

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara



università di ferrara
DA SEICENTO ANNI GUARDIAMO AVANTI.

NEOPLASIE ENDOMETRIALI (II PARTE), PATOLOGIA DEL MIOMETRIO, PATOLOGIA DELL'OVAIO



www.figo.org

Dott. Massimo Pedriali
Anatomia Patologica

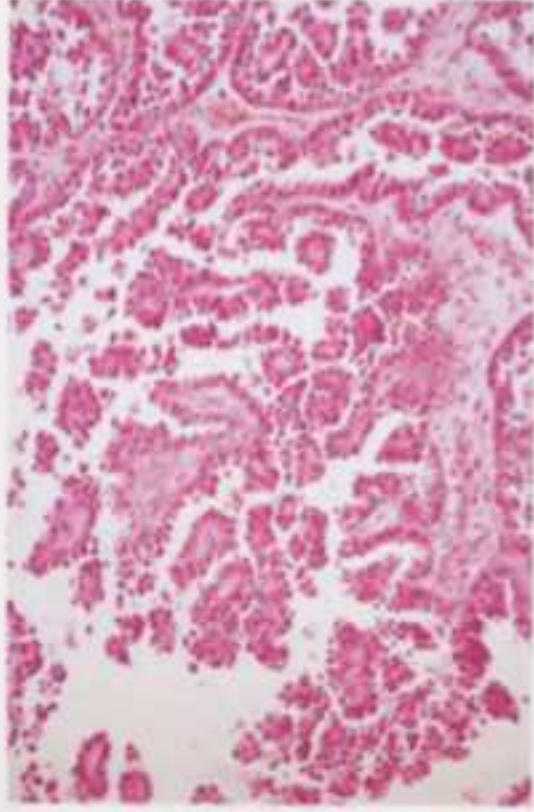
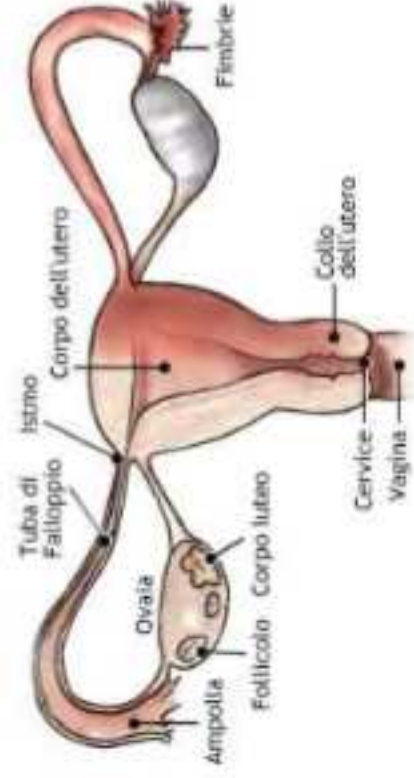
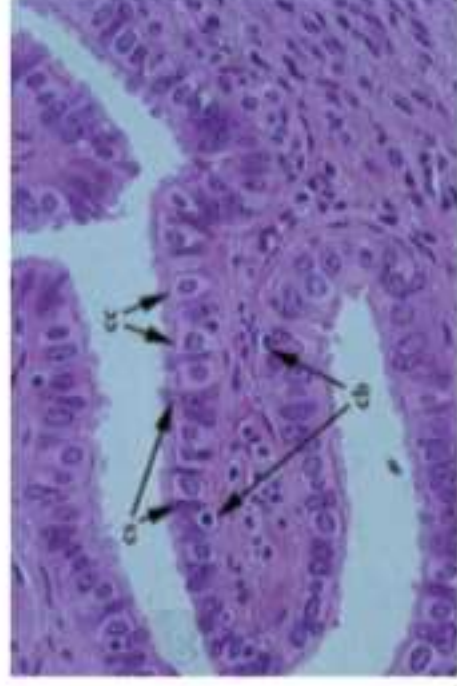


mpedriali@gmail.com

<https://www.facebook.com/pedro1973>

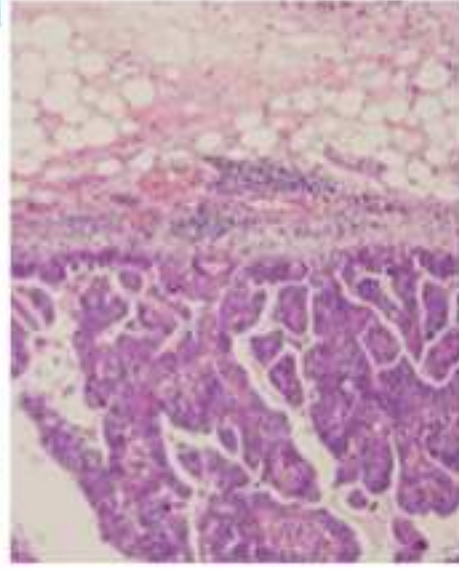
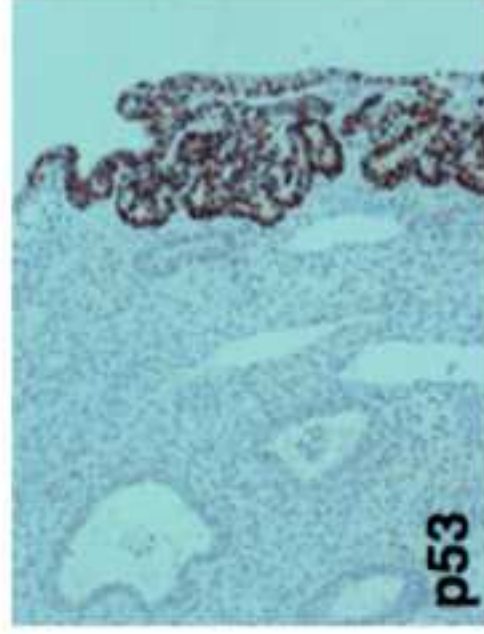
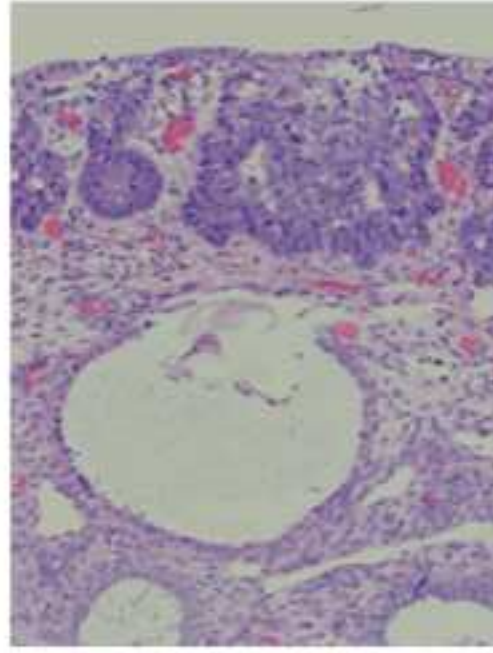


Differenziazione tubarica



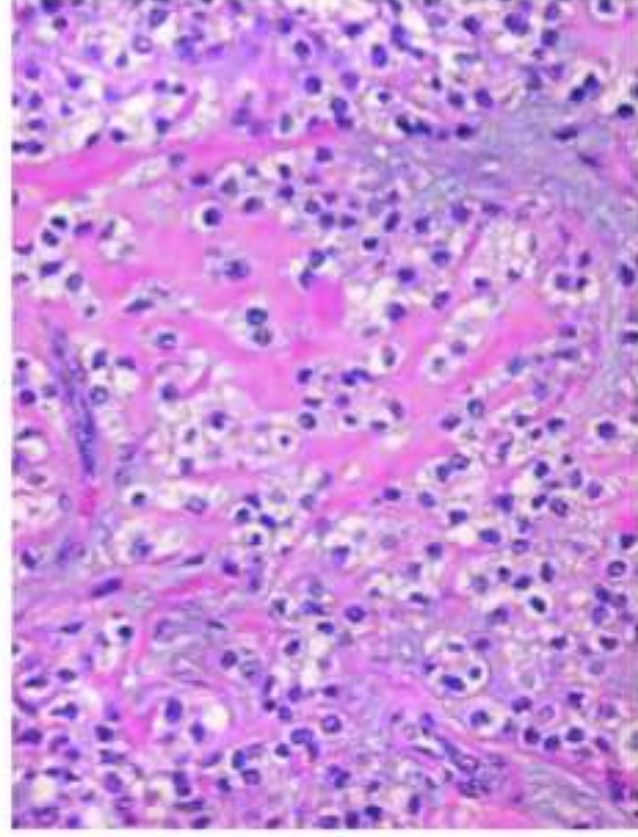
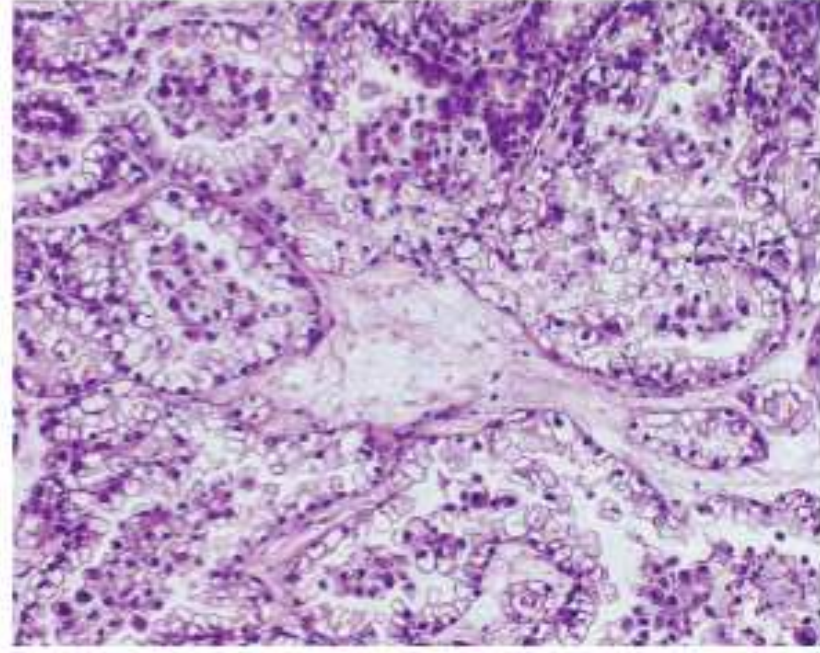
Carcinoma Seroso Papillare

Carcinoma sieroso in polipo endometriale ghiandolare cistico

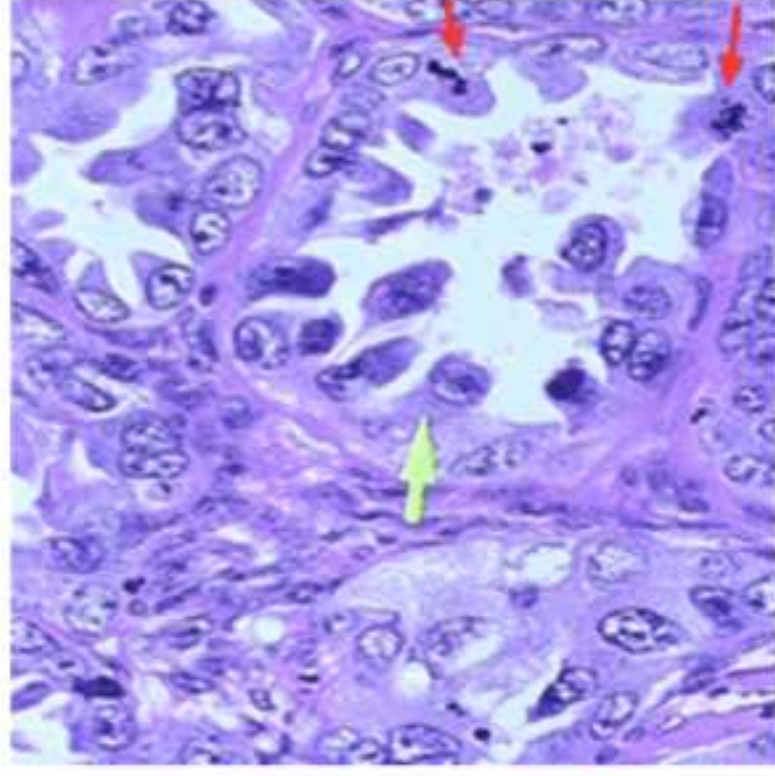
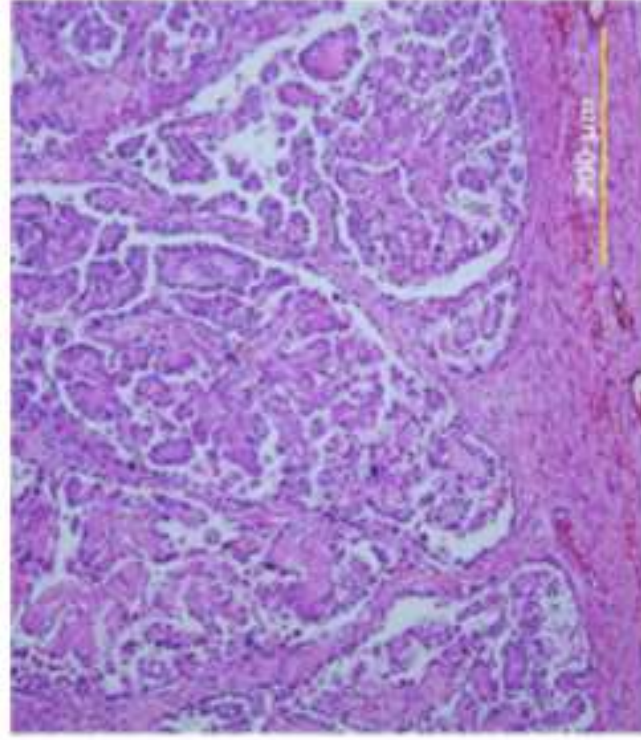


Omento: Carcinoma sieroso

**Adenocarcinoma dell'endometrio
a cellule chiare o mesonefroide**



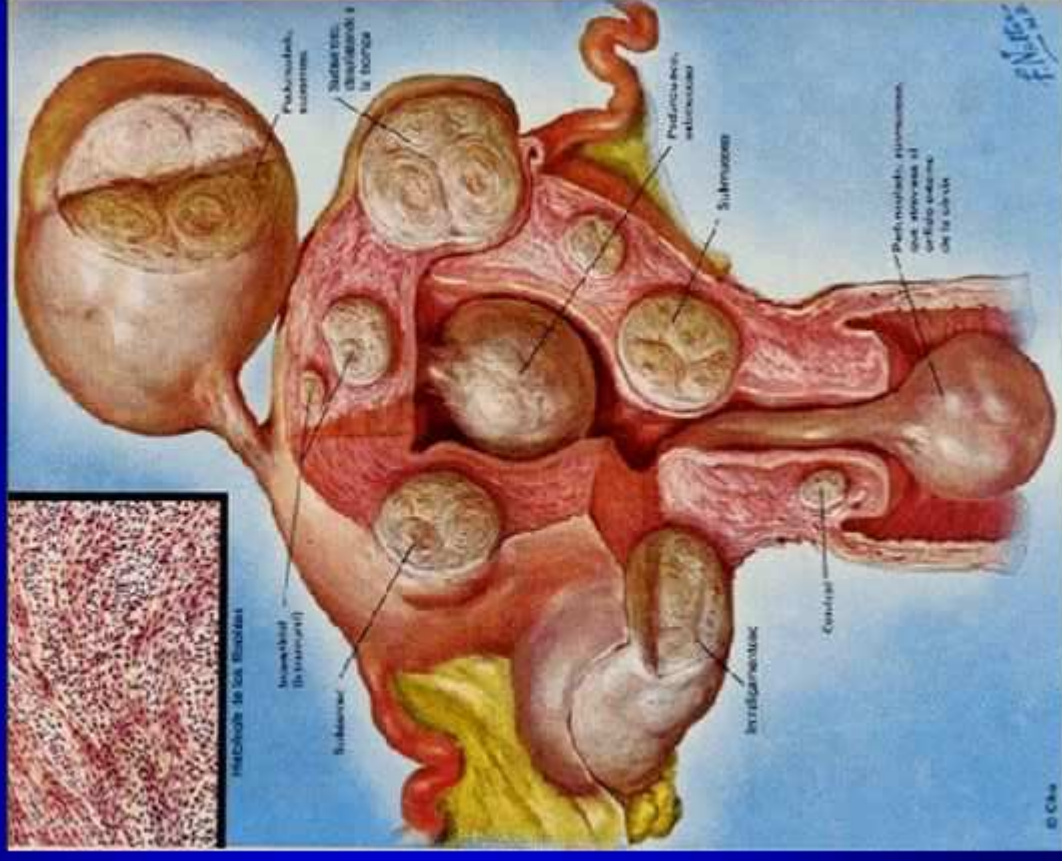
Adenocarcinoma dell'endometrio a cellule chiare o mesonefroide



FIBROMATOSI UTERINA

Situazione in cui la struttura dell' utero è alterata per prevalenza della componente fibrosa su quella *muscolare*

La fibromatosi può presentarsi associata alla presenza di singoli fibromi



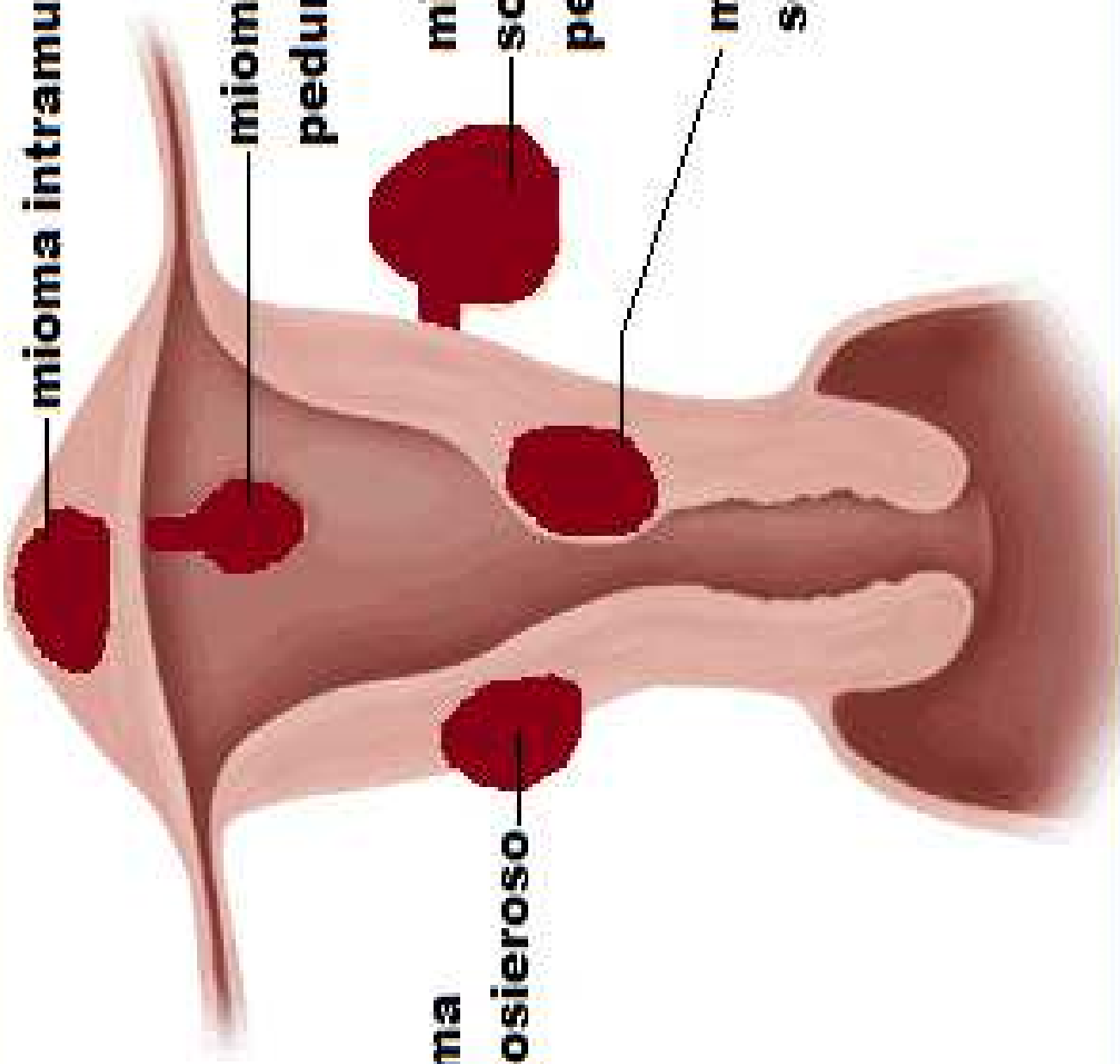
mioma intramurale

**mioma sottomucoso
peduncolato**

**mioma
sottosieroso
peduncolato**

**mioma
sottomucoso**

**mioma
sottosieroso**



Neoplasie leiomuscolari

Smooth muscle tumours

Definition

Benign or malignant neoplasms composed of cells demonstrating smooth muscle differentiation.

