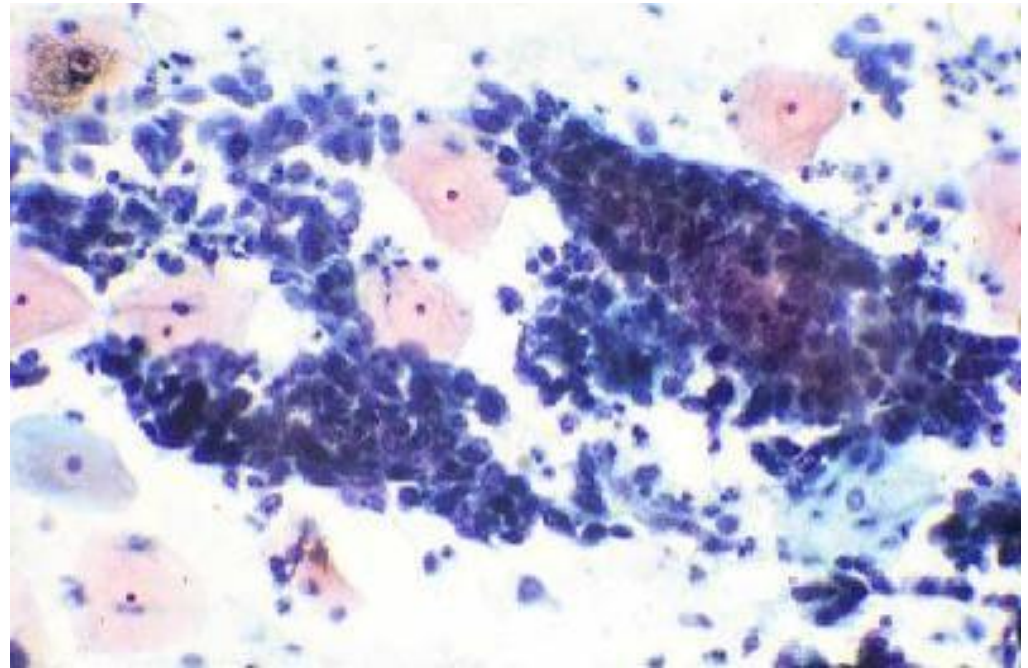
# Planocellulært karcinom

- **UST**
- **Vurdering:**  
Planocellulært karcinom
- **Cytomorfologiske kriterier:**  
Pleomorfe keratiniserede celler.  
Kernerne kan ses opaque, hvor  
kromatinet er vanskeligt vurderbart.  
Dog kan ses irregulært fordelt  
kromatin i andre celler med  
parakromatin clearing
- **Uddybende:**  
Kromatinet kan være vanskeligt at  
vurdere i keratiniserede celler.  
Makronukleoler ses mindre hyppigt  
sammenlignet med ikke  
keratiniserende karcinomtype



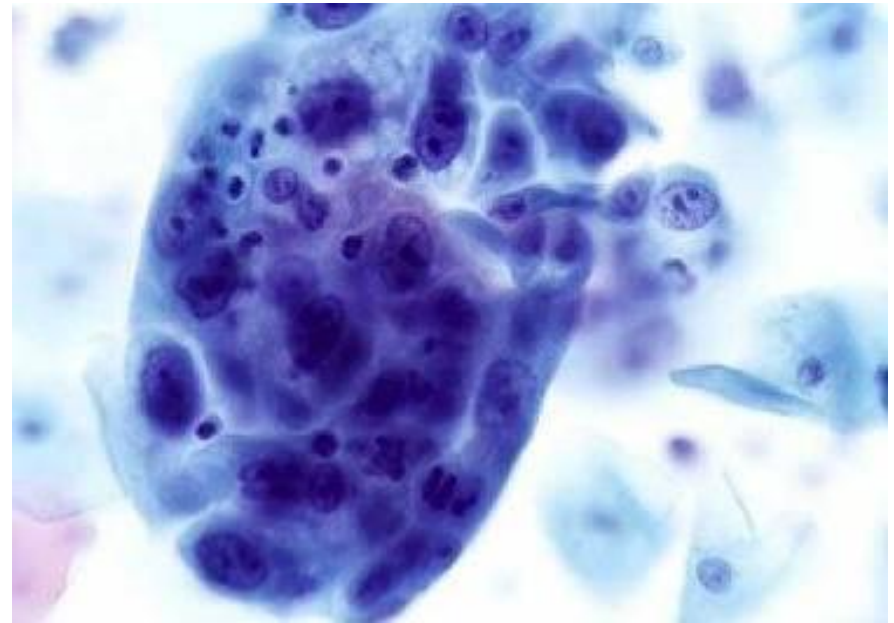
# Planocellulært karcinom

- **UST**
- **Vurdering:**  
Planocellulært karcinom
- **Cytomorfologiske kriterier:**  
Kerner med irregulært fordelt groft kromatin og høj K/C ratio ses
- **Uddybende:**  
'Frynset' kant favoriserer karcinom ikke SIL.



# Planocellulært karcinom

- **VBT**
- **Vurdering:**  
Planocellulært karcinom
- **Cytomorfologiske kriterier:**  
Svært atypiske cellegrupper med tab af polaritet, varierende K/C ratio, irregulære kernemembraner (ses ved fokusering op og ned) og prominente nukleoler. Intracytoplasmatisk keredebriis og mitoser ses også.
- **Uddybende:**  
både ved repair og invasivt karcinom ses prominente nukleoler, men kerneatypien såvel som diatese og isolerede maligne celler hjælper til den rigtige vurdering.  
De maligne cellegrupper 'runder' mere op i VBT og skelnen mellem en planocellulær eller glandulær forandring er vanskelig i grupperne. Se efter isolerede dysplastiske celler i baggrunden.



# Planocellulært karcinom

- **VBT**
- **Klinik:** 64 år
- **Vurdering:**  
Planocellulært karcinom
- **Cytomorfologiske kriterier:**  
Eksempel på enkelt celle, der let kan overses eller blive undervurderet som atypisk parakeratose.
- **Uddybende:**  
Se efter andre abnorme celler og diatese

