



## **RACCOMANDAZIONI PER LA DIAGNOSTICA ANATOMO-PATOLOGICA DEI TUMORI DELL'OVAIO, TUBE DI FALLOPPIO, PERITONEO E LEGAMENTI**

**A cura di:** Giancarlo Abbona, Josephine Prestipino, Marisa Ribotta, Carla Zavattero

**Approvato dal Gruppo di Studio sui Tumori Ginecologici**

**Partecipanti:**

Vincenzina Amodei, Alberto Arnulfo, Maggiorino Barbero, Giovanna Paola Bellotti, Paola Bergnolo, Carlo Bocci, Maurizio Brusati, Marco Camanni, Saverio Danese, Alberto Daniele, Elena Delmastro, Elena Maria Del Piano, Elvira De Marino, Marinella Destefanis, Gianna Di Costanzo, Vincenzo Distratis, Antonio Durando, Annamaria Ferrero, Luca Fuso, Davide Gallina, Nicola Ghione, Paola Francesca Giunta, Lucia Grassi, Gianluca Gregori, Sergio Gribaudo, Katsaros Dionyssios, Lilliana Iskra, Giuliana Leonardi, Davide Marengo, Francesco Marocco, Guido Menato, Azzurra Ottone, Elisa Peano, Massimo Petracchini, Paola Piantanida, Elisa Piovano, Maria Antonia Polimenti, Josephine Prestipino, Stefano Prigione, Andrea Puppo, Marisa Ribotta, Roberta Rigoni, Andrea Scoletta, Alessandro Vigone, Elsa Viora, Laura Zavallone, Carla Angela Zavattero, Paolo Zola



## Indice:

- 1 Introduzione
- 2 Notizie cliniche richieste
- 3 Modalità di invio del materiale in esame
- 4 Procedure su materiale bioptico e citologico
- 5 Esame intraoperatorio: indicazioni e limiti
- 6 Classificazione e stadiazione dei tumori
- 7 Descrizione macroscopica e campionamento
- 8 Descrizione microscopica
- 9 Tecniche diagnostiche ancillari (immunoistochimica / biologia molecolare)
- 10 Fattori di rischio prognostici
- 11 Diagnosi
- 12 Bibliografia

---

Allegato A	Raccomandazioni per le modalità di invio del materiale
Allegato B	Classificazione dei tumori (WHO 2014)
Allegato C	Stadiazione pTNM 2017
Allegato D	Grading System
Allegato E	Referto anatomico-patologico

---

## 1 – INTRODUZIONE

Le neoplasie annessiali e delle sierose correlate rappresentano le neoplasie ginecologiche a prognosi meno favorevole poiché, in assenza di sintomi specifici o precoci, la malattia si presenta spesso in stadio avanzato; inoltre alcuni istotipi chemio-resistenti pongono dei limiti alla terapia.

Recentemente l'uso di biomarcatori specifici (CA 125, HE4) e l'implementazione della diagnostica di imaging, soprattutto ecografica, oltre all'identificazione di fattori prognostici e di risposta alla terapia sul materiale istologico, ha consentito di ottimizzare la terapia per le singole pazienti, con la prospettiva di migliorarne la sopravvivenza e di ridurre il rischio di recidive.

La diagnostica anatomo-patologica svolge quindi un ruolo cruciale nel processo di diagnosi e cura, e si raccomanda che venga svolta seguendo procedure condivise e standardizzate, che riguardano sia le modalità di invio del materiale, sia le fasi di allestimento e diagnosi.

## 2 – NOTIZIE CLINICHE

Per agevolare la diagnosi cito/istologica il materiale inviato in laboratorio di anatomia patologica dovrebbe essere corredato delle seguenti informazioni:

- 1) eventuale stato di gravidanza, AUB, precedenti terapie (ormonali, RT, CHT), precedenti interventi chirurgici rilevanti, storia familiare di neoplasia mammaria/ovarica);
- 2) esami radiologici e di laboratorio con particolare riferimento ai dati utili per le correlazioni con i reperti anatomo-patologici; eventuale presenza di ascite;
- 3) diagnosi/sospetto clinico;
- 4) tipo di procedura effettuata (laparoscopica con endobag o laparotomica);
- 5) dati inerenti l'intervento (ad es. rottura preoperatoria, intraoperatoria o postoperatoria) (preferibilmente atto operatorio);
- 6) tipo di materiale-sede del materiale opportunamente identificati (Linee Guida CAP).

### 3 – MODALITA' DI INVIO DEL MATERIALE IN ESAME

#### *Tipo di materiale in esame*

- 1) Esame citologico su liquidi di versamento, washing, agoaspirato
- 2) Biopsia chirurgica
- 3) Resezioni chirurgiche escissionali

#### **Campione citologico (liquidi di versamenti e washing)**

Invio dell'intera quantità di liquido prelevato in contenitori a parete rigida a chiusura ermetica. Se è prevista la consegna in laboratorio in tempi brevi conservazione in frigorifero a 4° centigradi; se prevista entro 24 ore aggiungere etanolo 50 in rapporto 1/1 (per ottenere un buon incluso) (Daniel, Koss). Per gli agoaspirati vetrini strisciati e fissati (soluzioni alcoliche per la colorazione di Papanicolaou); se modiche quantità di contenuto liquido, Kit per citologia in strato sottile.

#### **Campione istologico (biopsie, pezzi chirurgici)**

Il materiale operatorio deve essere inviato integro, senza tagli e dissezioni preliminari, in liquido fissativo (formalina al 10%), in adeguata quantità e contenitore idoneo, oppure a fresco con invio tempestivo; piccole biopsie in liquido fissativo o in soluzione fisiologica (se inviate tempestivamente) (Koss).

*Sottovuoto*: possibile utilizzo **solo per l'invio del materiale**, di sistemi sottovuoto con controllo della conservazione, con successiva apertura e fissazione secondo i tempi e le modalità consuete.

### 4 – PROCEDURE SU MATERIALE BIOPTICO E CITOLOGICO

La diagnosi pre-operatoria delle masse ovariche/pelviche è clinico-strumentale-laboratoristica, tuttavia con un certo grado di incertezza, poiché istologia è l'unica in grado di determinare con sicurezza il tipo della neoplasia, importante in quanto sottotipi diversi richiedono trattamenti diversi (es. il carcinoma mucinoso, a cellule chiare e sieroso di basso grado esibiscono scarsa risposta alla CT/platino).

La diagnosi istologica generalmente vien fatta su pezzo operatorio ed in ultima istanza ed in mancanza di quest'ultimo sul materiale fornito da un tru-cut o da una biopsia laparoscopica (NICE).

### **Citologia**

- 1) La tecnica di agoaspirazione (FNA) nella diagnosi dei tumori maligni è molto controversa a causa del rischio di disseminazione di cellule neoplastiche lungo il percorso dell'ago e della rottura della capsula tumorale. E' consigliabile limitare l'aspirazione alle cisti di meno di 10 cm di diametro con setti spessi o aree solide agli U.S. (De Crispigny)
- 2) L'analisi del liquido ascitico nelle pazienti in stadio avanzato è in grado di fornire una diagnosi se non di certezza almeno orientativa per iniziare un'eventuale chemioterapia pre-operatoria (Schwartz). I limiti sono rappresentati dalla quantità di liquido prelevato per la paracentesi: inviare sempre tutto il materiale, che deve essere di almeno 30-40 cc. e contenere un minimo di 500.000 cellule in modo da poter allestire un citoincluso ed ottenere anche delle sezioni bianche su cui eseguire dell'immunoistochimica. Quest'ultima aumenta l'accuratezza diagnostica dell'esame citologico (57-87%). Nel processo di diagnosi differenziale è da tenere in conto il carcinoma sieroso ovarico, il mesotelio reattivo, il mesotelioma, altre neoplasie ovariche e le neoplasie da sedi extraovariche (es. gastroenterico).