ICD-O codes

Leiomyosarcoma, NOS	8890/3
Epithelioid variant	8891/3
Myxoid variant	8896/3
Smooth muscle tumour of uncertain malignant potential	8897/1
Leiomyoma, NOS	8890/0
Leiomyoma, histological variants	
Cellular leiomyoma	8892/0
Epithelioid leiomyoma	8891/0
Myxoid leiomyoma	8896/0
Atypical leiomyoma	8893/0

LEIOMIOMA



la più frequente neoplasia dell'utero
tra le più frequenti neoplasie del sesso femminile (20-40% delle donne >40 anni)

dimensione variabile da pochi mm. a diversi cm.

perché:

1) alta prevalenza nei tumori della

2) regredisce dopo la menopausa

3) cresce rapidamente e con fenomeni emorragici in gravidanza

4) altrettanto in terapia progestinica

5) regredisce dopo terapia con agonisti di Gonadotropin Releasing Hormone

6) aumenta la attività mitotica durante la fase secretiva del ciclo mestruale

7) aumenta la differenziazione in coltura con estrogeno e progesterone

8) possiede recettori per estrogeno e progesterone, modulabili durante il ciclo mestruale



neoplasia benigna
miometrio
massa solida circoscritta
singola multipla
superficie di sezione con disegno spiraliforme

cellule leiomuscolari con nucleo blando uniforme "a sigaro"
organizzazione in fasci
mitosi rare o nessuna

ASPETTI REGRESSIVI ovvero "DEGENERATIVI"

emorragia
infarto e necrosi
ialinizzazione: deposito di collagene (postmenopausa)
degenerazione idropica, mixoide, mucinosa
pseudocisti
calcificazioni distrofiche

Localizzazione:

- Sottomucoso
- Intramurale
- Sottosieroso

Colorito biancastro, lucente

Nucleo a sigaro

Citoplasma eosinofilo

Bordi indistinti

Aspetti regressivi frequenti

Citogenetica

Alterazioni semplici

- Delezione 7q
- Traslocazione 12q15-14q24
- Trisomia 12
- Riarrangiamento 6p, 10q22, 13q

Suggerite multiple vie patogenetiche

L'alterazione cromosomica più studiata è t(12;14) (q15;q24) che coinvolge HMGGA2 e RAD51B

HMGGA2 è una proteina per la regolazione della trascrizione del DNA
RAD51B è un omologo del gene per la riparazione del DNA

Aspetti degenerativi nei leiomiomi

Table 15.6 Degeneration in leiomyomas (Punnonen, 1965; Persaud & Arjoon, 1970; David et al, 1975; Hendrickson & Kempson, 1980)

Type of degeneration	Gross features	Microscopic features	Specific references:
Hyaline	<p>Very common</p> <ul style="list-style-type: none"> • Smooth whitish depressed zones alternating with bulging nodules of intact smooth muscle • Chiefly important because of bizarre gross pattern • Cobblestone appearance which may be associated with cyst formation 	<p>Dense hyalinized paucicellular collagen</p> <p>May be focal 'symplastic' change</p> <p>Sometimes produces epithelial chain-like aggregation of smooth muscle cells or concentration of cells around vessels in a 'perithelial' pattern</p>	
Myxoid and mucinous	<ul style="list-style-type: none"> • Mucooid cut surface • Usually focal change • May be punctuated by cysts formed by pooling of mucopolysaccharide 	<p>Paucicellular myxoid matrix</p> <p>No significant nuclear pleomorphism</p> <p>Rule out myxoid leiomyosarcoma</p>	
Perilobular hydropic degeneration	<ul style="list-style-type: none"> • Nodules and cords of smooth muscle separated by gelatinous matrix • May simulate intravascular leiomyomatosis • Rule out myxoid leiomyosarcoma 	<ul style="list-style-type: none"> • Nodules of bland spindled smooth muscle cells suspended in paucicellular mucooid matrix • Large thick-walled vessels 	
Cystic	<ul style="list-style-type: none"> • Usually an exaggeration of myxoid degeneration 	<p>Connective tissue-lined spaces devoid of cells</p> <p>No endometrial epithelial or stromal elements (cf. adenomyoma, congenital duplication of uterus, etc.)</p>	

Aspetti degenerativi nei leiomiomi

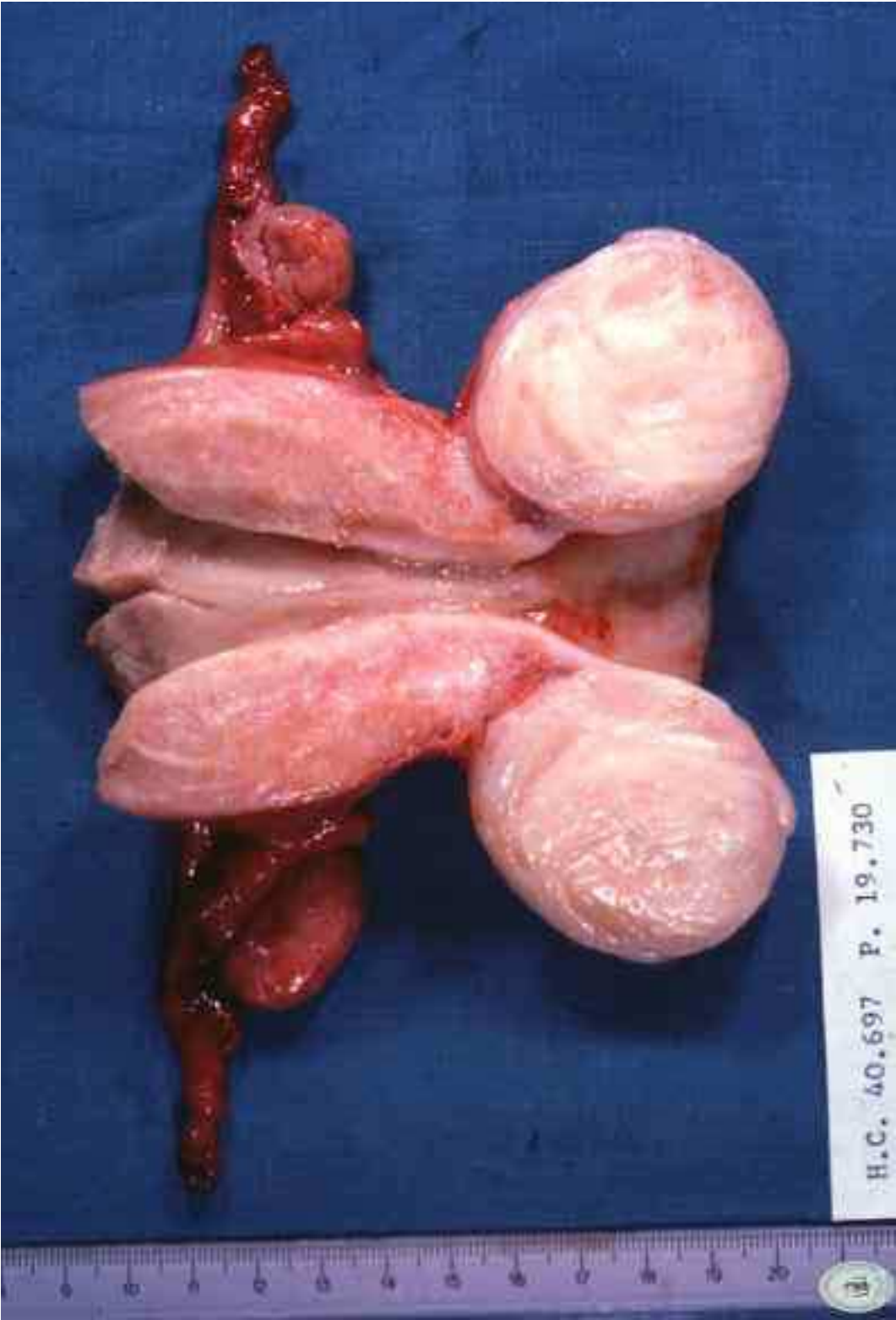
Table 15.6 Degeneration in leiomyomas (Punnonen, 1965; Persaud & Arjoon, 1970; David et al, 1975; Hendrickson & Kempson, 1980)

Type of degeneration	Gross features	Microscopic features	Specific references:
Hyaline	<p>Very common</p> <ul style="list-style-type: none"> • Smooth whitish depressed zones alternating with bulging nodules of intact smooth muscle • Chiefly important because of bizarre gross pattern • Cobblestone appearance which may be associated with cyst formation 	<p>Dense hyalinized paucicellular collagen</p> <p>May be focal 'symplastic' change</p> <p>Sometimes produces epithelial chain-like aggregation of smooth muscle cells or concentration of cells around vessels in a 'perithelial' pattern</p>	
Hyaline necrosis	<ul style="list-style-type: none"> • Circumscribed mass • When extensive, imparts yellow appearance to lesion • Fibrous capsule 	<p>Organized appearance</p> <p>Vessels often have extensive hyalinization</p> <p>Rim of hyaline around necrotic smooth muscle with uniform shadow nuclei</p> <p>Rule out coagulative tumour cell necrosis (see text)</p>	

Aspetti degenerativi nei leiomiomi

Calcification	<ul style="list-style-type: none"> • Elderly women • Rock-like mass • Striking radiological appearance 	Calcification of hyalinized collagen Bone formation on occasion	(Mixson & Hammond, 1961; Briscoe, 1964; Goldzieher et al, 1966; Azzopardi & Zayid, 1967; Fechner, 1968; Muram et al, 1980; Prakash & Scully, 1964)
Torsion of giant submucous leiomyoma	<ul style="list-style-type: none"> • Dramatic gross appearance • Haemorrhagic infarction of large polyp protruding from cervical os • May lead to uterine inversion • 'Beefsteak' cut surface 	Shadow outlines of cells Inflammation Lacks cytological features of malignancy	(Dan & Lanzieri, 1982) (Laitinen, 1963; Henderson, 1980; Riley, 1982; Krenning & DeGoey, 1983)
Abscess formation (pyomyoma)	<ul style="list-style-type: none"> • Abscess 	Usual features of abscess	(Greenspoon et al, 1990)

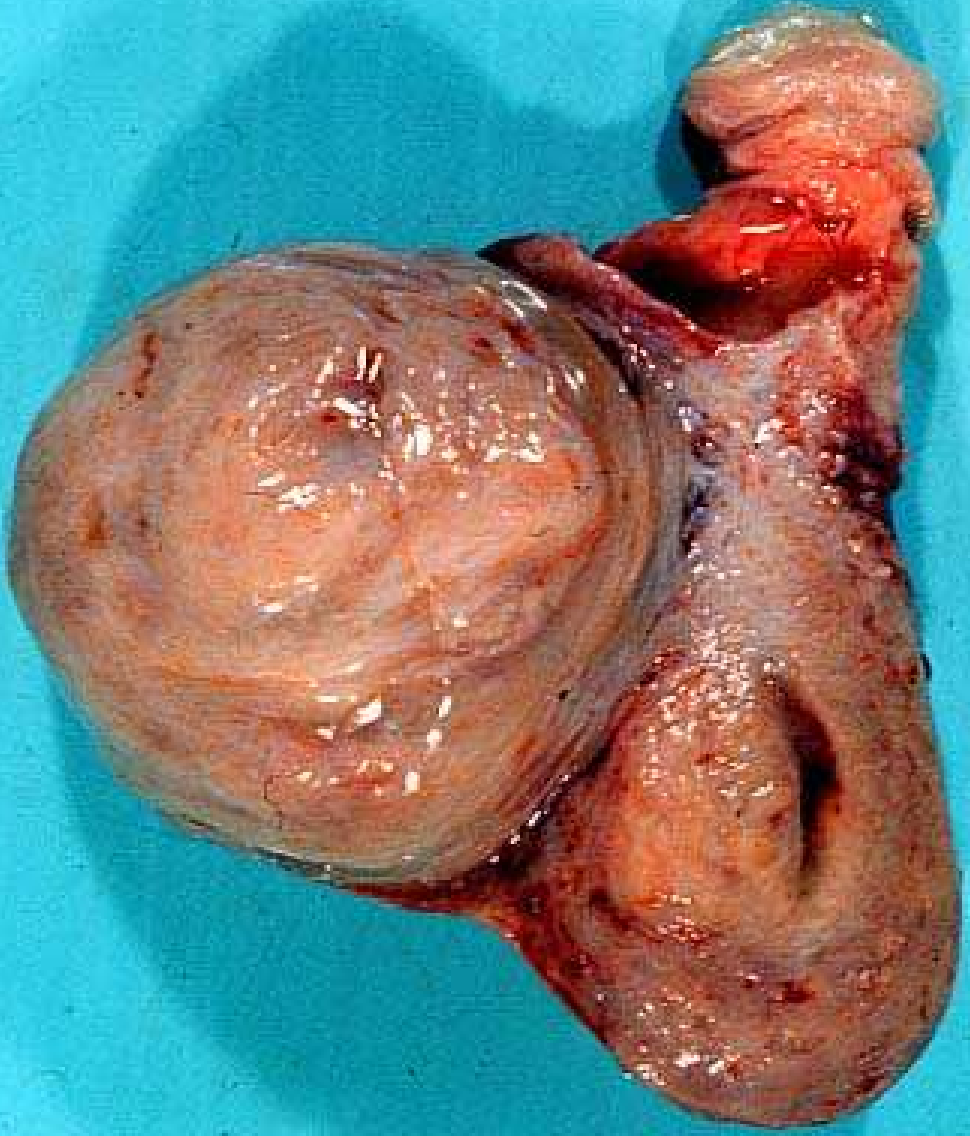




H.C. 40.697 P. 19.730

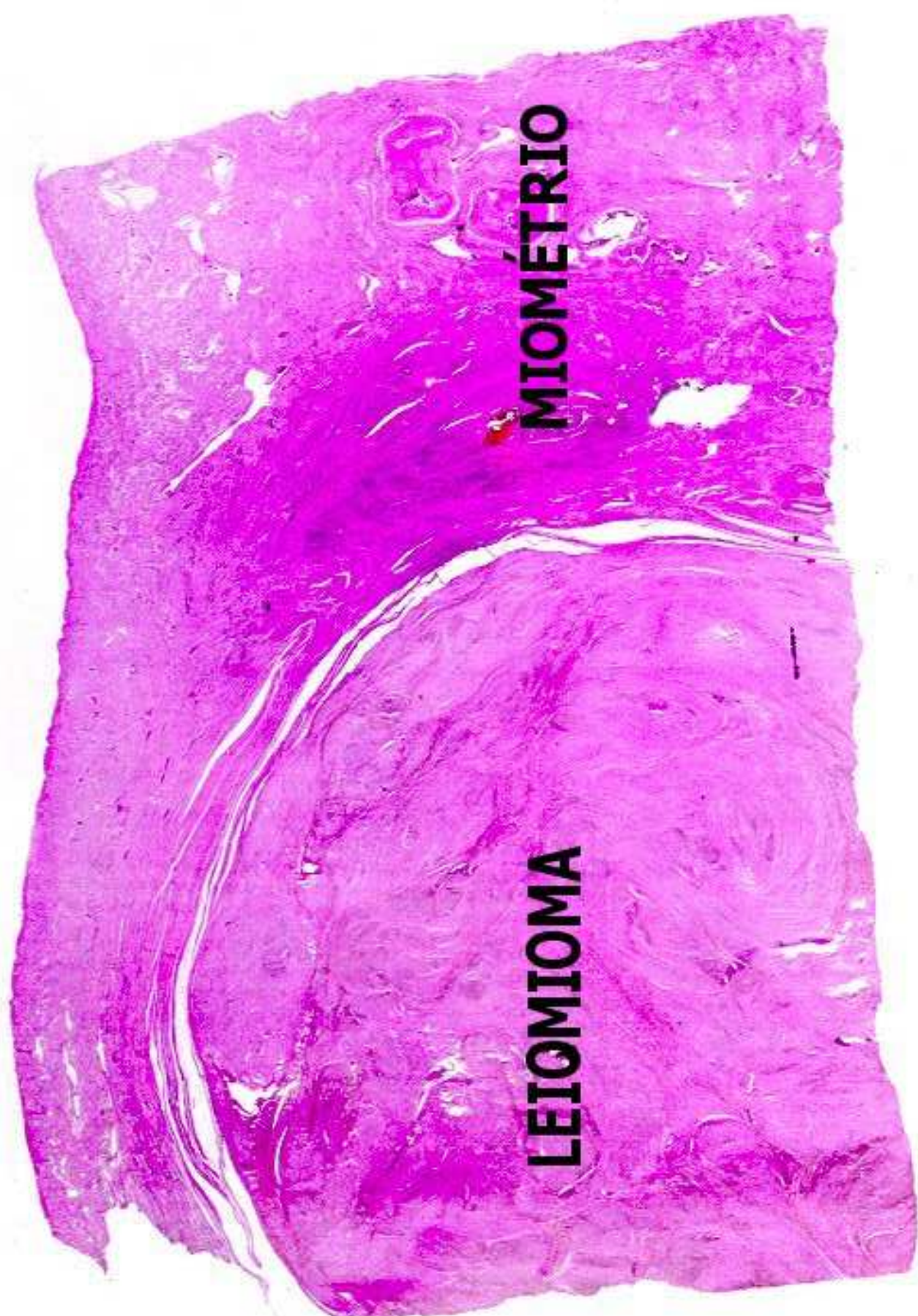


H.C. 17911 P. 1867



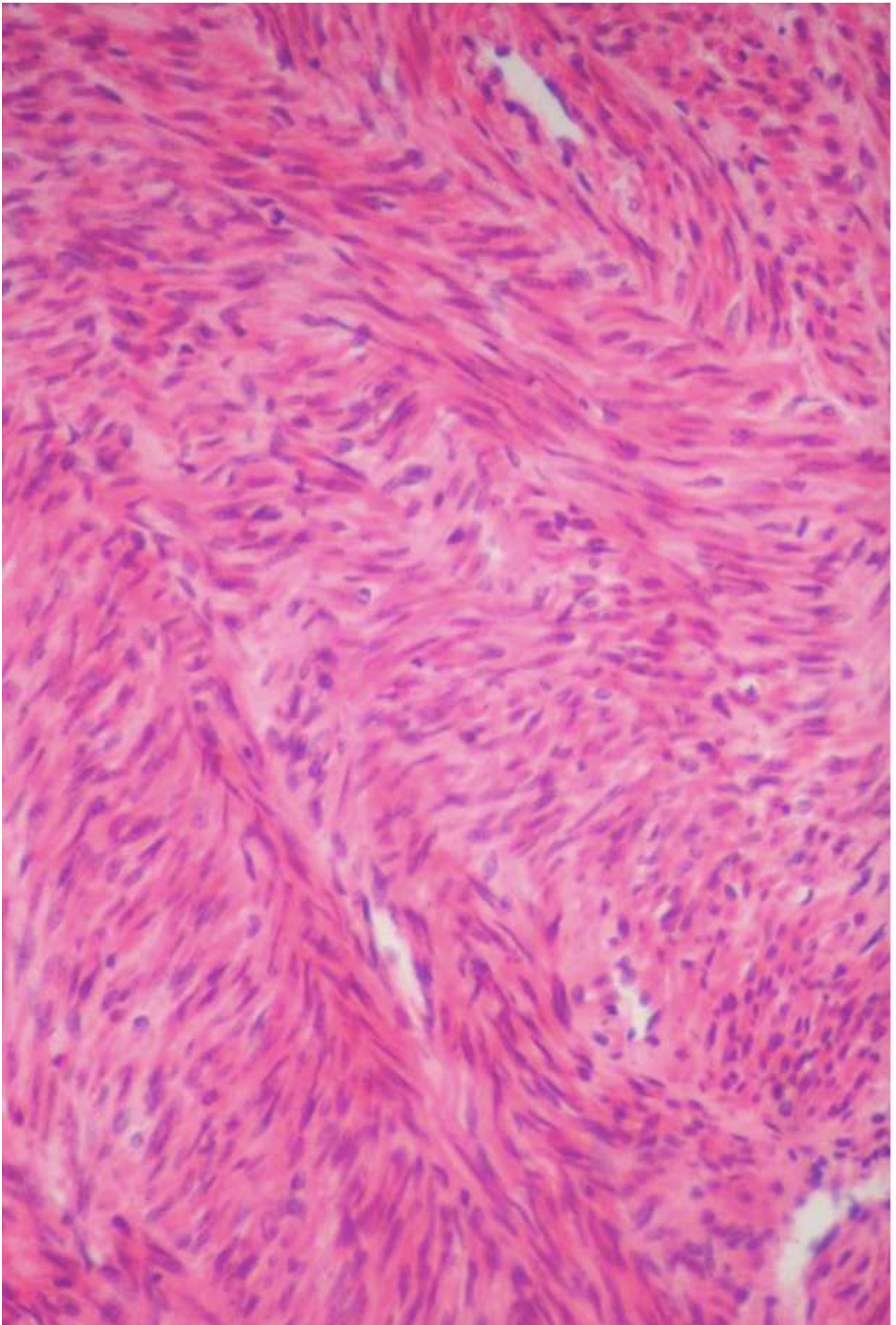
UC. 117 - 126

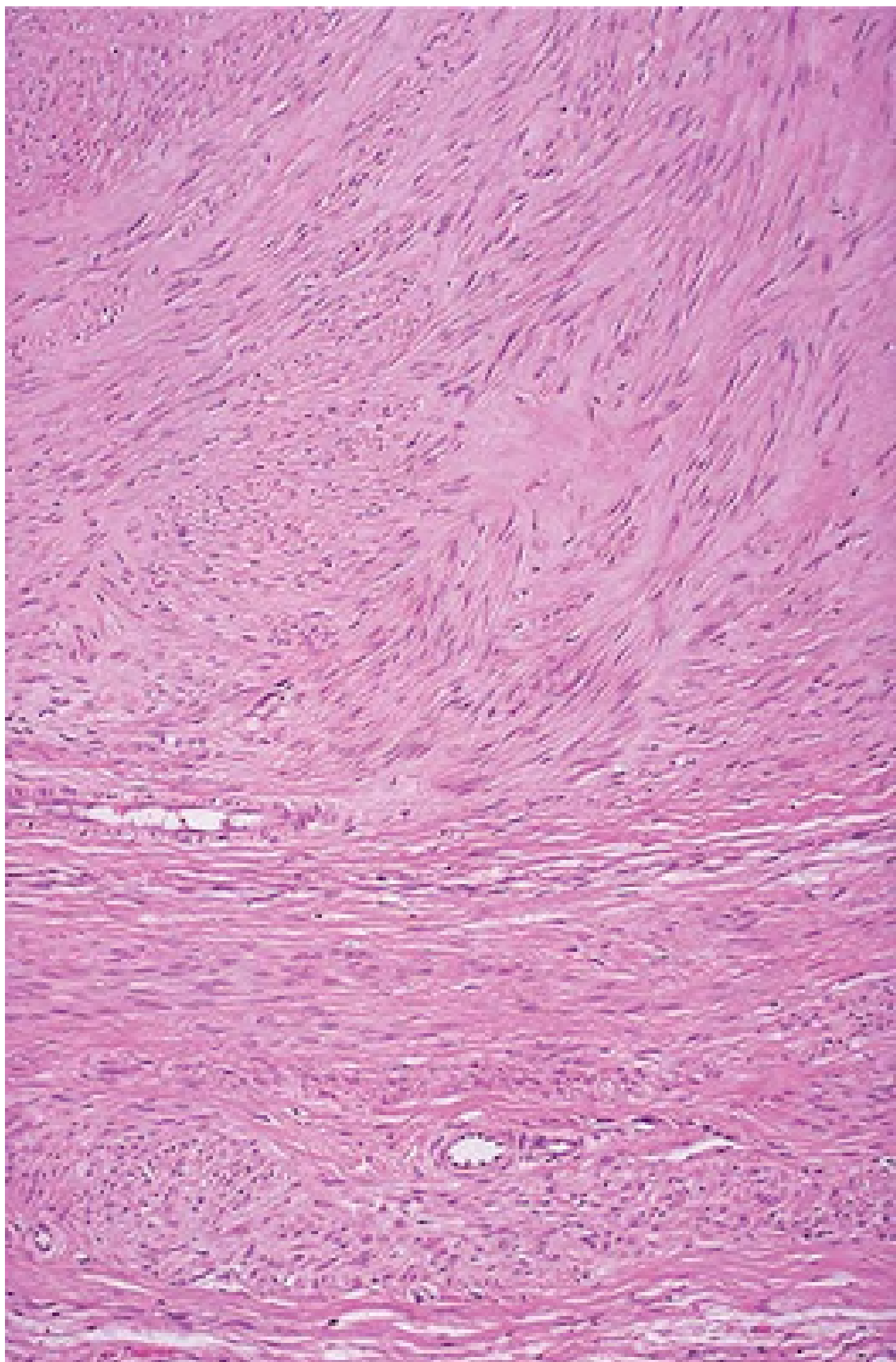




MIOMÉTRIO

LEIOMIOMA







Varianti istologiche di leiomioma

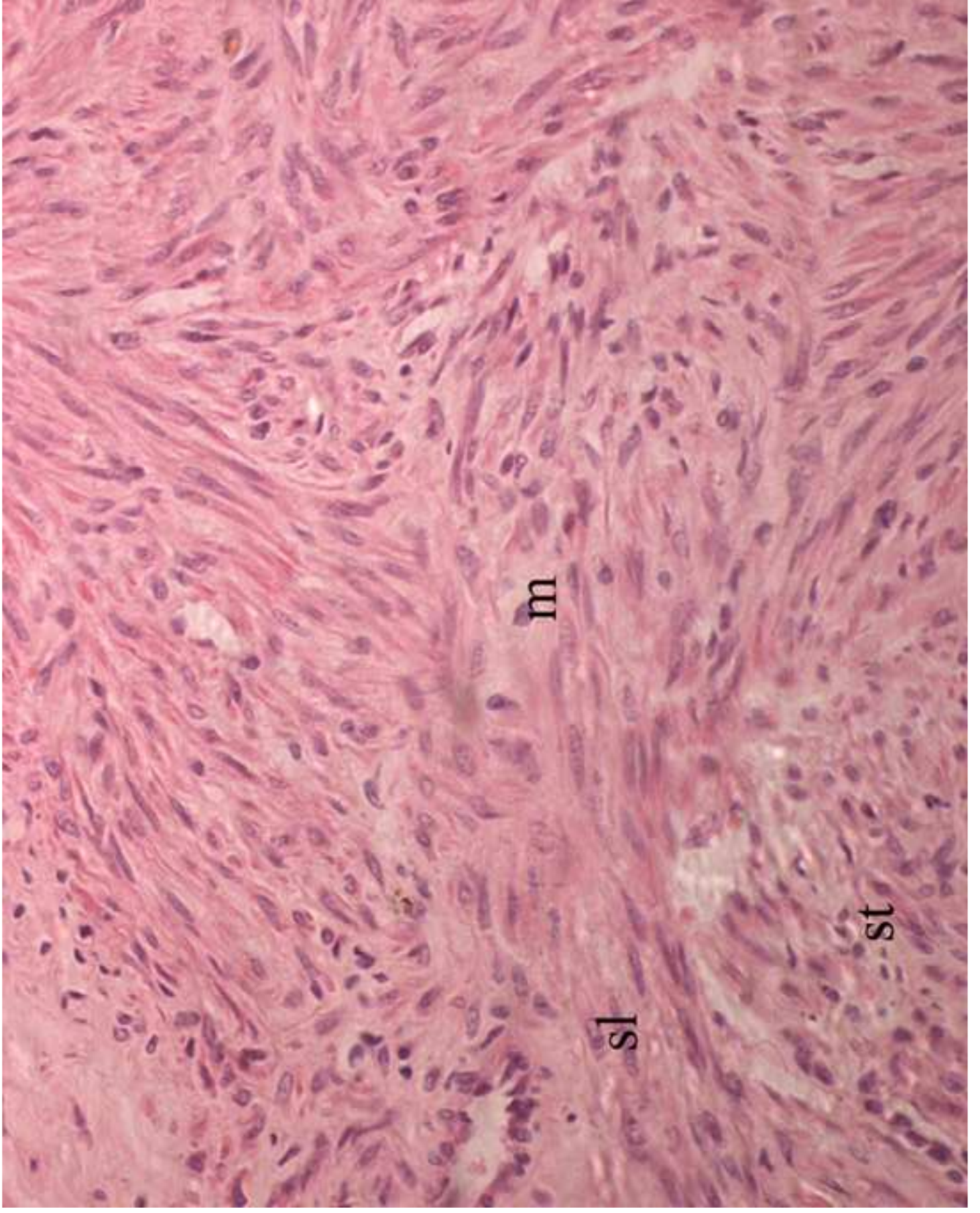
La maggior parte delle varianti è importante perché simula per uno o più aspetti una neoplasia maligna

Leiomioma mitoticamente attivo

- In pre-menopausa
- Aspetto tipico macroscopico e microscopico del leiomioma ma presenta ≥ 5 mitosi/10HPF
- Evoluzione clinica benigna, anche con sola miomectomia
- Non fare questa diagnosi in presenza di necrosi e atipia !!!!

