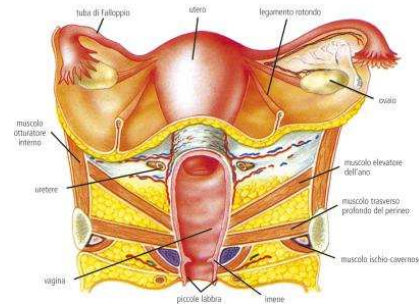


Apparato Genitale Femminile



**Prof. Fabrizio
Zanconati**
con la collaborazione di
Davide Rozze e Maurizio Pinamonti



http://images.corriere.it/salute/dizionario/img/Salute/Volume4/Media/genitale_apparato_gallery.jpg

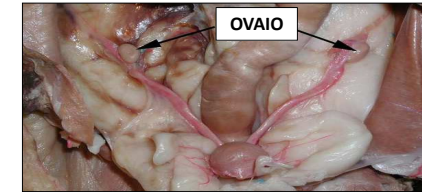
Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2,
 aa 2015-2016
 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

OVAIO

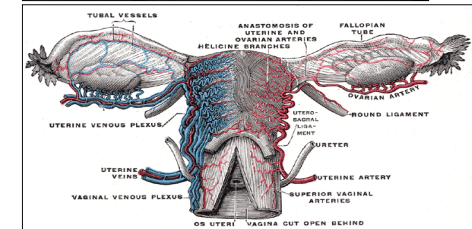
Organo pari e simmetrico, localizzato ai lati dell'utero, nelle fosse ovariche, tra vasi iliaci esterni e l'uretere, posteriormente rispetto alla tuba.

Ha una duplice funzione:

- riproduttiva
- endocrina



<http://iahealth.net/>



<https://upload.wikimedia.org>

Prof. Fabrizio Zanconati – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



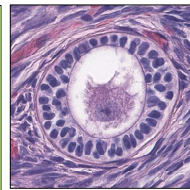
ISTOLOGIA NORMALE

L'ovaio è costituito da:

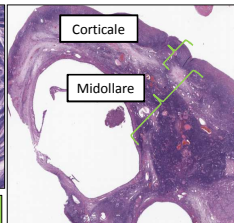
- epitelio di superficie
- stroma mesenchimale (comprende cellule steroideo-secrnenti)
- cellule germinali

Presenta una porzione interna (*midollare*) e una esterna (*corticale*); la corticale è circondata da un epitelio cubico in singolo strato (epitelio germinale).

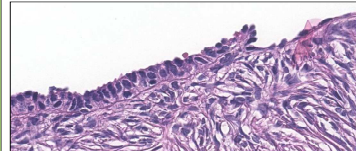
Il mesenchima della corticale è costituito da cellule fusate simil-fibroblastiche; da esse originano le *cellule della granulosa* e della *teca*, che formano un'unità funzionale attorno a ciascun ovocita (foglietti della teca interna ed esterna).



Follicolo ooforo

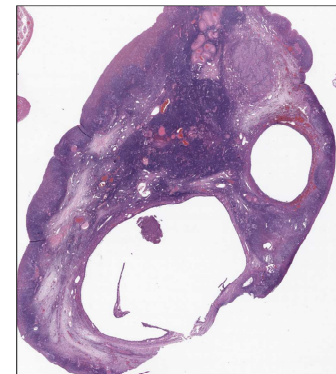


Corticale

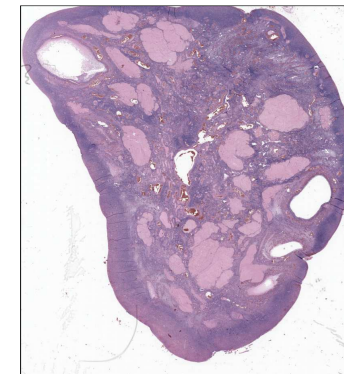


Epitelio celomatico di superficie/germinale

Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2,
 aa 2015-2016
 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



<https://140.105.126.6/webdsightplus/instantviewer/has/h/6cbe35e0072a3fef27dfdd82063a721f>



<https://140.105.126.6/webdsightplus/instantviewer/has/h/3393eb11207a53057784c2c2f2a98534>

Prof. Fabrizio Zanconati – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Corpo Luteo Cistico

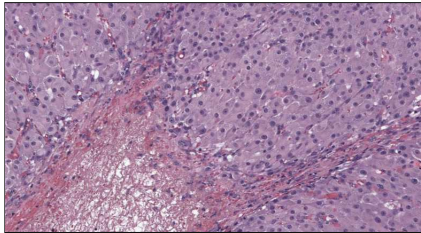
La trasformazione cistica del corpo luteo consegue al ritardato riassorbimento della parte centrale del corpo luteo; con un diametro di 3-5 cm è tipicamente uniloculare e appare come una rima di tessuto giallo a circoscrivere un'area centrale a contenuto sieroso, ematico o sieroematico. La parete è chiaramente costituita da cellule della granulosa luteinizzate.

Può causare:

- Irregolarità mestruali per la prolungata secrezione di progesterone
- Sanguinamento in cavità addominale in caso di rottura



Corpo luteo cistico e piccolo corpo luteo in involuzione



Corpo luteo emorragico

<http://library.med.utah.edu/W ebPath/FEMHTM/FEM045.htm>



Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



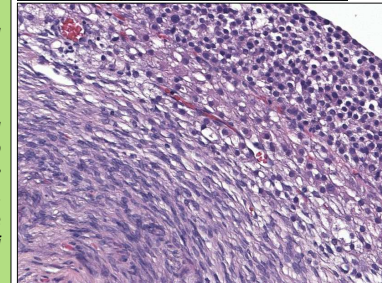
Cisti Tecali-luteiniche

Frequentemente multiple e bilaterali, si associano ad alti livelli ematici di gonadotropine (gravidanza, mola idatiforme, coriocarcinoma, esogena) o ad ostacoli meccanici all'ovulazione (aderenze tenaci, fibrosi corticale). Elevati livelli circolanti di gonadotropine causano l'eccessiva stimolazione della teca interna, con formazione delle cisti.

Entrambe le ovaie sono sostituite da cisti multiple, contenenti fluido chiaro e rivestite da singolo strato di cellule luteinizzate della teca interna. Lo stroma ovarico è edematoso e comprende foci di cellule stromali luteinizzate.



http://www.pathologyoutlines.com/images/ovary/22_36.jpg



Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Cisti Endometriosica – Cisti Cioccolato

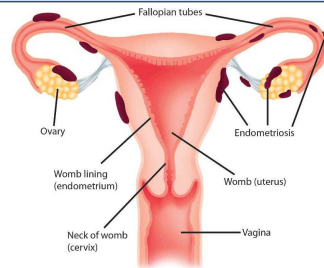
L'endometriosi è la presenza di tessuto endometriale "ectopico", in una sede al di fuori dell'utero (o meglio della superficie interna dell'utero, dato che l'adenomiosi è l'endometriosi del miometrio); questo tessuto risente dei normali stimoli ormonali come la sua controparte sana. È una malattia frequente (6-10%) che colpisce soprattutto la fascia 30-40 anni.

Le sedi più tipiche in ordine di frequenza sono ovaio, legamenti uterini, setto rettovaginale, cavo di Douglas, peritoneo pelvico, intestino, mucosa cervicale, vagina, tube e ciatrici laparotomiche, polmoni, cervello, ossa. Raramente, ha la capacità di "invadere" e "diffondersi", ad esempio interessando la parete intestinale.

Causa generalmente dismenorrea, dolore pelvico ed infertilità.

Esistono 2 teorie patogenetiche:

- Teoria del riarrigo/metastasi (mestruazione retrograda)
- Teoria metaplastica (l'endometrio deriva direttamente dall'epitelio celomatico e i residui mesonefrici, subendo una differenziazione endometriale, possono dare origine all'endometrio ectopico)



<http://www.soc.ucsb.edu/>



Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

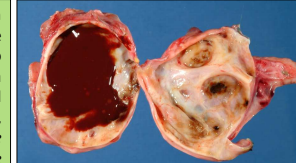


Ciclicamente queste lesioni sanguinano, in risposta alla stimolazione ovarica; ciò produce sulla superficie mucosa/sierosa dell'organo interessato, o subito al di sotto di essa, la formazione di noduli di colorito variabile dal rosso-bluastro al giallo-marrone. Quando estese, la riorganizzazione dei coaguli causa ampie aderenze fibrose tra gli organi e obliterazione dello scavo di Douglas.

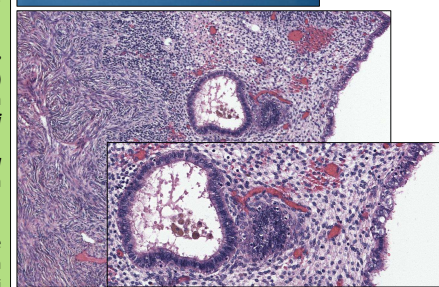
Le ovaie possono apparire marcatamente deformate da grandi masse cistiche (Ø 3-5 cm) riempiute di liquido marrone, esito di una precedente emorragia. Prendono il nome di Cisti cioccolato o Endometriomi.

Il tessuto anomalo comprende comunemente sia ghiandole che stroma endometriali, ma talvolta solo stroma.

Di fronte ad atipie citologiche dell'epitelio e affollamento ghiandolare, dovuto all'eccessiva proliferazione epiteliale, parleremo di endometriosi atipica.



<http://www.humpath.com/>



Probabile precursore del carcinoma ovarico correlato all'endometriosi



Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



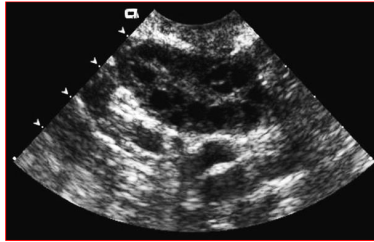
SINDROME DELL'OVAIO POLICISTICO

La **sindrome di Stein-Leventhal** è una patologia frequente (7% pop.) caratterizzata da:

- **Iper-androgenismo** (tipicamente ovarico)
- **Persistenti cicli anovulatori**
- **Piccole e multiple cisti ovariche sub-capsulari**

Il quadro sindromico è caratterizzato da **amenorrea secondaria**, **irsutismo**, **acne**, **alopecia a distribuzione maschile** e si associa ad **obesità** e **resistenza periferica all'insulina**.