## **5 – ESAME INTRA-OPERATORIO: INDICAZIONI E LIMITI**

### **Indicazione:**

- conferma istologica di un tumore ovarico maligno/borderline ed esclusione di malignità per una lesione sospetta benigna;
- definizione di natura primitiva o metastatica della neoplasia (non sempre possibile).

### **Limiti dell'esame intra-operatorio:**

- 1) errore di campionamento macroscopico in quanto non è possibile esaminare tutte le aree sospette nei tempi dell'esame;
- 2) qualità delle sezioni criostatiche che può limitare la valutazione del dettaglio cellulare;

- 3) l'incapacità di definire l'istotipo preciso della neoplasia sulla base delle sole caratteristiche morfologiche;
- 4) esperienza del patologo (meglio se ginecopatologo). (Bige, Baker, Zannoni, Kim, Li, Brun, Storms, Seidman 2003)

Nonostante le difficoltà l'accuratezza totale è dell' 87,8-94% ed è quindi un esame, se appropriatamente richiesto, raccomandato. (Pornsawan)

I tempi di refertazione sono circa 20 min dal momento in cui il materiale giunge in Anatomia Patologica e l'invio di fax/comunicazione telefonica con il chirurgo. (Cross)

## 6 – CLASSIFICAZIONE E STADIAZIONE DEI TUMORI

### Classificazione

E' utilizzata la classificazione dell'Organizzazione mondiale della sanità. (WHO 2014 4th edition)

### VEDI ALLEGATO B

#### Pare utile ricordare:

-**Neoplasia mista:** quando due o più istotipi (epiteliali e germinali) sono presenti in una neoplasia e ne rappresentano il 10% o più.

-**La maggior parte delle neoplasie è di tipo epiteliale e sono ulteriormente classificate in:**

-**benigne:** (cistoadenomi, cistoadenofibromi) prive di atipie citologiche ed architetturali;

-**borderline:** (o a basso grado di malignità/tumore proliferante atipico) con atipie citonucleari lievi-moderate e complessità architetturale senza franca invasione distruttiva dello stroma o crescita di tipo confluyente;

-**maligne:** (carcinoma, cistoadenocarcinoma) con severe atipie citologiche, maggiore attività proliferativa epiteliale e franca invasione infiltrativa stromale o di tipo confluyente.

- In assenza di evidente invasione stromale ma con ghiandole bordate da epitelio francamente maligno si parla di "*tumore borderline con carcinoma intraepiteliale*"

- Nei tumori mucinosi in assenza di chiari aspetti di invasione stromale e presenza di più di 4 strati ghiandolari con marcata atipia nucleare si parla di "*carcinoma in situ-intraepiteliale*" o "*tumore borderline con alto grado di proliferazione*" (raccomandato). (Rodriguez)



**-Impianti:** nei tumori *borderline* sierosi e siero-mucinosi (McCluggage 2015-ICCR) gli impianti si dividono in (WHO 2014) :

. impianti non invasivi (*impianti*)

-epiteliali

-desmoplastici

. impianti invasivi: la presenza di tali impianti comporta la classificazione del tumore primitivo nell'ambito del *carcinoma di basso grado*

Vecchia terminologia

Nuova terminologia

Impianto non invasivo epiteliale

Impianto

Impianto non invasivo desmoplastico

Impianto

Impianto invasivo

Metastasi di carcinoma di basso grado

Per gli aspetti morfologici che distinguono gli impianti invasivi da quelli non invasivi si rimanda a Kurman et al: Blustein's Pathology of the femal genital tract (sixth edition). (2011)

**-Definizione di microinvasione/carcinoma microinvasivo:** uno o più focolai il maggiore dei quali non supera i 10 mmq oppure non superiore a 5 mm di asse maggiore.

-----  
*-Di recente è stata proposta da Kurman (Hum Pathol. 2011) una suddivisione delle neoplasie epiteliali maligne in due gruppi basata su aspetti distintivi morfologici e genetici/molecolari:*

**.Tipo I:** sieroso di basso grado, endometrioide di basso grado, mucinoso e a cellule chiare.

**.Tipo II:** sieroso di alto grado, endometrioide di alto grado, carcinoma indifferenziato, carcinosarcoma.

I tumori di tipo I hanno una crescita lenta, si presentano confinati all'ovaio, raramente hanno mutazioni di p53 e sono relativamente stabili geneticamente, ma ciascun tipo morfologico esibisce un distinto profilo molecolare/genetico. In più evidenziano uno stretto rapporto mutazionale con la corrispondente neoplasia benigna, spesso attraverso uno step intermedio (*borderline*), supportando il continuum morfologico della progressione tumorale.

I tumori di tipo II hanno una prognosi infausta per crescita rapida e malattia in stadio avanzato alla diagnosi, un'alta frequenza di mutazioni di p53 ed alterazioni molecolari che influenzano l'espressione di BRCA.

*Tale suddivisione non è inserita nella classificazione WHO 2014.*

## Stadiazione

Per la stadiazione delle neoplasie ovariche è stata adottata la classificazione TNM 2017.

### VEDI ALLEGATO C

Le principali novità introdotte in questa edizione sono:

- unificazione delle stadiazioni di tumori ovarici, della salpinge e carcinomi peritoneali;
- inclusione del coinvolgimento tubarico in stadio 1 e suddivisione del sottostadio T1c in 3 livelli;
- eliminazione del criterio di positività citologica peritoneale in stadio T2 ed eliminazione del sottostadio T2c;
- inclusione del criterio di positività citologica peritoneale in stadio T3;
- distinzione degli stadi N1 e IIIA in 2 sottostadi in base alla dimensione della metastasi linfonodale.

### STADIAZIONE pT in caso di rottura capsulare (TNM 2017)

La stadiazione prevede che le categorie pT vengano attribuite dal patologo sulla base degli stessi criteri validi per la stadiazione clinica: lo stadio T1a prevede “capsula intatta”.

Lì dove la capsula giunga al patologo non intatta, per una corretta stadiazione, è indispensabile che venga chiaramente indicato nella richiesta (o con allegato atto operatorio) il tipo di procedura chirurgica e le operazioni condotte sulla lesione in esame.

Si definiscono quindi tre situazioni:

- 1) Capsula giunta aperta con apertura/e lineari o priva di tagli ma collassata coerenti con quanto indicato nella procedura chirurgica e valutata indenne da infiltrazioni. **pT1a**

*In questo caso deve essere chiaramente indicato dal chirurgo che la massa è stata posta integra in endobag e successivamente svuotata mediante agoaspirazione o tagli lineari specificando se più aperture. Le aperture rilevate dal patologo o il collasso della capsula dovranno coincidere con quanto indicato dalla procedura chirurgica, devono essere riportate nella descrizione macroscopica, campionate e risultare indenni da infiltrazione all'esame istologico.*

- 2) Capsula giunta aperta o lacerata ma orientabile, in assenza di correlazione con la procedura chirurgica o riferito surgical spill. **pT1c1**



*I dati della procedura non sono riportati o non sono corrispondenti, o riferita rottura chirurgica non in endobag.*

### 3) Capsula frammentata. **pTX**

*In caso di lesione giunta in plurimi frammenti, l'infiltrazione capsulare non può essere adeguatamente valutata; si escludono definizioni quali "limitatamente o per quanto valutabile".*

N.B.: Esclusi tutti gli stadi superiori.

## 7 – DESCRIZIONE MACROSCOPICA E CAMPIONAMENTO

### **-Descrizione della massa tumorale:**

- Peso, misure, forma, consistenza, rapporti con organi o strutture adiacenti
- Valutazione dell'integrità della capsula, ove presente (intgra o interrotta)
- Attento esame della superficie esterna (liscia o sede di escrescenze)
- Aspetto sulla superficie di taglio (solido, cistico, formazioni endocistiche, setti)

### **-Descrizione di tutti gli altri organi e tessuti asportati:**

- Annesso controlaterale, utero, omento, biopsie peritoneali, linfonodi, ecc.
- Descrizione delle dimensioni massime delle localizzazioni extra-pelviche

### **N.B.: Integrità del pezzo operatorio:**

La valutazione dell'integrità del pezzo è fondamentale per la sottostadiazione delle neoplasie confinate all'organo (ovaio, salpinge) (McCluggage WG et al.-ICCR 2015). E' indispensabile **indicare nel referto** se la capsula ovarica o la sierosa tubarica sono intatte o rotte e se è presente neoplasia sulla superficie. In caso di rottura capsulare è opportuno accertare se la rottura è avvenuta prima o dopo l'intervento (informazione data dal chirurgo). La classificazione UICC,TNM 2017 prevede la categoria T1c2 se la rottura è avvenuta prima dell'intervento e la categoria T1c1 se intraoperatoria e non si evidenzia istologicamente infiltrazione neoplastica capsulare.