Leiomioma cellulare

- <5% dei leiomiomi
- Per definizione la cellularità è notevolmente superiore rispetto al miometrio circostante
- La presenza di ipercellularità può suggerire un leiomiosarcoma, ma mancano la necrosi, l'atipia moderata e severa e sono rare le mitosi
- Costituito da cellule piccole con scarso citoplasma che possono essere confuse con neoplasie dello stroma endometriale



m

sl

st

Leiomioma atipico (a cellule bizzarre, simplastico)

- Se manca la necrosi e l'indice mitotico è $< 10/10\text{HPF}$, la sola atipia citologica anche se severa non è sufficiente per definire maligna una neoplasia leiomuscolare
- Cellule atipiche con nucleo grande e ipercromico con cromatina addensata e spesso densa
- Presenza di larghi pseudoinclusi nucleari
- L'atipia può essere a distribuzione multifocale o diffusa
- Se l'atipia è almeno multifocale e la neoplasia è stata completamente campionata, questi tumori sono definiti: "*leiomioma atipico a minimo potenziale di recidiva*"
- comportamento clinico benigno eccetto in un caso

Lipoleiomioma

- Adipociti in numero elevato dispersi nel contesto di un leiomioma usuale
- Se in piccolo numero è reperto comune, di tipo regressivo in donne anziane

Leiomioma epitelioido

Composto da cellule simil-epiteliali

Colorito giallo-grigio

Aree di emorragia e necrosi

Consistenza più soffice rispetto al leiomioma usuale

Per lo più solitario

Istologia

Cellule epitelioidi rotonde o poligonali, arrangiate in aggregati o cordoni
Nuclei rotondi, grandi e centrali

3 sottotipi, spesso commisti:

- Leiomioblastoma (a cellule rotonde a citoplasma eosinofilo)
- Leiomioma a cellule chiare (a cellule rotonde a citoplasma chiaro)
- Leiomioma plessiforme (a cellule rotonde in cordoni con abbondante matrice extracellulare interposta)

Alterazioni del cariotipo simili al leiomioma usuale

Leiomioma epitelioido

Il comportamento clinico di questa variante, se in presenza di 2 o più delle seguenti caratteristiche, non è ben definito:

- Diametro > cm 6
- Attività mitotica moderata (2-4 mitosi/10HPF)
- Atipia citologica moderata-severa
- Necrosi

In questi casi sono classificati “ad incerto potenziale maligno” e ne consegue la necessità di un follow-up accurato

Leiomyosarcoma

Rappresenta il sarcoma uterino puro più comune e comprende 1% di tutte le neoplasie maligne uterine

Origina quasi esclusivamente nella donna in età adulta
Età media 50-55 anni, 15% delle pazienti di età <40 anni

Non correlato con i fattori di rischio del carcinoma endometriale

Leiomioma

Clinica

Se localizzato all'utero, determina gli stessi sintomi del leiomioma

La crescita rapida dopo la menopausa può far sospettare un leiomioma, ma di fatto rappresenta <0,5% delle lesioni leiomiomatose a rapida crescita

Può crescere localmente, regionalmente o per disseminazione ematogena

- La crescita locale e regionale può produrre una massa addominale o pelvica con sintomi da compressione gastro-intestinale o del tratto urinario
- Disseminazione ematogena al polmone

Leiomyosarcoma

Reperto macroscopico

Massa solida intramurale, usualmente non associata a leiomioma

- In media diametro di cm 8
- Aspetto carnoso
- Margini maldefiniti
- Aree di emorragia e necrosi in contesto di colorito grigio-giallastro o rosato

Leiomiomasarcoma

Istologia

- Il tipo usuale è ipercellulare composto da fasci di cellule fusate con abbondante citoplasma eosinofilo
- I nuclei sono fusati, con una estremità arrotondata, ipercromici con cromatina grossolana e prominenti nucleoli
- Necrosi tumorale: tipicamente prominente, ma non necessariamente presente
- Indice mitotico: usualmente eccede 15M/10HPF, anche atipiche
- Invasione vascolare: in >25% dei sarcomi

Genetica

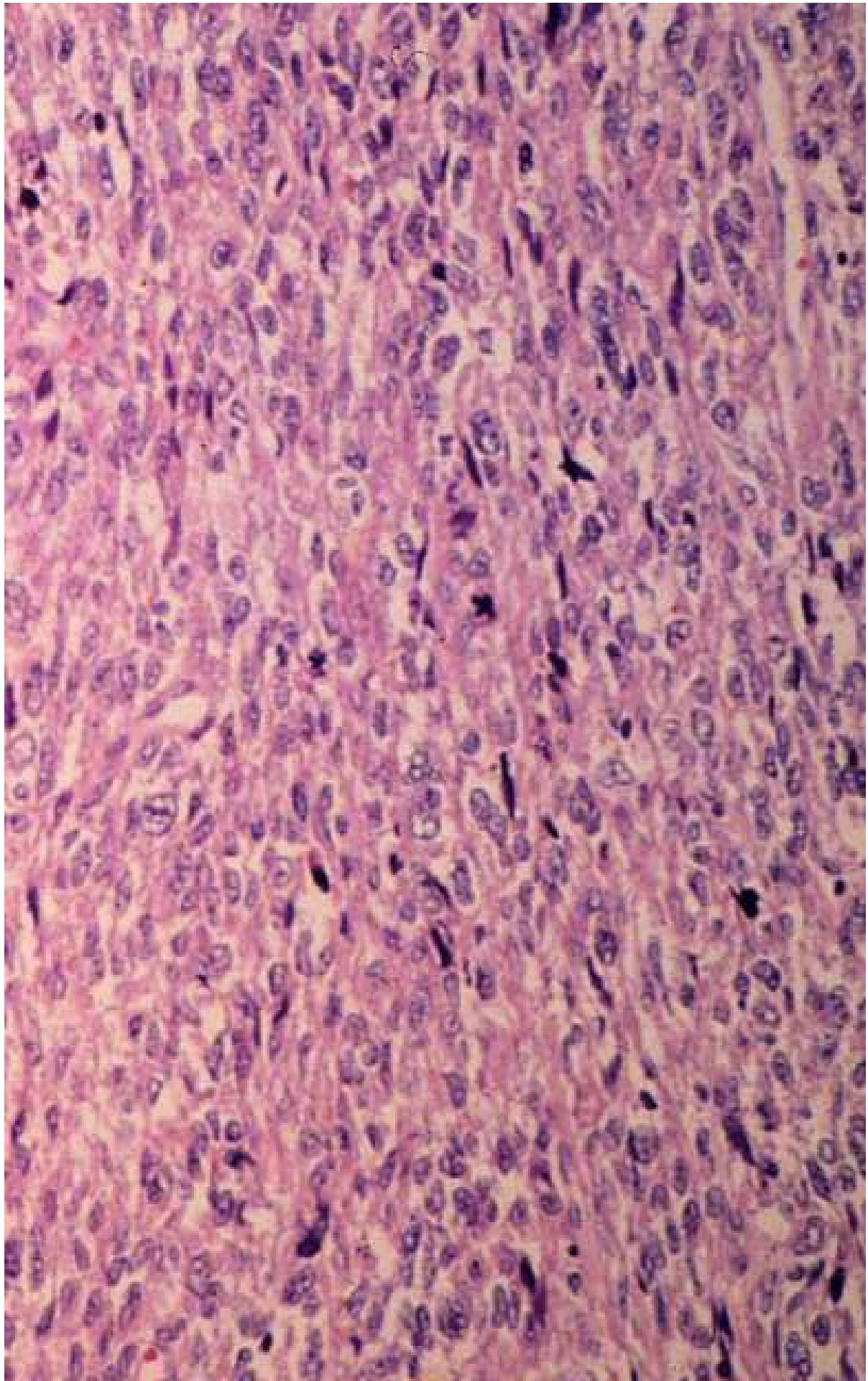
- Anomalie del cariotipo complesse, frequenti la perdita di eterozigosi per il braccio lungo del cromosoma 10 e 13 (50% dei casi) e inoltre la perdita di 17p, Xp e 1q

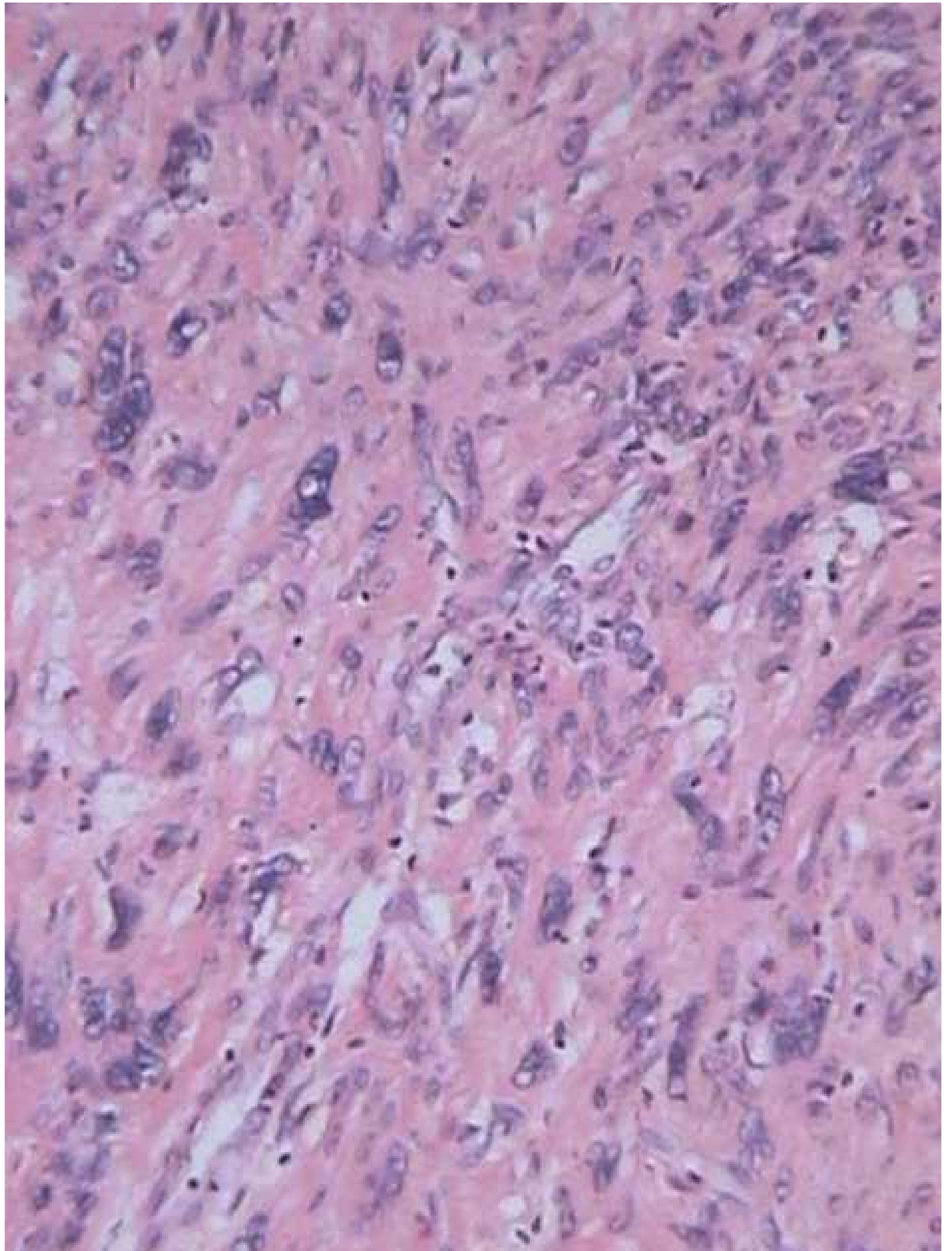
Diagnosi istopatologica: Quali sono gli elementi da considerare quando si fa diagnosi di “neoplasia leiomiuscolare”?

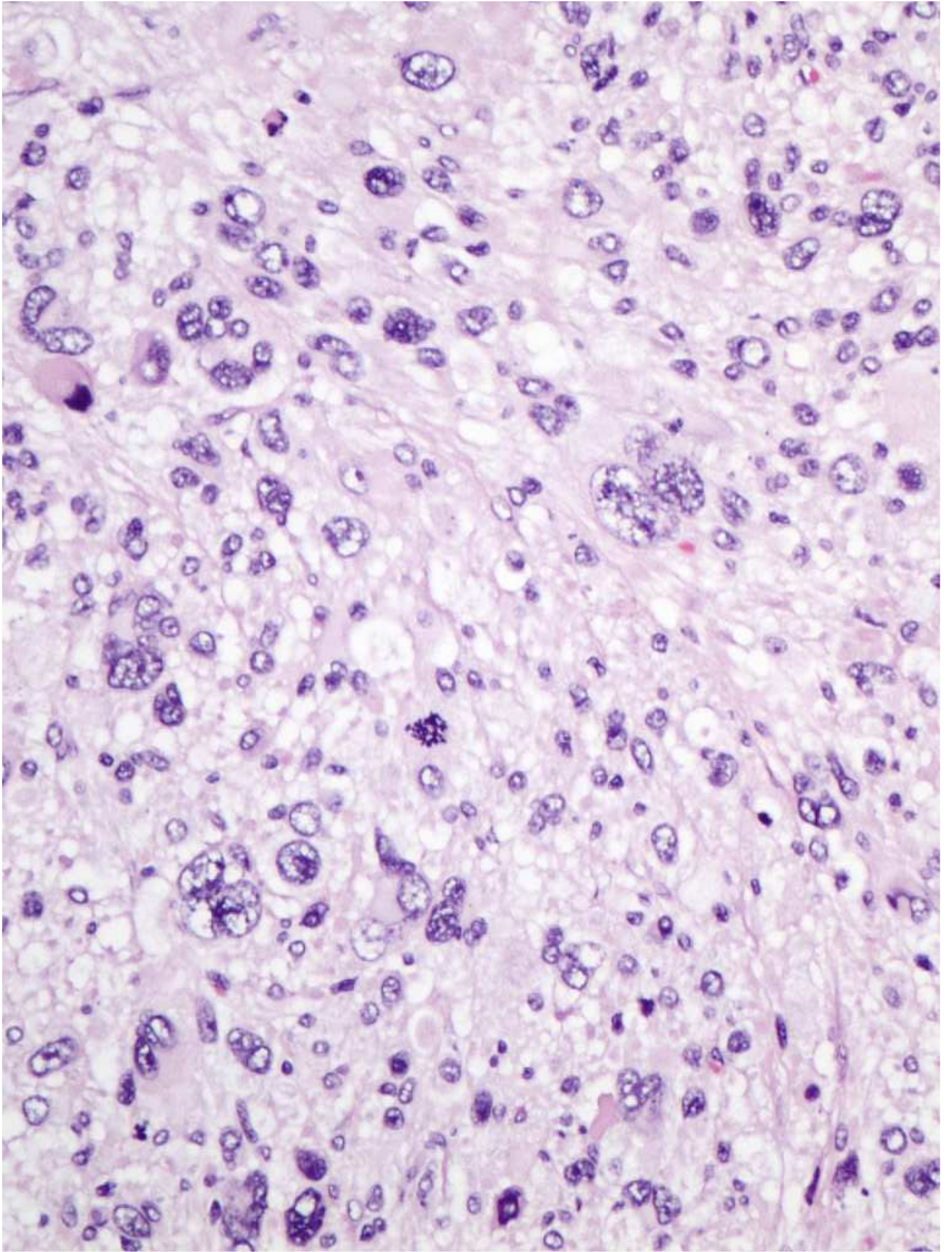
Table 4.06

Definition of terms used in the diagnosis of uterine smooth muscle neoplasms.

	Definition or comment
	Death of a portion of tissue
Coagulative tumour cell necrosis	Abrupt transition from viable tumour to necrotic tumour, ghost outlines of cells usual, haemorrhage and inflammation uncommon.
Hyaline necrosis	Intervening zone of collagen or granulation tissue between nonviable and viable tumour, haemorrhage common, cellular outlines often not visible.
	Assessed at scanning power
Diffuse vs. focal	Cells diffusely present in most fields examined vs. scattered widely spaced aggregates of cells
None to mild	
Moderate to severe	Pleomorphic type: Nuclear pleomorphism appreciated at scanning power Uniform type: Cells lack pleomorphism but exhibit uniform but marked nuclear chromatin abnormalities
	Expressed in mitotic figures per 10 high power fields in the mitotically most active areas
	Only unequivocal mitotic figures are counted {211}







Fattori prognostici delle neoplasie leiomiuscolari

Indice mitotico, atipia citologica, necrosi coagulativa

Indice mitotico:

- numero di mitosi per 10hpf
- in caso di assenza di atipia citologica e di necrosi, non occorre contare le mitosi = tumore benigno

Atipia citologica: il grado di atipia citologica si basa sul pleomorfismo nucleare, dimensione del nucleo, irregolarità della membrana nucleare, densità della cromatina, dimensione dei nucleoli; significativo pleomorfismo nucleare è già evidente a piccolo ingrandimento

- assenza di atipia= nuclei uniformi, ingranditi ma con contorno liscio e cromatina uniforme
- lieve atipia= minima variazione di forma e volume nucleari, nucleoli piccoli
- atipia moderata= nuclei grandi, vescicolosi e cromatina grossolanamente irregolare; la presenza di 1 o 2 mitosi atipiche colloca la neoplasia tra le atipie moderate
- atipia severa= cellule pleomorfe con nuclei ingranditi e bizzarri con cromatina densa; cellule multinucleate; nucleoli atipici

Necrosi coagulativa: brusco passaggio tra cellule necrotiche e cellule integre; presenti ombre dei nuclei delle cellule necrotiche; assenza di cellule infiammatorie; **INDICA MALIGNITA'** *conservare strutture vascolari circondati da nice cellulari*.

Differisce dalla necrosi ialinizzante che interpone tra le cellule necrotiche e quelle sane una fascia di ialinosi collagena; è comune in leiomioma *iel con anche vascoli*
infarto → riparazione (ten. fraulinine → i'el'uri)

Tumori leiomiuscolari con caratteri non standard (epitelioide, mixoide) devono essere stratificati diversamente

Diagnosi differenziale tra neoplasia benigna e maligna

Aspetto macroscopico

Table 20.2 *Macroscopic pathologic features of leiomyosarcoma compared with leiomyoma*

Pathologic feature	Leiomyosarcoma	Leiomyoma
Multiplicity	Solitary, often dominant mass	Multiple masses
Gross circumscription	Poorly-defined or grossly invasive	Well-defined, usually bulging and compressing adjacent tissues
Variation of incised surface	Common, often prominent; multifocal hemorrhage or necrosis	Uncommon, often focal or central
Color of incised surface	gray, yellow, or tan	White or tan
Consistency of incised surface	Soft, 'fish-flesh'-like	Firm, whorled

Diagnosi differenziale tra neoplasia benigna e maligna

Caratteri microscopici

Table 20.3 *Microscopic pathologic features of leiomyosarcoma compared with leiomyoma*

Pathologic feature	Leiomyosarcoma	Leiomyoma
Proliferative activity	Usually elevated, often with abnormal forms	Variable, but usually low
Nuclear and cytologic atypia	Notable at low magnification; may be diffuse or focal; occasionally extreme	Rarely present
Pattern of degeneration	Coagulative, geographic tumor cell necrosis	Infarctive, hyaline, hydropic, or mucinous patterns
Cellularity	Usually hypercellular, sometimes prominent	Variable, but usually only moderately elevated
Microscopic border	Infiltrating adjacent myometrial fascicles	Sharp or interdigitating with adjacent myometrial fascicles

Table 20.4 *Distinguishing features of necrosis in malignant and benign uterine smooth muscle tumors*

Malignant geographic tumor necrosis	Benign
Multifocal	Single, often central
Irregular, map- or island-like contour	Smooth, rounded contour
Sharp interface	Ill-defined interface
Atypical 'ghost' cells	Bland eosinophilic cells without sharp outlines
Inflammation uncommon	Inflammatory response at the interface
Fibroblastic repair at the interface uncommon	Peripheral fibrosis or central mummifications

Classificazione pratica sulla base dei 3 elementi istologici fondamentali

Table 20.5 Practical classification of smooth muscle tumors with typical spindle cell differentiation

Diagnosis	Geographic tumor necrosis	Mitotic rate (mitoses per 10 high powered fields)	Atypia
Leiomyosarcoma	Present Absent	Any rate ≥10	Present or absent Diffuse or multifocal; moderate to severe
Smooth muscle tumor of uncertain malignant potential (STUMP)	Questionable Absent Absent	Any rate >15 Approaching, but less than 10	Present or absent None Diffuse or multifocal; moderate to severe
Atypical leiomyoma	Absent	≤10	Diffuse or multifocal; moderate to severe
Leiomyoma with increased mitotic activity	Absent	≤15	Absent

2 varianti di leiomiomasarcoma, oltre a quello usuale

- Epitelioide
- Mixoide

Diagnostic criteria for leiomyosarcoma.