L'effetto a lungo termine dell'iper-androgenismo è quello di favorire l'insorgenza di un' **iperplasia/carcinoma dell'endometrio**.



<http://images.radiopaedia.org/>



Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

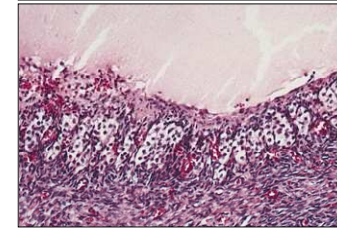


Entrambe le ovaie sono **aumentate di volume** e hanno **superficie liscia**, per la mancata ovulazione. La **corticale** è **ispessita** ed accoglie **numerosi piccole cisti (2-8 mm) di tipo tecale-luteinico**.

Istologicamente si caratterizza per:

- **Numerosi follicoli oofori in stadio di sviluppo avanzato**
- **Atresia dei follicoli**
- **Stroma ovarico espanso, comprendente cellule luteinizzate (=ipertecosi)**
- **Segni indiretti di assenza di ovulazione (capsula liscia ed assenza di corpi lutei ed albicanti)**

Le cisti spesso mostrano **aree di pluristratificazione delle cellule della teca interna**, che talora sono **luteinizzate**. (vedi immagine)



<http://www.pathologyoutlines.com/>



Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

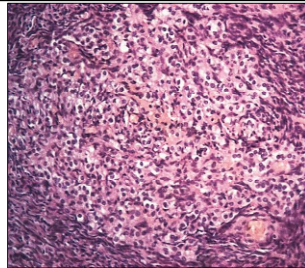


IPERTECOSI STROMALE

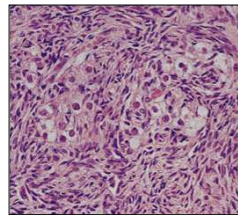
È la **luteinizzazione focale di cellule stromali**, spesso associata ad **iper-androgenismo** e **virilizzazione** ed è tipica del **post-menopausa**.

Nelle forme sintomatiche, **entrambe le ovaie sono ingrandite** (fino a 8 cm), con **sierosa liscia**, **superficie di sezione omogenea, compatta** e di **colorito giallo/marrone**.

Midollare e corticale accolgono **piccoli nidi/noduli di cellule stromali luteinizzate**, con **citoplasma eosinofilo**, **grande nucleo centrale** e **nucleolo prominente** (caratteristiche tipiche di tutte le cellule ovariche stromali secernenti ormoni).



<http://www.pathologyoutlines.com/>



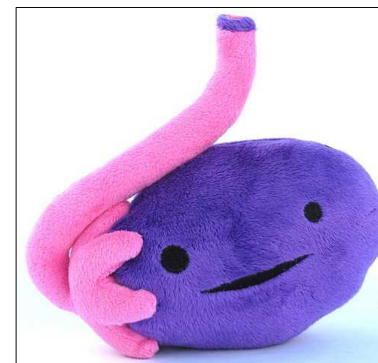
<http://ivlib.com/>



Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



NEOPLASIE OVARICHE

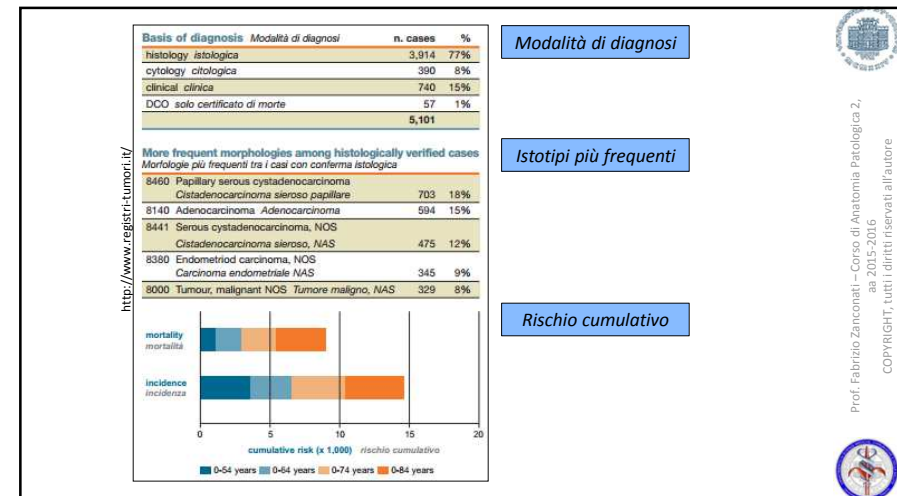
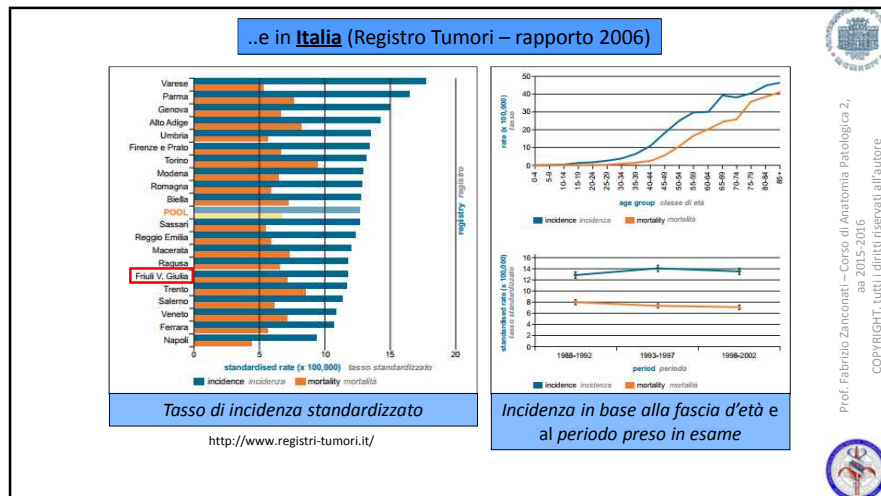
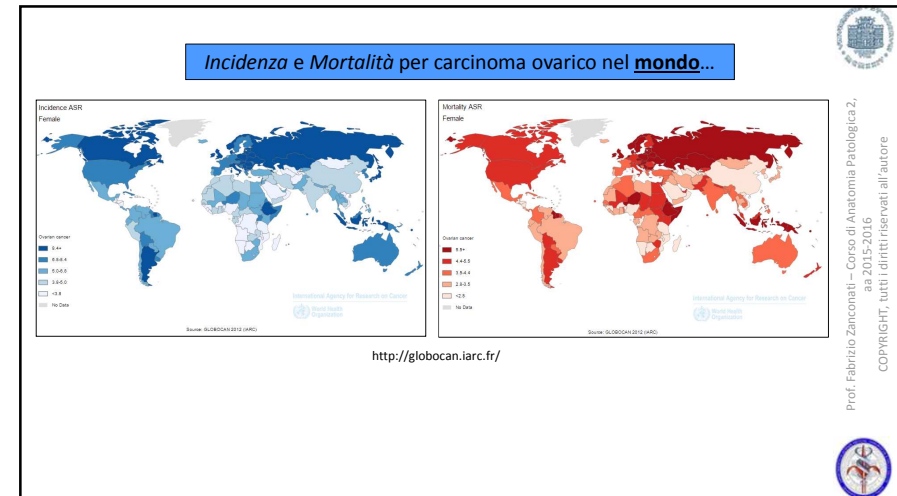
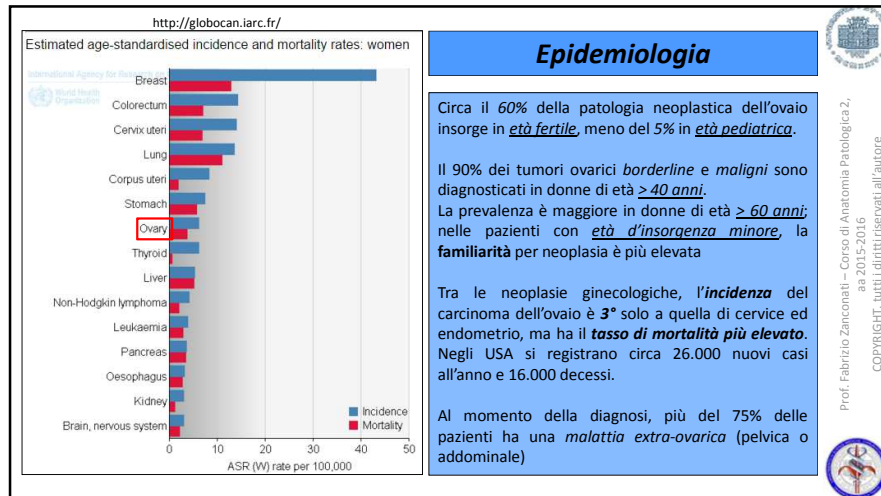


<http://www.originalstore.it/>



Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

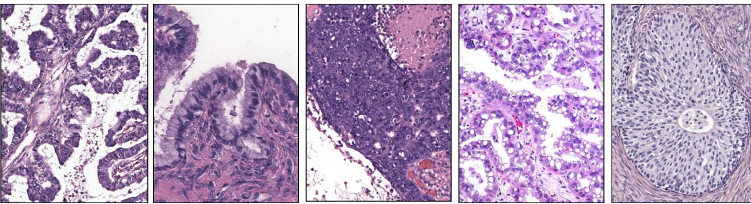




NEOPLASIE dell'EPITELIO SUPERFICIALE

In ordine di frequenza, i **tumori epiteliali** sono:

- Tumori **sierosi** : la loro morfologia ricorda l'*epitelio tubarico*
- Tumori **mucinosi** : la loro morfologia ricorda l'*epitelio dell'endocervice*
- Tumori **endometrioidi** : la loro morfologia ricorda le *ghiandole dell'endometrio*
- Tumori **a cellule chiare** : gli *epiteli neoplastici sono ricchi di glicogeno* (come le *cellule endometriali in gravidanza*)
- Tumori **a cellule transizionali/di Brenner** : la loro morfologia ricorda l'*epitelio transizionale vescicale*
- Tumori **misti**



Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

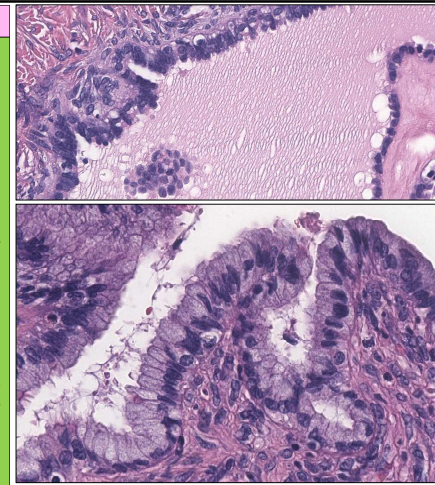
CISTO-ADENOMI SIEROSI e MUCINOSI

I (**cisto**)-**adenomi** sono **tumori epiteliali cistici benigni**, distinti in **Sierosi** e **Mucinosi**.
Prevalgono in età compresa tra i 20 e i 60 anni.
Possono raggiungere **grandi dimensioni** (Ø 15-30 cm, alcuni mucinosi anche > 50 cm).

I tumori **sierosi** sono più spesso **uniloculari** e più frequentemente **bilaterali** (15%) rispetto ai tumori **mucinosi**, che invece sono frequentemente **pluriloculati**.
Hanno **parete sottile** e sono **privi di aree solide (DD con forme maligne)**. Le cavità cistiche sono rivestite da un **singolo strato di cellule cubiche basse** nei **sierosi**, **colonnari alte** nei **mucinosi**.

La presenza di un'importante componente stromale definisce i (**cisto**)-**adenofibromi**.
Qualora crescano subito sotto la **sierosa** si definiscono **papillomi superficiali**.

Eventuali strutture **papillari** (**Cistoadenoma sieroso/mucinoso papillifero**) sono costituite da un **asse fibro-vascolare** rivestito da un **singolo strato di cellule**, come quelle che rivestono la parete della cisti; ricordiamo che le **formazioni papillari** sono caratteristiche delle forme **borderline**, più che delle benigne.



Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

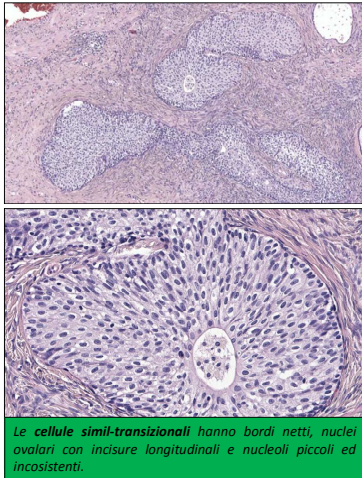
TUMORE A CELLULE TRANSIZIONALI (DI BRENNER)

Il **Tumore di Brenner** è una neoplasia rara (2%), nella maggior parte dei casi un **neoplasia benigna** (molto rare le forme **borderline** e **maligne**), diagnosticata tipicamente **dopo i 50 anni**, ma che può colpire tutte le età. Origina dai **residui epiteliali di Walthard**, piccoli nidi cellulari solidi di **epitelio simil-uroteliale** reperibili a livello ovaio.
Dimensioni variabili da focolai microscopici a masse > 8 cm.

Istologicamente si tratta di un **adenofibroma**, con **nidi solidi di epiteli simil-transizionali**, accolti in **stroma fibroso denso**.

I nidi epiteliali possono comprendere **cavità pseudo-ghiandolari** e alcuni epiteli possono avere **differentiazione mucinosa**.

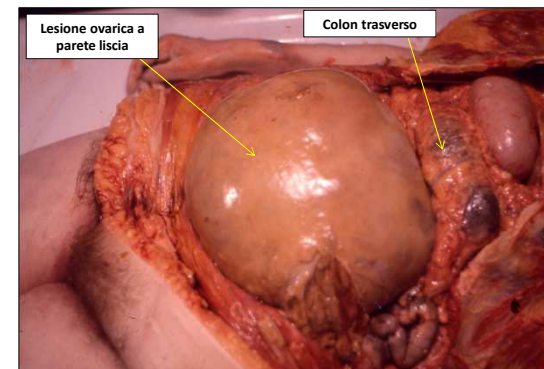
Nel 25% dei casi si associa ad un'altra neoplasia, di solito un **cistoadenoma mucinoso**.



Le **cellule simil-transizionali** hanno **bordi netti**, **nuclei ovalari** con **incisure longitudinali** e **nucleoli piccoli ed inconsistenti**.

Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

TUMORI BORDERLINE



Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

TUMORI BORDERLINE (A BASSO POTENZIALE DI MALIGNITÀ)

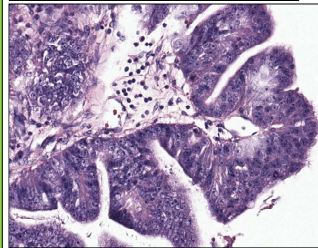
Sono neoplasie ovariche caratterizzate da atipie citologiche, in assenza di invasione stromale. Nella maggioranza dei casi la prognosi è eccellente. Anche in presenza di metastasi linfonodali e/o impianti peritoneali le forme borderline costituiscono una categoria "intermedia", distinta dal carcinoma e con prognosi nettamente migliore.

Le dimensioni sono variabili (la variante mucinosa può raggiungere anche le decine di cm), ma di solito un tumore di grandi dimensioni è più frequentemente borderline piuttosto che maligno o benigno.

Le caratteristiche che differenziano le forme borderline da quelle benigne sono:

- Pluristratificazione degli epitelii
- Atipie nucleari (di grado moderato)
- Attività mitotica maggiore delle forme benigne

Qualora dovessimo riscontrare focolai di infiltrazione con diametro massimo > 3 mm, la neoplasia viene classificata come **Carcinoma sieroso/mucinoso invasivo di basso grado**.



<http://www.webpathology.com/>
Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



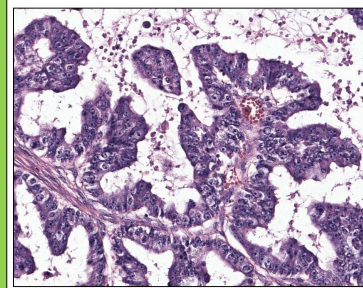
TUMORI BORDERLINE SIEROSI

I **tumori borderline sierosi** insorgono tra i 20 e i 50 anni (media 46 anni), ma anche in età più avanzata. Anche nelle forme con diffusione pelvica/addominale, la prognosi a 5 anni dalla diagnosi è spesso favorevole (80%). Il 7% progredisce in carcinoma sierosi di basso grado. La prevalenza delle forme bilaterali è maggiore rispetto alle forme mucinose (34% vs 6%).

Spesso sono caratterizzati da formazioni papillari (epitelio colonnare, spesso ciliato, e core stromale) aggettanti nel lume di cavità cistiche, condizione più rara nelle forme mucinose.

Esiste anche una variante micropapillare (numerosa e minutissime papille, quasi prive di core stromale, rivestite di epitelio cubico/poligonale non ciliato con ↑N/C, nuclei piccoli, uniformi e più atipici, nucleoli evidenti rosso-ciliegia). Lo stroma, fibroso ed edematoso può contenere corpi di psammoma.

La presenza di proiezioni papillari sulla superficie ovarica non sembra un parametro predittivo di progressione di malattia.



<http://www.webpathology.com/>
Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

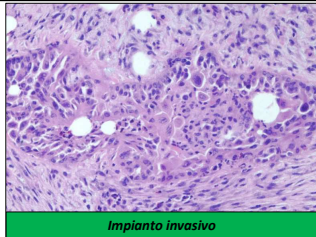


Gli **impianti peritoneali** (30%) sono il fattore prognostico più importante; vanno distinti dalle Inclusioni Mulleriane benigne e dalle Inclusioni mesoteliali e possono essere distinte in tre tipologie:

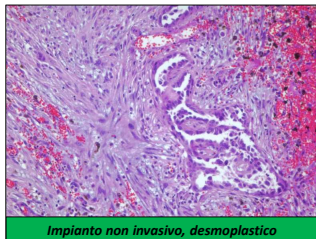
• **Impianti invasivi**: epitelio proliferativo con margini infiltranti e stroma desmoplastico, assomiglia al Ca. sieroso di basso grado.

• **Impianti non-invasivi desmoplastici**: piccoli lesioni biancastre "intonacate" su sierosa, omento e superficie peritoneale, costituiti da epitelio proliferativo con stroma fibroso reattivo e infiammazione variabile.

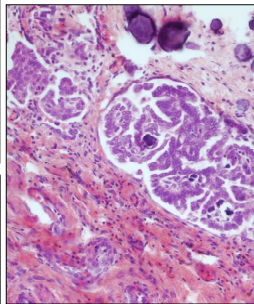
• **Impianti non-invasivi epiteliali**: epitelio proliferante che assomiglia ai tumori sierosi borderline all'interno di invaginazioni submesoteliali e tra i lobuli di tessuto adiposo.