*In caso di lesione giunta frammentata, anche in sacchetto, non è possibile la definizione anatomicopatologica (pTNM) della superficie capsulare della neoplasia (pTX) (-Capsula giunta frammentata).*

### **-Campionamento:**

-Esteso nelle aree rappresentative della neoplasia e mirato a definire i rapporti con la superficie sierosa ed organi adiacenti. Si raccomandano 1 o 2 prelievi per ogni centimetro della dimensione massima del tumore primitivo se presenta aspetto macroscopico disomogeneo.

-Nel caso di sospetto tumore borderline si richiede campionamento estensivo per ridurre l'errore di campionamento nell'identificare aree di microinvasione o focolai di carcinoma di basso grado.

-Nelle *pazienti ad alto rischio* l'ovaio e la tuba devono essere prelevati in toto ed esaminati con sezioni multiple anche se macroscopicamente normali.

-La tuba deve sempre essere esaminata in toto per la determinazione del sito di origine della neoplasia: e' preferibile allestire sezioni parallele lungo l'asse maggiore in corrispondenza dell'estremità fimbriale ed infundibulare (protocollo SEE-FIM) e con ulteriori tagli trasversali nei restanti tratti tubarici.

-Tutti i linfonodi isolati devono essere inclusi ed esaminati; nel caso di metastasi macroscopiche sono sufficienti sezioni rappresentative. Nel caso di assenza di evidenza macroscopica di linfonodi è raccomandabile campionare il toto il materiale relativo alle stazioni linfonodali per non sottostimare linfonodi di piccole dimensioni o con processi involutivi che ne possono rendere difficoltosa l'individuazione.

-Omento: descrizione del diametro massimo delle lesioni macroscopicamente evidenti e campionamento rappresentativo. In caso di assenza di evidenza di lesioni, campionamento random (almeno 5 prelievi).

-Tutte le biopsie peritoneali random o relative a lesioni sospette effettuate per determinare la stadiazione devono essere esaminate in toto.

-Tutti i blocchetti di inclusione devono essere indentificati in base alla sede di prelievo; il dato deve essere documentato e si raccomanda che sia riportato nel referto (ICCR).

## **8 – DESCRIZIONE MACROSCOPICA**

### **-Descrizione, se necessaria, dei parametri morfologici correlati alla diagnosi:**

Atipia, necrosi, indice mitotico, pattern di crescita, angioinvasione, margini di crescita tumorale.

### **-Risposta alla terapia neoadiuvante:**

Non è ancora disponibile un sistema unanimamente concordato per la classificazione della regressione tumorale (TRG) dei carcinomi annessiali e peritoneali trattati con la chemioterapia neoadiuvante.

Il TRG fornisce già preziose indicazioni prognostiche nei pazienti trattati con carcinoma della mammella, stomaco, esofago e colon-retto.

L'applicabilità di tali sistemi per la valutazione del TRG è stata testata in alcuni lavori per i carcinomi pelvici ginecologici.

Studi recenti hanno convalidato il significato prognostico dei **criteri di risposta alla chemioterapia (CRS) nel carcinoma sieroso pelvico di alto grado**, adottando un sistema di punteggio in 3 livelli. (Boehm, Sassen)

Il metodo è il seguente:

SCORE 1: neoplasia prevalentemente vitale con limitati foci di modificazioni fibro-infiammatorie di tipo regressivo (risposta tumorale assente o limitata);

SCORE 2: modificazioni fibro-infiammatorie di tipo regressivo multifocali o diffuse, con neoplasia residua facilmente identificabile (risposta tumorale parziale);

SCORE 3: regressione prevalente, con presenza di poche cellule neoplastiche singole sparse irregolarmente o disposte in piccoli gruppi (globalmente del diametro inferiore a 2 mm) o con assenza di neoplasia residua (risposta completa o quasi completa).

*La valutazione dello score deve essere effettuata su sezione colorata con EE allestita dal blocchetto di tessuto omentale coinvolto che presenti il minore grado di risposta alla chemioterapia. Per la possibile selezione di cloni resistenti post-terapia utile nuova caratterizzazione biomolecolare.*

Nei restanti tipi di neoplasia annessiale e peritoneale può essere utile valutare i parametri morfologici già testati in altre sedi di neoplasia (mammella, stomaco, esofago e colon-retto), riportando i rilievi effettuati in diagnosi, in particolare:

aspetti regressivi riconducibili a terapia, nelle masse tumorali:

-prevalenza fibrosi o cellule tumorali (Mandard);

-percentuale di cellule tumorali residue (<10%; 10-50%, >50%) (Pinder);

-flogosi xantogranulomatosa (-/+++);

-necrobiosi tumorale (-/+++).

## 9 – TECNICHE DIAGNOSTICHE ANCILLARI

### **-Immunoistochimica:**

E' una tecnica ancillare di supporto alla diagnosi morfologica e prevede l'utilizzo di un pannello di marcatori dal momento che nessun anticorpo è totalmente specifico per un dato tumore.

Trova applicazione nel tipizzare un tumore ovarico primitivo e nel differenziare un carcinoma primitivo da uno metastatico.

Poiché la distinzione di istotipo, specie nelle lesioni di alto grado o metastatiche non è sempre facile dal punto di vista morfologico, è **opportuna l'esecuzione sistematica di mirate reazioni immunoistochimiche a conferma della diagnosi morfologica.**

Secondo le indicazioni WHO (2014) e ICCR (2015):

- Tumore sieroso borderline: p53 wilde type (focale ed eterogenea), p 16 + focale o assente, CK 7 +, EMA +, WT1 +, PAX8 +, ER +, PR +
- Carcinoma sieroso di alto grado: p53 mutata (diffusa o nulla), p 16 + (diffusa), WT1 + (diffusa), PAX8 +, ER +, PR – (a volte)
- Carcinoma sieroso di basso grado: p53 wilde type (focale ed eterogenea), p 16 + (irregolare), WT1 + (diffusa), PAX8 +, ER +, PR + (a volte), Ki67 (inferiore HGSC)
- Carcinoma endometriode: p53 wilde type (focale ed eterogenea) o p53 mutata (diffusa)(alto grado), p 16 + (irregolare), WT1 – (solitamente), Vimentina +, CK7 +, CK 20 -, EMA +, CA125 +, PAX8 +, CEA -, CDX2 -, ER+, PR +
- Carcinoma a cellule chiare): p53 wilde type (focale ed eterogenea), p 16 + irregolare, WT1 – (solitamente), PAX8 +, Napsina A +, ER – (solitamente), PR – (solitamente)
- Carcinoma ovarico mucinoso primitivo: p 16 + (irregolare), CK7 +, CK 20/CA19.9/CEA/CDX2 (focali, a volte diffusi), PAX8 +/-, ER – (solitamente), PR – (solitamente).
- Carcinoma ovarico mucinoso secondario intestinale: CA 125 -, CA19.9 +, WT1 -, CK7 – o + focale, CK20 +, CDX2 +, ER –, PR -
- Tumori dello stroma-cordoni sessuali: Inibina +, Calretinina +, EMA -, CK 7 –
- STIC: p53 mutata (diffusa o nulla), Ki67
- Carcinoma ovarico sieroso secondario endometriale: WT1 focale.