	Standard smooth muscle differentiation	Epithelioid differentiation	Myxoid differentiation
Histology	Fascicles of cigar-shaped spindled cells with scanty to abundant eosinophilic cytoplasm	Rounded cells with central nuclei and clear to eosinophilic cytoplasm	Spindle-shaped cells set within an abundant myxoid matrix
Criteria for leiomyosarcoma	<p>Any coagulative tumour cell necrosis</p> <p>In the absence of tumour cell necrosis the diagnosis requires diffuse, moderate to severe cytological atypia and a mitotic index of $\geq 10\text{mf}/10\text{hpf}$. When the mitotic index is less than $10\text{mf}/10\text{hpf}$, the chance of recurrence is low (less than a 2-3%) and the tempo of recurrence is slow. This group is labelled "atypical leiomyoma with low risk of recurrence".</p>	<p>Any coagulative tumour cell necrosis</p> <p>In the absence of tumour cell necrosis the diagnosis requires diffuse, moderate to severe cytological atypia and a mitotic index of $\geq 5\text{mf}/10\text{hpf}$</p>	<p>Any coagulative tumour cell necrosis</p> <p>In the absence of tumour cell necrosis, the diagnosis requires diffuse, moderate to severe cytological atypia and a mitotic index of $\geq 5\text{mf}/10\text{hpf}$</p>
Comments	<p>In the absence of coagulative tumour cell necrosis and significant atypia a high mitotic index is compatible with a benign clinical course. When the mitotic index exceeds $15\text{mf}/10\text{hpf}$ the term "mitotically active leiomyoma with limited experience" can be used</p> <p>The category "leiomyoma with limited experience" is also used for smooth muscle neoplasms that have focal moderate to severe atypia</p>	<p>Focal epithelioid differentiation may be mimicked by cross-sectioned fascicles of standard smooth muscle</p>	<p>The very common perinodular hydropic degeneration should not be included in this group</p>

mf/10hpf = mitotic figure(s) per 10 high power fields. See ref. [21] for discussion of mitosis counting techniques.

Leiomiomatosi intravenosa

Molto rara

Masse nodulari e cordoni costituiti da cellule muscolari lisce benigne che crescono nelle vene, al di fuori del confine di un leiomioma (è normale la permeazione di cellule leiomiomatose nei vasi venosi all'interno del leiomioma)

Macroscopica: aspetto di crescita a cavaturacciolo nel contesto del miometrio, con estensione alle vene del ligamento largo e della perivi ed occasionalmente alla vena cava e all'atrio destro del cuore

Microscopica: simile istologicamente al leiomioma tipico, anche con prominenti aspetti di ialinosi; può presentare anche i caratteri istologici delle varianti di leiomioma

TUMORI DELL'OVAIO

- 80- 90% dei Tumori ovarici si presenta in donne di età compresa tra i 20-65 aa;
- 80% Tumori Benigni (60% è diagnosticato in donne di età < a 40aa);
- 5-10% Tumori Borderline (basso grado di malignità), picco di incidenza 40-50aa;
- 15-20% Tumori Maligni (90% è diagnosticato in donne di età > a 40aa) picco tra 50-70aa;

-L'incidenza dei Tumori Maligni varia nelle diverse aree geografiche, tassi più elevati in Europa e Nord America 15 nuovi casi x 100000 donne, in Africa e Asia < di 2 casi x 100000 donne;

varia con l'età 4 nuovi casi anno /100.000 donne tra 25-29aa fino a 48/100.000 donne tra i 75-79aa;

- Fattori di rischio sono nulliparità, infertilità, prima gravidanza in età > 35aa, obesità,....
- 5-10% forme familiari/ereditarie

- Classificazione delle neoplasie ovariche WHO: 3 gradi gruppi:

TUMORI DELL'EPITELIO SUPERFICIALE (65-70%)

TUMORI A CELLULE GERMINALI (12-20%)

TUMORI STROMALI DEI CORDONI SESSUALI (5-10%)

- Classificate secondo il tipo cellulare (sieroso, mucinoso, endometrioide, a cellule chiare, transizionale);
- sottoclassificate (benigne , borderline, maligne);
- aspetti architetturali;
- caratteristiche nucleari;
- invasione stromale (presente, assente)

METASTASI OVARICHE 5%

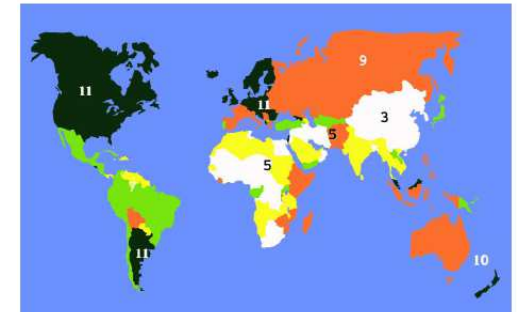


Fig. 2.01 Global incidence rates of ovarian cancer. Age-standardized rates (ASR) per 100,000 population and year. From Globocan 2000 (846).

Tumori ovarici gruppo eterogeneo

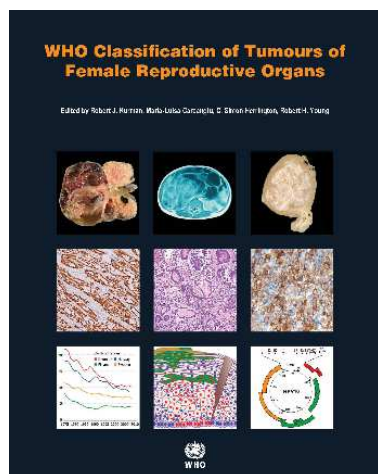
WHO 2014

WHO Classification of tumours of the ovary^{a,b}



Epithelial tumours		Malignant	
Serous Tumours		Malignant Brenner tumour	9000/3
Benign		Seromucinous tumours	
Serous cystadenoma	8441/0	Benign	
Serous adenofibroma	9014/0	Seromucinous cystadenoma	8474/0*
Serous surface papilloma	8461/0	Seromucinous adenofibroma	9014/0*
Borderline		Borderline	
Serous borderline tumour / Atypical proliferative serous tumour	8442/1	Seromucinous borderline tumour / Atypical proliferative seromucinous tumour	8474/1*
Serous borderline tumour - micropapillary variant / Non-invasive low-grade serous carcinoma	8460/2*	Malignant	
Malignant		Seromucinous carcinoma	8474/3*
Low-grade serous carcinoma	8460/3	Undifferentiated carcinoma	8020/3
High-grade serous carcinoma	8461/3	Mesenchymal tumours	
Mucinous tumours		Low-grade endometrioid stromal sarcoma	8931/3
Benign		High-grade endometrioid stromal sarcoma	8930/3
Mucinous cystadenoma	8470/0	Mixed epithelial and mesenchymal tumours	
Mucinous adenofibroma	9015/0	Adenosarcoma	8933/3
Borderline		Carcinosarcoma	8980/3
Mucinous borderline tumour / Atypical proliferative mucinous tumour	8472/1	Sex cord-stromal tumours	
Malignant		Pure stromal tumours	
Mucinous carcinoma	8480/3	Fibroma	8810/0
Endometrioid tumours		Cellular fibroma	8810/1
Benign		Thecoma	8600/0
Endometriotic cyst		Luteinized thecoma associated with sclerosing peritonitis	8601/0
Endometrioid cystadenoma	8380/0	Fibrosarcoma	8810/3
Endometrioid adenofibroma	8381/0	Sclerosing stromal tumour	8602/0
Borderline		Signet-ring stromal tumour	8590/0
Endometrioid borderline tumour / Atypical proliferative endometrioid tumour	8380/1	Microcystic stromal tumour	8590/0
Malignant		Leydig cell tumour	8650/0
Endometrioid carcinoma	8380/3	Steroid cell tumour	8760/0
Clear cell tumours		Steroid cell tumour, malignant	8760/3
Benign		Pure sex cord tumours	
Clear cell cystadenoma	8443/0	Adult granulosa cell tumour	8620/3
Clear cell adenofibroma	8313/0	Juvenile granulosa cell tumour	8622/1
Borderline		Sertoli cell tumour	8640/1
Clear cell borderline tumour / Atypical proliferative clear cell tumour	8313/1	Sex cord tumour with annular tubules	8623/1
Malignant		Mixed sex cord-stromal tumours	
Clear cell carcinoma	8310/3	Sertoli-Leydig cell tumours	
Brenner tumours		Well differentiated	8631/0
Benign		Moderately differentiated	8631/1
Brenner tumour	9000/0	With heterologous elements	8634/1
Borderline		Poorly differentiated	8631/3
Borderline Brenner tumour / Atypical proliferative Brenner tumour	9000/1	With heterologous elements	8634/3
		Retiform	8633/1
		With heterologous elements	8634/1
		Sex cord-stromal tumours, NOS	8590/1

WHO 2014



Germ cell tumours

Dysgerminoma	9060/3
Yolk sac tumour	9071/3
Embryonal carcinoma	9070/3
Non-gestational choriocarcinoma	9100/3
Mature teratoma	9080/0
Immature teratoma	9080/3
Mixed germ cell tumour	9085/3

Monodermal teratoma and somatic-type tumours arising from a dermoid cyst

Struma ovarii, benign	9090/0
Struma ovarii, malignant	9090/3
Carcinoid	8240/3
Strumal carcinoid	9091/1
Mucinous carcinoid	8243/3

Neuroectodermal-type tumours

Sebaceous tumours	
Sebaceous adenoma	8410/0
Sebaceous carcinoma	8410/3

Other rare monodermal teratomas

Carcinomas	
Squamous cell carcinoma	8070/3
Others	

Germ cell - sex cord-stromal tumours

Gonadoblastoma, including gonadoblastoma with malignant germ cell tumour	9073/1
Mixed germ cell-sex cord-stromal tumour, unclassified	8594/1*

Miscellaneous tumours

Tumours of rete ovarii	
Adenoma of rete ovarii	9110/0
Adenocarcinoma of rete ovarii	9110/3

Wolffian tumour	9110/1
Small cell carcinoma, hypercalcaemic type	8044/3*
Small cell carcinoma, pulmonary type	8041/3
Wilms tumour	8960/3
Paraganglioma	8693/1
Solid pseudopapillary neoplasm	8452/1

Mesothelial tumours

Adenomatoid tumour	9054/0
Mesothelioma	9050/3

Soft tissue tumours

Myxoma	8840/0
Others	

Tumour-like lesions

Follicle cyst	
Corpus luteum cyst	
Large solitary luteinized follicle cyst	
Hyperreactio luteinalis	
Pregnancy luteoma	
Stromal hyperplasia	
Stromal hyperthecosis	
Fibromatosis	
Massive oedema	
Leydig cell hyperplasia	
Others	

Lymphoid and myeloid tumours

Lymphomas	
Plasmacytoma	9734/3
Myeloid neoplasms	

Secondary tumours

^a The morphology codes are from the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) (575A). Behaviour is coded /0 for benign tumours, /1 for unspecified, borderline or uncertain behaviour, /2 for carcinoma in situ and grade III intraepithelial neoplasia and /3 for malignant tumours; ^b The classification is modified from the previous WHO classification of tumours (1906A), taking into account changes in our understanding of these lesions; *These new codes were approved by the IARC/WHO Committee for ICD-O in 2013.

Diagnosi istopatologica

Tumori dell'epitelio superficiale con i loro sottotipi istologici:

- tumori sierosi
- tumori mucinosi
- tumori endometrioidi
- tumori a cellule chiare
- tumori misti mesodermici/carcinosarcomi
- tumori a cellule transizionali (inclusi i tumori di Brenner)
- tumori epiteliali misti
- tumori squamosi
- tumori indifferenziati

Tumori a cellule germinali:

- disgerminoma
- carcinoma embrionario
- tumore del seno endodermico (*yolk sac*)
- teratoma (maturo, immaturo, monodermico)
- corioncarcinoma
- tumori germinali misti

Tumori stromali dei cordoni sessuali:

- fibroma/fibrotcoma
- tumore a cellule della granulosa
- tumore a cellule di Sertoli/Leydig
- altri

Impianti

Nei tumori *borderline* sierosi e mucinosi di tipo endocervicale (sieromucinosi) gli impianti si dividono in due principali categorie:

- impianti non invasivi. Essi sono suddivisi in epiteliali e desmoplastici e associati a prognosi favorevole;
- impianti invasivi associati a scarsa prognosi.

La maggior parte delle neoplasie sono di tipo epiteliale e a loro volta suddivisibili in:

- **benigne** (cistoadenomi o cistoadenofibromi quando la componente stromale fibromatosa è ben rappresentata) prive di atipie citologiche e architetturali;
- **borderline** (o a basso grado di malignità o "tumore proliferante atipico") caratterizzati morfologicamente da atipie citonucleari lievi-moderate e complessità architetturale senza franca invasione distruttiva dello stroma o crescita di tipo confluyente;
- **maligne** associate a severe atipie citologiche, maggiore attività proliferativa epiteliale e a franca invasione infiltrativa stromale o di tipo confluyente.

Definizione di carcinoma microinvasivo: uno o più focolai il maggiore dei quali non supera i 10 mm² oppure non superiore a 3 mm di asse maggiore.

Grado istologico delle neoplasie ovariche epiteliali

Architettura **Score**

- Prevalentemente ghiandolare 1
- Prevalentemente papillare 2
- Prevalentemente solido 3

Pleomorfismo nucleare

- Lieve 1
- Moderato 2
- Alto 3

Attività mitotica nelle aree cellulate più attive

- 0-3/mm² 1
 - 4-8/mm² 2
 - >8/mm² 3
- (x10/HPF).

Somma finale score

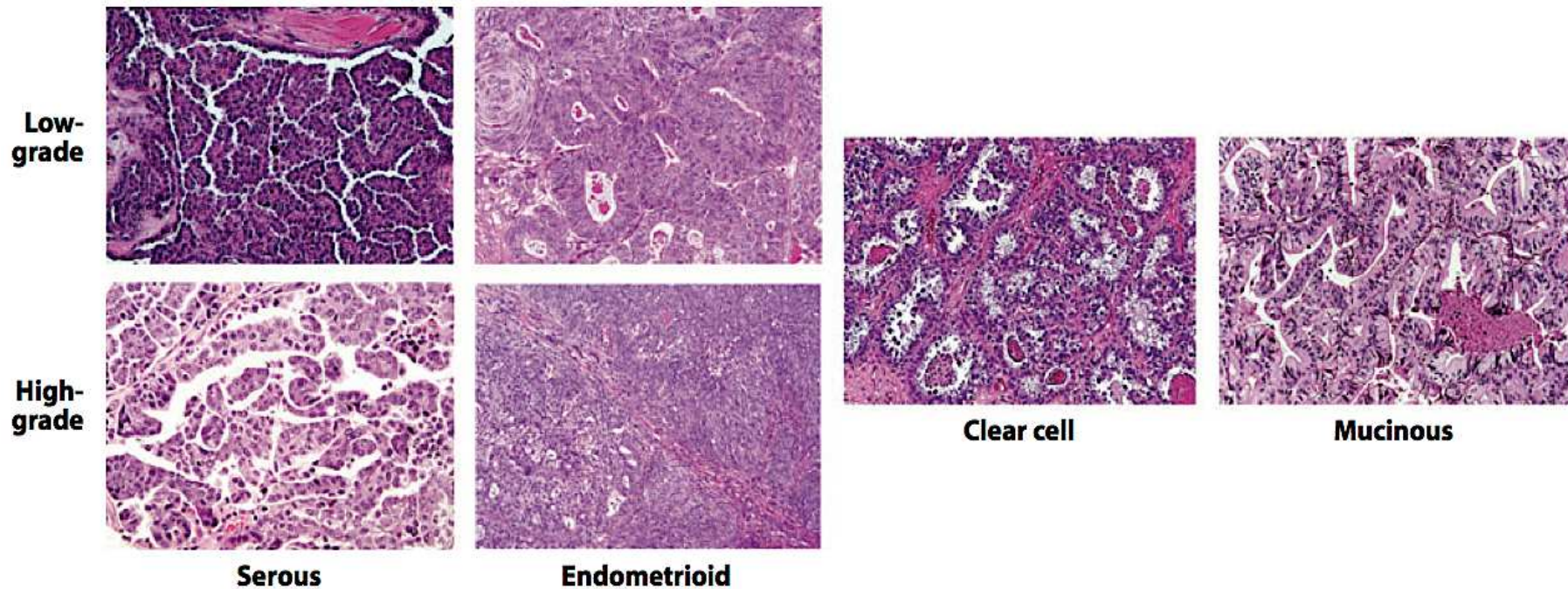
- 3-5 Grado 1
- 6-7 Grado 2
- 8-9 Grado 3

Le neoplasie epiteliali ovariche sono ulteriormente suddivise sulla base del comportamento biologico in:

- Benigne (cistoadenomi)
- Maligne (carcinomi)
- Gruppo intermedio, definito come tumore proliferante atipico/ tumore a basso potenziale maligno/tumore borderline

Oltre all'**istotipo**, i carcinomi sono suddivisi sulla base del grado di differenziazione

- **Sistema FIGO**: 3 gradi su criteri architettureali, i.e. la proporzione della componente solida rispetto a quella ghiandolare o papillare (grado I, <5%; grado 2, 5-50%; grado 3, >50%)
- **Sistema WHO**: si basa su caratteri sia architettureali che citologici ma non su criteri quantitativi
- **Sistema GOG**: varia a seconda dell'istotipo; endometriode graduato sec. FIGO, a cellule chiare non graduato



La classificazione patologica dei tumori epiteliali ovarici si basa interamente sulla morfologia: i 4 principali istotipi – sieroso, endometrioido, a cellule chiare e mucinoso – esibiscono caratteri morfologici rispettivamente simili all'epitelio non-neoplastico di salpingi, endometrio e cervice

Questa somiglianza non sorprende poiché questi epitelii, come pure il rivestimento peritoneale, hanno una derivazione embriologica comune dal mesotelio celomatico

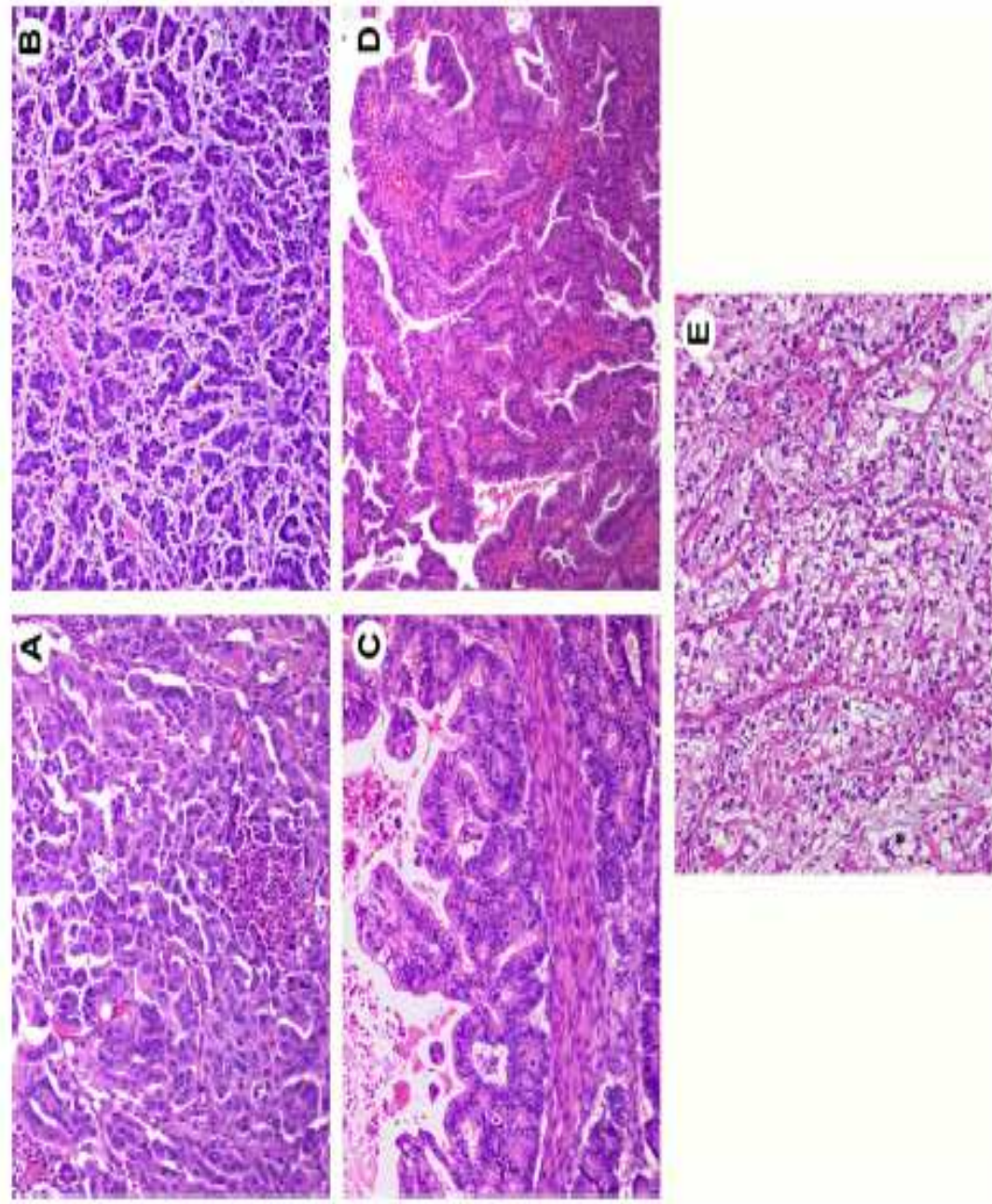


Fig. 14. Representative examples of the 5 main types of ovarian carcinoma, which together account for 98% of cases: (A) High-grade serous carcinoma; (B) Low-grade serous carcinoma; (C) Mucinous carcinoma; (D) Endometrioid carcinoma; (E) Clear cell carcinoma.