Impianto invasivo



Impianto non invasivo, desmoplastico



Impianto non invasivo, epiteliale

<http://www.uic.edu/depts/mcpt/anatomical/>



Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

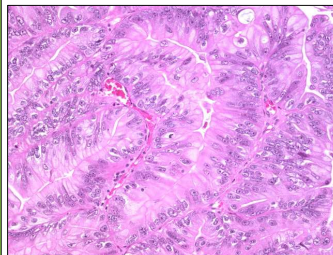


TUMORI BORDERLINE MUCINOSI

I **tumori borderline mucinosi** possono essere distinti in:

• **Variante intestinale** (85%), bilaterali nel 5%, assomigliano all'epitelio displastico intestinale con cellule mucipare caliciformi, cellule NE e occasionalmente cellule di Paneth. Le cellule neoplastiche presentano ipercromasia, affollamento, ↑mitosi, stratificazione con formazione di papille con sottile core fibroso. I lumi contengono mucina e lo stroma può presentarsi variabilmente infiammato con abbondante necrosi. Il 40% ha K-ras mutato.

• **Variante endocervicale** (15%), colpisce donne più giovani (25-64 anni, media 39), bilaterali nel 30-40%, associato ad endometriosi (41%) ed endosalpingiosi (32%). Contengono ampie papille contornate da cellule stratificate endocervicali-like, mucinose ed eosinofile di aspetto benigno. Spesso si accompagna ad infiltrato neutrofilo. Raramente associato a carcinoma intraepiteliale e microinvasivo.



<http://www.scielo.cl/>

<http://www.webpathology.com/>



Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

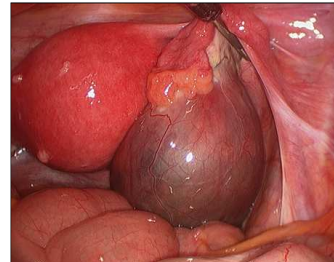


IL PROBLEMA DELL' APPROCCIO CHIRURGICO AI TUMORI BORDERLINE...

Merita riflettere su come approcciarsi ai tumori borderline: da una parte abbiamo detto che sono *grandi, cistici* a contenuto sieroso/mucinoso e che andrebbero *asportati interi* (senza cioè romperli, portando alla fuoriuscita del loro contenuto in cavità addominale col rischio che si sviluppino degli impianti) e ciò depone a favore di un approccio laparotomico, ma abbiamo anche detto che colpiscono soprattutto *donne in giovane età*, il che auspicherebbe un intervento il più conservativo possibile, cioè laparoscopico.



VS



<http://sdoospecialdelivery.org/wp-content/uploads/2012/06/f1000078.jpg>

http://www.aefcz000.com/assets/images/surgery_services/ovarian_cyst_surgery_3.jpg

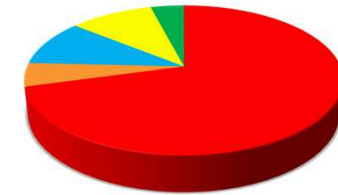
TUMORI EPITELIALI MALIGNI

I carcinomi dell'ovaio prevalgono tra i 40 e i 60 anni e sono rarissimi sotto i 35.

Distinguiamo 5 istotipi principali:

1. Carcinoma sieroso di alto grado (>70%)
2. Carcinoma sieroso di basso grado (<5%)
3. Carcinoma endometrioidale (10%)
4. Carcinoma a cellule chiare (10%)
5. Carcinoma mucinoso (3-4%)

➤ Questi 5 istotipi, che costituiscono circa il 98% delle neoplasie primitive dell'ovaio hanno **ciascuno** un **diverso** profilo epidemiologico, fattori genetici di rischio, pathways molecolari, precursori morfologici, modalità di diffusione, prognosi e terapia: risulta perciò fondamentale la loro corretta categorizzazione.



■ Sieroso alto grado ■ Sieroso basso grado
■ Endometrioidale ■ A cellule chiare
■ Mucinoso



Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Adenocarcinoma sieroso

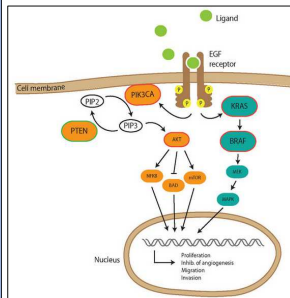
Patogenesi molecolare

Comprendono forme di *alto* e di *basso grado* ed è motivato affermare che queste due varianti siano due *diverse* neoplasie:

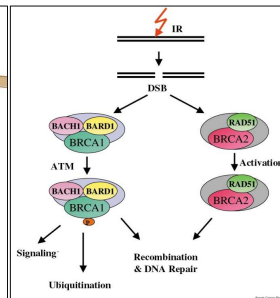
• **Basso grado**: coesistono con tumori borderline e sono associati a mutazioni di **KRAS** e **BRAF**.

• **Alto grado**: insorgono *de novo*, in assenza di precursori identificabili e spesso hanno **p53 mutato**.

I carcinomi delle portatrici di **mutazione germinale di BRCA1-2** (Ca. ereditario) sono invariabilmente di questo tipo e si associano a mutazione di p53; taluni di questi tumori originano dalle fimbrie tubariche. Spesso sono *chemio-resistenti*.



<http://www.discoverymedicine.com/>



<http://www.breast-cancer-research.com/>



Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Carcinoma sieroso di basso grado

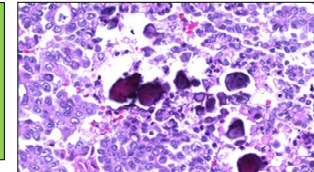
L'ovaio è invaso da *piccoli nidi di cellule neoplastiche* che generano *reazione desmoplastica*. Possiamo riscontrare *papille, ghiandole, anche cribriformi, cisti*, e i già citati *nidi di cellule*. Frequenti i **corpi psammomatosi**. L'*uniformità dei nuclei* ci consente di distinguerli dal carcinoma di alto grado.

Carcinoma sieroso di alto grado

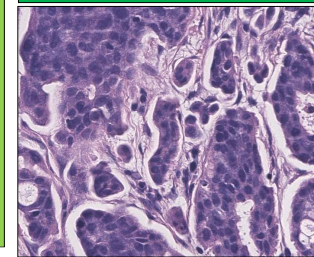
Anche noti come **Cistoadenocarcinomi** sono tumori *solidi, multinodulari*, di aspetto *necrotico-emorragico*.

Raggiunti 10-15 cm di Ø spesso hanno estensione extra-ovarica e disseminazione peritoneale; nei 2/3 dei casi questi saranno bilaterali.

Presentano *invasione stromale, papille irregolarmente ramificate con asse stromale incospicuo/assente rivestite da cellule con atipia severa* alternate ad *aree solide con spazi pseudo-ghiandolari a fessura*. *Indice mitotico elevato* e frequenti **corpi psammomatosi**.



Corpi psammomatosi:
calcificazioni distrofiche nella neoplasia



<http://www.webpathology.com/>



Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Adenocarcinoma mucinoso

Patogenesi molecolare

Particolarmente *eterogenei*, all'interno dello stesso tumore possono coesistere componenti *benigne*, *borderline*, *maligne*, *invasive* e *non invasive* (**eterogeneità morfologica**). Questo suggerirebbe che nella storia naturale della neoplasia vi sia una *progressiva de-differenziazione* da Cistoadenoma a Carcinoma.

Ciò ha un riscontro anche molecolare: la prevalenza di mutazioni di *KRAS* cresce dal 56% dei Cistoadenomi all'85% dei Carcinomi.

Sono neoplasie *cistiche* di grandi dimensioni, prevalentemente *unilaterali*, *uni-* o *multi-loculate*, a contenuto *mucoide*. Possono comprendere aree *papillari* e *solide*, con aspetti *mucoidi* o aree di *consistenza dura*, *emorragiche* o *necrotiche*.

L'eterogeneità morfologica rende indispensabile il **campionamento esteso** della lesione in diverse aree.



<https://c1.staticflickr.com>



Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



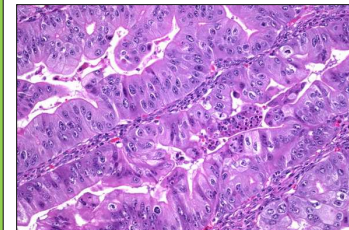
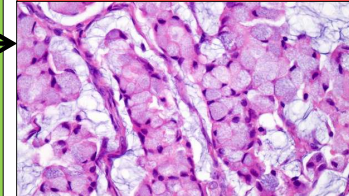
Essendo neoplasie tipicamente *grandi* e *monolaterali*, il riscontro di una **neoplasia mucinosa bilaterale** (e di piccole dimensioni) deve fare considerare l'ipotesi che essa si tratti invece di una **neoplasia metastatica**.

La definizione di **"Tumore mucinoso borderline con carcinoma intra-epiteliale"** è riservata a neoplasie che, pur in assenza di alterazioni architetturali proprie del carcinoma invasivo, comprendono ghiandole rivestite di epitelii francamente atipici. Peraltro hanno bassa probabilità di recidiva.

È stato proposto di distinguere l'adenocarcinoma mucinoso in due categorie:

- **Tipo espansivo:** ghiandole tra loro addossate, ad architettura complessa senza stroma interposto, ma privo di invasione destrutturante dello stroma. Prognosi migliore
- **Tipo infiltrativo:** evidente invasione stromale. Prognosi peggiore.

Tumore di Krukenberg



<http://www.webpathology.com/>

<http://www.webpathology.com/>

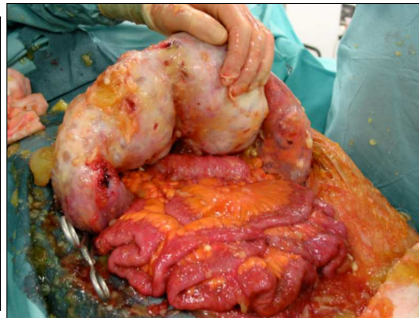


Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Lo **Pseudomixoma peritonei** ("jelly belly") è un'ascite mucoide/gelatinosa frequentemente associata a neoplasie mucinose dell'ovaio.