*E' raccomandato eseguire la determinazione dei recettori per Estrogeni e Progesterone, utili per eventuali terapie ormonali, e la determinazione della percentuale di cellule tumorali in ciclo con anticorpo anti-Ki67 che, insieme con la conta mitotica, consente di valutare l'attività proliferativa cellulare del tumore.*

### **Biologia molecolare:**

Analisi molecolare BRCA: il patologo deve identificare il blocchetto utile per l'analisi, che verrà successivamente effettuata presso il centro di riferimento, con modalità di invio del materiale conforme a quanto indicato dal centro stesso, sulla base delle tecniche di analisi in atto e a cui si rimanda.

*L'analisi delle mutazioni del gene BRCA è utile per identificare pazienti candidate alla specifica terapia e/o per valutare la suscettibilità a sviluppare tumori correlati alle mutazioni di tale gene. Viene condotta su sangue periferico o tessuto normale (costituzionale) e/o su tessuto tumorale (somatica); quest' ultima, eseguita sui tumori epiteliali di alto grado, permette di evidenziare un elevato numero mutazioni.*

### **Analisi di mutazioni geniche specifiche per istotipi e pattern di progressione neoplastica:**

-1) Carcinoma sieroso di alto grado:

Mutazioni di p53 (60%) e del gene BRCA (ereditario), diffusi e alti livelli di perdite o acquisizioni di DNA copy number sui loci CCNE1 (cyclin E1), NOTCH3, AKT2, RSF1 e PIK3CA.

*Al contrario di quanto accade in altre neoplasie (tipo colon) non è stata dimostrata la presenza di un modello di mutazioni geniche in sequenza che portano all'accumulo di alterazioni geniche determinanti la progressione della neoplasia. Anche il più piccolo carcinoma sieroso è già in alto grado ed assomiglia morfologicamente alla sua controparte avanzata e già in carcinomi sierosi molto piccoli ed in stadio I sono presenti mutazioni di p53.*

-2) Carcinoma sieroso di basso grado:

Mutazioni di BRAF (38%) e KRAS (19%), mutuamente esclusive.

Le stesse mutazioni sono state riscontrate in alcuni tumori sierosi borderline (SBTs) del tipo micropapillare e tipico; quelli che acquisiscono delezioni all'eliche di 1p36 e 9p21 progrediscono verso il carcinoma.

-3) Adenocarcinoma endometrioidale:

Mutazioni attivanti di CTNNB1 (gene che codifica per la beta-catenina) (40%), mutazioni inattivanti PTEN (20%) (evento precoce presente anche nelle cisti endometrioidiche adiacenti la neoplasia), ARID1A. I rari casi ereditari sono portatori di mutazioni dei geni del DNA mismatch (MSH2 e MLH1).

*Nel tentativo di delineare meglio il processo di tumorigenesi del carcinoma ovarico, ci si è chiesti se il carcinoma endometrioidale di alto grado sia il risultato della progressione di un carcinoma endometrioidale di basso grado o non sia invece una variante di carcinoma sieroso di alto grado: la presenza di frequenti mutazioni di p53 e l'assenza di mutazioni di pathway PTEN depongono per la seconda ipotesi.*

-4) Carcinoma a cellule chiare:

Mutazioni di ARID1A (50%) e di PIK3CA (50%), delezioni di PTEN (20%), mutazioni di VTNNB1 e del fattore epatocitario-1 beta (HNF-1 beta) (up-regolato).

*La mutazione di ARID1A è stata identificata nel tumore e nell'adiacente endometrioidica, ma non nell'endometrioidica a distanza.*

-5) Tumori mucinosi di tipo intestinale:

Mutazioni di KRAS (75%).

*La stessa mutazione è presente nel carcinoma mucinoso e nell'adiacente cistoadenoma mucinoso e tumore borderline. Un aspetto molecolare che supporta il continuum morfologico della progressione tumorale nelle neoplasie mucinose ovariche (Prat, Kurman, Lalwani, Tavassoli).*

## 10 – FATTORI DI RISCHIO PROGNOSTICI

Relativamente agli aspetti anatomico patologici:

### FATTORI PROGNOSTICI ESSENZIALI

-**Lo stadio patologico** della neoplasia annessiale e peritoneale rappresenta il parametro prognostico più importante e valuta l'estensione anatomica della neoplasia primitiva dopo rimozione chirurgica. Il sistema di *staging* è quello **pTNM** e FIGO (applicabile solo in caso di pM1. **pM0 e pMX non sono categorie valide**) (UICC, TNM 2017).

La classificazione è applicabile a neoplasie maligne di origine sia epiteliale che stromale includendo le forme borderline o a bassa malignità.

-Il **grado istologico** è l'altro fattore prognostico più importante

VEDI ALLEGATO D

-**Malattia residua/margini infiltrati**

FATTORI PROGNOSTICI ADDIZIONALI:

-Sede delle metastasi

-BRCA1 (mutazione)

-DNA ploidia

-CA125

NUOVI FATTORI PROGNOSTICI:

-Profilo molecolare

-Proliferazione cellulare (Mitosi/HPF e Ki67)

-Espressione di p53

## 11 – DIAGNOSI

La diagnosi fa riferimento ai campioni pervenuti e deve sinteticamente riassumere i dati derivanti da tutte le fasi del processo.

In particolare deve comprendere:

- tipo istologico del tumore
- grado
- sito di origine della neoplasia
- presenza di microinvasione/interessamento capsula o superficie ovarica
- impianti/infiltrazione di altri organi o apparati
- fattori di rischio prognostici maggiormente significativi
- stadiazione pTNM.

Per quanto riguarda istotipo e grado si rimanda a quanto precedentemente detto.

*In caso di terapia neoadiuvante può non essere correttamente valutabile istotipo e grading: in tal caso meglio definirlo Carcinoma post-terapia multimodale*

**Sito di origine della neoplasia** : *quando la neoplasia coinvolge entrambe le ovaie e/o le tube può essere difficile determinare l'origine primitiva del tumore.*

Il compito appare generalmente più agevole al cospetto del carcinoma mucinoso, endometrioide, a cellule chiare e sieroso di basso grado, per cui valgono le seguenti indicazioni:

- al momento si conviene di attribuire la primitività sulla base del sito della massa dominante
- tumori che mostrano prevalente coinvolgimento della superficie ovarica in assenza o con minima infiltrazione del parenchima, sono da considerarsi neoplasie primitive peritoneali o tubariche
- Origine metastatica: nodi multipli, impianti superficiali ed invasioni vascolari. (Prat, Kurman, McCluggage WG)

**Tali parametri non sono applicabili al carcinoma sieroso di alto grado (HGSC).** E' accertato che una elevata percentuale di HGSC c.d. "ovarici" in donne portatrici di mutazioni BRCA1 insorga, in realtà, all'estremo fimbriale della salpinge (Colgan), inizialmente in forma di carcinoma sieroso tubarico intraepiteliale (STIC) (Kindelberg). Il sito di origine primitivo del carcinoma sieroso di alto grado deve essere stabilito in base alla presenza o assenza di STIC o HGSC invasivo nella mucosa tubarica (indicatori di origine salpingea della neoplasia)(Singh). Si configurano, in dettaglio, le seguenti opzioni di origine:

- massa ovarica in assenza di STIC: carcinoma ovarico primitivo;
- massa ovarica in presenza di STIC e/o carcinoma mucoso invasivo salpingeo: carcinoma primitivo della salpinge;
- massa tubo-ovarica in presenza di STIC e/o carcinoma mucoso invasivo salpingeo o in assenza di STIC o qualora la fimbria tubarica non sia identificata: carcinoma primitivo della salpinge;
- massa ovarica assente; presente STIC e/o carcinoma mucoso invasivo salpingeo: carcinoma primitivo della salpinge;
- massa omentale/peritoneale in presenza di STIC e/o carcinoma mucoso invasivo salpingeo: carcinoma primitivo della salpinge;
- massa omentale/peritoneale in assenza di STIC: carcinoma primitivo peritoneale.