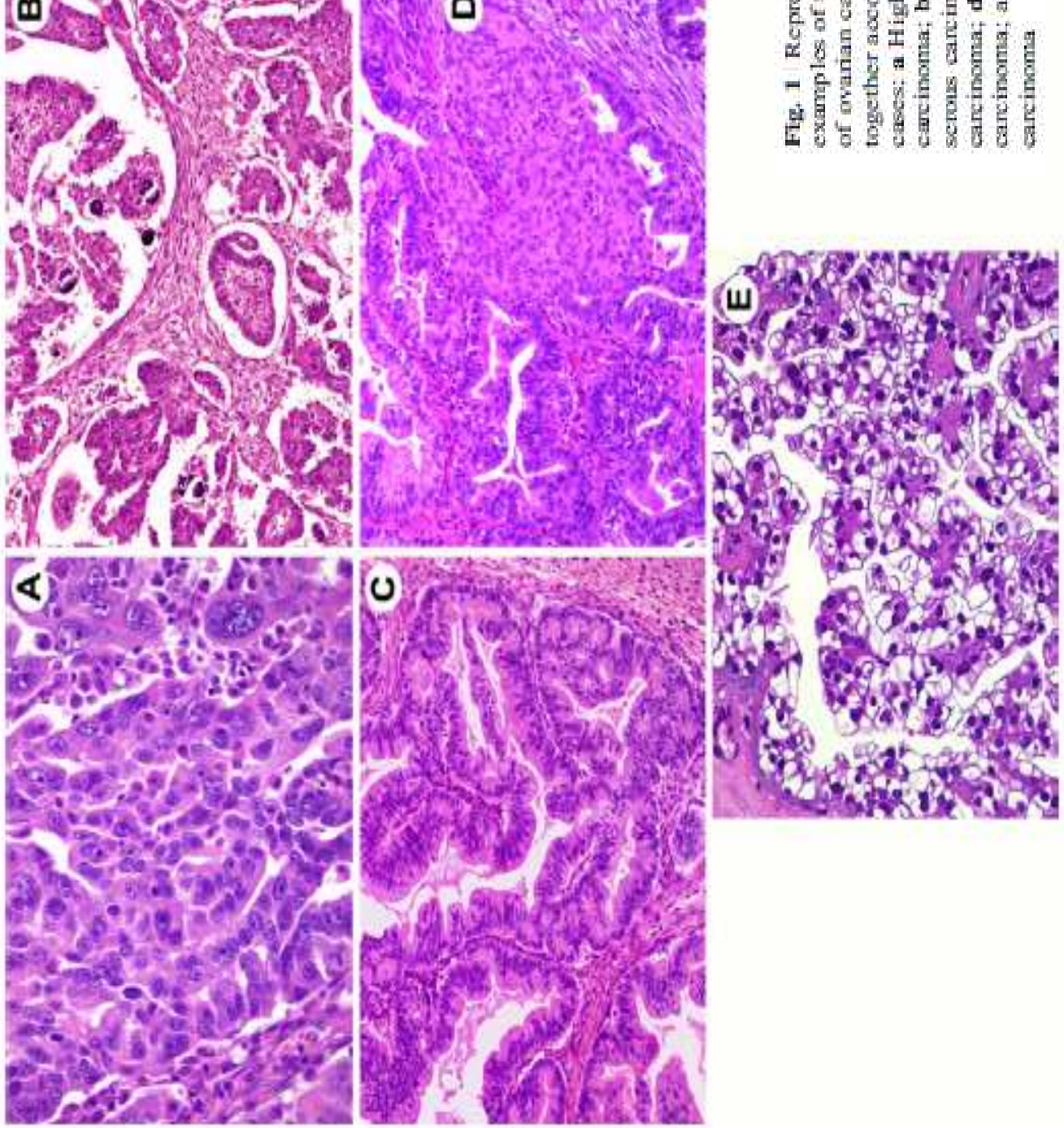


Fig. 1 Representative examples of the five main types of ovarian carcinoma, which together account for 98% of cases: **a** High-grade serous carcinoma; **b** Low-grade serous carcinoma; **c** Mucinous carcinoma; **d** Endometrioid carcinoma; and **e** Clear cell carcinoma

Tumori sierosi

Serous tumors
Serous cystadenoma, adenofibroma
Serous tumor of borderline malignancy (of low malignant potential)
Serous adenocarcinoma

Cistoadenoma/adenofibroma sieroso

Definizione: tumore ovarico benigno composto da epitelio di tipo tubarico e variabile quantità di stroma

-Se predominante cistico: cistoadenoma

-Se prominente la componente stromale: adenofibroma

Rappresenta il 50% dei tumori sierosi ovarici

Confinato all'ovaio

Bilaterale nel 20%

Complicanze: torsione, rotture, infezioni

Età: range ampio da pre-menarca a post-menopausa, ma prevalente in età riproduttiva

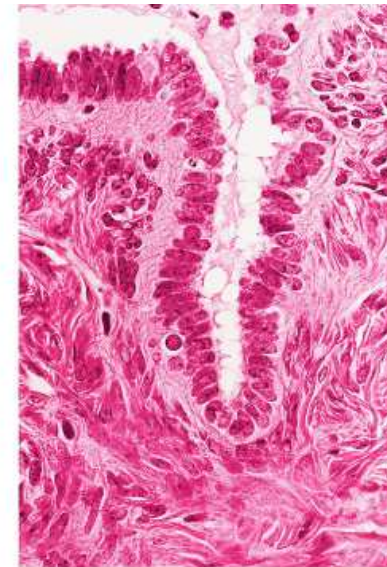
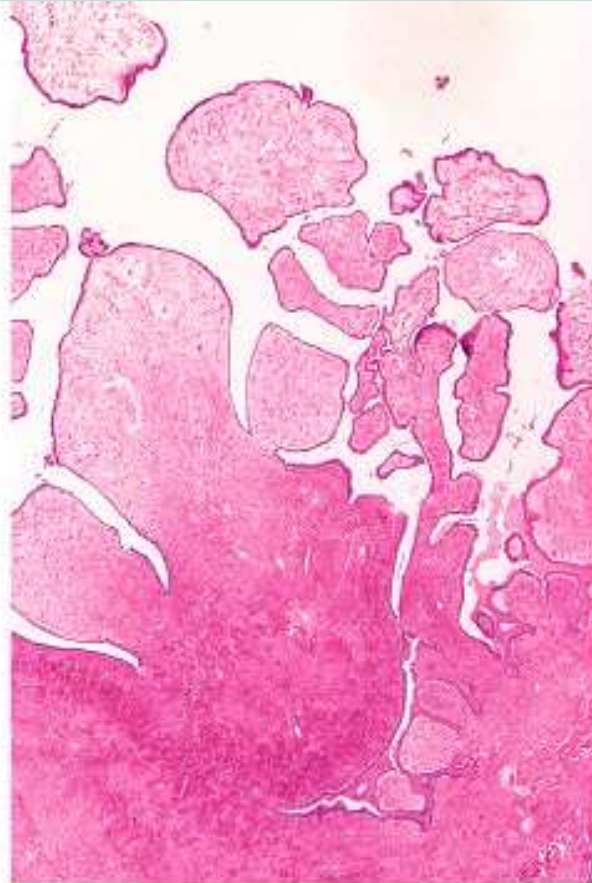
Cistoadenoma sieroso: caratteri macroscopici

Formazione cistica uni-multiloculata con aree solide (stroma);
diametro spesso < cm 4



Caratteri microscopici

Cisti semplice con o senza papille rivestite da epitelio semplice cubico o colonnare spesso ciliato, atipia nucleare minima o assente, rare mitosi



© 2006 Elsevier Inc. Crum CP and Lee KR. *Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology*

© 2006 Elsevier Inc. Crum CP and Lee KR. *Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology*

Tumore sieroso borderline

Definizione: tumore a basso potenziale maligno che mostra una proliferazione epiteliale di tipo sieroso atipica maggiore rispetto al tumore benigno, ma **senza invasione stromale**

Rappresenta il 15% delle neoplasie sierose ovariche

Bilaterale (30-40%)

Stadio avanzato (30-40%)



© 2006 Elsevier Inc. Crum CP and Lee KR. *Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology*

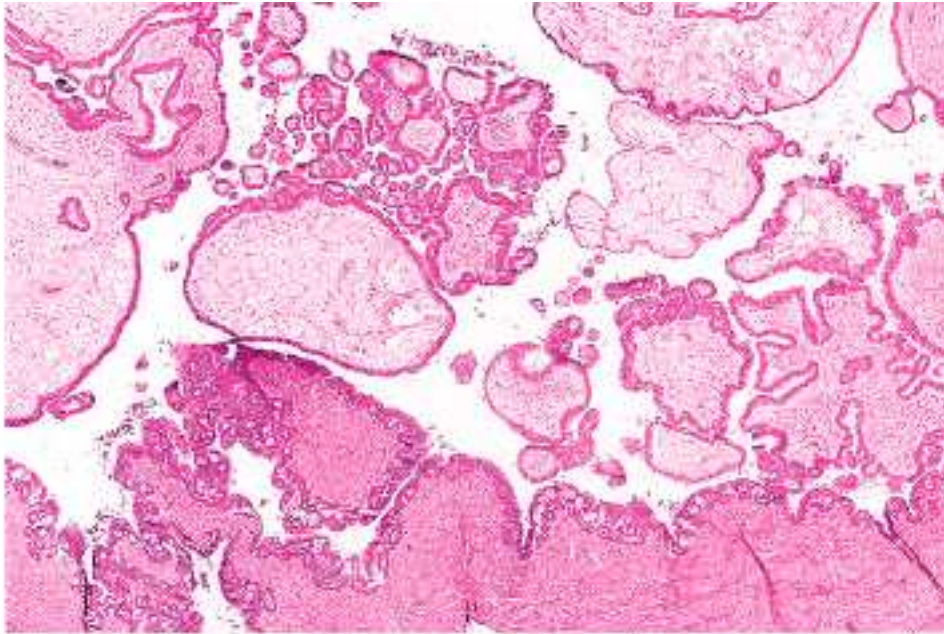
Formazione cistica con variabile quantità di proiezioni epiteliali papillari o solida con escrescenze papillari superficiali

Tumore sieroso borderline

Aspetto microscopico: tumore composto da

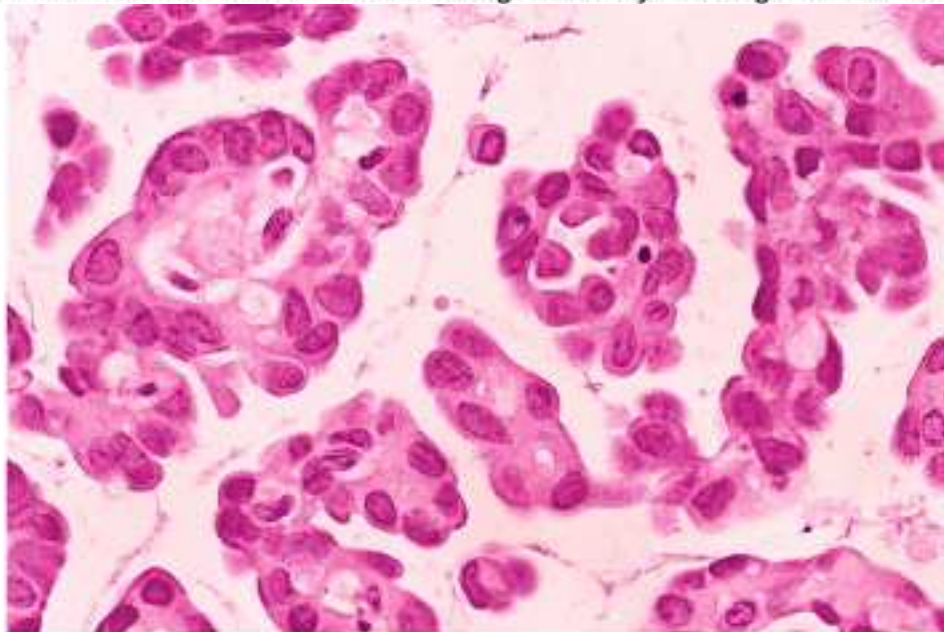
- papille complesse, con ramificazione gerarchica
- rivestite da epitelio di tipo tubarico pseudo-stratificato, con gettoni, architettura cribriforme e micro-papillare
- gruppi cellulari liberi
- minima-moderata atipia
- mitosi minime
- corpi psammomatosi
- assente la invasione stromale**

Variante micro-papillare: papille allungate, a ramificazione non-gerarchica (lunghezza 5x larghezza e per un tratto di almeno 5 mm)



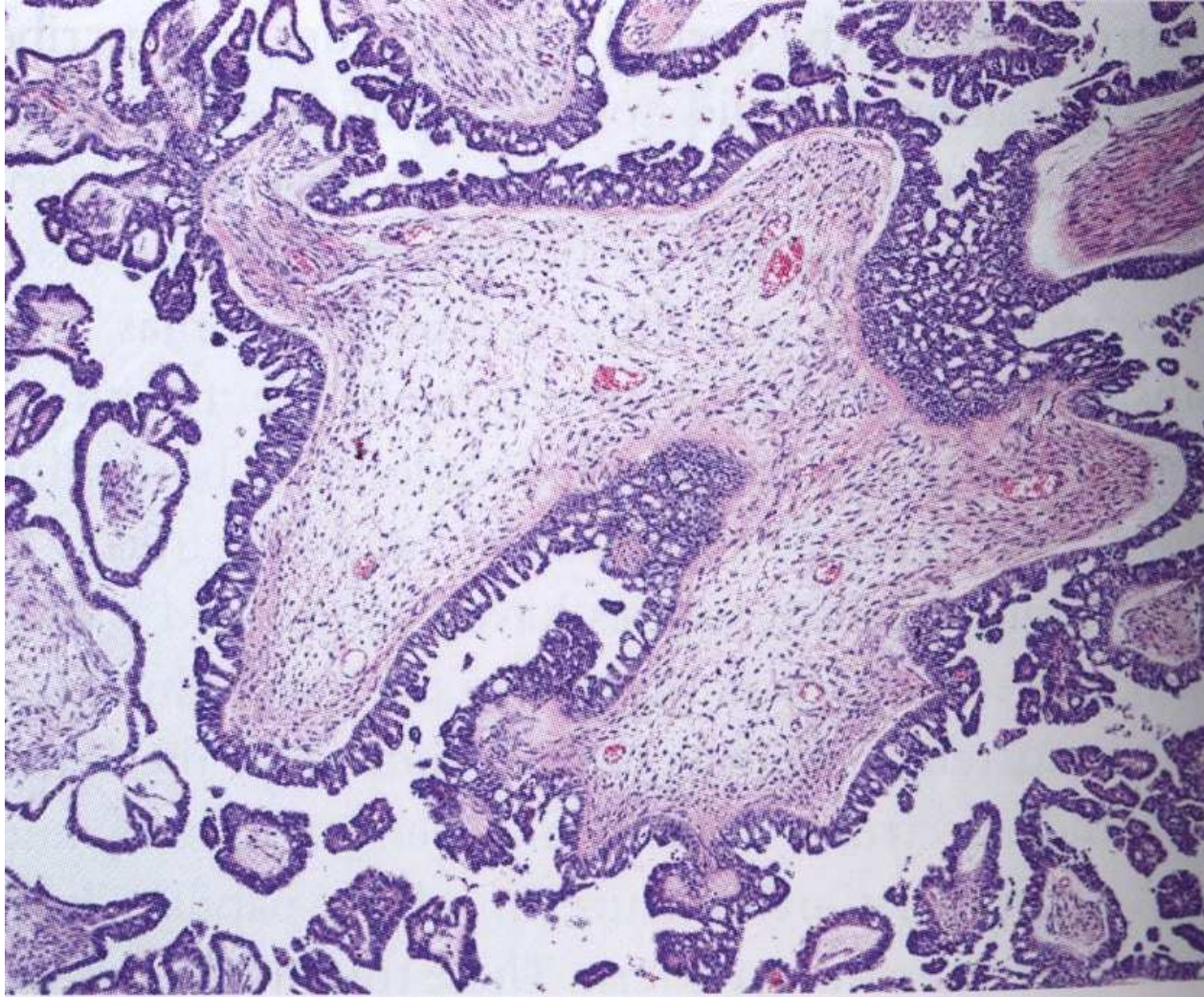
Papille con ramificazione complessa con

© 2006 Elsevier Inc. Crum CP and Lee KR. *Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology*



gruppi epiteliali isolati tra le papille

© 2006 Elsevier Inc. Crum CP and Lee KR. *Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology*



Tumore sieroso borderline, variante micro-papillare

Nel 10% dei casi, associato a “**microinvasione**” (cellule con ampio citoplasma eosinofilo, singole o in gruppi, ≤ 5 mm in dimensione massima lineare o area di 10mmq)

Nel 30-40% dei casi, associato a “**impianti**” **pelvici**, intra-addominali e linfonodali, distinti in “non-invasivi” ed “invasivi”

Impianti “non-invasivi” sono simili alla neoplasia primitiva
=> percorso indolente

Impianti “invasivi” sono associati a incremento del rischio di recidiva e progressione

Lesioni peritoneali associate a tumori sierosi borderline

-Endosalpingiosi: inclusioni ghiandolari benigne rivestite da epitelio colonnare semplice, spesso con metaplasia tubarica; l'epitelio può presentare blande atipie e strutture papillari semplici; talora presenza di corpi psammomatosi

-Impianti: lesioni che mostrano grado di proliferazione superiore rispetto all'endosalpingiosi

non invasivi (3/4)

invasivi (1/4)

Epiteliale

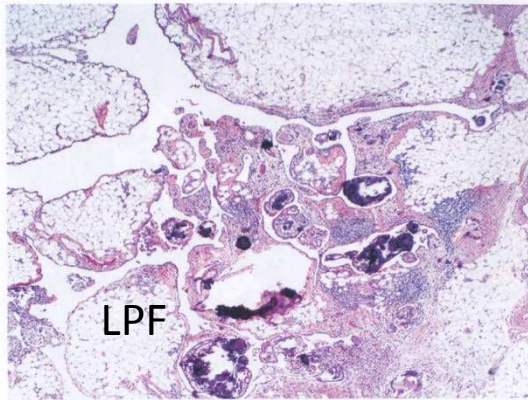


Fig. 14.25
Noninvasive epithelial implant (implant). Papillary structures on the surface of the peritoneum and also within clefts of peritoneum

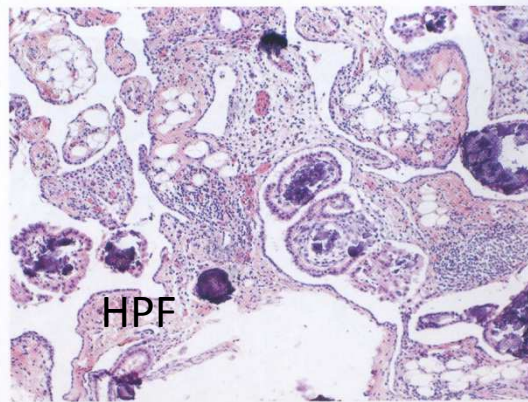


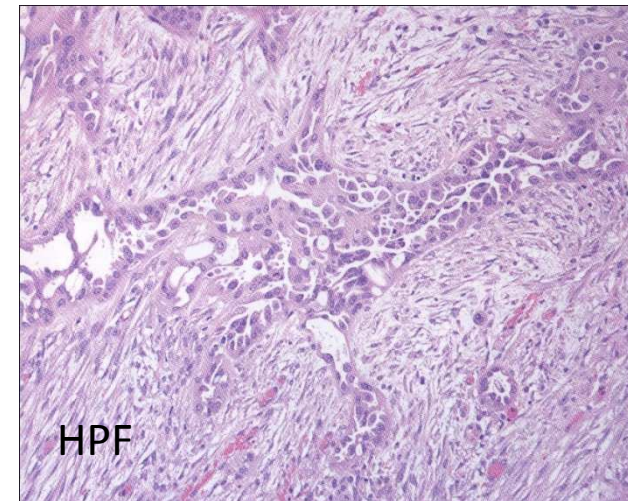
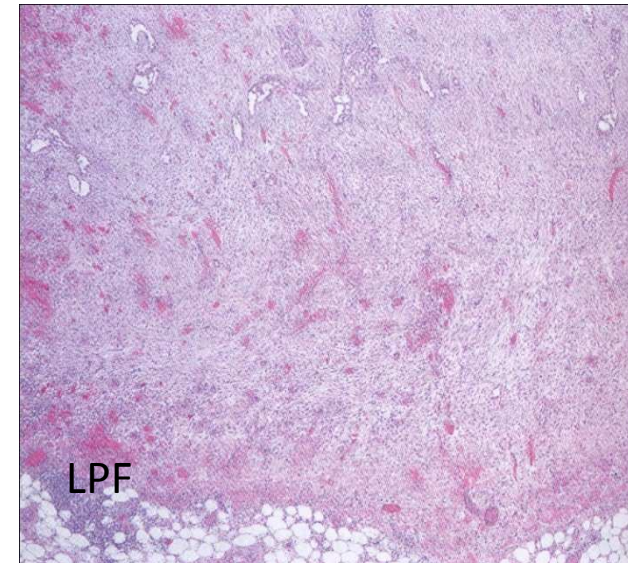
Fig. 14.26
Noninvasive epithelial implant (implant). Psammoma bodies and chronic inflammation are present; there is no invasion of underlying tissue

Impianti non invasivi

Epiteliale: strutture papillari sulla superficie peritoneale; corpi psammomatosi e flogosi cronica; non coinvolgimento del tessuto sottostante

Desmoplastico: rare strutture pseudo-ghiandolari irregolari, in contesto di reazione desmoplastica (**non indice di invasione!**) a placca sulla superficie peritoneale

Desmoplastico



Impianti invasivi

Infiltrazione disordinata di strutture ghiandolari angolate o nidi di cellule circondate da spazio chiaro, micropapille anche confluenti "a ragnò", in scarso stroma fibroso lasso o denso

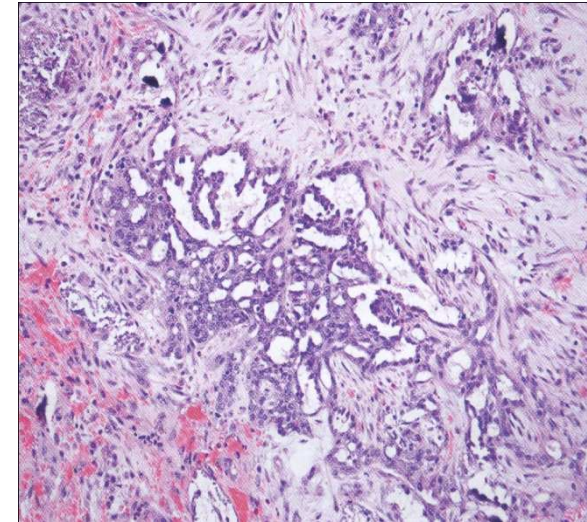
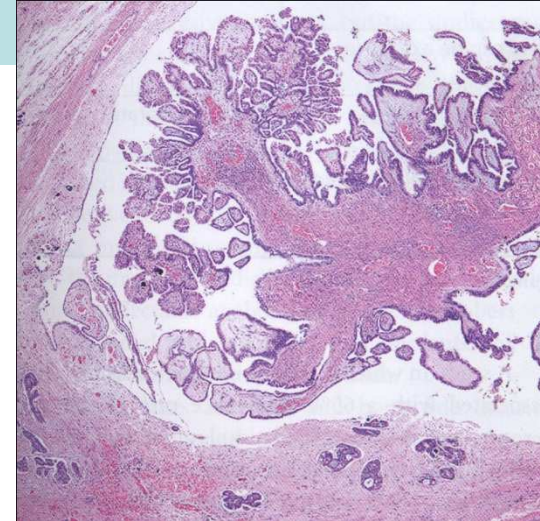
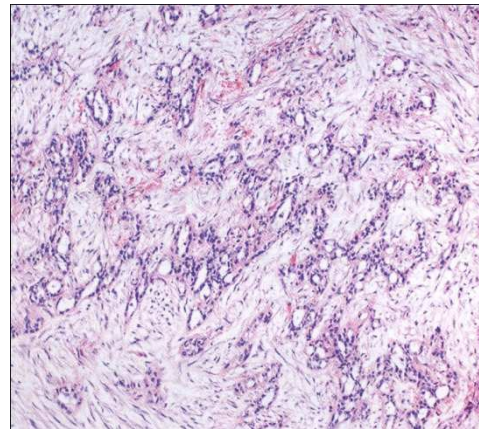
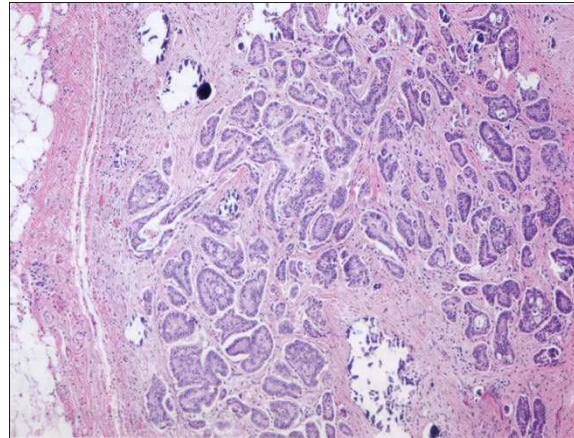
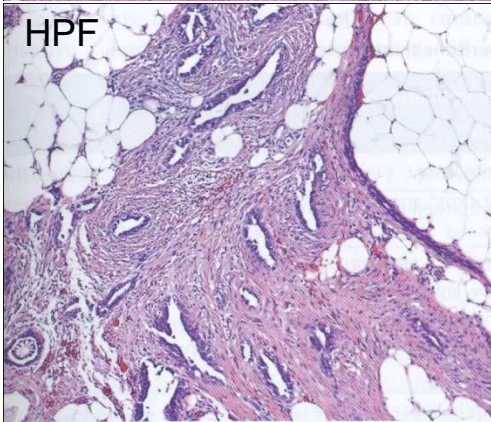
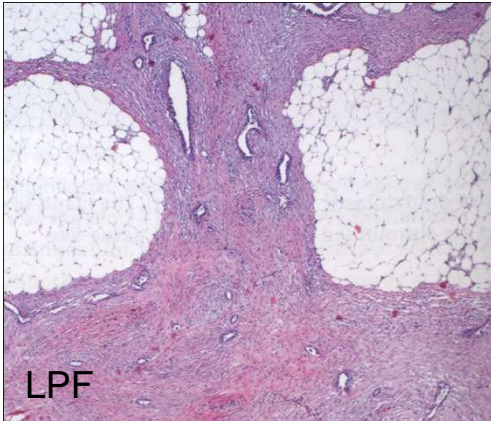