Nel 60% una neoplasia mucinosa è presente anche in sede *appendicolare*, tanto che si è ipotizzato che *alcuni carcinomi ovarici* siano *metastasi di carcinomi appendicolari* (infatti in alcuni casi entrambe le neoplasie hanno un profilo mutazionale di *KRAS* simile).



<http://www.jbuen.com/pdfs/Fallis-Management.pdf>



Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Adenocarcinoma endometriode

Patogenesi molecolare

Si ritiene che derivino dalla *trasformazione maligna* di *focolai di endometriosi*.

Nelle forme sporadiche le anomalie genetiche più frequenti sono la *mutazione somatica della β-catenina* (CTNNB1), di *PTEN* (Phosphatase and tensin homolog) e l'*instabilità microsatellitare*.

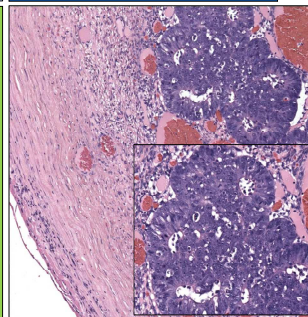
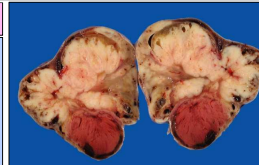
Morfologicamente simile al carcinoma endometriale e come il carcinoma endometriode dell'endometrio può comprendere aree di *differenziazione squamosa*.

Rappresenta il 10% dei carcinomi ovarici, prevale in epoca *post-menopausale* e, nella maggior parte dei casi, è una neoplasia *maligna*. Nel 50% è *bilaterale* e spesso limitato alla pelvi al momento della diagnosi. *Dimensioni molto variabili* (da 2 a > 30 cm).

Buona parte di essi è *solida* e il grading si fonda sugli stessi principi utilizzati per il carcinoma endometriode dell'endometrio.

Nel 15-20% la neoplasia ovarica *coesiste con un carcinoma endometriale*; le due neoplasie possono essere indipendenti o l'una la metastasi dell'altra.

La distinzione è importante, poiché nei *tumori sincroni* la *prognosi a 5 anni è dell'85%*, e può essere ottenuta tramite il *profiling molecolare*.



<http://www.pathologyoutlines.com/>



Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

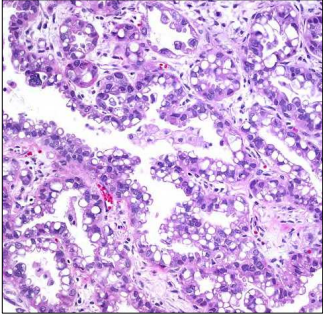
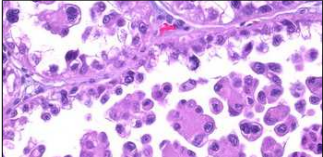


Adenocarcinoma a cellule chiare

Rappresenta il 5-10% dei carcinomi in menopausa ed è correlato all'adenocarcinoma endometrioidale ed è spesso associato ad endometriosi. Hanno una *prognosi intermedia*, tra l'Adenocarcinoma sieroso di alto grado e gli altri tumori precedentemente trattati. Esiste anche rarissime forme *benigne (Cistoadenoma a cellule chiare o Adenofibroma)* e *borderline (>1%)*.

Le dimensioni sono molto variabili (da 2 fino a 30 cm) e sono nel 40% bilaterali. Sono solidi o cistici e comprendono aree necrotico-emorragiche.

Istologicamente ricorda il Carcinoma a cellule chiare del rene: si caratterizza per **trabecole solide o strutture tubulari costituite da epitelio a citoplasma chiaro**. Gli epitelii neoplastici hanno nuclei rotondi, eccentrici, che protrudono verso il lume dei tubuli ("cellule a chiodo" o "hob nail cells").

http://www.webpathology.com/slides-13/slides/Ovary_ClearCellAdenoCA20.jpg

Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

Principali sottotipi di carcinoma ovarico

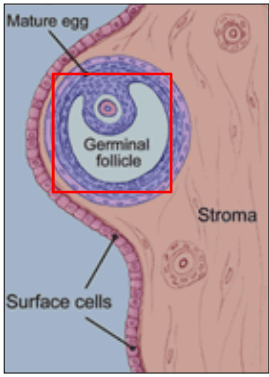
	Sieroso di basso grado	Sieroso di alto grado	Cellule chiare	Endometrioidale	Mucinoso
Stadio alla diagnosi	Precoce o avanzato	Avanzato	Precoce	Precoce	Precoce
Tessuto di origine/ Precursori	Tumore sieroso borderline	Tuba uterina o metaplasia tubarica in cisti di inclusione dell'epitelio di superficie	Endometriosi, adenofibroma	Endometriosi, adenofibroma	Sequenza adenoma-borderline-carcinoma; teratoma
Rischio genetico	?	BRCA 1/2	?	HNPCC	?
Anomalie molecolari	BRAF o KRAS	p53 e pRB pathways	HNF-1β	PTEN, β-catenina, KRAS e MI	KRAS
Proliferazione	Bassa	Alta	Bassa	Bassa	Intermedia
Risposta alla chemioterapia	26-28 %	80 %	15%	?	15%
Prognosi	Favorevole	Scarsa	Intermedia	Favorevole	Favorevole

Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

Alcuni cenni sulla clinica dei carcinomi ovarici..

- La maggior parte dei tumori ovarici *non secernono ormoni*; si rileva un incremento sierico di **CA-125** nel 50% dei carcinomi limitati all'ovaio e nel 90% di quelli diffusi.
- La sintomatologia è data dall'**effetto massa** (distensione addominale, dolore, senso di peso pelvico, compressione degli organi adiacenti) e al momento della diagnosi molto spesso sono **diffusi** alla pelvi, agli organi endo-addominali e alla vescica.
- Caratteristici sono gli **impianti peritoneali** a livello delle docce paracoliche, del diaframma e dell'omento: la **terapia** e la **stadiazione** sono **chirurgiche** ed è necessaria un'accurata ispezione di superficie peritoneale, omento, fegato, recessi sottodiaframmatici e spazi addominali.
- Le prime stazioni linfonodali coinvolte sono quelle **para-aortiche** (presso l'origine delle arterie renali), più raramente ai linfonodi **iliaci esterni ed inguinali**.

- La **sopravvivenza** a 5 anni è in genere **bassa** (cumulativa: 35%) e nel 50% dei casi ha diffusione addominale al momento della diagnosi (**stadio III**).
- I **fattori che influenzano la prognosi** sono:
 - o Stadio chirurgico
 - o Istotipo
 - o **Dimensioni della neoplasia residua** → **Radicalità chirurgica**
- La terapia è **chirurgica**, la **chemioterapia adiuvante** ha lo scopo di eliminare la malattia residua e, dopo opportuno intervallo di tempo, una **nuova esplorazione del cavo peritoneale ("second look")** può essere necessaria per valutarne l'efficacia.
- Nel **30%** delle pazienti anziane, pur in assenza di malattia residua, la malattia **ricade**; **fattori di rischio per la ricorrenza** sono:
 - o Stadio avanzato alla diagnosi
 - o Alto grado istologico
 - o Neoplasia residua di $\varnothing > 2$ cm



Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

NEOPLASIE delle CELLULE GERMINALI

BENIGNI:

- Cisti dermoide (Teratoma)

MALIGNI:

- Teratoma maligno
- Disgerminoma
- Tumore del sacco vitellino
- Coriocarcinoma
- Carcinoma embrionale

<http://nursing.advanceweb.com/>

Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

NEOPLASIE delle CELLULE GERMINALI

Costituiscono il **25%** dei tumori ovarici, ma è necessario fare una **distinzione in base alla fascia d'età**:

- in età pediatrica/adolescenziale
- in post-menopausa

Nello specifico in età pediatrica sono prevalentemente **solidi ed immaturi** (tumore del sacco vitellino, **teratoma immaturo**), nelle giovani donne sono più differenziati (**teratoma cistico maturo**) e nelle donne > 40 anni i tumori a cellule germinali maligni derivano dalla **trasformazione carcinomatosa** di una delle componenti di un **teratoma cistico maturo**.

I tumori germinali maligni hanno un comportamento biologico molto aggressivo, ma grazie alla chemioterapia, la sopravvivenza supera anche l'80%.



Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

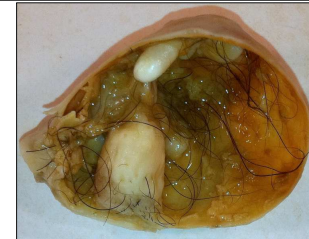


Teratoma

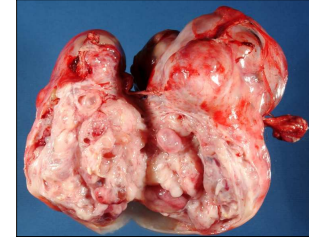
È una **neoplasia germinale** che forma **strutture somatiche**; la maggior parte contiene tessuti che originano da almeno due, ma spesso tre, foglietti embrionali.

Possiamo distinguerli in:

- **Teratoma maturo**
- **Teratoma immaturo**



<https://commons.wikimedia.org/>



<http://www.humapath.com/>



Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Teratoma maturo – Teratoma cistico maturo – Cisti dermoide

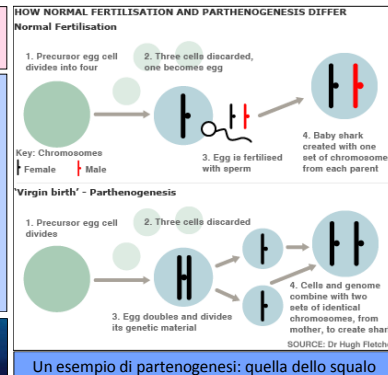
Questa neoplasia benigna, con picco d'incidenza in III decade, rappresenta ¼ di tutti i tumori ovarici.