Nei casi di HGSC in stadio avanzato, in cui sia incerta l'origine, si può adottare la dizione HGSC tubo-ovarico. (ICCR)

In presenza di HGSC uni-bilaterale nell'ovaio e/o di STIC o di HGSC nella salpinge associati a carcinoma sieroso endometriale (in situ o infiltrante) è indispensabile l'esecuzione della reazione immunoistochimica WT1 per l'attribuzione del sito di origine della neoplasia.





### **Esame citologico**

L'esame citologico del fluido proveniente dalla cavità addominale, eseguito in contemporanea all'intervento chirurgico, consente di migliorare la stadiazione del carcinoma ovarico e di altre neoplasie ginecologiche (concetto introdotto per la prima volta dalla classificazione FIGO nel 1986).

Il vantaggio di questa procedura sta nel dimostrare una diffusione neoplastica anche in assenza di lesioni visibili, di verificare la presenza di persistenza o recidiva di malattia durante le procedure di II look chirurgico, di scoprire carcinomi occulti durante laparotomie o laparoscopie eseguite per malattia benigna.

## 12 – BIBLIOGRAFIA

Baker P, et al. A practical approach to intraoperative consultation in gynecological pathology. *Int J Gynecol Pathol.* 2008 Jul;27:353-65.

Bige O, et al. Frozen section diagnoses of 578 ovarian tumors made by pathologists with and without expertise on gynecologic pathology. *Gynecol Oncol.* 2011;123:43-6.

Boehm S et al. Development of a response scoring system to quantify the effect of neoadjuvant chemotherapy in ovarian cancer—ovarian cancer response scoring (OCRS) study. *Mod Pathol* 2014;27:276A.

Brun JL, et al. Factors influencing the use and accuracy of frozen section diagnosis of epithelial ovarian tumors. *AmJ Obstet Gynecol.* 2008;199:244.

Colgan TJ, Murphy J, Cole DE et al. Occult carcinoma in prophylactic oophorectomy specimens: prevalence and association with BRCA germline mutation status. *Am J Surg Pathol* 2001;25:1283–1289.

Cross P.A. et altri: Intraoperative frozen section analysis for suspected early-stage ovarian cancer: 11 years of Gatedshed Cancer Centre experience. Published on line 2011.

Daniel S., Zanin T. *Manuale di tecnica cito-istologica* 09/97.

De Cryspigny et al. The simple ovarian cyst: aspirate or operate? *British Journal of Obstetrics and Gynecology* 1996: 1035-1039.

FIGO Committee on Gynecological Cancer (2014). Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium.

Kim JH, et al. Clinical analysis of intra-operative frozen section proven borderline tumors of the ovary. *J Gynecol Oncol.* 2009; 20:176-18.

Kindelberger DW, Lee Y, Miron A et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol* 2007;31:161–169.

Koss L.G. *Koss' diagnostic cytology and its histopathologic bases.* V°ed.2006.

Kurman RJ, et al. Molecular Pathogenesis and Extraovarian Origin of Epithelial Ovarian Cancer. Shifting the Paradigm. *Hum Pathol.* 2011 July; 42(7): 918–931.

Kurman et al. *Blustein's Pathology of the female genital tract (sixth edition)* 2011.

Lalwani N, et al. Histologic, molecular, and cytogenetic features of ovarian cancers: implications for diagnosis and treatment. *Radiographics.* 2011;31:625-46.

Li M, et al. Analysis of diagnosis accuracy of frozen sections in 73 cases of borderline tumor of ovary. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2009; 38:106-109.

Linee guida ovaio CAP (College of American Pathologist), 2012, 2015.

Mandard AM et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer* 1994 73: 2680-6.

McCluggage WG. Morphological subtypes of ovarian carcinoma: a review with emphasis on new developments and pathogenesis. *Pathology* 2011;43:420-432.

McCluggage WG, Judge MJ, Clarke BA et al. Data set for reporting of ovary, fallopian tube and primary peritoneal carcinoma: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Modern Pathology* 2015; 28: 1101-1122.

NICE Clinical guidelines. Ovarian cancer: the recognition and initial management of ovarian cancer (Dicembre 2010).

Pinder SE, Provenzano E, Earl H, Ellis IO. Laboratory handling and histology reporting of breast specimens from patients who have received neoadjuvant chemotherapy. *Histopathology*. 2007;50:409–17.

Pornsawan W et al. The accuracy of intraoperative frozen sections in the diagnosis of ovarian tumors. *J Med Assoc Thai* 2008; 91 (12):1791-5.

Prat J. New insights into ovarian cancer pathology. *Annals of Oncology* 2012;23:111-117.

Rodriguez IM, Prat J. Mucinous tumors of the ovary: a clinic pathologic analysis of 75 borderline tumors (of intestinal type) and carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2002; 26: 139-52ol. 2000; 31: 539-57.

Sassen S et al. Histopathological assessment of tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in advanced-stage ovarian cancer. *HumPathol* 2007;38:926–934.

Schwartz PE e Wenxin Zheng. Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: the role of cytology in pretreatment diagnosis”. *Gynecologic Oncology* 90 (2003); 644-650.

Seidman JD, et al. Primary and metastatic mucinous adenocarcinomas in the ovaries. Incidence in routine practice with a new approach to improve intraoperative diagnosis. *The American Journal of Surgical Pathology* 2003;27:985-993.

Seidman JD, Kurman RJ. Ovarian serous borderline tumors: a critical review of the literature with emphasis on prognostic indicators. *Hum Path* 2000: 31; 539-57.

Shimizu Y et al. Toward the development of a universal grading system for ovarian epithelial carcinoma. *Cancer* 82, Issue 5, 1998: 893–901.



Singh N, Gilks CB, Wilkinson N et al. Assignment of primary site in high-grade serous tubal, ovarian and peritoneal carcinoma: a proposal. *Histopathology* 2014;65:149–154.

Storms AA, et al. Mucinous tumors of the ovary: diagnostic challenges at frozen section and clinical implications. *Gynecol Oncol.* 2012;125:75-9.

Tavassoli FA, et al. WHO Classification of tumours. Pathology and genetics. Tumours of the breast and female genital organs. IARC Press, Lyon 2003 TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition (2017).

UICC, TNM Classification of MALIGNANT TUMOURS Eight Edition 2017.

Zannoni GF. The frozen section in ovarian pathology. Congresso Annuale di Anatomia Patologica SIAPEC-IAP, Firenze, 25-27 ottobre 2012.

Glenn McCluggage et al. Data set for reporting of ovary, fallopian tube and primary peritoneal carcinoma: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) *Modern Pathology* (2015) 28, 1101–1122.

WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs (Lyon 2014).



## **ALLEGATO A: RACCOMANDAZIONI PER LE MODALITA' DI INVIO DEL MATERIALE**

### **NOTIZIE CLINICHE**

Per agevolare la diagnosi cito/istologica il materiale inviato in laboratorio di anatomia patologica dovrebbe essere corredato delle seguenti informazioni:

- 1) eventuale stato di gravidanza, AUB, precedenti terapie (ormonali, RT, CHT), precedenti interventi chirurgici rilevanti, storia familiare di neoplasia mammaria/ovarica);
- 2) esami radiologici e di laboratorio con particolare riferimento ai dati utili per le correlazioni con i reperti anatomo-patologici; eventuale presenza di ascite;
- 3) diagnosi/sospetto clinico;
- 4) tipo di procedura effettuata;
- 5) dati inerenti l'intervento (ad es. rottura preoperatoria, intraoperatoria o postoperatoria);
- 6) tipo di materiale-sede del materiale (Linee Guida CAP).

### **TIPO DI MATERIALE IN ESAME**

- 1) Esame citologico su liquidi di versamento, washing, ago aspirato
- 2) Biopsia chirurgica
- 3) Resezioni chirurgiche escissionali

### **MODALITA' DI INVIO DEL CAMPIONE**

#### **Campione citologico (liquidi di versamenti e washing)**

Invio dell'intera quantità di liquido prelevato in contenitori a parete rigida a chiusura ermetica. Se è prevista la consegna in laboratorio in tempi brevi conservazione in frigorifero a 4° centigradi; se prevista entro 24 ore aggiungere etanolo 50 in rapporto 1/1 (per ottenere un buon incluso). (Daniel, Koss)

Per gli agoaspirati vetrini strisciati e fissati (soluzioni alcoliche per la colorazione di Papanicolaou); se modiche quantità di contenuto liquido, Kit per citologia in strato sottile.