Table 14.13

Impianti peritoneali

Morphologic features distinguishing invasive from noninvasive peritoneal implants

Feature	Invasive implants	Noninvasive implants	
		Desmoplastic	Epithelial
Growth pattern	Haphazard infiltration	Orderly arrangement	Exophytic or in submesothelial invaginations beneath the peritoneal surface
	High ratio of epithelium to stroma	Low ratio of epithelium to stroma	
Epithelial component	Small rounded nests containing serous and mesothelial-type cells with high nuclear: cytoplasmic ratio, surrounded by a clear space	Irregular gland-like structures lined by one or two layers of nondescript epithelial and mesothelial-type cells, often with abundant eosinophilic cytoplasm	Papillary structures with thick papillae displaying a hierarchical pattern similar to primary ovarian APST
	Endophytic micropapillae displaying a confluent pattern	The lining epithelial cells of the gland-like structures often appear to merge with the surrounding stromal cells	
	Exophytic micropapillae resembling MPSC of the ovary		
Stromal component	Loose or dense fibrous tissue	Frequent appearance of granulation tissue	No stromal reaction
Psammoma bodies	Generally infrequent and sparse, but may at times be extensive	Frequent and can be extensive	Frequent
Cytologic atypia	Generally mild to moderate	Mild to moderate	Mild to moderate
Inflammation	Generally minimal	Frequent and occasionally marked; fibrinopurulent exudate may be present	Minimal

MPSC, micropapillary serous carcinoma; APST, atypical proliferative serous tumor.

Patogenesi degli impianti peritoneali

Impianti non invasivi epiteliali: Ipotesi del distacco-impianto peritoneale di cellule dal tumore ovarico primitivo.

Impianti non invasivi desmoplastici: somiglianza con processo reattivo mesoteliale, verosimilmente indipendente dal tumore ovarico primitivo

Nessuna conclusione: La scarsità di cellule presenti negli impianti rende indaginose le analisi molecolari, che necessitano di metodiche di microdissezione

Impianti invasivi: sono metastasi peritoneali o carcinomi sierosi peritoneali indipendenti; i termini “impianto invasivo” e “carcinoma invasivo” sono sinonimi (The Borderline Ovarian Tumor Conference)

Il comportamento dei tumori sierosi borderline con lesioni extra-ovariche, dipende dal tipo di impianto

La sopravvivenza di paz con tumori borderline con impianti non-invasivi è del 95% , con impianti invasivi è del 66%, dopo un follow-up medio di 7.4 anni

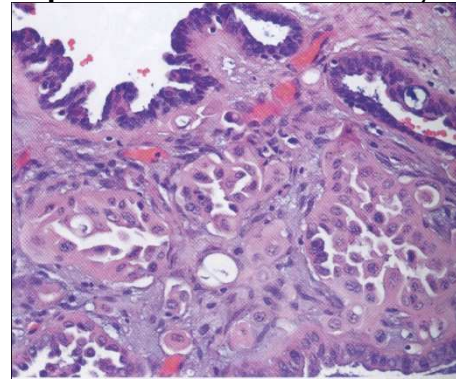
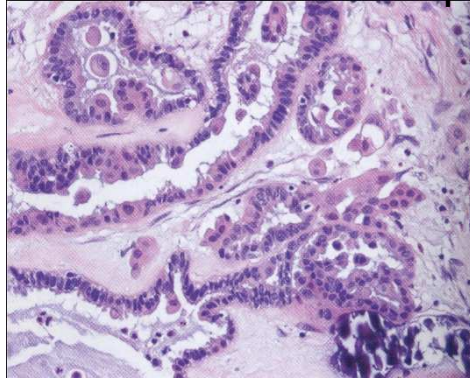
Il tumore sieroso borderline con impianti invasivi è, in sostanza, un carcinoma sieroso basso grado (micropapillare) non invasivo, avendo tasso di sopravvivenza simile

Tumore sieroso borderline con impianti invasivi: Importanza del campionamento macroscopico adeguato (1 prelievo per cm di diametro massimo) per escludere invasione (nel caso di microinvasione, suggeriti 2 prelievi per cm di diametro massimo) ed aspetti micropapillari

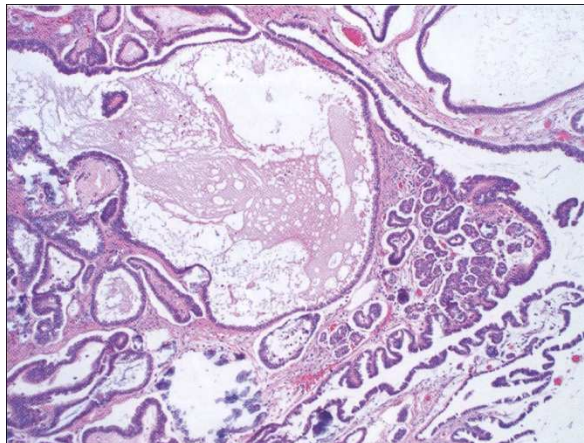
Microinvasione: < mm 5, in focolai anche multipli

2 tipi

- **usuale, eosinofila**: cellule con ampio citoplasma eosinofilo, singole o in gruppi



- **meno frequente, carcinoma microinvasivo**: nidi solidi, micropapille, a distribuzione disordinata, delimitate da uno spazio chiaro, con associata reazione desmoplastica



Lo spazio chiaro pericellulare è stato generalmente considerato artefatto da retrazione tissutale, ma recentemente la reattività immunoistochimica con anticorpo specifico per l'endotelio linfatico sembra indicare si tratti di linfatici

Associazione tra carcinoma microinvasivo e maggior rischio di recidiva



■ Fig. 14.22

Atypical proliferative (borderline) serous tumor with microinvasive carcinoma. A large papilla occupies the *right* half of the photograph and contains both micropapillae and macropapillae surrounded by spaces and display an infiltrative pattern. This focus is about 5 mm, and is therefore at the boundary between APST with microinvasive carcinoma and invasive low-grade serous carcinoma

Cisto adenocarcinoma sieroso

Definizione: Tumore ovarico epiteliale maligno composto da epitelio simil-tubarico, nelle forme differenziate, o anaplastico con severe atipie nucleari, nelle forme scarsamente differenziate

Il carcinoma costituisce il 35% dei tumori sierosi ovarici e il più frequente (75%) dei carcinomi ovarici

Bilaterale nel 60% dei casi

Raro in età < 20 aa, maggiore incidenza in età media 56 aa

Si presenta in >80% dei casi in **stadio avanzato** con coinvolgimento del peritoneo e dei linfonodi addominali; metastasi a distanza a polmoni, fegato, pleura

Aspetto macroscopico

- Dimensioni: non visibile macroscopicamente a diam > cm 20
- Massa solido-cistica con necrosi ed emorragia; le aree solide spesso costituite da tessuto friabile; possibile interessamento della superficie esterna con vegetazioni



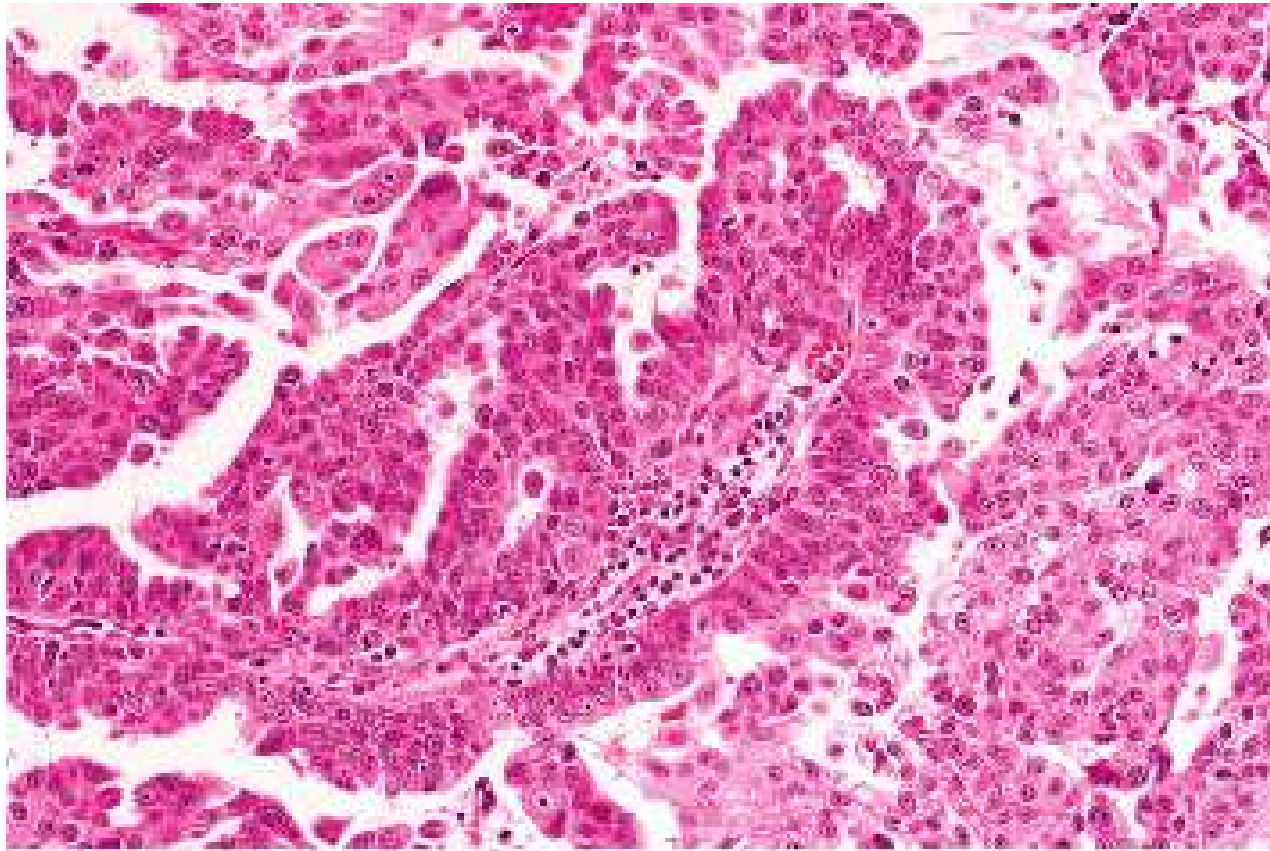
Aspetto microscopico

- Papille complesse e ghiandole realizzanti spazi a fessura
- Stratificazione cellulare
- Cellule citologicamente maligne
- Corpi psammomatosi

Variante: psammocarcinoma= atipia nucleare di basso grado e massiva presenza di corpi psammomatosi in almeno il 75% del tumore

Basso grado: papille e piccoli nidi di cellule circondati da stroma; il grado di atipia è simile a quella del tumore borderline

Alto grado: strati, pseudo-ghiandole e papille; cellule pleomorfe con prominenti nucleoli



© 2006 Elsevier Inc. Crum CP and Lee KR. *Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology*

Carcinoma sieroso papillare

Tumori mucinosi

Definizione: tumori ovarici in cui alcune o tutte le cellule epiteliali contengono mucina intra-citoplasmatica; le cellule possono assomigliare a quelle endocervicali o gastriche piloriche e intestinali

Mucinous tumors, endocervical-like and intestinal types
Mucinous cystadenoma
Mucinous tumor of borderline malignancy (of low malignant potential)
Mucinous adenocarcinoma

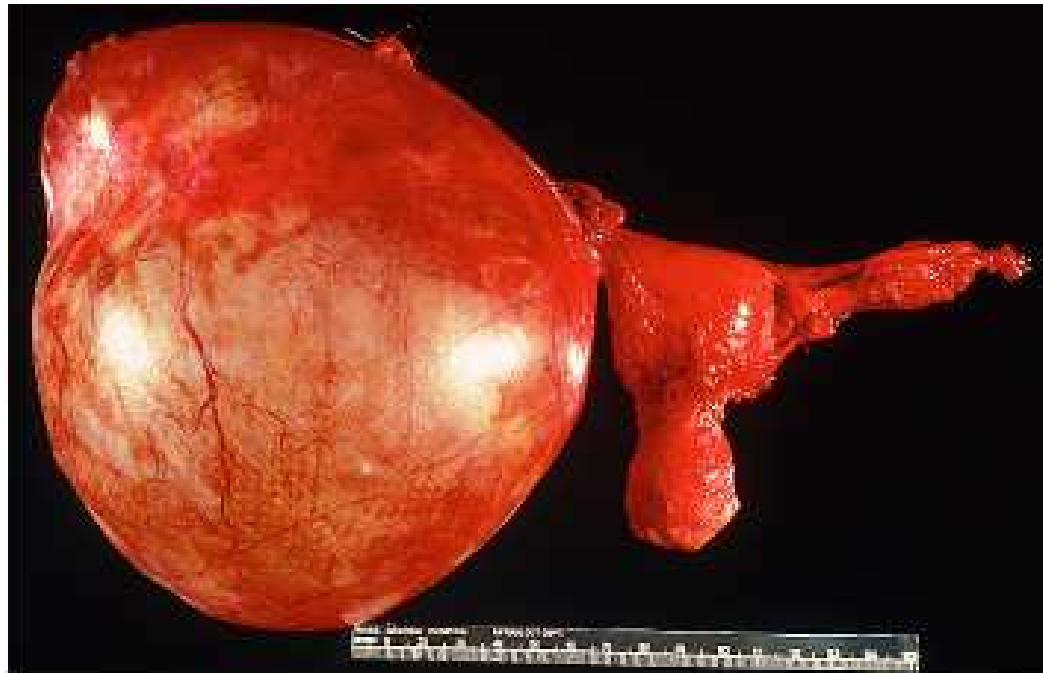
Tumore mucinoso benigno/ cistoadenoma mucinoso

Definizione: tumore benigno composto da epitelio di tipo endocervicale o gastro-intestinale; quest'ultimo contiene cellule caliciformi, neuroendocrine e cellule di Paneth

Aspetto macroscopico

Massa cistica uni-multi-loculare a contenuto fluido o vischioso-mucinoso

I cistoadenofibromi o adenofibromi mucinosi sono parzialmente o prevalentemente solidi con piccole cisti





© 2006 Elsevier Inc. Crum CP and Lee KR. *Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology*

Cistoadenoma mucinoso: massa multi-loculata

Aspetto microscopico

Ghiandole e cisti rivestite da epitelio cilindrico mucinoso, con minima stratificazione, nuclei basali con atipia assente o minima; possibile presenza di muco stravasato nello stroma con o senza reazione stromale

Può associarsi a tumore di Brenner o a cisti dermoide





© 2006 Elsevier Inc. Crum CP and Lee KR. *Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology*

Adeno-fibroma mucinoso di tipo endocervicale

Tumore mucinoso borderline, di tipo endocervicale

Definizione: tumore a basso potenziale maligno che esibisce una proliferazione cellulare maggiore rispetto al tumore benigno ma **senza invasione stromale**. L'epitelio mucinoso assomiglia all'epitelio endocervicale

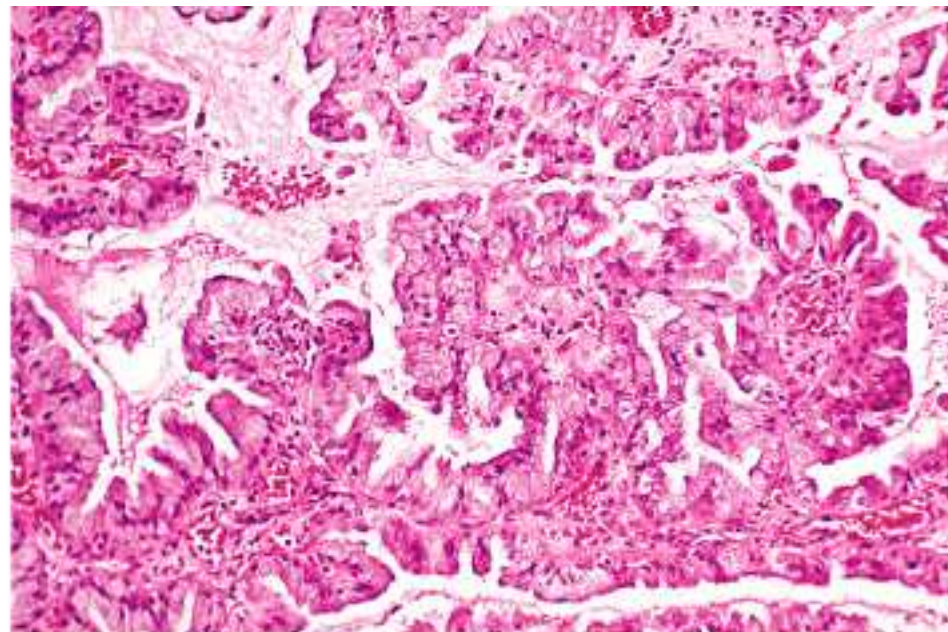
10-15% dei tumori mucinosi borderline

Precursore: Insorge in endometriosi



© 2006 Elsevier Inc. Crum CP and Lee KR. *Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology*

Tumore mucinoso
borderline
di tipo endocervicale



© 2006 Elsevier Inc. Crum CP and Lee KR. *Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology*

Tumore mucinoso borderline, di tipo intestinale

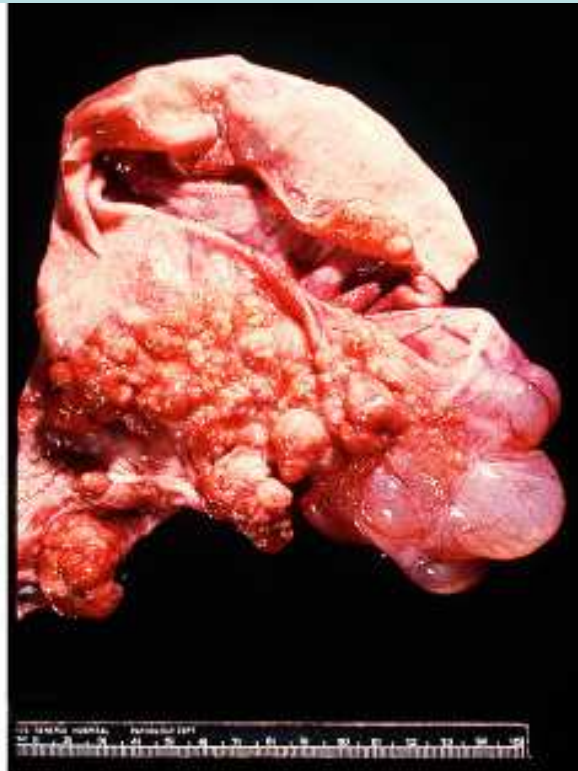
Definizione: tumore a basso potenziale maligno che esibisce una proliferazione cellulare maggiore rispetto al tumore benigno ma **senza invasione stromale**. L'epitelio assomiglia all'epitelio intestinale e contiene cellule calciformi, neuroendocrine e cellule di Paneth

Rappresenta l'85-90% dei tumori borderline ovarici

Bilaterali nel 5% dei casi

Aspetto macroscopico

- Massa cistica uni-multiloculata a contenuto fluido o vischioso-mucinoso
- Sulla superficie interna della cisti, vegetazioni multiple vellutate
- Aree emorragiche, necrotiche o solide occasionalmente presenti

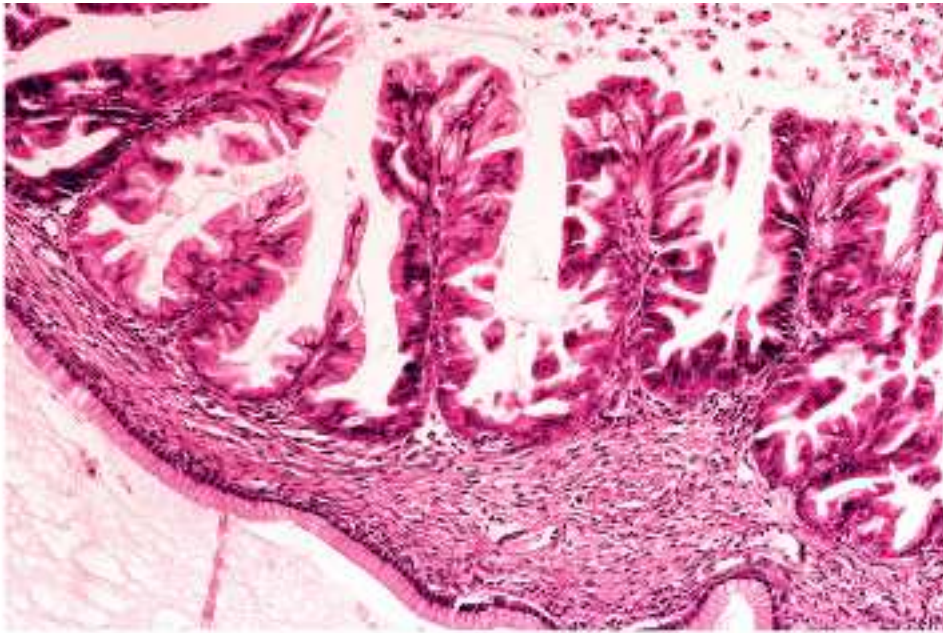


Aspetto microscopico

Le cellule che rivestono la cisti sono stratificate (non più di 3 strati) e possono formare papille filiformi con minimo supporto stromale