Si sviluppa per **partenogenesi**: una cellula germinale aploide (post-meiosi) si autoduplica generando una cellula diploide geneticamente femminile (46, XX – Partenogenesi telitoca).

È la modalità di riproduzione sessuale non anfigonica più frequente in natura e può essere considerata come una riproduzione sessuale "asessuata" perché, pur implicando la formazione di gameti, non richiede fecondazione.



<http://www.pixar.com/>



Un esempio di partenogenesi: quella dello squalo



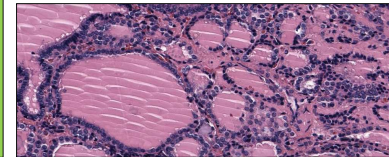
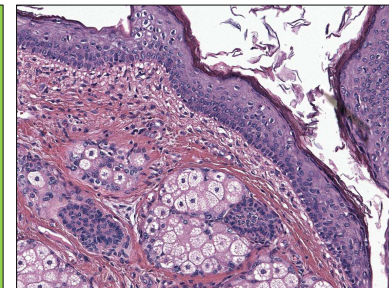
<http://www.ansci.wisc.edu/>
Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Sono neoplasie **cistiche** che, nella maggioranza dei casi, **comprendono epidermide e annessi cutanei** (ghiandole sebacee, follicoli piliferi, etc.). Meno frequentemente includono **muscolo liscio, ghiandole sudoripare, cartilagine, osso, denti, epitelio respiratorio, intestino, tiroide e tessuto nervoso**.

Lo **struma ovarii** è un **teratoma cistico maturo con ampia componente tiroidea** (talvolta responsabile di ipertiroidismo ed eccezionalmente trasformazione maligna).

La **trasformazione maligna** dei teratomi maturi è **rarissima** (1%) e prevale in **età anziana**: in modo particolare ricordiamo che il **carcinoma squamoso** costituisce il 75% dei carcinomi che insorgono in cisti dermoidi.



Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Teratoma immaturo

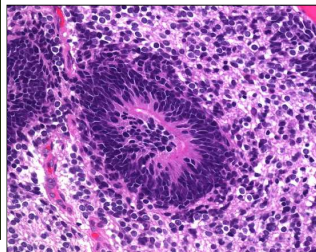
Anche il teratoma immaturo comprende *tessuti che derivano dai tre foglietti embrionali e tessuti embrionali*.
Prevalgono in età < 20 anni e divengono progressivamente meno frequenti con l'avanzare dell'età.

Prevalentemente *solidi/lobulati*, possono comprendere *isolate/piccole cisti*.
Tutti i tessuti descritti per le forme mature possono essere presenti anche nei teratomi immaturi (incluso il *tessuto nervoso "primitivo"*: glia embrionale e rosette neuro-epiteliali). La presenza di neuro-epitelio è un indice prognostico sfavorevole.

Nella maggioranza dei casi, le *metastasi* sono costituite dalla *componente neoplastica embrionale e non-epiteliale*.

La sopravvivenza correla con il grading del tumore, basato sulla percentuale della componente neoplastica immatura:

- o **Teratomi immaturi ben differenziati**: prognosi favorevole
- o **Teratomi immaturi indifferenziati/di alto grado**: spesso letali.



<http://www.webpathology.com/>
Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

Disgerminoma

È costituito da *cellule germinali primordiali* (simili agli oogoni delle ovaie fetali) ed è il *corrispettivo ovarico del seminoma testicolare*.

Rappresenta < 2% dei carcinomi ovarici, ma arriva al **10% nelle donne < 20 anni**; colpisce soprattutto la fascia d'età 10 – 30 anni.

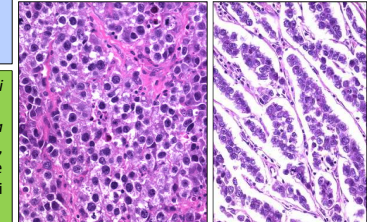
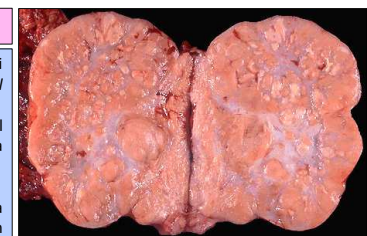
Nel 15% è *bilaterale*.

Il trattamento elettivo è *chirurgico*, ma grazie alla *chemio- e radio-terapia* la prognosi è *buona* anche in stadi avanzati:

- o Prognosi stadio I : 100%
- o Prognosi stadi avanzati : 80%

I disgerminomi hanno *grandi dimensioni*, sono *compatti* e hanno aspetto *plurinodulari*.

Sono costituiti da *nidi di cellule uniformi a citoplasma chiaro (ricco in glicogeno) con nuclei centrali, irregolarmente appiattiti*. Gli aggregati di cellule neoplastiche sono *separati da setti fibrosi* contenenti *linfociti*.



<http://www.webpathology.com/>
Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

Tumore del seno endodermico – Tumore del sacco vitellino – Yolk sac tumor

Seconda neoplasia germinale per frequenza, ha *alta malignità* ed insorge *prima dei 30 anni*, morfologicamente *simile al mesenchima primitivo del seno endodermico*.

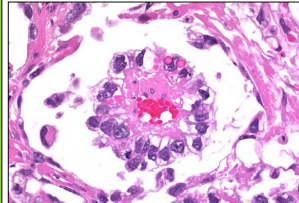
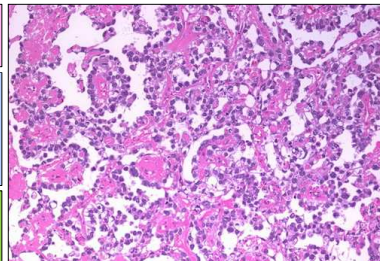
Lo stadio I ha sopravvivenza a 5 anni dell'80% .

Di *grandi dimensioni*, con *estesa necrosi/emorragia*, generalmente *monolaterali*.

L'aspetto morfologico è *eterogeneo*; il pattern più frequente è quello *alveolare*, con *spazi vuoti rivestiti da cellule primitive*.

Raramente sono presenti i patognomici **corpi di Schiller-Duval** (corpi glomeruloidi simil-papillari, ricordano le strutture placentari dei roditori).

È molto importante *distinguerlo dal carcinoma embrionale*, anche tramite lo studio dell'espressione/produzione di *α-fetoproteina*, dosata sia a scopo diagnostico, che di monitoraggio post-terapeutico.



<http://www.webpathology.com/>
Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

Coriocarcinoma

Tumore raro ed *altamente aggressivo* che ricorda le *cellule di rivestimento dei villi coriali*, il cito- ed il sincizio-trofoblasto.

Sintomi/segni in adolescenza sono *pubertà precoce*, *irregolarità mestruali*, o *rapido aumento del volume mammario*.

- Quelli che insorgono in età pre-pubere e quelli associati ad altra neoplasia a cellule germinali hanno maggiori probabilità di avere un'origine germinale.

- In donne in età fertile, il coriocarcinoma ovarico può costituire la metastasi di un *tumore gestazionale uterino (mola invasiva, coriocarcinoma gestazionale, tumore trofoblastico del sito placentare e tumore trofoblastico epitelioidale)*.



<https://classconnection.s3.amazonaws.com>

<https://classconnection.s3.amazonaws.com>

<https://classconnection.s3.amazonaws.com>
Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

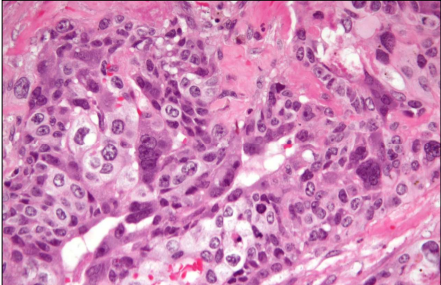
È un tumore *monolaterale*, *solido* ed *emorragico*.
Microscopicamente è costituito da **cito- e sincizio-trofoblasto maligni**.

Le cellule del **sincizio-trofoblasto** secernono **hCG**, responsabile della formazione di **multiple cisti tecali-luteiniche**, dosato a fini diagnostici e di monitoraggio post-chirurgico.

Il **Coriocarcinoma Gravidico** è una neoplasia maligna delle cellule trofoblastiche derivate da precedenti gravidanze (normali o anormali).
Può essere preceduto da:

- Mola idatiforme (50%)
- Aborti spontanei (25%)
- Gravidanze normali (22%)
- Gravidanze ectopiche (3%)

Sebbene molto aggressivo risponde molto bene alla chemioterapia (~100%), a differenza della sua controparte ovarica.



Coriocarcinoma: sono presenti sia i **citotrofoblasti** (mononucleati e con citoplasma chiaro), che i **sinciziotrofoblasti** (multinucleati e con citoplasma scuro)

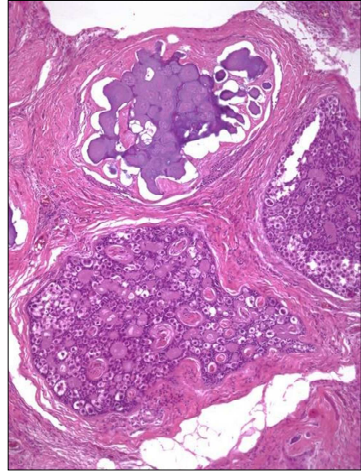
<https://upload.wikimedia.org>
Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

Gonadoblastoma

Rara neoplasia ovarica associata a disgenesia gonadica (donne portatrici di un cromosoma Y). Si riscontra in individui *fenotipicamente femminili* < 30 anni (20% insorge in soggetti *fenotipicamente maschili* con criptorchidismo, ipospadia e gonadi femminili).
La maggior parte delle donne affette presenta *virilizzazione*, *amenorrea primaria* ed *anomalie genitali*.

È costituito da **cellule di origine germinale e dai cordoni sessuali** (simili a cellule di Sertoli o alle cellule immature della granulosa).