### **Campione istologico (biopsie, pezzi chirurgici)**

Il materiale operatorio deve essere inviato integro, senza tagli e dissezioni preliminari, in liquido fissativo (formalina al 10%), in adeguata quantità e contenitore idoneo, oppure a fresco con invio tempestivo; piccole biopsie in liquido fissativo o in soluzione fisiologica (se inviate tempestivamente). (Koss)

*Sottovuoto*: possibile utilizzo **solo per l'invio del materiale**, di sistemi sottovuoto con controllo della conservazione, con successiva apertura e fissazione secondo i tempi e le modalità consuete.

## ALLEGATO B: CLASSIFICAZIONE DEI TUMORI (WHO 2014)

### Tumori dell'ovaio

#### **TUMORI EPITELIALI**

##### **Tumori sierosi**

- Benigni: Cistoadenoma sieroso, Adenofibroma sieroso, Papilloma sieroso di superficie
- Borderline: Tumore borderline sieroso / Tumore sieroso proliferativo atipico; -Tumore sieroso – variante micropapillare / Carcinoma sieroso non invasivo di basso grado
- Maligni: Carcinoma sieroso di basso e di alto grado

##### **Tumori mucinosi**

- Benigni: Cistoadenoma mucinoso, Adenofibroma mucinoso
- Borderline: Tumore mucinoso borderline / Tumore mucinoso proliferativo atipico
- Maligni: Carcinoma mucinoso

##### **Tumori endometrioidi**

- Benigni: Cisti endometriosa, Cistoadenoma endometrioidale, Adenofibroma endometrioidale
- Borderline: Tumore endometrioidale borderline / Tumore endometrioidale proliferativo atipico
- Maligni: Carcinoma endometrioidale

##### **Tumori a cellule chiare**

- Benigni: Cistoadenoma a cellule chiare, Adenofibroma a cellule chiare
- Borderline: tumore borderline a cellule chiare / Tumore a cellule chiare proliferativo atipico
- Maligni: Carcinoma a cellule chiare

##### **Tumori di Brenner**

- Benigni: Tumore di Brenner
- Borderline: Tumore di Brenner Borderline / Tumore di Brenner proliferativo atipico
- Maligni: Tumore di Brenner maligno

##### **Tumori sieromucinosi**

- Benigni: Cistoadenoma sieromucinoso, Adenofibroma sieromucinoso
- Borderline: Tumore sieromucinoso borderline / Tumore sieromucinoso proliferativo atipico
- Maligni: Carcinoma sieromucinoso

Carcinoma indifferenziato

##### **Tumori mesenchimali**

Sarcoma stromale endometrioidale di basso grado, Sarcoma stromale endometrioidale di alto grado

##### **Tumori misti epiteliali e mesenchimali**

Adenosarcoma, Carcinosarcoma

##### **Tumori stromali - dei cordoni sessuali**

##### **Tumori stromali puri**

Fibroma, Fibroma cellulare, Tecoma, Tecoma luteinizzata associata a peritonite sclerosante, Tumore stromale sclerosante, Tumore stromale di cellule ad anello con castone, Tumore stromale microcistico, Tumore a cellule di Leydig, Tumori di cellule steroidi, Tumore di cellule steroidi maligno

##### **Tumori dei cordoni sessuali puri**

Tumore di cellule della granulosa tipo adulto, Tumore di cellule della granulosa tipo giovanile, Tumore di cellule di Sertoli, Tumore dei cordoni sessuali con tubuli annulari

### **Tumori misti dei cordoni sessuali - stromali**

Tumori di cellule di Sertoli-Leydig: bene differenziato, moderatamente differenziato, moderatamente differenziato con elementi eterologhi, scarsamente differenziato, scarsamente differenziato con elementi eterologhi, retiforme, retiforme con elementi eterologhi, tumori dei cordoni sessuali-stromali NOS

### **Tumori di cellule germinali**

Disgerminoma, Tumore del sacco vitellino, Carcinoma embrionale, Coriocarcinoma non gestazionale, Teratoma maturo, Teratoma immaturo, Tumore misto di cellule germinali

### **Teratoma monodermico e tumori di tipo somatico insorti in cisti dermoide**

Struma ovarii benigno, Struma ovarii maligno, Carcinoide: Carcinoide tipo strumal, Carcinoide tipo mucinoso

Tumori di tipo neuroectodermico, Tumori sebacei: Adenoma sebaceo, Carcinoma sebaceo, altri rari tumori monodermici, Carcinomi, carcinoma a cellule squamose, altri

### **Tumori di cellule germinali - dei cordoni sessuali**

Gonadoblastoma, incluso il gonadoblastoma con tumore a cellule germinali maligno,

Tumore misto di cellule germinali-stromali/dei cordoni sessuali, inclassificato

### **Tumori miscelanei**

Tumori della rete ovarii, Adenoma della rete ovarii, Adenocarcinoma della rete ovarii, Tumore Wolffiano, Carcinoma a piccole cellule, tipo ipercalcemico, Carcinoma a piccole cellule, tipo polmonare, Tumore di Wilms, Paraganglioma Neoplasia solida pseudopapillare

### **Tumori mesoteliali**

Tumore adenomatoide, Mesotelioma

### **Tumori dei tessuti molli**

Mixoma, Altri

### **Lesioni simil tumorali**

Cisti follicolare, Corpo luteo cistico, Cisti follicolare luteinizzata solitaria di grandi dimensioni, Hyperreactio luteinalis, Luteoma gravidico, Iperplasia stromale, Ipertercosi stromale, Fibromatosi, Edema massivo, Iperplasia di cellule di Leydig, altri

### **Tumori linfoidi e mieloidi**

Linfomi, plasmocitoma, neoplasie mieloidi

### **Tumori secondari**

## **Tumori della tuba di fallopio**

### **Tumori epiteliali e cisti**

Cisti idatidea

-Tumori benigni epiteliali: Papilloma, Adenofibroma sieroso

-Lesione epiteliale precursore: carcinoma sieroso intraepiteliale tubarico

-Tumore epiteliale borderline: Tumore borderline sieroso / Tumore sieroso proliferativo atipico

-Tumori epiteliali maligni: Carcinoma sieroso di basso grado, Carcinoma sieroso di alto, Carcinoma endometriode, Carcinoma indifferenziato, Altri: Carcinoma mucinoso, Carcinoma a cellule transizionali, Carcinoma a cellule chiare

### **Lesioni simil tumorali**

Iperplasia tubarica, Ascesso tubo-ovarico, Salpingite istmica nodosa, Tumore metaplastico papillare, Nodulo del sito placentare, metaplasia mucinosa, Endometriosi, Endosalpingiosi



## **Tumori misti epiteliali e mesenchimali**

Adenosarcoma, Carcinosarcoma

### **Tumori mesenchimali**

Leiomioma, leiomiosarcoma, altri

### **Tumori mesoteliali**

Tumore adenomatoide

### **Tumori di cellule germinali**

Teratoma maturo, Teratoma immaturo

### **Tumori linfoidi e mieloidi**

Linfomi, neoplasie mieloidi

## **Tumori del peritoneo**

### **Tumori mesoteliali**

Tumore adenomatoide, mesotelioma papillare ben differenziato, mesotelioma maligno

### **Tumori epiteliali di tipo mulleriano**

Tumore borderline sieroso / Tumore sieroso proliferativo atipico, carcinoma sieroso di basso e di alto grado, altri

### **Tumori di muscolo liscio**

Leiomiomatosi peritoneale disseminata

### **Tumori di incerta origine**

Tumore desmoplastico di piccole cellule rotonde

### **Tumori primitivi miscelanei**

Tumore fibroso solitario, Tumore fibroso solitario maligno, fibromatosi pelvica, Tumore miofibroblastico infiammatorio, Tumore fibroso calcificante, tumore stromale extra-gastrointestinale, Tumori stromali endometrioidi: Sarcoma stromale endometrioide di basso e di alto grado