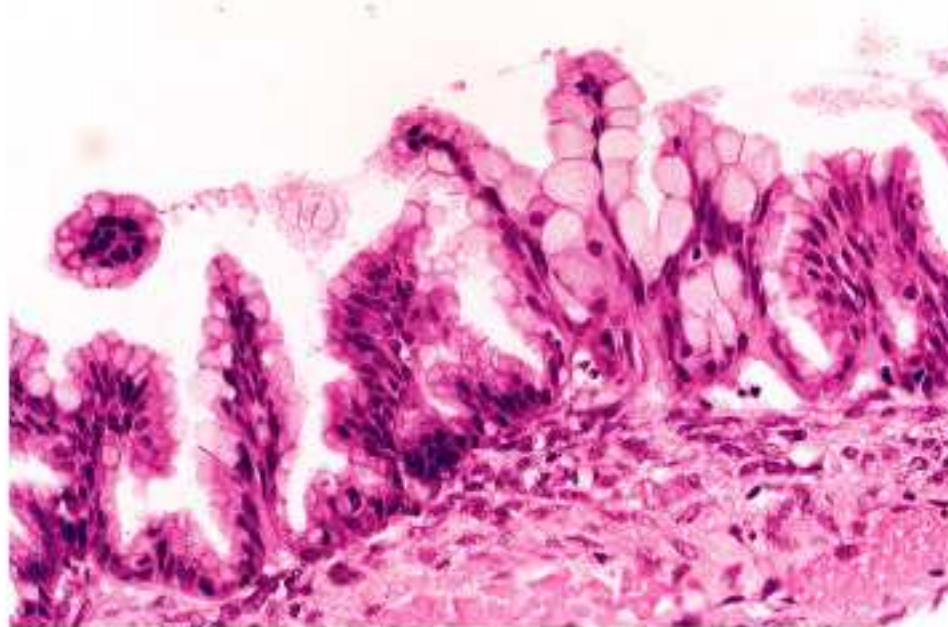
I nuclei sono leggermente più grandi rispetto al tumore benigno con un numero di mitosi superiore





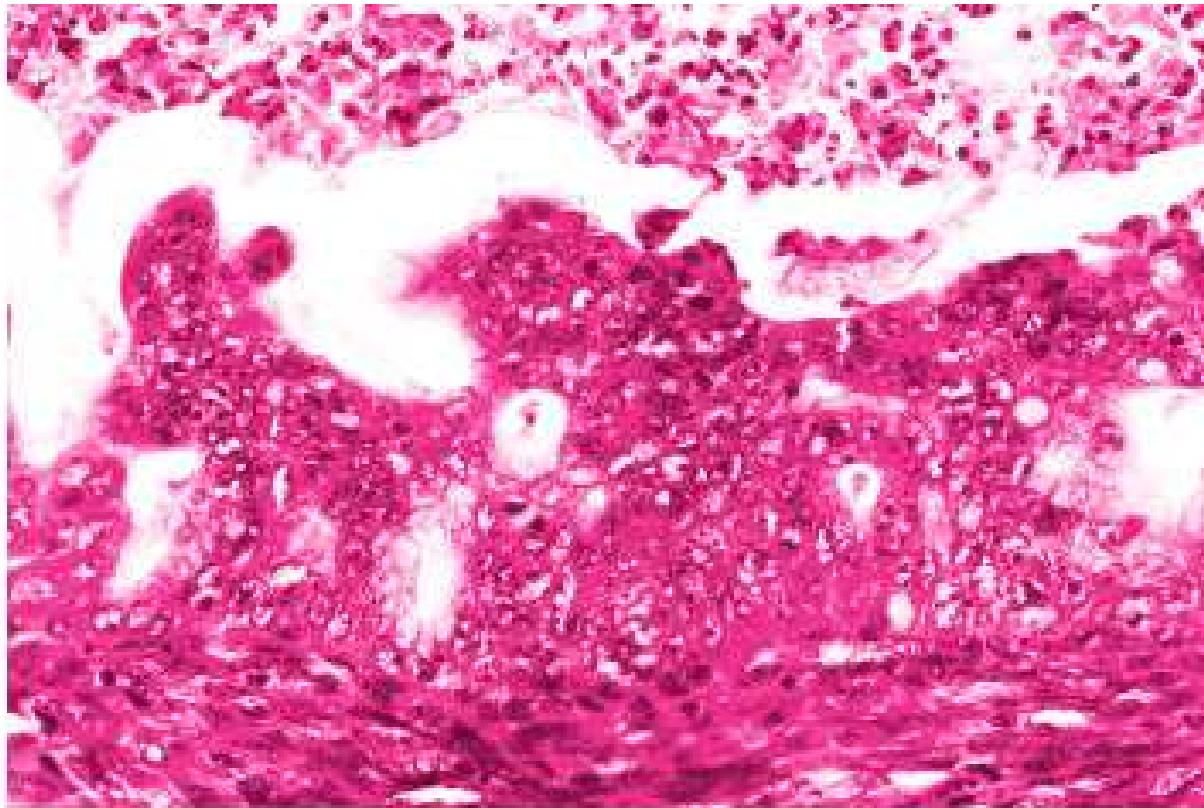
© 2006 Elsevier Inc. Crum CP and Lee KR. *Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology*

Tumore mucinoso
borderline
di tipo intestinale



© 2006 Elsevier Inc. Crum CP and Lee KR. *Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology*

Tumore mucinoso borderline di tipo intestinale, con carcinoma intraepiteliale: si intende un tumore borderline in cui sono presenti focolai di cellule citologicamente maligne, in 4 o più strati che formano aree solide, papillari e cribriformi



Prognosi e fattori predittivi

Tumore mucinoso borderline di tipo endocervicale

Possono essere associati ad impianti addominali, anche invasivi, ma il decorso è indolente nei pochi casi studiati

Tumore mucinoso borderline di tipo intestinale

- Se confinato alle ovaie, prognosi eccellente, con rare recidive
- Nei casi avanzati, le metastasi sono generalmente impianti invasivi pelvici o addominali e la prognosi è quella del carcinoma mucinoso con metastasi; è probabile che il focolaio di invasione sia sfuggito al campionamento

I casi di tumore borderline associati a pseudo-mixoma del peritoneo

- sono verosimilmente metastasi di un tumore di aspetto simile dell'appendice
- spesso bilaterali
- la prognosi dipende dall'atipia delle cellule presenti nello pseudo-mixoma

Lo pseudo-mixoma del peritoneo è un termine clinico che indica la presenza nella cavità pelvica o addominale di abbondante muco, che può essere acellulare o contenere cellule epiteliali mucinose con vario grado di atipia, circondato da reazione fibrosa



© 2006 Elsevier Inc. Crum CP and Lee KR. *Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology*

Tumore mucinoso e pseudo-mixoma peritonei

Adenocarcinoma/cistoadenocarcinoma mucinoso

Definizione:

tumore epiteliale maligno ovarico che nelle aree ben differenziate assomiglia all'epitelio intestinale o endocervicale

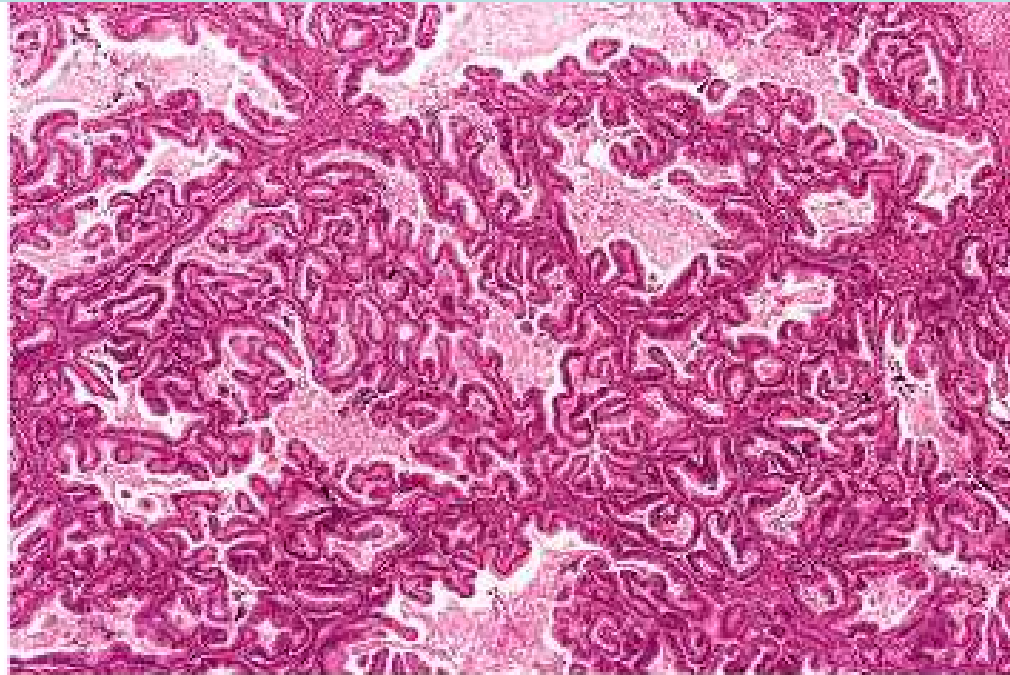
differisce dal tumore borderline per **l'invasione stromale**

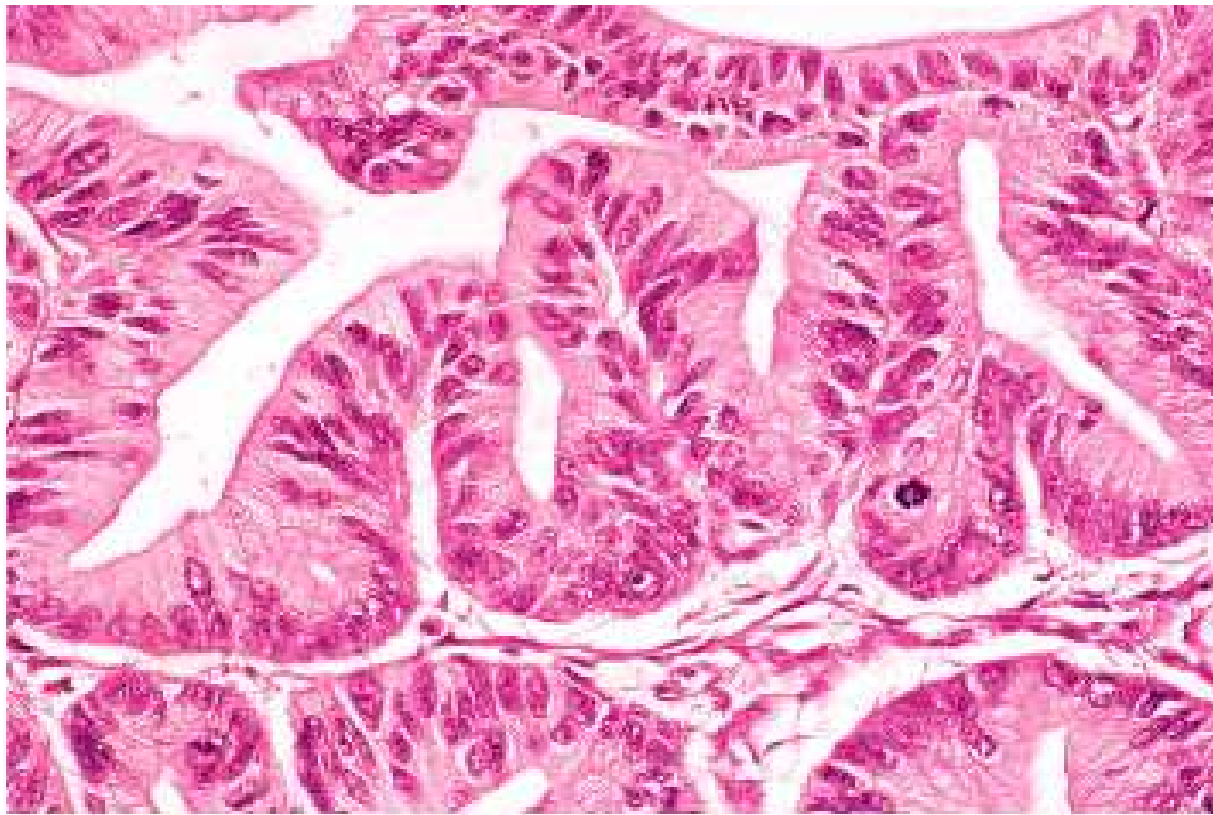
Aspetto macroscopico

- Massa cistica, grande, unilaterale (bilaterale nel 5% dei casi), multi-uniloculata, a superficie esterna liscia
- Aree emorragiche, necrotiche, solide e papillari
- Contenuto fluido, vischioso-mucinoso
- Poiché l'area di infiltrazione può essere circoscritta, occorre campionare abbondantemente con 1-2 prelievi per cm di diametro massimo e tutte le aree sospette**

Aspetto microscopico

- Aree complesse papillari o di ghiandole back to back rivestite da epitelio maligno, con scarso o assente stroma interposto
- Per definire queste **aree “francamente invasive”** occorre che questi aspetti siano presenti in un’area di almeno 10 mmq o **almeno di mm 3 nelle due dimensioni lineari**
- In alternativa le ghiandole, tubuli, cordoni, nidi epiteliali devono avere un chiaro aspetto infiltrativo in uno stroma di tipo ovarico o desmoplastico





© 2006 Elsevier Inc. Crum CP and Lee KR. *Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology*

Adenocarcinoma mucinoso

Diagnosi differenziale

La più importante è con la metastasi ovarica di un carcinoma mucinoso, che si presenta clinicamente come carcinoma ovarico primitivo

La maggior parte sono di derivazione da **carcinomi del colon, appendice, pancreas, vie biliari, stomaco e cervice**

Le metastasi sono generalmente ovariche bilaterali, hanno crescita multinodulare microscopicamente, coinvolgono la superficie ovarica (impianti) e mostrano carcinosi endovasale

Table 27.3 Primary versus metastatic mucinous ovarian carcinomas

Findings favoring primary	Findings favoring metastatic	Noncontributory
<ul style="list-style-type: none"> • Unilateral • Large size, smooth surface • Expansile (confluent) growth pattern • Complex papillary pattern • Luminal necrotic debris^a 	<ul style="list-style-type: none"> • Bilateral • Known nonovarian primary mucinous carcinoma • Grossly friable and necrotic • Surface involvement • Variable or nodular growth pattern • Vascular invasion • Cytokeratin 7-negative 	<ul style="list-style-type: none"> • Benign-appearing or borderline-appearing areas^b • Grade

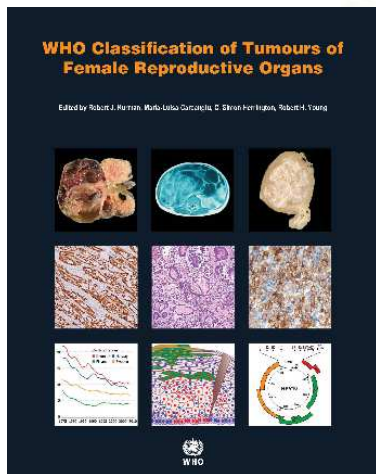
^aAlthough most often this feature is seen in primary tumors.

^bAlthough seen more often in primary (vs metastatic) mucinous carcinomas, this feature is often present (along with epithelial cell necrosis) in metastatic colorectal carcinomas. However, the latter more frequently mimic ovarian endometrioid carcinomas rather than mucinous carcinomas.

Tumori ovarici gruppo eterogeneo

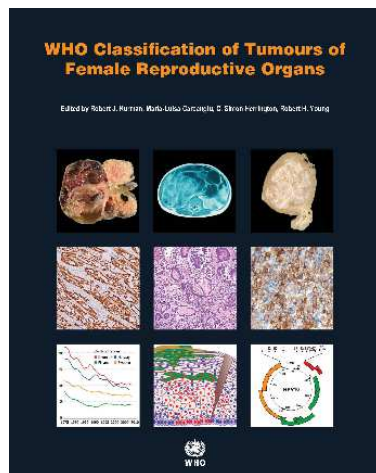
WHO 2014

WHO Classification of tumours of the ovary^{a,b}



Epithelial tumours		Malignant	
Serous Tumours		Malignant Brenner tumour	9000/3
Benign		Seromucinous tumours	
Serous cystadenoma	8441/0	Benign	
Serous adenofibroma	9014/0	Seromucinous cystadenoma	8474/0*
Serous surface papilloma	8461/0	Seromucinous adenofibroma	9014/0*
Borderline		Borderline	
Serous borderline tumour / Atypical proliferative serous tumour	8442/1	Seromucinous borderline tumour / Atypical proliferative seromucinous tumour	8474/1*
Serous borderline tumour - micropapillary variant / Non-invasive low-grade serous carcinoma	8460/2*	Malignant	
Malignant		Seromucinous carcinoma	8474/3*
Low-grade serous carcinoma	8460/3	Undifferentiated carcinoma	8020/3
High-grade serous carcinoma	8461/3	Mesenchymal tumours	
Mucinous tumours		Low-grade endometrioid stromal sarcoma	8931/3
Benign		High-grade endometrioid stromal sarcoma	8930/3
Mucinous cystadenoma	8470/0	Mixed epithelial and mesenchymal tumours	
Mucinous adenofibroma	9015/0	Adenosarcoma	8933/3
Borderline		Carcinosarcoma	8980/3
Mucinous borderline tumour / Atypical proliferative mucinous tumour	8472/1	Sex cord-stromal tumours	
Malignant		Pure stromal tumours	
Mucinous carcinoma	8480/3	Fibroma	8810/0
Endometrioid tumours		Cellular fibroma	8810/1
Benign		Thecoma	8600/0
Endometriotic cyst		Luteinized thecoma associated with sclerosing peritonitis	8601/0
Endometrioid cystadenoma	8380/0	Fibrosarcoma	8810/3
Endometrioid adenofibroma	8381/0	Sclerosing stromal tumour	8602/0
Borderline		Signet-ring stromal tumour	8590/0
Endometrioid borderline tumour / Atypical proliferative endometrioid tumour	8380/1	Microcystic stromal tumour	8590/0
Malignant		Leydig cell tumour	8650/0
Endometrioid carcinoma	8380/3	Steroid cell tumour	8760/0
Clear cell tumours		Steroid cell tumour, malignant	8760/3
Benign		Pure sex cord tumours	
Clear cell cystadenoma	8443/0	Adult granulosa cell tumour	8620/3
Clear cell adenofibroma	8313/0	Juvenile granulosa cell tumour	8622/1
Borderline		Sertoli cell tumour	8640/1
Clear cell borderline tumour / Atypical proliferative clear cell tumour	8313/1	Sex cord tumour with annular tubules	8623/1
Malignant		Mixed sex cord-stromal tumours	
Clear cell carcinoma	8310/3	Sertoli-Leydig cell tumours	
Brenner tumours		Well differentiated	8631/0
Benign		Moderately differentiated	8631/1
Brenner tumour	9000/0	With heterologous elements	8634/1
Borderline		Poorly differentiated	8631/3
Borderline Brenner tumour / Atypical proliferative Brenner tumour	9000/1	With heterologous elements	8634/3
		Retiform	8633/1
		With heterologous elements	8634/1
		Sex cord-stromal tumours, NOS	8590/1

WHO 2014



Germ cell tumours

Dysgerminoma	9060/3
Yolk sac tumour	9071/3
Embryonal carcinoma	9070/3
Non-gestational choriocarcinoma	9100/3
Mature teratoma	9080/0
Immature teratoma	9080/3
Mixed germ cell tumour	9085/3

Monodermal teratoma and somatic-type tumours arising from a dermoid cyst

Struma ovarii, benign	9090/0
Struma ovarii, malignant	9090/3
Carcinoid	8240/3
Strumal carcinoid	9091/1
Mucinous carcinoid	8243/3

Neuroectodermal-type tumours

Sebaceous tumours	
Sebaceous adenoma	8410/0
Sebaceous carcinoma	8410/3

Other rare monodermal teratomas

Carcinomas	
Squamous cell carcinoma	8070/3
Others	

Germ cell - sex cord-stromal tumours

Gonadoblastoma, including gonadoblastoma with malignant germ cell tumour	9073/1
Mixed germ cell-sex cord-stromal tumour, unclassified	8594/1*

Miscellaneous tumours

Tumours of rete ovarii	
Adenoma of rete ovarii	9110/0
Adenocarcinoma of rete ovarii	9110/3

Wolffian tumour	9110/1
Small cell carcinoma, hypercalcaemic type	8044/3*
Small cell carcinoma, pulmonary type	8041/3
Wilms tumour	8960/3
Paraganglioma	8693/1
Solid pseudopapillary neoplasm	8452/1

Mesothelial tumours

Adenomatoid tumour	9054/0
Mesothelioma	9050/3

Soft tissue tumours

Myxoma	8840/0
Others	

Tumour-like lesions

Follicle cyst	
Corpus luteum cyst	
Large solitary luteinized follicle cyst	
Hyperreactio luteinalis	
Pregnancy luteoma	
Stromal hyperplasia	
Stromal hyperthecosis	
Fibromatosis	
Massive oedema	
Leydig cell hyperplasia	
Others	

Lymphoid and myeloid tumours

Lymphomas	
Plasmacytoma	9734/3
Myeloid neoplasms	

Secondary tumours

^a The morphology codes are from the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) (575A). Behaviour is coded /0 for benign tumours, /1 for unspecified, borderline or uncertain behaviour, /2 for carcinoma in situ and grade III intraepithelial neoplasia and /3 for malignant tumours; ^b The classification is modified from the previous WHO classification of tumours (1906A), taking into account changes in our understanding of these lesions; *These new codes were approved by the IARC/WHO Committee for ICD-O in 2013.