Alcuni autori considerano questo tumore come la forma "in situ" del Disgerminoma (a differenza del Disgerminoma, il Gonadoblastoma non metastatizza).



<http://www.webpathology.com/>
Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

NEOPLASIE dello STROMA

BENIGNI:

- Fibroma e Fibromioma
- Emangioma e Linfangioma
- Neurofibroma

MALIGNI:

- Fibro-, Condro-, Leiomio-, Rbdomio-sarcoma, Sarcoma osteogenico
- Linfoma

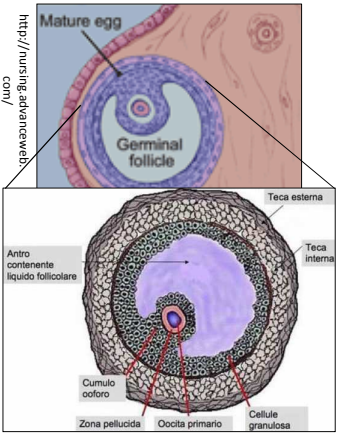
NEOPLASIE dello STROMA GONADICO o dei CORDONI SESSUALI

BENIGNI:

- Tecoma

MALIGNI:

- Tumori a cellule della granulosa
- Tumori a cellule di Sertoli-Leydig



<http://nursing.advanceweb.com/>
<http://www.my-personaltrainer.it/>
Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

NEOPLASIE dello STROMA GONADICO

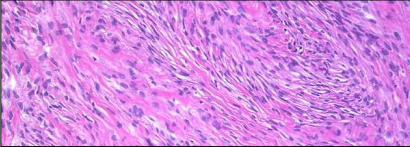
I tumori stromali e dei cordoni sessuali originano dai cordoni sessuali primitivi o dal mesenchima stromale delle gonadi in via di sviluppo. Costituiscono il 10% dei tumori ovarici, comprendono varianti *benigne* e *a bassa potenziale maligna* e possono essere:

o **Femminilizzanti** : cellule della granulosa e della teca

o **Virilizzanti** : cellule di Sertoli-Leydig

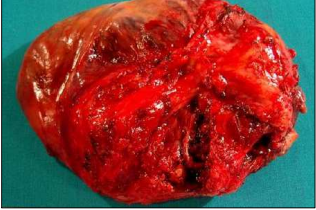
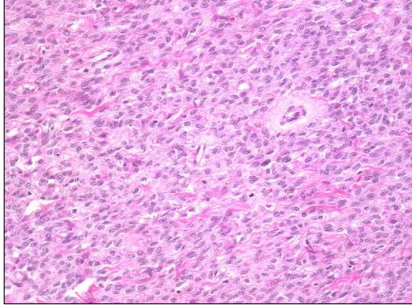



<http://www.artslife.com/>
<http://i.ximg.com/>
Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

Fibroma	
Costituisce il 4% di tutte le neoplasie ovariche e rappresenta il 75% delle neoplasie stromali; origina dallo <i>stroma di sostegno</i>, non da quello gonadico. È una neoplasia <i>benigna</i> che può insorgere in tutte le età, con picco di incidenza in età <i>peri-menopausale</i>. Il 50% dei tumori di grandi dimensioni si associa ad <i>ascite</i>, più raramente con <i>versamenti pleurici</i> (<i>Sindrome di Meigs</i>).	
Neoplasie <i>solide</i>, <i>biancastre</i>. Cellule simili a quelle della <i>corticale ovarica</i>. Nella <i>variante cellulare</i> le cellule sono più <i>impacchettate</i>, il <i>collagene</i> è <i>scarso</i> e le <i>mitosi</i> più <i>numerose</i>.	
	

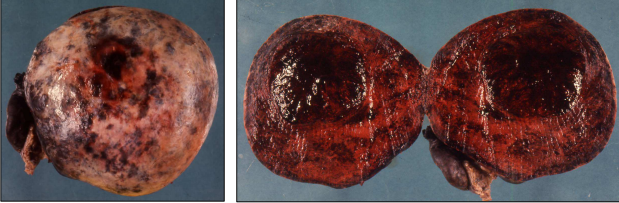
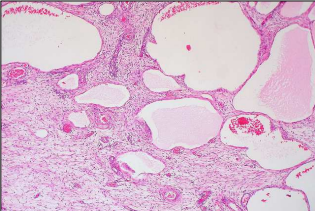
<http://www.webpathology.com/>

Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

Fibromasarcoma	
Raro tumore fibroblastico maligno che colpisce soprattutto donne anziane.	
È caratterizzato da una <i>conta mitotica</i> ≥ 4 per 10 HPF e <i>significativa atipia nucleare</i>.	
	

<http://www.webpathology.com/>

Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

Emangioma	
	
Questi rari tumori possono nascere anche da <i>cellule germinali</i> come parte di un <i>Teratoma</i>; le forme primarie sono molto rare.	
Ne esistono di due tipologie: • Cavernoso: canali vascolari dilatati, rivestiti di endotelio • Capillare	

<https://larn5.statichdr.com>

Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

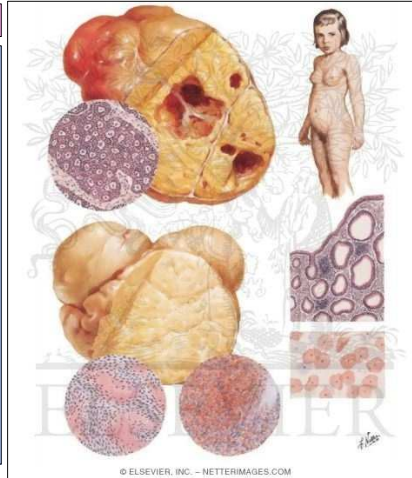
Tecoma	
Tumori <i>benigni ormono-secerenti</i>, tipici del <i>post-menopausa</i>. Sono simili ai <i>fibromi</i>, <u>ma</u> contengono <i>cellule secerenti estrogeni o androgeni</i>. La <i>secrezione estrogenica</i> può dare <i>irregolarità mestruali</i>, <i>aumento del volume mammario</i>, <i>iperplasia e carcinoma dell'endometrio</i>.	
Sono neoplasie <i>solide</i>, con diametro medio di 5-10 cm, con <i>superficie di taglio gialla</i>. Le <i>cellule della teca</i> sono ricche in <i>lipidi</i>, <i>allungate e rotondeggianti</i>, con <i>citoplasma vacuolizzato</i>. Bande di collagene ialino separano i nidi cellulari.	
 Durante il processo di fissazione i lipidi vengono estratti; esistono delle <i>colorazioni specifiche</i> per i lipidi (Oil Red O / Sudan black) (DD con fibroma) <u>da effettuare sulla sezione a fresco o congelata</u>.	

<http://www.webpathology.com/>

Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

Tumore a cellule della granulosa

Sono il **prototipo dei tumori ormono-secerenti dell'ovaio** e secernono **estrogeni (75%)**. La potenzialità di diffusione locale e la rara evenienza di metastasi ne giustificano l'inclusione tra le forme **maligne**. Prediligono il post-menopausa (**forma adulta**) e sono rari prima della pubertà. La variante a insorgenza **precoca** (età pediatrica/giovanile) si caratterizza per **pubertà precoce** ed **iper-estrogenismo**. La neoplasia secerne **inibina**, proteina che reprime la produzione ipofisaria di FSH. Un segno di esordio può essere l'**iperplasia endometriale** che, se la neoplasia ovarica non venisse trattata, può diventare sede di **lesioni precancerose** e **carcinomatose**, così come a livello mammario l'**iperplasia ghiandolare** e la **mastopatia fibrocistica**. Il 90% viene diagnosticato allo stadio I (confinato all'ovaio). La **sopravvivenza a 10 anni supera il 90%**, ma si riduce nei tumori estesi a pelvi e/o addome. Può recidivare anche a distanza di 5-10 anni dalla completa rimozione chirurgica e tale recidiva è spesso fatale.



<https://www.netterimages.com>

Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

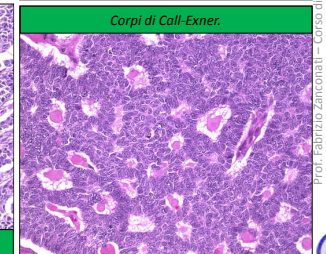
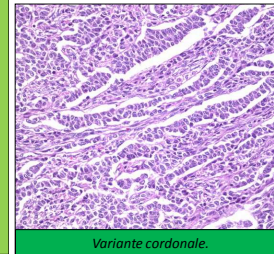
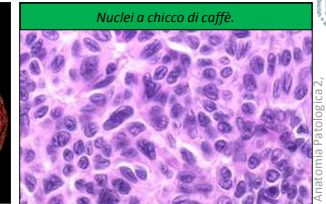
Le **forma adulta** è caratterizzata da grandi dimensioni, struttura solida o cistica e colorito giallastro (cellule della granulosa luteinizzate), con aree emorragiche.

Di **aspetto istologico variabile**, distinguamo diversi pattern:
 o Diffuso (sarcomatoide)
 o Insulare
 o Trabecolare-cordonale

I **corpi di Call-Exner** costituiscono un reperto istologico patognomonico: sono cellule neoplastiche con organizzazione di tipo follicolare.

Le cellule neoplastiche sono fusate, con nucleo allungato ed inciso ("nucleo a chicco di caffè").

Le cellule neoplastiche esprimono **calretinina**, proteina di origine neurale, la cui espressione suggerisce l'ipotesi di una possibile **differenziazione o derivazione neurale**.



Variante cordonale.

<http://www.webpathology.com/>

Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

Tumore a cellule di Sertoli-Leydig – Arrenoblastoma - Androblastoma

Sono rare neoplasie non epiteliali a basso potenziale di malignità e ricordano il testicolo embrionale. Prevalgono in età fertile. Le cellule neoplastiche secernono **androgeni deboli** (deidroepiandrosterone) e i segni di virilizzazione compaiono solo in associazione a neoplasie di grandi dimensioni.