### **Lesioni simil tumorali**

Iperplasia mesoteliale, cisti da inclusione peritoneale, Metaplasia a cellule transizionali, Endometriosi, Endosalpingiosi, Nodulo istiocitico, decidua ectopica, Splenosi, Altri

### **Tumori secondari**

Carcinoma metastatico, neoplasia mucinosa di basso grado associata a pseudomixoma del peritoneo, sarcoma metastatico, Gliomatosi

## **Tumori del legamento largo e altri legamenti uterini**

### **Tumori epiteliali di tipo mulleriano**

Cistoadenoma sieroso, cistoadenofibroma sieroso / adenofibroma, Tumore borderline sieroso / Tumore sieroso proliferativo atipico, Carcinoma sieroso: basso grado, alto grado

Altri: Carcinoma endometrioide, Carcinoma mucinoso, carcinoma a cellule chiare

### **Tumori mesenchimali e misti**

Leiomioma, Adenomioma, Adenosarcoma, Leiomiosarcoma, altri

### **Tumori miscelanei**

Tumore Wolfiano, Cistoadenoma papillare (associato a malattia di von-Hippel-Lindau), Ependimoma

### **Lesioni simil tumorali**

Endometriosi, Endosalpingiosis, resti di corticale surrenalica

### **Tumori secondari**

## ALLEGATO C: STADIAZIONE (UICC,TNM 2017)

### Tumori dell'ovaio e della tuba di Falloppio e carcinomi peritoneali primitivi

TNM	FIGO	Definizioni
TX		Tumore primitivo non valutabile
T0		Nessuna evidenza di tumore primitivo
T1	I	Tumore limitato a una o entrambe le ovaie o a una o entrambe le tube di Falloppio
T1a	IA	Tumore limitato a un ovaio; capsula intatta, assenza di tumore sulla superficie ovarica o tubarica; assenza di cellule maligne nel liquido ascitico o di lavaggio peritoneale
T1b	IB	Tumore limitato a entrambe le ovaie o le tube; capsula intatta, assenza di tumore sulla superficie ovarico o tubarica; assenza di cellule maligne nel liquido ascitico o di lavaggio peritoneale
T1c	IC	Tumore limitato a una o entrambe le ovaie o le tube, con una qualsiasi delle seguenti caratteristiche
	T1c1	Rottura intraoperatoria della capsula
	T1c2	Rottura della capsula prima dell'intervento o tumore sulla superficie ovarica o tubarica
	T1c3	Cellule maligne nel liquido ascitico o di lavaggio peritoneale
T2	II	Tumore che coinvolge una o entrambe le ovaie o le tube con estensione alla pelvi (al di sotto della linea innominata) o carcinoma peritoneale primitivo
	T2a	Estensione e/o impianti su utero e/o tuba e/o ovaio/e
	T2b	Estensione ad altri tessuti pelvici, compreso intestino pelvico
T3 e/oN1	III*	Tumore che coinvolge una o entrambe le ovaie o le tube o carcinoma peritoneale primitivo con diffusione peritoneale extrapelvica confermata citologicamente o istologicamente e/o metastasi in linfonodi retroperitoneali
N1		Metastasi solo in linfonodi retroperitoneali
	N1a	III A1i Metastasi linfonodale di dimensione massima non superiore a 10 mm
	N1b	III A1ii Metastasi linfonodale di dimensione massima superiore a 10 mm.
	T3a	III A2 Coinvolgimento peritoneale microscopico extrapelvico

qualsiasi N		(al di sopra della linea innominata), con o senza metastasi in linfonodi retroperitoneali, compreso coinvolgimento dell'intestino
T3b qualsiasi N	III B	Metastasi peritoneale macroscopica oltre la linea innominata di dimensione massima non superiore a 2 cm, compreso coinvolgimento dell'intestino extrapelvico, con o senza metastasi in linfonodi retroperitoneali
T3c qualsiasi N	III C	Metastasi peritoneale extrapelvica, di dimensione massima superiore a 2 cm, e/o metastasi in linfonodi retroperitoneali (compresa estensione del tumore alle capsule epatica e splenica, senza coinvolgimento parenchimale dei relativi organi)
M1	IV	Metastasi a distanza (esclusa metastasi peritoneale)
M1a	IVA	Versamento pleurico con citologia positiva
M1b <sup>o</sup>	IVB	Metastasi parenchimale e metastasi in organi extra-addominali (compresi linfonodi inguinali e linfonodi al di fuori della cavità addominale)
NX		Linfonodi regionali non valutabili
N0		Assenza di metastasi nei linfonodi regionali
N1		Metastasi in linfonodi regionali
	N1 IIIA1	Metastasi solo in linfonodi retroperitoneali
	N1a IIIA1i	Metastasi linfonodale di dimensione massima non superiore a mm 10
	N1b IIIA1ii	Metastasi linfonodale di dimensione massima superiore a mm 10
M0		Assenza di metastasi a distanza
M1		Metastasi a distanza

\* Le metastasi nella capsula epatica sono classificate come T3/stadio III

<sup>o</sup> Le metastasi nel parenchima epatico sono classificate come M1/stadio IV

LE CATEGORIE pT e pN corrispondono a quelle T ed N. Le categorie pMX e pM0 non sono applicabili.

### STADIAZIONE pT in caso di rottura capsulare

La stadiazione prevede che le categorie pT vengano attribuite dal patologo sulla base degli stessi criteri validi per la stadiazione clinica: lo stadio T1a prevede "capsula intatta".

Lì dove la capsula giunga al patologo non intatta, per una corretta stadiazione, è indispensabile che venga chiaramente indicato nella richiesta (o con allegato atto operatorio) il tipo di procedura chirurgica e le operazioni condotte sulla lesione in esame.

Si definiscono quindi tre situazioni:

1) Capsula giunta aperta con apertura/e lineari o priva di tagli ma collassata coerenti con quanto indicato nella procedura chirurgica e valutata indenne da infiltrazioni. **pT1a**

*In questo caso deve essere chiaramente indicato dal chirurgo che la massa è stata posta integra in endobag e successivamente svuotata mediante agoaspirazione o tagli lineari specificando se più aperture. Le aperture rilevate dal patologo o il collasso della capsula dovranno coincidere con quanto indicato dalla procedura chirurgica, devono essere riportate nella descrizione macroscopica, campionate e risultare indenni da infiltrazione all'esame istologico.*

2) Capsula giunta aperta o lacerata ma orientabile, in assenza di correlazione con la procedura chirurgica o riferito surgical spill. **pT1c1**

*I dati della procedura non sono riportati o non sono corrispondenti, o riferita rottura chirurgica non in endobag.*

3) Capsula frammentata. **pTX**

*In caso di lesione giunta in plurimi frammenti, l'infiltrazione capsulare non può essere adeguatamente valutata; si escludono definizioni quali "limitatamente o per quanto valutabile".*

N.B.: Esclusi tutti gli stadi superiori.

## ALLEGATO D: GRADING SYSTEM

### 1. Grado istologico delle neoplasie ovariche epiteliali

Il grado istologico della neoplasia fornisce preziose indicazioni prognostiche e terapeutiche.

Le indicazioni WHO e le raccomandazioni ICCR prevedono l'adozione di differenti e specifici sistemi di grading testati per i differenti tipi di neoplasia

I sistemi si basano tutti sui seguenti criteri morfologici:

- pattern architetturale
- atipia nucleare
- attività mitotica

#### **Tumori sierosi:**

Deve essere adottato un sistema che suddivide i carcinomi sierosi in basso e alto grado (sulla base di atipia nucleare e secondariamente dell'attività mitotica) (WHO 2014). Gli studi di patologia molecolare hanno dimostrato, infatti, che i carcinomi sierosi di basso e di alto grado sono 2 tipi di neoplasia a patogenesi e prognosi distinte.