Tumori endometrioidi

Definizione: tumori ovarici benigni, a basso potenziale di malignità o maligni che assomigliano ai vari tipi di tumori endometrioidi (epiteliali e/o stromali) del corpo uterino

Sebbene in alcuni casi è stata dimostrata un'origine dall'endometriosi, la sua presenza non è necessaria per la diagnosi

Endometrioid tumors
Endometrioid cystadenoma, adenofibroma
Endometrioid tumor of borderline malignancy (of low malignant potential)
Endometrioid adenocarcinoma

Adenocarcinoma endometrioido

Definizione: tumore epiteliale maligno che assomiglia alle comuni varianti del carcinoma endometrioido del corpo uterino

10-20% dei carcinomi ovarici

Più frequente in donne di 60-70 aa

>42% associato ad endometriosi nel medesimo ovaio o pelvica; età media pazienti 5-10 aa più giovani rispetto a non-associate ad endometriosi

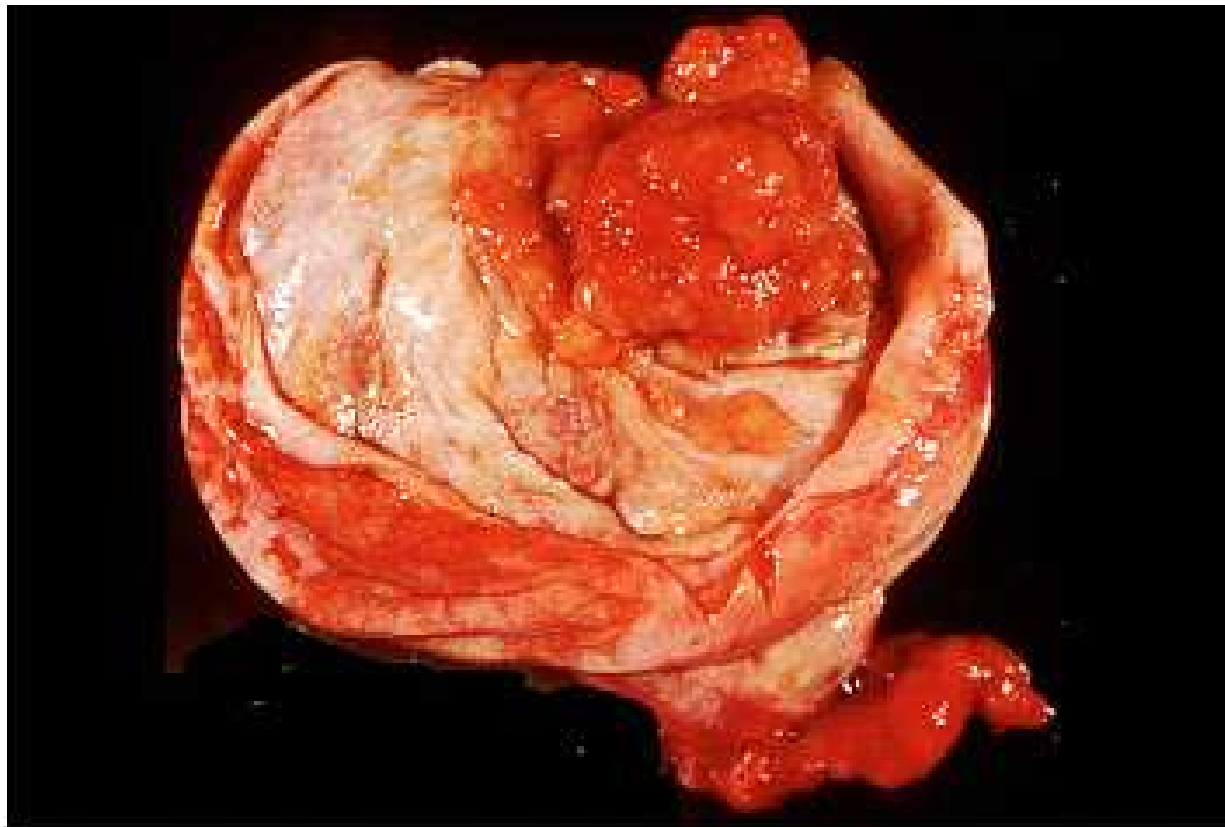
Aspetto macroscopico

Massa solida, lobulata, di consistenza ridotta, friabile



Aspetto macroscopico

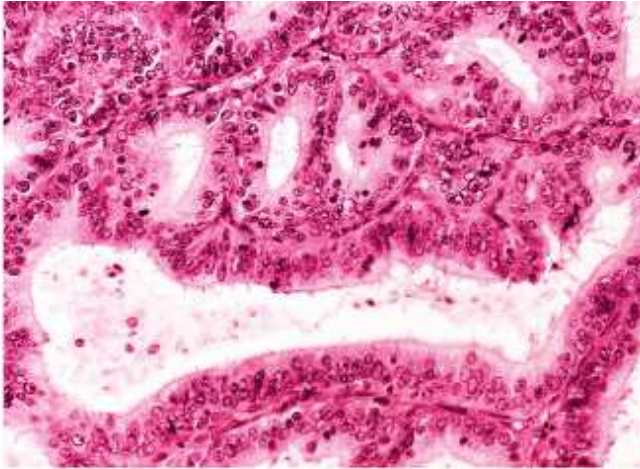
.....cistica con massa vegetante endoluminale



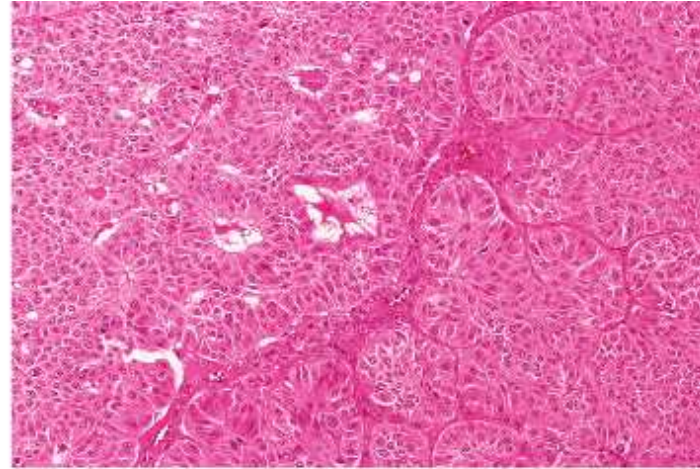
Aspetto microscopico

Simile all'adenocarcinoma che insorge nell'endometrio

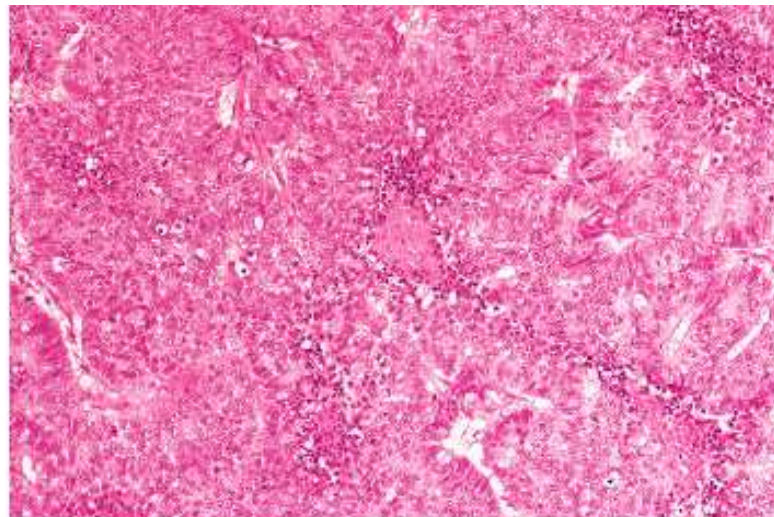
G1



G2



G3



© 2006 Elsevier Inc. Crum CP and Lee KR. *Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology*

© 2006 Elsevier Inc. Crum CP and Lee KR. *Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology*

Adenocarcinoma endometrioido simultaneo in ovaio ed endometrio

Nel 15-20% dei casi

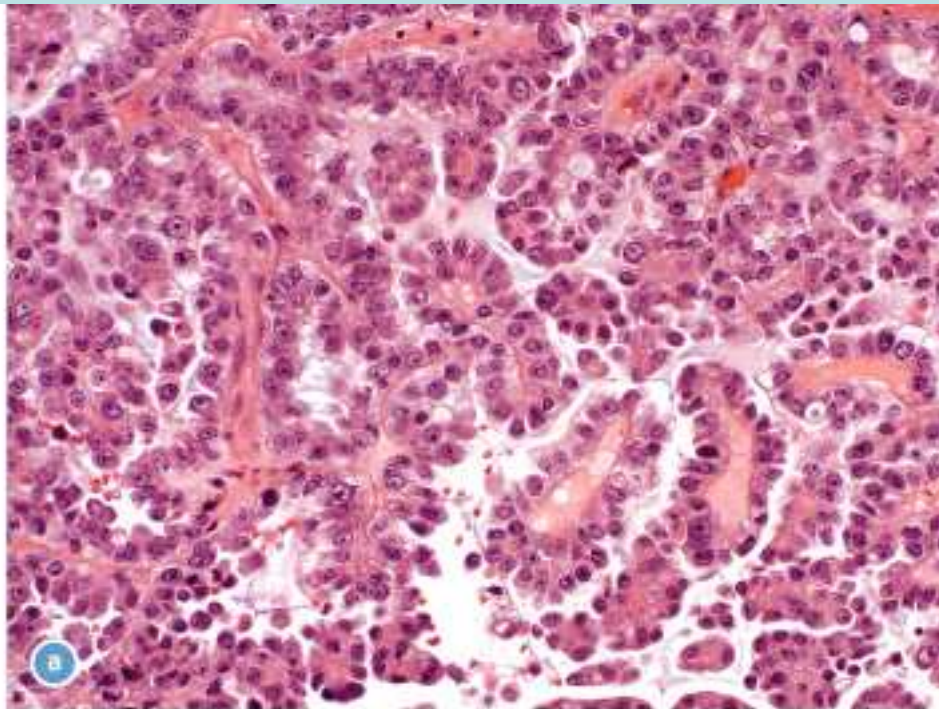
Più frequentemente sono carcinomi indipendenti, meno frequentemente uno dei carcinomi rappresenta la metastasi dell'altro

Criteri distintivi si basano su stadio, dimensioni, tipo e grado istologico, presenza di invasione vasale-tubarica-miometriale, bilateralità, tipo di coinvolgimento dell'ovaio, coesistenza di iperplasia endometriale o endometriosi ovarica

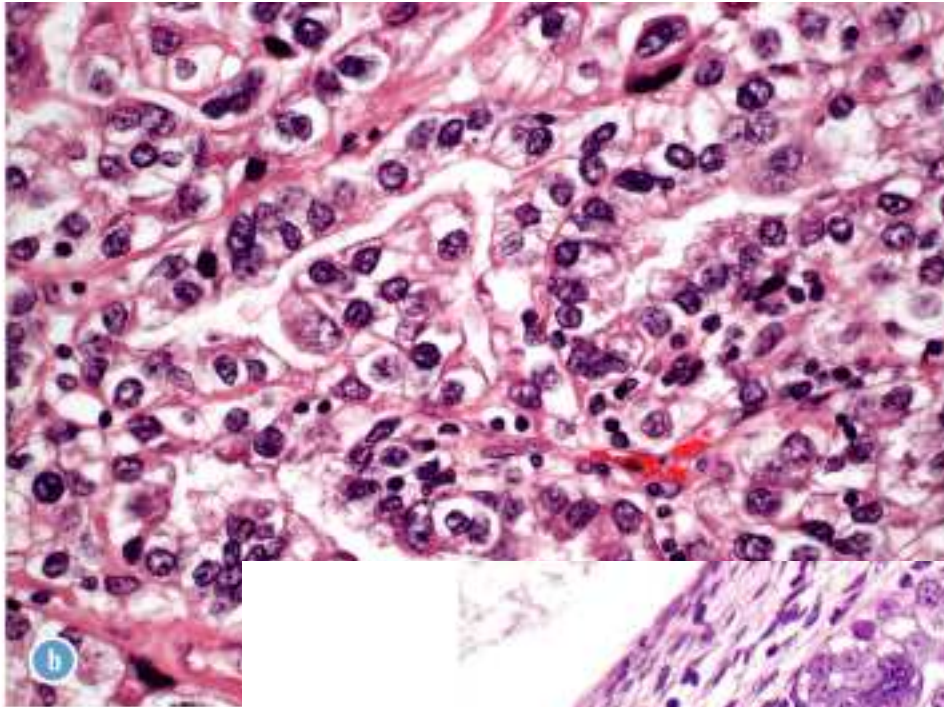
Carcinoma a cellule chiare

Definizione

Caratterizzato istologicamente da architettura papillare, tubulo-cistica, ghiandolare e solida e da cellule chiare, eosinofili e “hobnail”, glicogeno nel citoplasma, simili a quello della vagina, cervice ed utero. Età media 55 aa, Associato ad endometriosi 50-70% dei casi. Associato con sindrome di Lynch.



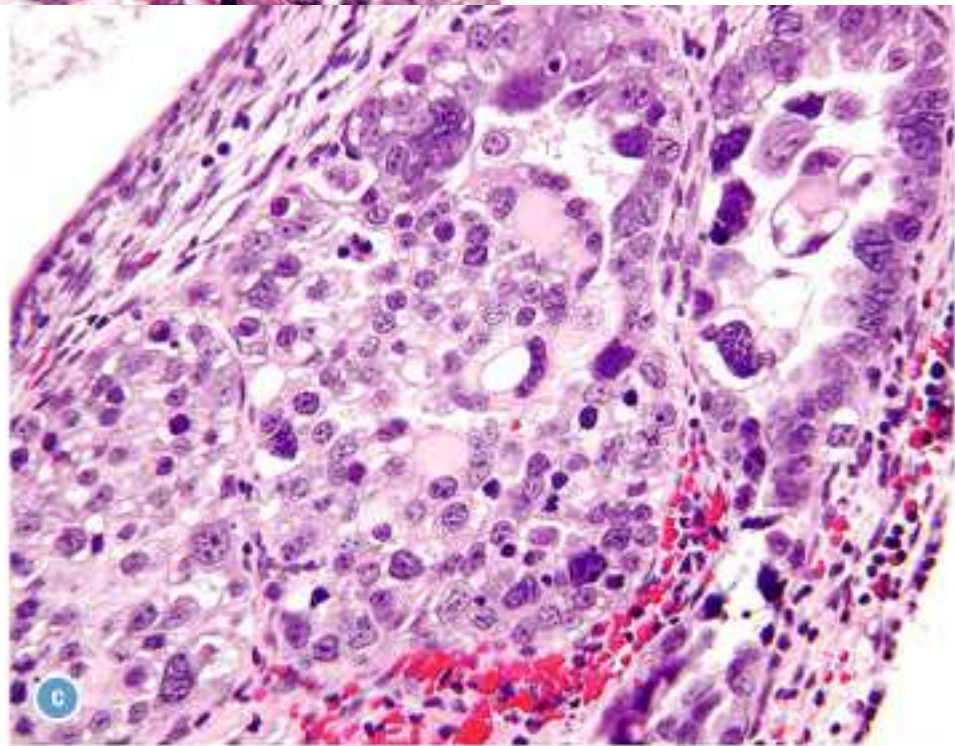
papillare



Tubulo-cistico

© 2006 Elsevier Inc. Crum CP

solido



© 2006 Elsevier Inc. Crum CP and Lee KR. *Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology*

IMMUNOISTOCHIMICA

Carcinoma	PAX8+	WT1+	TP53alt	ER pos	PR pos
LGSC	100%	100%	0	96%	50%
HGSC	98%	92%	93%	80%	30%
MC	50-60%	0%	50%	0%	0%
EC	84%	4%	11%	86%	72%
CCC	99%	0%	12%	13%	6%

Table 28.1 The FIGO staging for primary carcinoma of the ovary (1985)

Stage	Description	5-year survival (%)
I	Growth limited to the ovaries	78
IA	Growth limited to one ovary; no ascites. No tumor on the external surface; capsule intact	84
IB	Growth limited to both ovaries; no ascites. No tumor on the external surfaces; capsules intact	79
IC	Tumor either Stage IA or IB but with tumor on surface of one or both ovaries, or with capsule ruptured; or with ascites present containing malignant cells or with positive peritoneal washings	73
II	Growth involving one or both ovaries with pelvic extension	59
IIA	Extension and/or metastases to the uterus and/or tubes	65
IIB	Extension to other pelvic tissues	54
IIC	Tumor either Stage IIA or IIB but with tumor on surface of one or both ovaries; or with capsule(s) ruptured; or with ascites present containing malignant cells or with positive peritoneal washings	61
III	Tumor involving one or both ovaries with peritoneal implants outside the pelvis and/or positive retroperitoneal or inguinal nodes. Superficial liver metastasis equals Stage III. Tumor is limited to the true pelvis but with histologically proven malignant extension to small bowel or omentum	22
IIIA	Tumor grossly limited to true pelvis with negative nodes but with histologically confirmed microscopic seeding of abdominal peritoneal surfaces	52
IIIB	Tumor of one or both ovaries with histologically confirmed implants of abdominal peritoneal surfaces none exceeding 2 cm in diameter. Nodes are negative	29
IIIC	Abdominal implants greater than 2 cm in diameter and/or positive retroperitoneal or inguinal nodes	18
IV	Growth involving one or both ovaries, with distant metastases. If pleural effusion is present, there must be positive cytology. Parenchymal liver metastases equal Stage IV	14



Transitional cell tumors

Brenner tumor

Brenner tumor of borderline malignancy (proliferating)

Malignant Brenner tumor

Transitional cell carcinoma (TCC) (non-Brenner type)

Tumori a cellule transizionali

Definizione: tumori ovarici composti da elementi epiteliali simili all'urotelio e sue neoplasie

Tumore di Brenner benigno

Definizione: tumore ovarico a cellule transizionali composto da cellule simil-uroteliali mature arrangiate in aggregati circoscritti solidi o cistici, in contesto di stroma fibromatoso.

4-5% dei tumori ovarici epiteliali benigni

Età 30-60 aa

50% dimensioni < cm 2, tipicamente reperto occasionale in ovaie rimosse per altre ragioni (Brenner in miniatura)

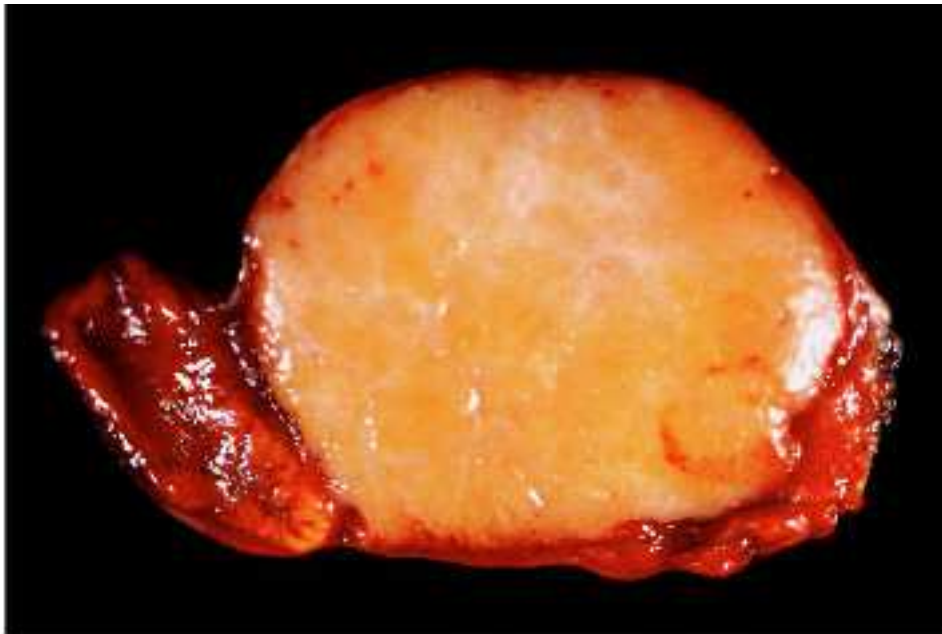
Solo nel 10%, dimensioni > cm 10; sintomi aspecifici da effetto massa; occasionalmente manifestazioni correlate a estrogeni o androgeni prodotti dallo stroma del tumore

Aspetto macroscopico

Massa solida, ben circoscritta, consistenza sostenuta, colorito bianco-giallastro, stridente al taglio per presenza di calcificazioni

Associato ad altri tumori, usualmente ad un cistoadenoma mucinoso, nel 25% dei casi

Solo 7-8% sono bilaterali



Tumore di Brenner
benigno

© 2006 Elsevier Inc. Crum CP and Lee KR. *Diagnostic Gynecologic and Obstetric*



associato a
cistoadenoma
mucinoso

© 2006 Elsevier Inc. Crum CP and Lee KR. *Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology*

Aspetto microscopico

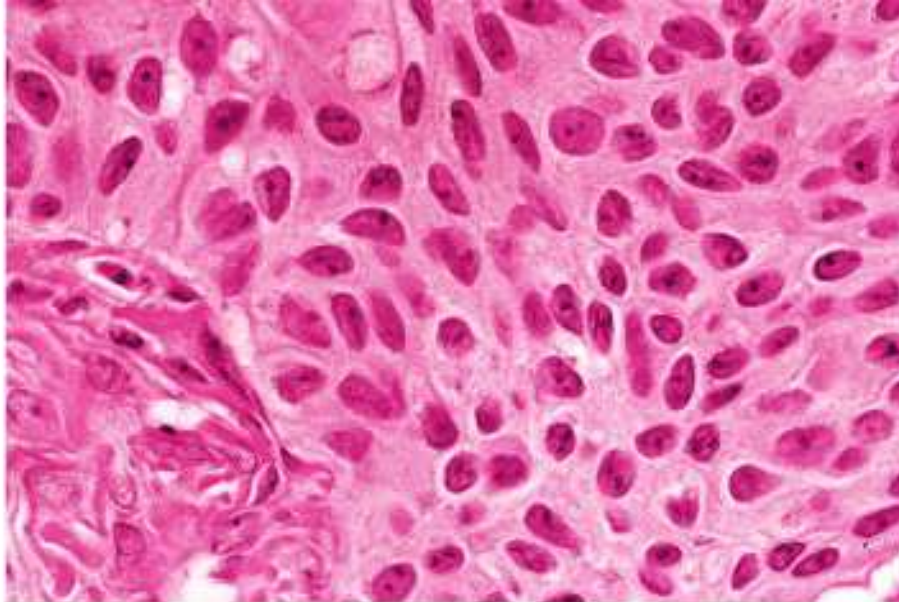
Nidi o isole di cellule epiteliali di tipo uroteliale/transizionale caratterizzate da tipici nuclei con incisura “a chicco di caffè”, abbondante citoplasma eosinofilo-chiaro e membrana citoplasmatica ben distinta, in contesto di stroma fibromatoso

I nidi possono essere solidi o esibire un lume centrale contenente materiale denso eosinofilo mucina-positivo

I lumi possono essere delimitati da cellule di tipo transizionale o mucinose, ciliate o colonnari non specializzate



© 2006 Elsevier Inc. Crum CP and Lee KR. *Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology*



© 2006 Elsevier Inc. Crum CP and Lee KR. *Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology*

Isole di cellule di tipo uroteliale con lumi rivestiti da cellule mucinose

Tipici nuclei “a chicco di caffè”

Tumore epiteliale di tipo muelleriano primitivo peritoneale

Definizione: tumore epiteliale primitivo del peritoneo che assomiglia al tumore maligno epitelio-stromale superficiale ovarico

Insorge quasi esclusivamente in donne con età mediana di 62 anni

Il 15% dei tumori diagnosticati come epiteliali ovarici sono in realtà peritoneali

Istopatologia

Indistinguibile dal carcinoma ovarico

L'istotipo più frequente è "sieroso" ma può essere anche a cellule chiare, mucinoso, di tipo transizionale e a cellule squamose

Rari casi di "psammocarcinoma"

Istopatologia

Per definire un tumore “primitivo peritoneale” e non ovarico, devono essere soddisfatti i seguenti criteri diagnostici:

- 1) Entrambe le ovaie di dimensioni normali o ingrandite per un processo benigno
- 2) Il coinvolgimento extra-ovarico deve essere maggiore di quello ovarico
- 3) Il coinvolgimento ovarico deve essere:
 - Non presente, oppure
 - Confinato alla superficie ovarica senza coinvolgimento della corticale, oppure
 - Se coinvolge la corticale, deve essere minore di mm 5x5

Istogenesi

- Origine dal rivestimento peritoneale della pelvi e addome
- Può originale in donne dopo ooporectomia bilaterale
- L'origine in più punti del cavo peritoneale supporta l'ipotesi che cellule derivanti dall'epitelio celomatico possano andare incontro a trasformazione maligna

Alterazioni genetiche

Somatiche:

- Distinte dal carcinoma ovarico: perdita di WT1 + iperespressione di TP53, EGFR, ERBB2, ERBB3 e ERBB4
- Mutazione di TP53 molto frequente, di KRAS infrequente

Germline:

- Mutazione di BRCA1 con frequenza simile al carcinoma ovarico

Prognosi

Stadiazione, trattamento e prognosi del carcinoma primitivo peritoneale sono simili al carcinoma ovarico

Il comportamento clinico dello psammocarcinoma assomiglia più a quello del tumore sieroso borderline ovarico piuttosto che al carcinoma sieroso ovarico