L'**esordio clinico è caratteristico**:
 o **prima** compaiono i segni dell'**ipo-estrogenismo/defemminizzazione**: atrofia mammaria, amenorrea, perdita del grasso a distribuzione ginoide.
 o **poi** compaiono quelli di **virilizzazione**: irsutismo, ipertrofia clitoridea e voce profonda.
 Con la rimozione del tumore prima scompaiono i segni dell'ipo-estrogenismo e successivamente quelli di virilizzazione.
 Il trattamento chirurgico è risolutivo nelle forme ben differenziate, mentre quelle scarsamente differenziate possono metastatizzare.



<http://www.buzzfeed.com/>

<https://pbs.twimg.com/>

Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

Sono tipicamente **unilaterali**, hanno dimensioni di 5-15 cm, sono **solidi** e di colorito **giallo-bruno**.

Hanno un **grado di differenziazione variabile**. Può comprendere **elementi eterologhi** quali ghiandole mucinose o cartilagine.

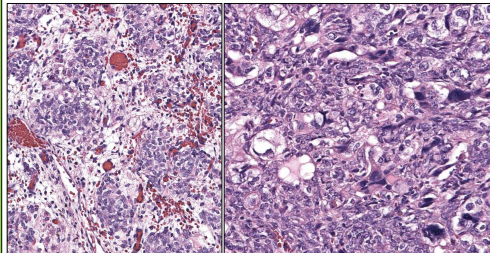
Le **cellule di Leydig** hanno ampio citoplasma eosinofilo, nucleo centrale/ovale, con **nucleolo prominente**.

Le cellule sono immerse in uno **stroma sarcomatoide**, che talora forma strutture tubulari/solide costituite da cellule di Sertoli embrionali.

Criteri per distinguere le forme maligne dalle benigne:

- Dimensioni > 5 cm
- > 5 mitosi per 10 HPF
- Necrosi
- Pleomorfismo nucleare da moderato a severo
- Invasione vascolare

Generalmente tutte queste caratteristiche sono presenti contemporaneamente nei tumori maligni. Circa il 10% delle neoplasie sono maligne.



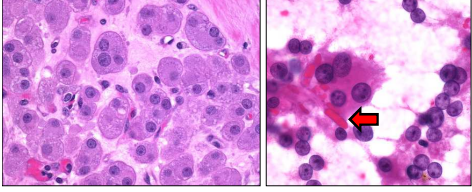
Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

Tumore a cellule steroidee – Tumore a cellule lipidiche

Sono costituiti da cellule morfologicamente simili a cellule luteinizzate, alle cellule di Leydig e alle cellule della corticale surrenalica. Nella maggioranza dei casi, secernono **androgeni** con segni clinici di **virilizzazione** (75%, anche con tumori di piccole dimensioni).

Il **Tumore a cellule ilari di Leydig** insorge in **post-menopausa** ed è una forma **benigna** di tumore a cellule steroidee testostero-secrimenti.

La maggior parte delle cellule di Leydig neoplastiche contiene i **crystalloidi di Reinke** (strutture bastoncellari intracitoplasmatiche).

<http://www.webpathology.com/>
<https://c2.statclickr.com>
 Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

Esistono poi dei tumori rari quali:

- **Tumori Mesenchimali:** Sarcoma dello stroma endometriale di basso e alto grado
- **Tumori Misti Epiteliali-Mesenchimali:** Adenosarcoma e Carcinosarcoma
- **Miscellanei:** Tumori della rete ovarica, Tumore Wolfiano, Carcinoma a piccole cellule tipo ipercalcemico e tipo polmonare, Tumore di Wilms, Paraganglioma, Neoplasia pseudopapillare solida,
- **Tumori Mesoteliali:** Tumore adenomatoide, Mesotelioma
- **Tumori dei tessuti molli:** Mixoma



<https://www.facebook.com/AnatomiaPatologica-Il-Male>
 Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

TNM – FIGO OVAIO

Primary tumor (T)		
TNM	FIGO	
TX		Primary tumor cannot be assessed
T0		No evidence of primary tumor
T1	I	Tumor limited to the ovaries (one or both)
T1a	IA	Tumor limited to one ovary; capsule intact, no tumor on ovarian surface; no malignant cells in ascites or peritoneal washings
T1b	IB	Tumor limited to both ovaries; capsules intact, no tumor on ovarian surface; no malignant cells in ascites or peritoneal washings
T1c	IC*	Tumor limited to one or both ovaries with any of the following: capsule ruptured, tumor on ovarian surface, malignant cells in ascites or peritoneal washings
T2	II	Tumor involves one or both ovaries with pelvic extension
T2a	IIA	Extension and/or implants on the uterus and/or tube(s); no malignant cells in ascites or peritoneal washings
T2b	IIB	Extension to and/or implants in other pelvic tissues; no malignant cells in ascites or peritoneal washings
T2c	IIC*	Pelvic extension and/or implants (T2a or T2b) with malignant cells in ascites or peritoneal washings
T3	III*	Tumor involves one or both ovaries with microscopically confirmed peritoneal metastasis outside the pelvis
T3a	IIIA*	Microscopic peritoneal metastasis beyond the pelvis (no macroscopic tumor)
T3b	IIIB*	Macroscopic peritoneal metastasis beyond the pelvis >2 cm or less in greatest dimension
T3c	IIIC*	Macroscopic peritoneal metastasis beyond the pelvis >2 cm in greatest dimension and/or regional lymph node metastasis

<http://emedicine.medscape.com/>
 Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

Regional lymph nodes (N)		
TNM	FIGO	
NX		Regional lymph nodes cannot be assessed
N0		No regional lymph node metastasis
N1	IIIC	Regional lymph node metastasis

Distant metastasis (M)		
TNM	FIGO	
M0		No distant metastasis
M1	IV*	Distant metastasis (excludes peritoneal metastasis)

*Changes have been made to FIGO Staging Criteria^[2] that have not yet been resolved with the TNM system. FIGO Stage IIC has been eliminated.

Notes:

- The presence of nonmalignant ascites is not classified; the presence of ascites does not affect staging unless malignant cells are present.
- Liver capsule metastasis is T3/stage III; liver parenchymal metastasis, M1/stage IV. Pleural effusion must have positive cytology for M1/stage IV.

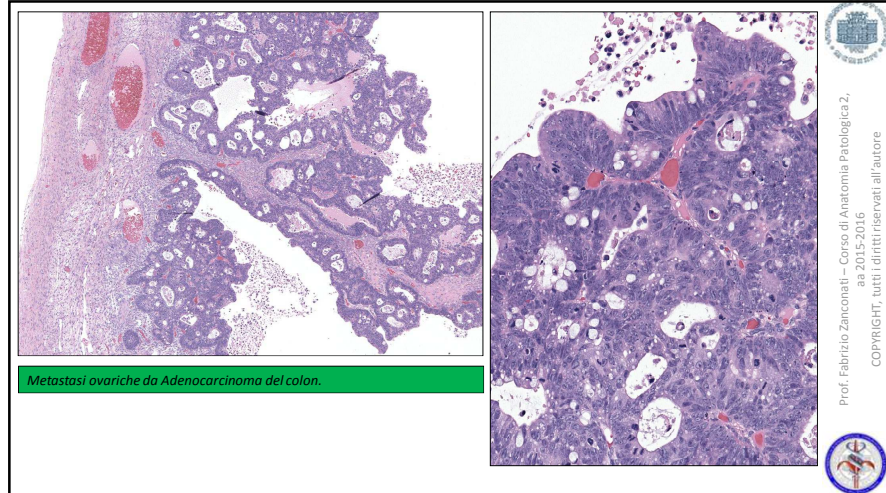
<http://emedicine.medscape.com/>
 Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

METASTASI all'OVAIO

- **Neoplasie metastatiche non ovariche** (da un tumore primitivo non ovarico) costituiscono il 5% dei tumori dell'ovaio.
 - La maggior parte delle metastasi ovariche derivano da tumori **di origine mülleriana** cioè da:
 - Ovaio controlaterale
 - Tube
 - Utero
- Metastasi ovariche di origine non mülleriana:
- stomaco (62%)
 - intestino crasso (13%)
 - mammella (6-8%)
 - vie biliari e cistifellea (2%)
 - pancreas
 - surrene – rene
 - polmone
 - fegato
 - carcinoidi (di solito intestinali)



Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



L'**Immunostochimica (IHC)** è un fondamentale ausilio nel differenziare i tumori primitivi (soprattutto se endometrioidi o mucinosi) dalle metastasi:

Sito d'origine	CK 7	CK 20	Dpc4/SMAD 4	p16	PAX8, ER, PR
Ovaio	+	+/-	+	-/	Endometrioidi: + [†] Mucinosi: ~50% + [†]
	(CK7>CK20) *	(~75% +) *		+ focale	
Colon-retto	-	+	+	-/	-
	(~90% -)	(CK20>CK7)	(~90% +)	+ focale	
Appendice	-	+	+	-/	-
	(~70-90% -)	(CK20>CK7)		+ focale	
Pancreato-biliare	+	+/-	-	-/	-
	(CK7>CK20)	(~80% +)	(~50% -) ‡	+ focale	
Gastrico	+/-	+/-	+	-/+	-
Endocervicale	+	-/+	+	+ diffusamente P	PAX8 + ER/PR -
	(CK7>CK20)				

* : un raro sottotipo di tumori mucinosi ovarici di origine teratomatosa è CK7-/CK20 +

† : i tumori mucinosi ovarici sono di solito ER/PR -, mentre quelli endometrioidi sono spesso ER/PR +

‡ : la perdita di Dpc4 è piuttosto specifica dell'origine pancreatico-biliare, ma la sua mantenuta espressione non deve escludere questa origine

P : i tumori HPV-correlati sono + per l'ibridazione in situ, mentre quelli non-HPV correlati non hanno una diffusa + per p16



Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