#### **Tumori mucinosi:**

Adottando il G, è opportuno utilizzare lo stesso sistema di gradazione applicato nel carcinoma endometriode. (ICCR)

*Il grading (G1, G2, G3) del carcinoma mucinoso non sembra tuttavia avere un significato predittivo.*

*La prognosi correla maggiormente con il tipo di invasione:*

*.Invasione espansiva: back-to-back ghiandolare (>10 mmq) senza evidente invasione stromale.*

*.Invasione infiltrativa: evidente invasione stromale (> 10 mmq).*

**Tumori endometrioidi:** *si utilizza il sistema a tre gradi FIGO analogamente a quanto avviene nei tumori uterini, sulla base della percentuale della componente ghiandolare rispetto alla crescita solida. Una maggiore atipia nucleare, indipendentemente dall'architettura, fa aumentare di un grado la neoplasia.*

Grado 1:  $\leq$  5% di aree solide, non squamose

Grado 2: 6%-50% di aree solide non squamose

Grado 3:  $>$  50% di aree solide non squamose

Lo stesso sistema si utilizza anche per i tumori sieromucinosi

**Carcinoma a cellule chiare, carcinoma a cellule transizionali, carcinoma indifferenziato e carcinosarcoma:** NON si effettua la graduazione (sono considerati tutte di alto grado)

-----

Poiché la valutazione del grading, presenta un certo grado di variabilità intra/interosservatore, é stato di recente introdotto un sistema di *score*, uguale per tutte le neoplasie epiteliali ovariche, che sembra offrire una maggiore riproducibilità e che qui si propone per un'eventuale integrazione a quanto precedentemente detto :

**Lo Universal Grading System** (Shimizu):

<b>Architettura</b>	<b>Score</b>
Prevalentemente ghiandolare	1
Prevalentemente papillare	2
Prevalentemente solido	3
<b>Pleomorfismo nucleare</b>	<b>Score</b>
Lieve	1
Moderato	2
Alto	3
<b>Attività mitotica nelle aree cellulate più attive</b> (x10HPF 1hpf=0.345 mmq, diametro 0,663 mm)	
Fino a 9/10hpf	1
10-24/10hpf	2
>=25/10hpf	3
<b>Somma finale score</b>	
3-5	Grado 1
6-7	Grado 2
8-9	Grado 3



## **2. Neoplasie germinali**

Il teratoma immaturo: *è la sola neoplasia maligna germinale ad essere graduata e si basa sulla quantità di tessuto immaturo presente, quasi sempre rappresentato da tessuto neuroectodermico.*

G1: tessuto immaturo occupante meno di un campo 40x in ogni sezione

G2: tessuto immaturo occupante 1-3 campi 40x in ogni sezione

G3: tessuto immaturo occupante più di 3 campi 40x in ogni sezione

## **3. Tumori dello stroma/cordoni sessuali**

NON si effettua la graduazione poiché si considera la stadiazione come il fattore prognostico più importante.

## ALLEGATO E: REFERTO ANATOMO-PATOLOGICO

### Anagrafica

Dati relativi al paziente  
Reparto inviante  
Data e medico che ha eseguito il prelievo

### Materiale inviato

Definizione dei campioni per sede di prelievo

### Notizie cliniche

Anamnesi ed accertamenti diagnostici eseguiti (radiologici, biomarcatori)  
Procedura utilizzata (biopsia, escissione chirurgica)  
Sede anatomica del tumore  
Precedenti terapie CT/RT  
Quesito diagnostico

### Descrizione macroscopica: *è consigliato venga eseguita dal patologo refertante*

Biopsia: dimensioni, consistenza, colore

Escissione chirurgica:

- definizione delle strutture comprese nel campione
- peso del campione in toto
- dimensioni
- descrizione della forma e consistenza e della superficie esterna, e/o della capsula (integra, indenne, rotta, infiltrata) degli organi/masse
- descrizione della massa neoplastica sulla superficie di taglio: consistenza, colore, aspetto (solido, cistico, papillare, necrotico, emorragico..), dei margini di crescita tumorali e rapporti con strutture adiacenti
- descrizione dei margini chirurgici (liberi o infiltrati, distanza dalla neoplasia)

*Il campionamento deve essere eseguito in accordo con gli specifici protocolli (CAP), con l'indicazione delle sedi dei prelievi.*

### Descrizione microscopica:

E' utile descrivere alcune **caratteristiche morfologiche** che permettono di definire l'istotipo ed il grading, soprattutto in caso di lesioni rare o di difficile comprensione.

In particolare: cellularità e morfologia cellulare, atipia, conta mitotica, necrosi, margini di crescita tumorale, angioinvasione, ecc.

### **Esempio:**

Parametri morfologici:

- Pattern di crescita solido: solido/ghiandolare %. Pleomorfismo nucleare:
- Attività mitotica nelle aree cellulate più attive (x10HPF; diam. campo mm.):
- Invasione vascolare peritumorale (-/+++):
- Flogosi peritumorale (-/+++):
- Flogosi intratumorale (-/+++):
- Altro..



### Risposta alla terapia neoadiuvante:

Criteri di risposta alla chemioterapia (CRS) nel carcinoma sieroso pelvico di alto grado.

SCORE 1: neoplasia prevalentemente vitale con limitati foci di modificazioni fibro-infiammatorie di tipo regressivo (risposta tumorale assente o limitata)

SCORE 2: modificazioni fibro-infiammatorie di tipo regressivo multifocali o diffuse, con neoplasia residua facilmente identificabile (risposta tumorale parziale)

SCORE 3: regressione prevalente, con presenza di poche cellule neoplastiche singole sparse irregolarmente o disposte in piccoli gruppi (globalmente del diametro inferiore a 2 mm) o con assenza di neoplasia residua (risposta completa o quasi completa)

Aspetti morfologici di regressione tumorale riconducibili a terapia nei restanti tipi di neoplasia annessiale o peritoneale

-prevalenza fibrosi o cellule tumorali (Mandard):

-percentuale di cellule tumorali residue ( $\leq 10\%$ ; 10-50%,  $> 50\%$ ) (Pinder):

-flogosi xantogranulomatosa (-/+++):

-necrobiosi tumorale (-/+++):

*Aspetti morfologici di regressione tumorale riconducibili a chemioterapia: presenti/assenti*

Indicare le **metodiche ancillari** utilizzate ed i risultati:

-Indagini immunohistochimiche: (+/-) (%)

*Raccomandabili:*

Percentuale di cellule positive a livello nucleare con anticorpo anti recettori per gli estrogeni:

Percentuale di cellule positive a livello nucleare con anticorpo anti recettori per il progesterone:

Attività proliferativa (Ki67) nei campi a maggiore espressione (% in  $> 1000$  nuclei):

-Biologia molecolare

-Altro (indagini genetiche, microscopia elettronica, citoflussimetria..)

### **Diagnosi:**

Refertazione del materiale come da campioni pervenuti e in cui indicare:

Istotipo, grado, sito primitivo del tumore

Infiltrazione/integrità della capsula e di organi o tessuti adiacenti

Infiltrazione/integrità di altri organi e tessuti prelevati separatamente

Altre patologie eventualmente presenti.

E

Compilazione di :

**SCHEMA ANALITICA:**

**Tipo istologico (Classificazione WHO 2014):**

**Pattern di crescita tumorale:**

**Grado istologico (sec. WHO):**

**Sede del tumore primitivo:**

**Estensione:**

**Tipo di invasione neoplastica** (ca. mucinoso):

**IHC (\*)**: Ki67 %. Rec. Estrogeni: . Rec. Progesterone:

**Mitosi**: /10 HPF



**Margini di resezione (\*):**

**Invasione vascolare peritumorale:**

**Numero totale di linfonodi regionali esaminati (\*):**

**Numero di linfonodi regionali metastatici (\*):**

**Esame citologico su washing:**

**Risposta alla chemioterapia (CRS/Aspetti morfologici):**

Stadiazione pTNM (UICC, 2017):

\*compilare le voci valutabili